

Quaderniacp

www.quaderniacp.it

Bimestrale di informazione politico-culturale e di ausili didattici della Associazione Culturale Pediatri

www.acp.it



Rivista indicizzata in Google Scholar e in SciVerse Scopus

ISSN 2039-1374

Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici

Formazione a distanza, pag. 194

Contaminanti endocrini e salute dei bambini

Aggiornamento avanzato, pag. 201

La genetica dell'autismo

La genetica per i non genetisti, pag. 215

Editorial

193 Why we are interested in innovation

Alberto Eugenio Tozzi

Distance learning

194 Severe asthma: when biological drugs are necessary

Laura Tenero, Giorgio Piacentini

Info parents

200 For children with a "short breath"

Stefania Manetti, Costantino Panza, Antonella Brunelli

A close up on progress

201 Endocrine contaminants and children's health

Francesco Chiarelli, Eleonora Rotondo

Mental health

205 Internet addiction

Intervista di Angelo Spataro a Daniele Armetta

Learning from a case

206 A strange hypertransaminasemia

Maria Luisa Tortorella, Eva Carlin, Federica de Seta

Appraisals

208 Psychosocial interventions for children in low- and middle-income countries: mapping scientific evidence

Marianna Purgato, Davide Papola, Chiara Gastaldon, Corrado Barbui

212 Reducing pain during vaccination: is it possible?

Federica de Seta, Luciano de Seta

Genetics for non-geneticists

215 The genetics of autism

Daniele De Brasi

Practical endocrinology for the paediatrician

222 Two twins with a short stature and ugly legs

Brunetto Boscherini

A window on the world

224 Drones as a threat, drones as a resource

Enrico Valletta

Off side

226 Parenting seen and supported by family pediatrician

Danielle Rollier

The child and the legislation

230 The legitimacy of mandatory vaccination

Augusta Tognoni

Vaccinacipi

232 HBV: perinatal prevention

Franco Giovanetti

233 Books

236 Movies

237 Info

239 Letters

Meeting synopsis

240 The Guide for Monitoring of Child Development: first national training course

Anduena Alushaj

Direttore

Michele Gangemi

Direttore responsabile

Franco Dessì

Direttore editoriale

Giancarlo Biasini

Presidente ACP

Federica Zanetto

Comitato editoriale

Antonella Brunelli

Sergio Conti Nibali

Daniele De Brasi

Luciano de Seta

Martina Fornaro

Stefania Manetti

Costantino Panza

Laura Reali

Paolo Siani

Maria Francesca Siracusano

Maria Luisa Tortorella

Enrico Valletta

Federica Zanetto

Comitato editoriale

pagine elettroniche

Costantino Panza (coordinatore)

Laura Brusadin

Claudia Mandato

Maddalena Marchesi

Laura Reali

Patrizia Rogari

Giacomo Toffol

Collaboratori

Fabio Capello

Rosario Cavallo

Francesco Ciotti

Giuseppe Cirillo

Antonio Clavenna

Franco Giovanetti

Italo Spada

Angelo Spataro

Augusta Tognoni

Progetto grafico ed editing

Studio Oltrepagina, Verona

Programmazione web

Gianni Piras

Indirizzi

AMMINISTRAZIONE:

tel./fax 0783 57024

DIREZIONE:

direttore@quaderniacp.it

UFFICIO SOCI:

ufficioci@acp.it

STAMPA: Cierre Grafica

www.cierrenet.it

Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita online della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo:

www.quaderniacp.it

Redazione

redazione@quaderniacp.it

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I testi vanno inviati alla redazione via e-mail (redazione@quaderniacp.it) con la dichiarazione che il lavoro non è stato inviato contemporaneamente ad altra rivista. Per il testo, utilizzare carta non intestata e carattere Times New Roman corpo 12 senza corsivo; il grassetto solo per i titoli. Le pagine vanno numerate. Il titolo (italiano e inglese) deve essere coerente rispetto al contenuto del testo, informativo e sintetico. Può essere modificato dalla redazione. Vanno indicati l'Istituto/Ente di appartenenza e un indirizzo e-mail per la corrispondenza. Gli articoli vanno corredati da un riassunto in italiano e in inglese, ciascuno di non più di 1000 caratteri, spazi inclusi. La traduzione di titolo e riassunto può essere fatta, se richiesta, dalla redazione. Non devono essere indicate parole chiave.

- Negli articoli di ricerca, testo e riassunto vanno strutturati in Obiettivi, Metodi, Risultati, Conclusioni.
- I casi clinici per la rubrica "Il caso che insegna" vanno strutturati in: La storia, Il percorso diagnostico, La diagnosi, Il decorso, Commento, Cosa abbiamo imparato.
- Tabelle e figure vanno poste in pagine separate, una per pagina. Vanno numerate, titolate e richiamate nel testo in parentesi tonde, secondo l'ordine di citazione.
- Scenari secondo Sakett, casi clinici ed esperienze non devono superare i 12.000 caratteri, spazi inclusi, riassunti compresi, tabelle e figure escluse. Gli altri contributi non devono superare i 18.000 caratteri, spazi inclusi, compresi abstract e bibliografia. Casi particolari vanno discussi con la redazione. Le lettere non devono superare i 2500 caratteri, spazi inclusi; se di lunghezza superiore, possono essere ridotte dalla redazione.
- Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 12, vanno indicate nel testo fra parentesi quadre e numerate seguendo l'ordine di citazione. Negli articoli della FAD la bibliografia va elencata in ordine alfabetico, senza numerazione. Esempio: Corchia C, Scarpelli G. La mortalità infantile nel 1997. Quaderni acp 2000;5:10-4. Nel caso di un numero di autori superiore a tre, dopo il terzo va inserita la dicitura et al. Per i libri vanno citati gli autori secondo l'indicazione di cui sopra, il titolo, l'editore, l'anno di edizione.
- Gli articoli vengono sottoposti in maniera anonima alla valutazione di due o più revisori. La redazione trasmetterà agli autori il risultato della valutazione. In caso di non accettazione del parere dei revisori, gli autori possono controdedurre.
- È obbligatorio dichiarare l'esistenza di un conflitto d'interesse. La sua eventuale esistenza non comporta necessariamente il rifiuto alla pubblicazione dell'articolo.

IN COPERTINA

Sguardi, Rossana Cavallo, funzionario Asl na1centro, Napoli

Publicazione iscritta nel registro nazionale della stampa n. 8949

© Associazione Culturale Pediatri ACP Edizioni No Profit



Perché ci interessa l'innovazione



Alberto Eugenio Tozzi

Unità Innovazione e Percorsi Clinici, Ospedale Bambino Gesù, Roma

L'obiettivo dell'innovazione è creare nuovo valore, un meccanismo che in sintesi deve produrre un vantaggio misurabile per il paziente. Inoltre, perché l'innovazione abbia un impatto sulla popolazione, i prodotti che ne derivano devono essere disponibili al più largo pubblico possibile, quindi devono essere sul mercato. Il pediatra persegue continuamente lo scopo di migliorare la salute del bambino ma, mentre abbiamo imparato ad avere confidenza con gli strumenti della ricerca scientifica e dell'epidemiologia per selezionare gli interventi che sono già a disposizione, abbiamo meno dimestichezza con l'implementazione delle nuove scoperte e ancora meno con l'uso delle invenzioni. Nell'innovazione viene privilegiata la creatività e l'ideazione, a caccia di soluzioni che siano possibilmente molto efficaci e poco costose, con un approccio sistematico. Questo ci costringe a fare un esercizio familiare: ragionare sulle esigenze del paziente e assegnare loro una priorità. In particolare, quando l'innovazione riguarda un processo o lo sviluppo di un prodotto di uso comune, è indispensabile considerare i valori umani di chi sarà coinvolto nell'uso. Strategie come il Design thinking [1] hanno proprio lo scopo di far emergere *insight* che con le indagini che usano questionari strutturati non possono essere riconosciute, semplicemente perché le domande non sono formulate dagli utenti finali. L'applicazione di metodi come il Design thinking ha inoltre un valore che spesso trascuriamo: quello di perseguire l'interdisciplinarietà e l'accoglienza di contributi da parte di qualunque profilo. Tra quelli più importanti, dobbiamo considerare il potenziale contributo dei pazienti e dei giovani sani che, nelle giuste condizioni, sono partner formidabili, come nel caso di Christopher Lamont. Chris ha quattordici anni e la madre lavora in una terapia intensiva pediatrica canadese. Nessuno stupore che a casa si discuta spesso di problemi clinici. Chris si appassiona al problema della reidratazione parenterale in assenza di risorse logistiche, frequente nei Paesi in via di sviluppo. In sei mesi inventa e costruisce un dispositivo basato su una leva, che può essere comodamente appeso a un gancio, che costa meno di venti dollari, che funziona senza energia elettrica e in modo riproducibile [2]. Il mondo delle invenzioni è costellato di appassionati che creano prodotti talvolta senza una effettiva utilità o applicazione. Le startup rappresentano un'evoluzione di questo atteggiamento e tentano di usare la creatività come valore industriale, con frequenti insuccessi. Tutta questa energia può essere catalizzata se messa in relazione diretta con le esigenze cliniche. La storia di Voicett nasce proprio dall'incontro di un'esigenza clinica con una tecnologia. Voicett è una startup che lavora sull'analisi della voce umana e, durante una conferenza internazionale sull'innovazione, i loro componenti incontrano un gruppo di neuropsichiatri. Questi ultimi esprimono la necessità di trovare una soluzione per migliorare la comprensione della parola del paziente con disartria. Ne viene fuori un'applicazione che traduce il linguaggio disarticolato di questi pazienti in una pronuncia comprensibile a tutti, una soluzione del tutto inedita [3]. La gamma dei problemi sanitari che meriterebbero una soluzione è molto estesa. Nella pediatria e in particolare nelle cure primarie c'è

ampio spazio per soluzioni che possono migliorare la qualità delle cure e l'accesso a esse. Le tecnologie basate su computer, telefonia, intelligenza artificiale, offrono prospettive mirabolanti, ma per troppo tempo il mondo delle scienze tecnologiche e quello delle scienze biomediche non hanno comunicato tra loro. Esistono importanti questioni etiche alla base della ricerca del nuovo e talvolta trascuriamo la potenziale discriminazione o l'aumento delle disuguaglianze causato dalle tecnologie. Una delle discussioni più vivaci riguarda la valutazione di efficacia e sicurezza delle invenzioni, senza la quale è difficile ammettere il potenziale impatto dell'innovazione. Il tentativo di deviare alcune metodologie standard come gli studi clinici randomizzati controllati verso studi che privilegiano la quantità dei dati, la cosiddetta *real world evidence*, suggerisce che dovremo imparare come non farci travolgere da moli oceaniche di dati che non sappiamo ancora bene come governare. Il principio della qualità e della rappresentatività dei dati che utilizziamo per le valutazioni di efficacia e sicurezza non può certo essere sacrificato. Tutte queste osservazioni pongono un problema formativo. Il medico e il pediatra non possono più limitare la propria conoscenza alle scienze biomediche intese in modo tradizionale, ma devono integrare nel proprio background nuovi elementi che li rendano protagonisti dei processi di innovazione. Alcune delle competenze utili per la valutazione delle innovazioni, la valutazione dei rischi e la possibile sostenibilità non fanno infatti parte del bagaglio culturale del medico. Ciò è indispensabile perché è dalla clinica e dal paziente che devono venire le domande che meritano di essere soddisfatte. Mentre ci accaloriamo in questa discussione, alla finestra ci sono alcune multinazionali, soprattutto nel campo della tecnologia, che potrebbero rapidamente entrare in campo forti delle loro infrastrutture tecnologiche e creare confusione e imbarazzo [4]. Dobbiamo ribadire che l'innovazione è una disciplina per medici e pediatri, che essa deve essere profondamente radicata nei valori umani e soprattutto che dobbiamo imparare a governarla. Dobbiamo lavorare alla costruzione di un ecosistema nel quale possano convivere professionalità diverse e nel quale il paziente sia un protagonista. Dobbiamo abbandonare la nostra bolla nella quale troppo spesso ci interroghiamo e ci rispondiamo da soli e applicare sistematicamente la curiosità, la modestia e il nostro spirito critico. Il nuovo valore generato da un ecosistema con queste caratteristiche, governato dalle esigenze cliniche e fondato su robusti principi etici, potrà essere così facilmente integrato nel quadro complesso delle cure del bambino.

✉ alberto.tozzi@gmail.com

1. Brown T. Design Thinking. Harv Bus Rev. 2008 Jun;86(6):84-92, 141.
2. <https://www.hwcdsb.ca/293734>—Student-joins-Team-Canada-at-international-science-expo.
3. <http://www.voicett.com/>.
4. Strongwater S, Kimura J. The Evolution of Primary Care: Embracing Innovation While Protecting the Core Value. NEJM Catal. 2018 November.

Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici



Laura Tenero, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie respiratorie caratterizzata da broncostruzione, generalmente reversibile, iperreattività bronchiale e un progressivo declino della funzionalità respiratoria che può evolvere, in alcuni casi, in ostruzione irreversibile delle vie respiratorie.

La patogenesi di questa malattia è sostenuta da processi infiammatori associati ad alterazioni e rimodellamento delle vie aeree. Clinicamente i sintomi caratteristici sono dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica.

L'asma grave è una condizione clinica molto discussa negli ultimi decenni soprattutto in ambito pneumologico/allergologico.

Al giorno d'oggi l'asma grave non deve più essere considerato una singola malattia, ma piuttosto una sindrome caratterizzata da diversi fenotipi con differenti meccanismi fisiopatologici alla base.

Le linee guida introducono il nuovo concetto di asma grave controllato e di asma grave non controllato dalla terapia farmacologica.

Le linee guida tuttavia non sono dirimenti riguardo a quali accertamenti eseguire per le possibili diagnosi differenziali o se è possibile definire grave un paziente che presenta fattori di rischio difficilmente eliminabili come per esempio obesità, fumo o fattori di rischio ambientali.

Tuttavia, la medicina personalizzata per un paziente con asma grave richiede innanzitutto una valutazione dettagliata in un centro specializzato in asma pediatrico, incluso un lavoro diagnostico completo e un'ottimizzazione della gestione terapeutica e sociale. Una volta completato l'iter diagnostico, può essere definito un'asma grave refrattario al trattamento e avviata una terapia mirata.

Gli unici farmaci biologici attualmente approvati per i bambini dai 6 ai 18 anni sono omalizumab e, più recentemente, mepolizumab.

Epidemiologia

I dati epidemiologici sull'asma grave sono piuttosto scarsi sia a causa della gravità

della patologia sia per la rarità in età pediatrica.

Le caratteristiche della patologia e gli elevati costi di gestione medico-sanitaria lo rendono altresì un problema sanitario emergente. A oggi i dati disponibili sono stati raccolti grazie alla realizzazione di registri nazionali che descrivono la malattia sia nei meccanismi patogenetici di base (endotipi) sia nelle diverse manifestazioni cliniche (fenotipi) al fine di poter indirizzare la scelta terapeutica in modo personalizzato e mirato.

Alcuni studi, seppur non recenti (2002), hanno valutato la prevalenza di asma nelle fasce di età scolare (6-7 anni) e adolescenziale (13-14 anni).

In questi lavori la definizione di asma grave prevedeva la diagnosi di asma e più di quattro episodi di wheezing di qualunque gravità o almeno un episodio di wheezing con limitazione alla parola o più di un risveglio notturno alla settimana a causa di wheezing negli ultimi dodici mesi.

La prevalenza di asma grave stimato in Italia era di 1,6% nei bambini di 6-7 anni e in 2,3% negli adolescenti.

In Italia la Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) ha stimato una prevalenza di asma grave nell'ordine di 1-3%o bambini e adolescenti.

Diagnosi di asma grave nel paziente pediatrico

L'asma è una malattia dove diversi meccanismi patologici portano a fenotipi clinici molto eterogenei.

A oggi le terapie disponibili per il trattamento dell'asma in età pediatrica permettono nella maggior parte dei casi un buon controllo della sintomatologia. Tuttavia, circa il 5-10% dei pazienti presenta una sintomatologia importante nonostante la terapia cronica. Questi pazienti hanno numerose riacutizzazioni, una funzionalità respiratoria ridotta, una scadente qualità della vita, un forte impatto economico, sia sociale sia familiare, e rappresentano una sfida per il clinico.

In letteratura la definizione di asma grave non è univoca e diversi sono i criteri utilizzati, tuttavia la task force ERS/ATS ha dato direttive ben definite riguardo la definizione di asma grave in bambini di età superiore o uguale ai 6 anni attraverso step successivi come mostrato in **Tabella 1**.

Innanzitutto, è fondamentale *confermare la diagnosi di asma* e andare a identificare i pazienti con asma grave dopo valutazione specialistica di almeno tre mesi.

L'asma grave non deve essere scambiato per un quadro di asma "difficile da trattare" nel quale l'identificazione e il tratta-

TABELLA 1. Definizione di asma grave secondo le linee guida ERS/ATS

Criteri per la diagnosi di asma	Presenza di sintomi: tosse, wheezing, senso di oppressione toracica, dispnea da sforzo, risvegli notturni. Conferma strumentale mediante spirometria pre e post broncodilatatore con segni di ostruzione reversibile. In caso di test normale eseguire test di provocazione bronchiale durante l'esercizio fisico o metacolina.
Criteri per la definizione di asma grave	Asma in terapia <i>step 4/5</i> come da linee guida GINA durante l'anno precedente: <ul style="list-style-type: none"> • ICS ad alte dosi. • + LABA o antileucotrieno. • Oppure steroidi sistemici per più di metà dell'anno precedente.
Criteri per la definizione di asma grave non controllato	Almeno uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Scarso controllo dei sintomi: Asthma Control Test (ACT) < 200 o Asma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5 o asma non ben controllato secondo linee guida GINA. • Riacutizzazioni nell'anno precedente con necessità di ≥ 2 cicli di steroide sistemico per > 3 giorni consecutivi o ospedalizzazione per asma con o meno ricovero in terapia intensiva. • FEV1 < 80% dopo sospensione β2-agonisti a breve/lunga durata d'azione con FEV1/FVC sotto i limiti di norma. • Asma che peggiora se vengono ridotti ICS ad alte dosi, steroidi sistemici o biologici.

mento dei fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione allergenica, fattori psicologici) cambia radicalmente il tipo di terapia.

Innanzitutto, il processo diagnostico deve prevedere un'accurata anamnesi con particolare attenzione ai sintomi asmatici, in particolare dispnea, dispnea da sforzo, tosse, wheezing, dolore toracico e risvegli notturni. Altre comorbidità che possono influenzare o mimare un quadro di asma devono essere escluse come trattato in seguito.

Il primo passo nel processo diagnostico è la valutazione della funzionalità respiratoria mediante spirometria. La valutazione viene fatta sia nella fase inspiratoria sia in quella espiratoria, prima e dopo la somministrazione di broncodilatatore.

Nei soggetti pediatrici, tuttavia, la diagnosi di asma non è affatto semplice poiché talvolta pazienti con asma severo possono presentare un FEV1 normale sia prima che dopo il broncodilatatore, ma un FEF 25-75% con una risposta significativa al broncodilatatore. Tuttavia, l'utilizzo di questo parametro nella diagnosi non è ancora standardizzato.

La misura delle resistenze bronchiali non è attualmente standardizzata e pertanto non vi è indicazione al suo utilizzo.

Una volta escluse o trattate le comorbidità, i criteri per la definizione di asma grave nei bambini al di sopra dei 6 anni sono: terapia da step 4 o 5 secondo le linee guida GINA nell'anno precedente: steroidi inalatori ad alte dosi (Figura 1) in associazione ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o antileucotrieni oppure steroidi sistemici per più della metà dei giorni dell'anno precedente.

Le linee guida internazionali suggeriscono come step successivo la valutazione dei seguenti criteri:

- 1 scarso controllo dei sintomi di malattia da obiettivare attraverso specifici questionari per il controllo dell'asma (ACQ > 1,5 oppure ACT < 20);
- 2 frequenti riacutizzazioni gravi con necessità di almeno due cicli di corticosteroidi sistemici per più di tre giorni ciascuno oppure almeno un ricovero in terapia intensiva e/o necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente;
- 3 volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) con reversibilità dopo somministrazione di broncodilatatore.

I pazienti che soddisfano uno di questi criteri in terapia con alte dosi di corticosteroidi identificano i casi affetti da asma grave non controllato.

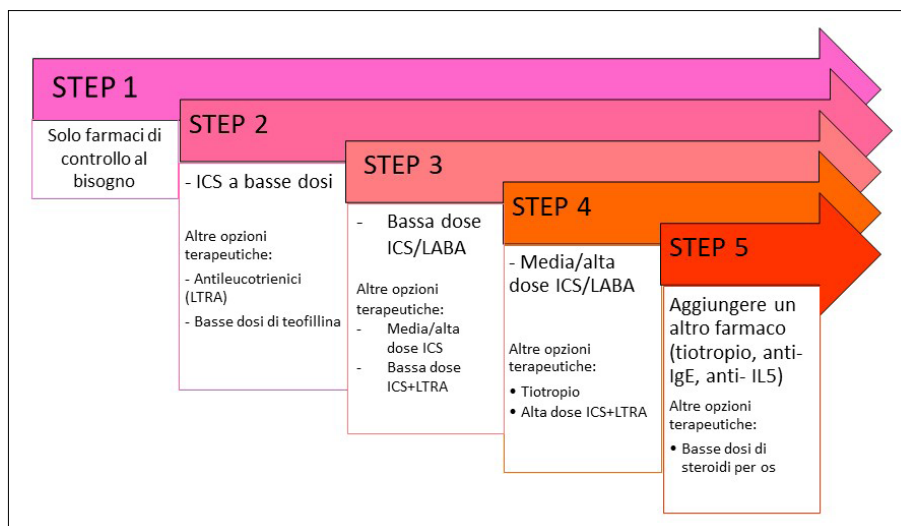


Figura 1. Step terapeutico per asma secondo le linee guida GINA.

La definizione di alta dose di corticosteroide per via inalatoria nei pazienti pediatrici è a oggi molto dibattuta in ambito scientifico.

Nella letteratura scientifica la definizione della "alta dose" varia nei diversi lavori. Bush e i suoi collaboratori nel 2011 hanno definito l'alta dose a seconda delle singole molecole farmacologiche:

- budesonide > 800 mg/die;
- fluticasone > 500 mg/die.

Nel 2012 Papadopoulos definisce l'alta dose come segue:

- budesonide > 400 mg/die;
- fluticasone > 400 mg/die;
- beclomethasone > 400 mg/die.

Le linee guida ERS/ATS (2014) differenziano il dosaggio in base alla fascia di età (6-12 anni e con età superiore ai 12 anni)

Le linee guida GINA del 2015 definiscono la seguente classificazione:

- beclometasone dipropionato (CFC) > 400 mg/die;
- beclometasone dipropionato (HFA) > 200 mg/die;
- budesonide (DPI) > 400 mg/die;
- budesonide (nebuli) > 1.000 mg/die;
- ciclesonide > 160 mg/die;
- fluticasone propionato (DPI) > 400 mg/die;
- fluticasone propionato (HFA) > 500 mg/die;
- mometasone furoato \geq 440 mg/die;
- Triamcinolone acetone > 1.200 mg/die.

Non vi è dunque una chiara indicazione della definizione della dose in ambito pediatrico e pertanto si è giunti a una soluzione di compromesso con i seguenti dosaggi:

- beclometasone > 400-800 mg/die;
- fluticasone > 400-500 mg/die;
- budesonide > 400-800 mg/die.

Comorbidità che possono aggravare il quadro di asma grave

L'asma di difficile controllo è spesso associata a condizioni morbose coesistenti che ne possono aggravare il quadro.

La scarsa aderenza alla terapia e la rivalutazione della tecnica di somministrazione della terapia sono i primi fattori da valutare in questi pazienti, in particolare negli adolescenti.

Atopia e allergia sono strettamente correlate ad asma cronico grave e il peggioramento dei sintomi è spesso correlato al numero di sensibilizzazioni allergiche e al valore di IgE totali sieriche. Nei bambini con sensibilizzazione ad alimenti, epiteli di animali, muffe e pollini vi è un aumentato rischio di morte per asma.

I bambini con asma grave devono essere sottoposti a skin prick test o RAST per poter individuare gli allergeni a rischio e attuare misure preventive ed eventualmente valutare la terapia con omalizumab. Nei pazienti con sensibilizzazione alle muffe bisogna inoltre escludere l'aspergillosi polmonare e identificare i pazienti non atopici per andare ad approfondire ulteriormente il quadro clinico.

La rinosinusite cronica rappresenta una delle comorbidità più frequente nei bambini allergici ma allo stesso tempo la rinorrea posteriore (post nasal drip) associata a infezioni ricorrenti provoca un'inflammatione cronica delle mucose delle alte vie respiratorie che può essere responsabile dello scarso controllo dei sintomi dell'asma.

La valutazione specialistica otorinolaringoiatra è quindi fortemente consigliata con esecuzione rinoscopica anteriore ed eventuale TAC dei seni paranasali per escludere malformazioni o sinusiti croniche o altre patologie quali fibrosi cistica o discinesia ciliare. Il reflusso gastroesofageo è da ricercare nei pazienti con sintomi gastrointestinali e asma non controllato.

Sebbene l'impatto della terapia per il reflusso e la sinusite non sia attualmente chiaro, qualora vi sia la concomitanza delle due patologie, entrambe devono essere trattate.

L'obesità è un'altra comorbidità che si associa all'asma grave, tuttavia sembra esserci una relazione tra asma ed età in cui essa si instaura.

Il fumo di sigaretta, sia attivo, passivo che di terza mano, rappresenta un importante fattore di rischio da eliminare. Esso altera il processo infiammatorio riducendo la risposta alla terapia corticosteroidica.

Ansia e depressione non sono da sottovalutare nemmeno nei bambini e nei loro familiari. Spesso questo aspetto viene sottovalutato nella valutazione di questi pazienti.

Diagnosi differenziale dell'asma grave in età infantile

Il processo diagnostico terapeutico di un paziente con sospetto di asma grave deve prevedere l'esclusione di altre possibili diagnosi che potrebbero mimarne i sintomi, soprattutto in bambini non atopici (Tabella 2).

TABELLA 3. Principali patologie pediatriche da porre in diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Disfunzione delle corde vocali
Bronchiolite
Aspirazione ricorrente, reflusso, difficoltà o alterazioni nella deglutizione
Prematurità e patologie polmonari ad essa correlate
Fibrosi cistica
Discinesia ciliare
Immunodeficienze
Ostruzioni, compressioni, malformazioni delle vie respiratorie
Corpo estraneo
Tracheobroncomalacia
Masse tumorali
Malformazioni cardiache congenite
Patologie polmonari interstiziali e connettivali

Questi pazienti devono essere sottoposti ad accertamenti più approfonditi per escludere diagnosi diverse dall'asma. Tra le patologie da escludere la fibrosi cistica, sicuramente tra le più importanti attraverso il test del sudore e il test genetico; l'ossido nitrico nasale e la biopsia nasale invece per escludere la discinesia ciliare primitiva.

La TAC ad alta risoluzione (High-Resolution Computed Tomography, HRCT) non

è un esame routinario, ma viene indicata nei pazienti con sospette malformazioni o compressioni ab-estrinseci delle vie aeree oppure per valutare lo spessore delle pareti bronchiali che potrebbe determinare un fenotipo asmatico grave. La TAC inoltre permette di valutare eventuali patologie interstiziali, bronchiectasie e altre patologie sistemiche come la sindrome di Churg-Strauss o la granulomatosi di Wegener.

La presenza di infezioni ricorrenti, gravi e con un andamento non usuale, pone l'indicazione a eseguire altri approfondimenti: valutazione sierica delle sottoclassi IgG, IgM ed IgA; valutazione della risposta anticorpale alle vaccinazioni; test HIV; studio dei granulociti e delle sottopopolazioni linfocitarie.

Il processo di diagnosi differenziale non deve essere eseguito sistematicamente in tutti i pazienti ma solo dopo un'attenta rivalutazione globale comprendente un'anamnesi dettagliata, la valutazione dell'aderenza alla terapia, l'andamento clinico, la valutazione dell'ambiente in cui il paziente vive.

Come valutazione di primo livello si consiglia comunque di eseguire il test del sudore, una radiografia del torace e il dosaggio delle immunoglobuline per escludere le comorbidità di maggior impatto (fibrosi cistica, discinesia ciliare, ostruzioni, immunodeficienze).

Gestione terapeutica dell'asma grave

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano, accanto alla gestione prettamente farmacologica dell'asma grave, una corretta gestione non farmacologica mediante un programma educativo strutturato, il controllo delle condizioni ambientali e la verifica dell'aderenza al trattamento.

L'esposizione attiva e passiva al fumo di sigaretta deve essere eliminata con programmi motivazionali sia per i pazienti che per i loro genitori.

Uno stile di vita sano con una adeguata attività fisica e una alimentazione bilanciata sono da perseguire. Inoltre, è fondamentale identificare fattori psicosociali quali ansia, depressione o stress che possano condizionare l'aderenza al trattamento.

Dal punto di vista farmacologico, le linee guida GINA danno indicazione, per i pazienti con asma grave (step 4/5), a utilizzare corticosteroidi inalatori ad alte dosi associati a β_2 agonisti a lunga durata d'azione e altri controller (antileucotrieni e teofillina orale).

Lo step 5 prevede inoltre l'utilizzo di corticosteroidi per via orale, tuttavia da eseguire per brevi cicli considerando i significativi effetti collaterali.

La terapia con alte dosi anche di corticosteroidi inalatori in età pediatrica è associata ad aumentato rischio di soppressione surrenalica e rallentamento dello sviluppo staturale. In questi soggetti è quindi necessario un attento monitoraggio dell'accrescimento staturale e la valutazione della funzionalità surrenalica.

Non sono ancora noti i meccanismi di resistenza ai corticosteroidi in età pediatrica e probabilmente sono differenti rispetto agli adulti. Pertanto, la letteratura consiglia un trial con steroide per os o triamcinolone intramuscolo.

In caso di mancato controllo dei sintomi dell'asma nonostante tutte le misure sopra elencate, è necessario prendere in considerazione trattamenti alternativi tra cui quello con un farmaco biologico.

Questi farmaci hanno un'azione selettiva verso fasi specifiche della cascata infiammatoria che si sviluppa nel soggetto con asma. Buona parte di questi farmaci sono in grado di ridurre in maniera significativa le riacutizzazioni, gli accessi al pronto soccorso e permettono la riduzione dei dosaggi di corticosteroidi.

In Italia da qualche anno è disponibile omalizumab anche in età pediatrica. Mepolizumab, pur non essendo al momento ancora disponibile per l'uso clinico in età pediatrica, è stato recentemente approvato in sede regolatoria, per l'impiego nel bambino dai 6 anni (Tabella 1). Reslizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5 (anti-IL-5 mAb), ha ottenuto approvazione per il trattamento dell'asma eosinofilo grave nei pazienti > 12 anni di età, ma non è ancora disponibile in Italia.

Omalizumab

Omalizumab è un anticorpo monoclonale murino umanizzato ottenuto mediante tecnica di DNA ricombinante che si lega alle IgE libere, impedendo che si leghino ai recettori presenti su mastociti e basofili. I complessi IgE-omalizumab così formati vengono rimossi per fagocitosi. In tal modo le concentrazioni sieriche di IgE libere si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione del farmaco.

Nell'arco di alcune settimane, omalizumab è inoltre in grado di ridurre il numero di cellule bronchiali che legano le IgE e la densità dei recettori per le IgE sulla superficie di basofili, mastociti e cellule dendritiche cutanee che presentano l'antigene. Omalizumab riduce anche gli eosinofili nell'escreato (con correlazione diretta alla gravità dell'asma e al rischio di riacutizzazioni).

Pertanto omalizumab è in grado di down-regolare la risposta infiammatoria allergica, agendo su mastociti ed eosinofili (Figura 2).

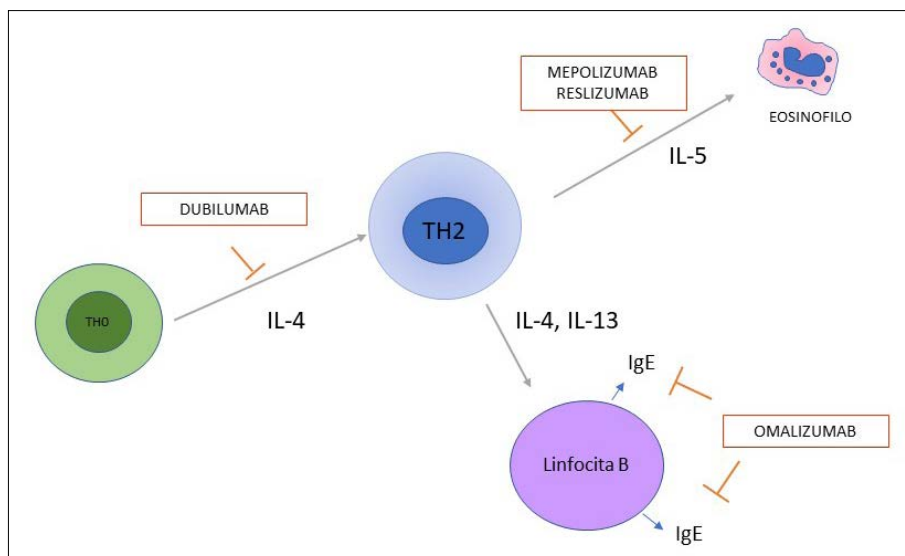


Figura 2. Meccanismo d'azione dei farmaci biologici.

La terapia con omalizumab in età pediatrica permette di migliorare il controllo dell'asma quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti con le seguenti caratteristiche:

- asma allergico grave persistente di natura IgE mediata (IgE < 1.500 UI/ml);
- test cutaneo o reattività in vitro (RAST) positivi a un aeroallergene perenne;
- ridotta funzionalità polmonare (FEV1 < 80%);
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni;
- ripetute esacerbazioni asmatiche gravi nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un β2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma persistente grave. Nel 2009 omalizumab ha ricevuto l'approvazione in Europa anche per il trattamento di pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni. Anche in questa categoria sono necessari i requisiti sopra indicati.

La dose e la frequenza di somministrazione del farmaco dipendono dal peso corporeo del paziente e dal livello sierico di IgE (20-150 UI/ml) secondo il nomogramma riportato nelle **Figure 3-4**.

In letteratura diversi studi dimostrano l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in ambito pediatrico.

In bambini con asma grave refrattario alle terapie convenzionali, omalizumab è in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni e gli accessi in pronto soccorso e migliora la funzionalità respiratoria (aumento del FEV1) senza presentare effetti collaterali. Permette inoltre un maggior controllo dei sintomi dell'asma e dosi più

basse di farmaci sintomatici e di corticosteroidi orali, con un miglioramento della qualità della vita.

Al di fuori delle specifiche indicazioni cliniche per cui è prescrivibile, alcuni lavori hanno dimostrato come questo farmaco sia efficace anche in pazienti con alti valori di IgE totali (> 1.500 UI/ml), riduca le riacutizzazioni stagionali e abbia un'efficacia anche in pazienti con asma intrinseco.

Omalizumab ha inoltre un ruolo nel ridurre la progressiva alterazione della mucosa bronchiale e l'infiltrazione eosinoflica nei pazienti con asma severo.

La valutazione della risposta al farmaco è da valutare dopo 16 settimane di trattamento. È in questo range temporale, infatti, che si valuta l'efficacia del trattamento ed eventualmente l'opportunità di sospenderlo in caso di mancata risposta.

A oggi vi è ancora molta incertezza sulla durata del trattamento. Alcune evidenze scientifiche suggeriscono, nei pazienti con risposta clinica, di continuare il trattamento per almeno un anno con una proporzionalità diretta tra durata del trattamento ed effetti a lungo termine.

Tuttavia l'impatto della terapia con questo anticorpo monoclonale sul decorso della malattia asmatica grave in età pediatrica necessita di ulteriori studi a lungo termine al fine di definire sia i criteri, sia la tempistica per la sospensione del trattamento.

Complessivamente, i dati sulla sicurezza ottenuti da studi clinici condotti in pazienti con asma allergico moderato/grave mostrano che omalizumab è generalmente ben tollerato. Il rischio di anafilassi riportata negli adolescenti e negli adulti non è stata osservata in studi condotti su bambini.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali legati al trattamento con omalizumab in soggetti con età tra i 6 e i 12 anni vengo-

no segnalati cefalea (1/10 pazienti) e febbre; nei soggetti con età maggiore di 12 anni possono insorgere cefalea e reazioni a livello del sito di iniezione tra cui rossore, gonfiore, dolore e prurito (1-10/100 pazienti).

Tuttavia, trial clinici dimostrano un'ottima tollerabilità e un buon profilo di sicurezza senza mostrare effetti avversi e avversi gravi rispetto al placebo.

La principale criticità del farmaco è rappresentata dai costi, sia diretti che indiretti, legati sia al farmaco stesso che alle risorse sanitarie e familiari per effettuare la somministrazione delle dosi e il follow-up. È pertanto necessario un processo di selezione del paziente idoneo in termini di rapporto costo/beneficio.

Anticorpi monoclonali anti-IL-5: mepolizumab e reslizumab

Oltre a omalizumab, altri anticorpi monoclonali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica in soggetti adulti, ma in ambito pediatrico i dati attualmente disponibili sono molto scarsi.

Diversi studi sono stati condotti con anticorpi monoclonali anti-IL-5, in particolare con mepolizumab e reslizumab.

L'interleuchina-5 (IL-5) è la principale citochina coinvolta nell'attivazione della risposta infiammatoria eosinoflica responsabile della flogosi bronchiale nei pazienti con asma (**Figura 2**). Recentemente sono stati sviluppati anticorpi monoclonali diretti contro IL-5 o il suo recettore (IL-5R). Studi clinici dimostrano che tali farmaci siano in grado di ridurre le esacerbazioni asmatiche e migliorare la qualità della vita e la funzionalità polmonare.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla sottoclasse IgG1 in grado di legare IL-5 e ostacolare il legame con il recettore IL-5Ra, bloccando la cascata infiammatoria eosinoflica e rendendosi un farmaco ideale nei pazienti con asma allergico eosinoflico.

Le indicazioni alla somministrazione per via sottocutanea sono le seguenti:

- adulti e bambini di età superiore ai 6 anni con asma eosinoflico grave;
- conta degli eosinofili circolanti superiore a 150 cell/μl;
- conta degli eosinofili circolanti superiore a 300 cell/μl registrato nell'ultimo anno.

La dose è 40 mg dai 6 a i 12 anni e di 100 mg oltre i 12 anni per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane e deve essere prescritta da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinoflico refrattario severo.

Valori basali di IgE (UI/ml)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE
VEDERE FIGURA 4

Figura 3. Somministrazione ogni 4 settimane. Dosi di Xolair (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Valori basali di IgE (UI/ml)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NON SOMMINISTRARE – non sono disponibili dati per raccomandare una dose				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Figura 4. Somministrazione ogni 2 settimane. Dosi di Xolair (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane.

Diversi studi clinici hanno dimostrato come mepolizumab riduca il numero di riacutizzazioni e la necessità di somministrare steroidi per via sistemica con funzionalità respiratoria ben controllata.

In letteratura sono riportati diversi lavori in merito alla sicurezza e l'efficacia di mepolizumab, in termini di marcata riduzione del numero di riacutizzazioni, di riduzione fino all'interruzione dell'uso dello

steroidi sistemico, con modesti miglioramenti nella funzionalità polmonare e nel controllo dei sintomi dell'asma.

Dopo 12 mesi di terapia è necessario rivisitare il paziente per valutare i benefici ottenuti e decidere se proseguire o interrompere il trattamento.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali legati al farmaco sono da segnalare cefalea e reazioni nel sito di inoculo.

Un altro anticorpo monoclonale anti-IL-5 è rappresentato da reslizumab e rappresenta un'opzione terapeutica per pazienti con asma grave eosinofila di età superiore ai 12 anni.

Questo farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni di asma moderato/grave, nel migliorare la funzionalità polmonare e nel controllare la sintomatologia asmatica in pazienti con eosinofilia (> 400 cellule/ μ l).

La dose è di 3 mg/kg per via endovenosa una volta al mese.

Per quanto riguarda le reazioni avverse sono da segnalare aumento dei livelli ematici di creatinin-fosfochinasi da danno muscolare e reazioni anafilattiche.

Le controindicazioni all'utilizzo di farmaci anti-IL-5 sono le infezioni parassitarie, da escludere prima dell'inizio del trattamento. Anche mepolizumab e reslizumab, come precedentemente omalizumab, sono farmaci costosi con trattamenti di lunga durata.

Anticorpi monoclonali diretti contro IL-4 e IL-13

IL-4 e IL-13 sono state valutate come possibili bersagli terapeutici in quanto entrambe coinvolte nella produzione di IgE. IL-13 è principalmente coinvolta nel rimodellamento bronchiale.

Tuttavia, le casiste fino a ora disponibili sono limitate per poter determinare le caratteristiche ideali dei pazienti da indirizzare a questo trattamento.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la sub-unità α di IL-4 e del recettore di IL-13 e sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia in pazienti con asma grave e altre malattie allergiche. Questo anticorpo monoclonale è stato recentemente approvato con l'indicazione al trattamento della dermatite atopica moderata/severa in pazienti adulti.

Wezel e collaboratori hanno dimostrato in uno studio di fase 2 che dupilumab è associato a una riduzione delle ricadute asmatiche dopo sospensione di ICS in pazienti adulti con asma eosinofilo severo.

È stato inoltre condotto uno studio in doppio cieco in pazienti con in corso terapia ad alte dosi di ICS e LABA dimostrando una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche.

TABELLA 3. Meccanismo d'azione e disponibilità dei farmaci biologici in età pediatrica

NOME	BERSAGLIO	BIOMARKERS	ETÀ
Omalizumab	IgE	FeNO, eosinofili	Dai 6 anni
Mepolizumab	IL-5	EOSINOFILI EMATICI	Dai 12 anni
Reslizumab	IL-5	EOSINOFILI EMATICI	Dai 12 anni
Dupilumab	IL-4	IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE	

La controindicazione più comune che si verifica è la reazione sul sito dell'iniezione. Alla luce di questi risultati, si può ipotizzare che dupilumab potrebbe essere interessante da utilizzare nella popolazione pediatrica con grave asma eosinofilo con comorbidità allergiche, in particolare dermatite atopica e rinite allergica e compromissione della funzionalità respiratoria.

Uno sguardo al futuro

I bambini con asma grave sono frequentemente atopici e a differenza dell'adulto presentano un quadro caratterizzato da eosinofilia e non da infiammazione neutrofila. Le strategie terapeutiche attualmente indicate in età adulta non possono pertanto essere applicate in ambito pediatrico poiché sono differenti sia il tipo di infiammazione che i diversi meccanismi patofisiologici che caratterizzano l'asma severo in questa fascia d'età.

Innanzitutto è importante confermare la diagnosi di asma, identificare l'endotipo specifico e i biomarkers che possano individuare i pazienti sensibili ai farmaci biologici.

Negli ultimi anni il campo di ricerca sui farmaci biologici si è espanso notevolmente con la sperimentazione di nuove molecole che nei prossimi anni potranno aumentare le alternative terapeutiche a disposizione dello specialista di riferimento. A tale riguardo un nuovo monoclonale anti-IgE, legelizumab, sta dimostrando una efficacia superiore a omalizumab nel legare le IgE e nella soppressione delle IgE libere con un'efficacia maggiore nella risposta asmatica ad allergeni inalanti.

Vi sono infine altri farmaci biologici in via di sperimentazione rivolti contro bersagli molecolari differenti dalle IgE quali gli inibitori della via di IL-5, IL-4 e IL-13.

I farmaci biologici sono pertanto il futuro del trattamento dell'asma grave. Poiché agiscono su definiti target molecolari implicati nella cascata patogenetica dell'asma permetteranno sempre di più di avviare un trattamento personalizzato sulla base degli endotipi con relativi biomarcatori presenti nel singolo paziente.

✉ giorgio.piacentini@univr.it

Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J.* 2009 Nov;34(5):1052-9.

Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011 Oct;38(4):947-58.

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.

Chippes BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1431-44.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73.

Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1224-33.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma

(GINA). 2017. Available at: www.ginasthma.org.

Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):196-201.

Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy.* 2009 Dec;64(12):1728-36.

Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1318-24.

Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb;22(1 Pt 1):9-18.

Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev.* 2017 Mar;13(1):36-42.

Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016 Sep;71(9):1335-44.

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012 Aug;67(8):976-97.

Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Dec;17(12):1565-72.

Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Jul 1;12:1075-82.

Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2009 Sep;39(9):1381-9.

Wang KY, Sindher SB, Stinson R, DaVeiga SP. Efficacy and safety of omalizumab in pediatric patients with high immunoglobulin E levels: A case series. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Jul 1;39(4):289-91.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2455-66.

Per i bambini con il fiato “corto”



Stefania Manetti*, Costantino Panza**, Antonella Brunelli***

*Pediatria di famiglia, Piano di Sorrento (Napoli); **Pediatria di famiglia, Sant'Ilario D'Enza (Reggio Emilia);

***UO di Pediatria e Consultorio familiare, Cesena, AUSL della Romagna

Filastrocca dell'aria

Vado girando col naso all'aria

Faccio discorsi campati in aria

Appena posso sto a pancia all'aria

Gioco a buttare le cose in aria

Se non ci sei, aria mi manchi

E gli occhi miei diventano tristi

Se sei viziata, aria mi stanchi

Ma se sei buona, grazie che esisti

Apro la bocca senza paura

Mi piaci fresca, mi piaci pura

Aria respiro e motore di vento

Aria accarezzami, che mi addormento.

SABRINA GIARRATANA

AMICA TERRA (2008)

L'asma è una malattia cronica dei bronchi, i tubicini di dimensioni varie che trasportano l'aria ai polmoni. Nei bambini asmatici questi tubicini si restringono e il loro rivestimento interno si gonfia, si infiamma e si irrita.

I bambini con asma possono avere diversi gradi di infiammazione nel corso del tempo, e i sintomi possono anche manifestarsi al contatto con particolari sostanze presenti in casa come la polvere, il pelo di alcuni animali come i gatti o i cani, le muffe, il fumo di sigaretta presente nell'ambiente domestico.

Ma non sono solo queste le sostanze che possono provocare asma, anche le infezioni virali, l'aria molto fredda e gli inquinanti presenti nell'aria possono aggravare l'infiammazione dei bronchi.

Cosa succede esattamente?

L'infiammazione provoca una iperreattività dei bronchi stessi che diventano cioè particolarmente sensibili e possono andare incontro a spasmi e “chiudersi”, provocando i sintomi dell'asma, come la difficoltà respiratoria per cui il bambino comincia ad affannare, il respiro diventa corto, c'è “fame di aria”, un senso di costrizione al torace, e una tosse secca e continua.

Chi si ammala di asma?

L'asma è una condizione frequente, circa il 10% dei bambini possono avere sintomi asmatici. La frequenza dell'asma è in aumento, le cause di questo aumento non si conoscono.

Studi recenti suggeriscono che molto incide la frequenza con cui un bambino è

esposto alle infezioni virali e al contatto con animali domestici. Sarebbe che i bambini che provengono da famiglie ampie, che sono a contatto con animali domestici e frequentano l'asilo nido fin dal primo anno di vita siano meno soggetti a sviluppare asma. Questo probabilmente perché la precoce esposizione agli allergeni comuni agisce come una piccola “vaccinazione” proteggendo il bambino dallo sviluppare l'asma. Anche alcune infezioni virali hanno un'azione protettiva in questo senso.

Come si cura l'asma?

Ci sono diversi farmaci per la cura dell'asma che hanno come obiettivo quello di ridurre l'infiammazione dei bronchi, i tubicini che trasportano l'aria.

Se e come iniziare una terapia in caso di asma è una valutazione che deve fare il pediatra.

A volte se si conoscono le situazioni che scatenano la crisi di asma si può prevenire riducendone l'esposizione, ma non sempre questo è possibile.

Come posso capire se il mio bambino soffre di asma?

Nei bambini molto piccoli può essere difficile diagnosticare un'asma. Spesso le infezioni virali come i raffreddori o le infezioni bronchiali possono manifestarsi con sintomi simili a quelli dell'asma: fischi, sibili e anche un po' di difficoltà nel respiro. In queste situazioni è difficile dire se il bambino ha segni precoci di asma o se i suoi sintomi sono legati a un'infezione virale. Tuttavia questi sintomi simil-asmatici tendono a regredire con la crescita dei bambini.

Mio figlio può guarire dall'asma?

In molte persone l'asma è una condizione che dura nel tempo, ma non tutti i bambini che soffrono di asma avranno l'asma da adulti. La causa di questo non è al momento conosciuta.

I sintomi dell'asma vanno e vengono, a fasi, e anche per lunghi periodi i bambini possono non avere sintomi. A volte, i sintomi scompaiono con la pubertà, anche se, quando questo succede, i bronchi rimangono sempre un po' sensibili ad alcune situazioni “trigger” che possono provocare i sintomi dell'asma.

Ci sono diversi gradi di asma?

L'asma è una condizione che può essere classificata come lieve, moderata o grave in base alla frequenza dei sintomi anche presenti in passato. L'esame clinico è importante, a volte il pediatra può ritenere utile un approfondimento per misurare la funzione polmonare con una spirometria o un misuratore di flusso. In caso di dubbio è sempre opportuno chiedere informazioni al proprio pediatra. È necessario considerare che il grado di asma nei bambini è mutevole, può cambiare nel tempo. È importante più del grado di asma, se lieve, moderato o severo, valutare come viene controllato l'asma in maniera da consentire una vita normale e una attività fisica regolare.

Nei bambini l'asma di grado severo è una condizione molto rara.

Un genitore cosa deve sapere e saper fare per l'asma del suo bambino?

I bambini che soffrono spesso di asma destano preoccupazioni. Un bambino che di notte si sveglia con una difficoltà nel respirare può scatenare giuste paure nei suoi genitori. A volte è anche difficile cercare di somministrare un farmaco in queste situazioni. Se l'asma è ricorrente è bene chiedere aiuto al proprio pediatra, preferibilmente quando il bambino sta bene, per poter ricevere adeguate informazioni sull'uso eventuale di farmaci da somministrare, con quali strumenti e con quale frequenza. I bambini con asma hanno diritto a una vita normale di relazioni, di gioco e di sport, in questo i genitori possono essere di grandissimo aiuto nel sostenere i bambini e nel ridurre le loro preoccupazioni.

Uno stile di vita sano, un ambiente privo di fumo e di sostanze potenzialmente scatenanti possono essere di grandissimo aiuto nella prevenzione dell'asma. Fin da piccoli i bambini imparano imitando i propri genitori, gli stili di vita futuri si stabiliscono nei primi anni di vita di un bambino e un genitore informato e capace di sostenere il bambino nella sua crescita è parte della terapia di una condizione come l'asma e di tutte le malattie croniche.

Il pediatra è un grande alleato nel percorso di cura, rivolgetevi a lui/lei in caso di dubbio.

✉ doc.manetti@gmail.com

Contaminanti endocrini e salute dei bambini

Francesco Chiarelli, Eleonora Rotondo

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti

L'uomo è quotidianamente esposto ad agenti chimici che si accumulano nell'ambiente e nel nostro corpo, con effetti spesso avversi per gli organi e apparati. Una maggiore attenzione viene oggi rivolta ai cosiddetti "interferenti endocrini" o "contaminanti endocrini" (endocrine disruptors, ED), ovvero sostanze in grado di alterare il sistema endocrino, prevalentemente, ma non esclusivamente, intervenendo su vari organi e apparati endocrini. Gli effetti tossici si possono manifestare anche a distanza di anni dall'esposizione e colpiscono prevalentemente gestanti e bambini. Qual è lo spazio di intervento del pediatra? Sensibilizzare la popolazione, principalmente attraverso modifiche comportamentali, a ridurre l'utilizzo di prodotti di plastica, inclusi i giocattoli dei bambini, in modo da modificare un comportamento dannoso per la salute e per l'ambiente.

It is well known that human beings are daily exposed to substances and chemical products that may interfere with their health. Among exogenous substances able to cause adverse effects in a healthy body, "endocrine disruptors" (ED) are able to interfere with the endocrine system. The action of ED mainly, but not exclusively, affects steroidal hormones by interfering with the functions of androgens, estrogens, glucocorticoids, mineral corticoids and thyroid hormones. Pregnant women and children are the most vulnerable populations and the effect of exposures to ED may not become evident until later in life. What should pediatricians recommend? Try to use plastic objects and toys as little as possible. Decreasing the use of disposable plastic products is also essential.

L'ambiente rappresenta una delle determinanti fondamentali dello stato di salute dell'uomo come riportato dal Codice Deontologico, art. 5 "Educazione alla salute e rapporti con l'ambiente". Il medico, e in particolare il pediatra, deve dunque favorire e partecipare alle iniziative di prevenzione e di tutela della salute.

Mentre in passato la percezione dell'ambiente come causa di malattia era circoscritta alle patologie professionali o ai disastri ambientali (per esempio il disastro di Seveso), negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza sul rapporto ambiente-salute, soprattutto in età pediatrica. Ciò deriva dalla conoscenza che l'età pediatrica e soprattutto i primi mille giorni di vita rappresentino il momento di maggior vulnerabilità nella vita dell'individuo, con maggiore suscettibilità agli effetti dell'esposizione ad agenti ambientali chimici e biologici.

Tra gli agenti chimici, sempre maggiore attenzione viene dedicata ai cosiddetti "interferenti endocrini" o "contaminanti endocrini", sostanze in grado appunto di interferire con la fisiologica funzione del sistema endocrino [1]. Si definisce interferente endocrino, contaminante endocrino o endocrine disrupting chemicals (ED

"una qualsiasi sostanza o materiale che possa alterare una o più funzioni del sistema endocrino e conseguentemente causare effetti avversi sulla salute di un soggetto sano e della sua progenie" (Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS 2012).

Gli ED presentano distribuzione ubiquitaria, pertanto sono molteplici le vie tramite cui possono raggiungere l'uomo. Anche i neonati e i lattanti sono potenzialmente vulnerabili all'esposizione agli interferenti endocrini per via transplacentare o attraverso l'allattamento al seno materno.

Le sostanze che, secondo una classificazione prodotta dall'Unione Europea, certamente interferiscono con il sistema endocrino sono finora 66, mentre per altre 52 non esistono prove sufficienti per stabilire una classificazione adeguata. In **Tabella 1** viene riportata la lista dei principali interferenti endocrini stilata dall'Unione Europea, con l'indicazione delle fonti in cui si trovano. All'interno di questa ampia categoria di sostanze, le più diffuse sono i composti perfluorati (PFOS e PFOA) utilizzati dall'industria per trattare tessuti idrorepellenti e antimacchia, ma anche le carte oleate a uso alimentare e i rivestimenti antiaderenti delle pentole. Nella catena alimentare si concentra-

no prevalentemente nei prodotti ittici e si diffondono anche negli ambienti chiusi, attraverso la polvere e l'aria contaminata da prodotti trattati con perfluorati. Altri ED ubiquitari riconosciuti come cancerogeni e genotossici sono gli idrocarburi policiclici (IPA), sostanze che si producono dai processi di combustione sia industriali sia domestici (come il fumo di sigaretta e di cottura); sono inoltre contenuti in alimenti tostati, affumicati e fritti, cotti alla brace, ma anche al forno. Ancora, i polibromodifenileteri (PBDE), sono sostanze largamente utilizzate come prodotti antifiamma; possono essere presenti in mobili, tendaggi, tappeti e nella costituzione di schiume di poliuretano (materassi). Fra i più noti ED ci sono anche gli ftalati (tra cui il più studiato è il di-2-eliesil ftalato DEHP), utilizzati per rendere elastiche alcune sostanze plastiche e ampiamente diffusi in pellicole alimentari, imballaggi, stoviglie usa e getta, bottiglie in plastica per acqua e bevande. Essi, come altri ED, si possono diffondere dal contenitore ai liquidi o agli alimenti in esso contenuti ed essere quindi assunti dall'uomo. Il DEHP entra nell'ambiente soprattutto dopo lo smaltimento, mediante rilascio diretto nell'aria, da fanghi di depurazione e da rifiuti solidi. Altrettanto conosciuto è il bisfenolo A (BPA); questa sostanza viene usata nella produzione di plastiche in policarbonato, resine epossidiche e fenoliche per applicazioni non alimentari e alimentari. È stato dimostrato che il BPA migra in piccole quantità nei cibi e nelle bevande. Il BPA era in passato contenuto nei biberon e il suo utilizzo è stato bandito in Europa dal 2011. Nell'adulto i danni da bisfenolo A, come per la maggior parte degli ED, sembrano essere modesti, mentre feto, neonato e bambino potrebbero risultare molto più vulnerabili.

Numerosi studi si stanno occupando da diversi anni del problema degli ED con lo scopo di fornire informazioni fruibili; nel marzo 2014 il Ministero dell'Ambiente e l'Istituto Superiore di Sanità hanno pubblicato un decalogo per il cittadino dal titolo *Conosci, riduci, previeni gli interferenti*

TABELLA 1. Principali contaminanti endocrini

Iidrocarburi policiclici aromatici	presenti nei gas di scarico, nel fumo di sigaretta ma anche nella carne alla griglia e nei prodotti alimentari affumicati
Benzene	si può formare nei gas di scarico e nelle sigarette, negli incendi boschivi e nei residui agricoli
Diossina	nella combustione di rifiuti, soprattutto plastici; i prodotti più esposti al rischio di contaminazione da diossina, che è liposolubile, sono il burro e i pesci grassi, il latte e i suoi derivati
Ftalati	nel PVC, nei cartoni per cibo da asporto ma anche negli smalti per unghie, negli adesivi e nelle vernici
Perfluorato	in materie plastiche, carta, fibre tessili e pellame, schiume antincendio, cosmetici, casalinghi
Bisfenolo A	in giocattoli, bottiglie, attrezzature sportive, dispositivi medici e odontoiatrici, lenti per gli occhiali, supporti ottici, elettrodomestici, caschi di protezione, rivestimento di lattine per alimenti e bevande
Octilfenolo e nonifenolo	ne sono state trovate tracce in alcuni tipi di pesce pescato nel Mar Tirreno; è presente nei detersivi, nei prodotti di pulizia eliminati con le acque di scarico, nei cosmetici
Policlorobifenili	in prodotti da processi industriali, si trovano principalmente in latte, burro, uova, pesce
Alchifenoli	in shampoo, cosmetici, spermicidi, detersivi, prodotti ortofrutticoli o confezionati in plastiche e pellicole
Tributiltina	in pesticidi, conservanti per il legno e i tessuti, sistemi di condizionamento dell'aria
Acido perfluorotetrafluorico	in teflon, pentole e padelle antiaderenti

TABELLA 2. Comportamenti e abitudini che comportano maggior rischio di esposizione a ED sia nei bambini che nelle madri (studio LIFE PERSUADED)

Livelli più alti della somma dei DEHP si sono osservati in bambini che giocano più di 4 ore al giorno con giocattoli di plastica, inclusi quelli elettronici
I bambini di età compresa tra i 7 e i 14 anni che svolgono attività fisica hanno livelli più bassi di DEHP e BPA
Nelle madri, livelli più alti di BPA e DEHP si riscontrano in chi fa attività fisica all'aperto in aree urbane del Centro Italia
Sia nei bambini sia nelle madri, livelli più alti di DEHP e BPA sono associati all'utilizzo di plastica monouso (bicchieri, piatti) che aumentano in relazione alla frequenza d'uso e all'utilizzo di contenitori in plastica nel microonde

endocrini, consultabile online liberamente sul sito www.minambiente.it.

Un recente progetto europeo LIFE PERSUADED del quale fa parte anche il nostro Paese (*Phthalates and bisphenol A bio-monitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases*), ha esaminato l'esposizione della popolazione infantile a ftalati e al bisfenolo A nel periodo 2014-2018 per definirne i livelli, valutarne gli effetti e promuovere una corretta informazione sul tema. Per lo studio sono state prese in esame 2.023 coppie madre-bambino (bambini di età 6-14 anni) del Nord, Centro e Sud Italia; sono stati analizzati campioni delle urine e questionari sullo stile di vita di ogni famiglia. Tale progetto si è proposto di valutare l'associazione tra l'esposizione a DEHP e BPA e l'insorgenza di patologie infantili. I risultati ottenuti hanno mostrato li-

velli misurabili di ftalati in tutti i bambini analizzati con maggiore concentrazione al Sud, senza differenza tra aree urbane e rurali e con livelli di ftalati più alti nella fascia di età più piccola (4-6 anni). Il bisfenolo A è stato rilevato nel 76% dei bambini analizzati; la concentrazione di questa sostanza è risultata maggiore al Sud e nelle aree urbane. Anche per il BPA sono stati osservati livelli più alti nei bambini di 4-6 anni rispetto alle altre fasce di età. Attraverso l'analisi dei questionari consegnati ai soggetti analizzati sono stati identificati alcuni comportamenti e abitudini che portano a un rischio maggiore di esposizione agli ED sia nei bambini sia nelle madri. Secondo quanto emerge dalle recenti ricerche e dallo studio LIFE PERSUADED (Tabella 2) riveste grande importanza cercare di utilizzare meno possibile oggetti e giocattoli di plastica. Fondamen-

tale anche diminuire l'uso di prodotti monouso in plastica che sono già oggetto di regolamentazione con la direttiva europea per ridurre i rifiuti marini. Dal 2021 non si potranno più commercializzare piatti di plastica, posate di plastica, cotton fioc, cannucce, mescolatori, contenitori per cibi e bevande in polistirolo espanso. Per altri prodotti è prevista una semplice riduzione del consumo a partire dal 2026, mentre, per quanto riguarda le bottigliette di plastica, sono stati stabiliti nuovi requisiti di fabbricazione: le bottiglie polietilene-reftalato (PET) dovranno essere prodotte con un minimo del 25% di plastica riciclata entro il 2025 e i tappi dovranno rimanere attaccati alle bottiglie.

Anche dosi molto basse di diversi ED nell'ambiente e negli alimenti, con la stessa azione, potrebbero sommarsi sino a indurre un effetto tossico significativo tramite "effetto cocktail". L'esposizione di un soggetto agli interferenti endocrini in una fase attiva di sviluppo porta a una modulazione dell'espressione genica, con la possibilità di sviluppare una condizione patologica anche dopo anni dalla esposizione. L'equilibrio ormonale è fondamentale per la crescita e lo sviluppo del feto e del bambino: si pensi al ruolo di estrogeni e testosterone per il corretto sviluppo sessuale e la pubertà, o al ruolo della tiroide per lo sviluppo cerebrale.

Meccanismo d'azione

Sebbene il meccanismo d'azione sia differente a seconda della sostanza considerata, l'azione degli ED si estrinseca sul sistema endocrino agendo prevalentemente, ma non esclusivamente, sugli assi ormonali steroidei (androgeni, estrogeni, glucocorticoidi, mineralcorticoidi, ormoni tiroidei). Tali sostanze, per la somiglianza molecolare con alcuni ormoni, sono in grado di competere sui target recettoriali attivando o bloccando recettori specifici. I principali bersagli descritti sono il recettore per gli estrogeni (con azione prevalentemente di agonista), il recettore per gli androgeni (con azione prevalentemente antiandrogenica), il recettore per il progesterone, il recettore per l'ormone tiroideo e il recettore per l'acido retinoico. A differenza degli ormoni, gli interferenti endocrini agiscono con modalità incoordinate provocando perciò effetti inappropriati. Gli effetti degli ED si estrinsecano a carico di diverse vie, per esempio GH/IGF-1, ormoni tiroidei, estrogeni, ormoni surrenalici e androgeni.

L'esposizione a un interferente endocrino in età adulta ha conseguenze notevolmente diverse rispetto all'esposizione in epoca fetale o infantile; l'interazione di un in-

terferente endocrino con un soggetto in una fase attiva dello sviluppo (epoca fetale, perinatale, infantile) ha come risultato la modulazione dell'espressione genica e lo sviluppo di una condizione patologica che, in un soggetto geneticamente predisposto, può manifestarsi anche anni dopo l'esposizione.

Per la maggior parte degli ED sono stati rilevati i possibili effetti:

- apparato riproduttivo maschile: ipospadia, criptorchidismo, sindrome da disgenesia testicolare, pubertà ritardata, infertilità, neoplasie testicolari a sviluppo dalle cellule germinali, carcinoma della prostata;
- apparato riproduttivo femminile: pubertà precoce, telarca prematuro isolato, sindrome dell'ovaio policistico, malformazioni del tratto genitale, disturbi dell'ovulazione, premature ovarian failure, endometriosi, leiomiomi uterini, adenocarcinoma della vagina;
- mammella: anomalie di sviluppo, disturbi dell'allattamento, carcinoma;
- target neuroendocrini: anomalie degli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi, ipotalamo-ipofisi-surrene, ipotalamo-ipofisi-tiroide; alterata funzione somatotropa dell'ipofisi;
- tessuto adiposo: alterazioni del metabolismo intermedio, obesità, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari.

Effetti sull'apparato riproduttivo femminile

Gli xenoestrogeni con i quali l'organismo può potenzialmente entrare in contatto mimano l'azione del 17- β -estradiolo, interagendo con il recettore nucleare per gli estrogeni (ER α o β). Il sito di legame per l'ormone, infatti, può ospitare altre molecole differenti ma a esso complementari (per esempio DDT, genisteina, bisfenolo A, dietilstilbestrolo, DES, ecc.), mimando l'azione dell'estrogeno endogeno [2]. Durante l'infanzia il rischio espositivo agli xenoestrogeni è rappresentato prevalentemente dalla dieta alimentare, fonte naturale di estrogeni [3,4]. In età adolescenziale la contraccezione orale e la terapia ormonale sostitutiva con estroprogestinici divengono la fonte principale di xenoestrogeni. L'esposizione agli ED e i fattori genetici sembrerebbero svolgere un ruolo cruciale nella anticipazione del menarca. Tra le sostanze studiate, gli ftalati sono risultati significativamente più elevati nei dosaggi sierici eseguiti su bambine con pubertà o telarca precoce rispetto a controlli sani [5]. Non solo l'esposizione a ftalati ma anche l'esposizione a composti industriali polibromati utilizzati nella fabbricazione di materiali plastici ed elettrici ha dimostrato correlazione

con pubertà precoce nelle bambine [6]. Tale esposizione avviene quotidianamente attraverso apparecchiature elettroniche (PC, TV, tablet), alimenti, polvere ambientale e aria ambiente [7]. L'azione lesiva degli ED sull'ovaio può comportare diversi effetti patologici quali irregolarità mestruali e la sindrome dell'ovaio policistico [8,9]. Un'esposizione agli ED in gravidanza potrebbe generare effetti diretti sull'assetto ormonale già durante la vita intrauterina comportando una restrizione di crescita uterina alla quale è spesso associato un catch-up growth precoce, a sua volta causa di iperinsulinismo e iperandrogenismo (che predisporrebbero all'anovulazione tipica della PCOS).

Effetti sulla tiroide

Anche il sistema ormonale tiroideo può essere coinvolto dalla disregolazione da parte degli ED con diversi meccanismi. Il sistema ormonale tiroideo, data la sua complessità, presenta numerosi siti di disregolazione da parte di molteplici ED.

Il risultato di queste interferenze è una riduzione del T4 e un aumento del TSH, che comportano prima ipertrofia e successivamente iperplasia dei follicoli tiroidei, con conseguente aumento volumetrico della tiroide [1]. A lungo andare il costante stimolo delle cellule follicolari comporta la trasformazione cancerosa delle cellule e l'evoluzione verso il tumore follicolare della tiroide.

Effetti non endocrini

Recenti studi hanno evidenziato come gli ED siano in grado di avere anche effetti "non endocrini" agendo sul neurosviluppo [10], sull'apparato nefrourologico [11] e sull'apparato respiratorio; da tempo è nota l'associazione tra l'esposizione a bisfenolo A e lo sviluppo di asma [12].

Conclusioni

Il pediatra di famiglia guida e accompagna i genitori nella crescita e nello sviluppo dei bambini; la comunicazione con le famiglie è indispensabile per promuovere stili di vita sani.

Oltre all'attenzione che deve essere sicuramente rivolta alle problematiche maggiori, quali per esempio le vaccinazioni, l'alimentazione, l'attività fisica... sempre maggiore attenzione deve essere rivolta all'ambiente in cui i nostri bambini vivono e vivranno. L'uso e l'abuso della plastica rappresentano uno dei principali pericoli per l'ambiente e per la salute dell'individuo, soprattutto in età pediatrica. Il pediatra ha quindi il compito di sensibilizzare i genitori sottolineando l'importanza di limitare l'uso eccessivo delle posate in pla-

stica ma anche di giochi in plastica e di dispositivi elettronici. È fondamentale incrementare l'attenzione dei pediatri e dei genitori sul problema concernente il rapporto ambiente-salute, in modo da modificare l'ambiente in cui viviamo partendo dai singoli comportamenti individuali.

Tra i consigli utili:

- Non riutilizzare contenitori in plastica per alimenti e bevande usurati o "monouso", prediligendo contenitori in plastica integri e per quelli che sono gli utilizzi suggeriti dal produttore, specialmente per la cottura di alimenti destinati al bambino (latte, bevande, pappe...). In tal modo si limiterà l'esposizione al bisfenolo A.
- Limitare l'utilizzo di utensili da cottura antiaderenti se il rivestimento è usurato. In tal modo si limiterà l'esposizione a composti perfluorati e idrocarburi policiclici aromatici.
- Attendere che eventuali liquidi o pasti molto caldi si raffreddino prima di versarli in contenitori di plastica non destinati all'uso alimentare. In tal modo si limiterà l'esposizione al bisfenolo A.
- Utilizzare la carta oleata o la pellicola a contatto solo secondo le indicazioni del produttore. In tal modo si limiterà l'esposizione ai composti perfluorati.
- Durante la cottura dei cibi garantire una adeguata ventilazione dei locali e utilizzare cappe di aspirazione. In tal modo si limiterà l'esposizione agli idrocarburi policiclici aromatici.
- Limitare la combustione di incenso e di fumo di candela; evitare il fumo di sigaretta; ricambiare adeguatamente e frequentemente l'aria.
- Sostituire gli involucri lacerati e/o usurati degli oggetti con imbottitura in schiuma. I prodotti contenenti schiume naturali, cotone o lattice possono essere trattati con ritardanti di fiamma e costituire una fonte di esposizione agli eteri difenili polibromati (PBDE).
- Limitare l'uso di capi di abbigliamento con trattamenti opzionali idrorepellenti o antimacchia. In tal modo si limiterà l'esposizione ai composti perfluorati.
- Evitare il ristagno della polvere negli ambienti chiusi, attraverso una periodica e completa pulizia degli ambienti. In tal modo si limiterà l'esposizione agli eteri difenili polibromati (PBDE).
- Nel caso di pavimenti in PVC contenenti di-2-etilstilftalato (DEHP) su cui giocano i bambini, utilizzare un tappeto in fibra (non trattata).
- Evitare di rivestire i materassi dei lettini con teli impermeabili o in PVC morbido contenente DEHP. Utilizzare fodere in fibre non trattate in caso di

fasciatoi o passeggini rivestiti in PVC morbido contenente DEHP.

- Evitare che i bambini esplorino con la bocca oggetti in PVC.
- Lavare adeguatamente biberon e altri contenitori dopo averli sterilizzati.
- Evitare l'uso di biberon in policarbonato.
- Risciacquare alimenti freschi (come frutta e verdura) prima del loro consumo da parte del bambino. In tal modo si limiterà l'esposizione al bisfenolo A (BPA).
- Evitare alimenti con parti carbonizzate e/o bruciate, prediligendo per l'alimentazione del bambino metodi di cottura che non alterino il contenuto di elementi nutrizionali altamente degradabili, come le vitamine (per esempio cottura a vapore). In tal modo si limiterà l'esposizione agli idrocarburi policiclici aromatici.

✉ chiarell@unich.it

1. Darbre PD. Endocrine disruption and human health. Oxford Academic Press, 2015.
2. Darbre PD. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *J Appl Toxicol*. 2006 May-Jun;26(3):191-7.
3. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Sep;143:61-71.
4. Darbre PD, Fernandez MF. Environmental oestrogens and breast cancer: long-term low-dose effects of mixtures of various chemical combinations. *J Epidemiol Community Health*. 2013 Mar;67(3):203-5.
5. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*. 2000 Sep;108(9):895-900.
6. Deodati A, Sallemi A, Maranghi F, et al. Serum Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers in Girls with Premature Thelarche. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(4):233-9.
7. Sjödin A, Jones RS, Focant JF, et al. Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ Health Perspect*. 2004 May;112(6):654-8.
8. Farr SL, Cooper GS, Cai J, et al. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Dec 15;160(12):1194-204.
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.
10. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):706-22.
11. Weidemann DK, Weaver VM, Fadrowski JJ. Toxic environmental exposures and kidney health in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov;31(11):2043-54.
12. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, et al. Bisphenol a exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. *JAMA Pediatr*. 2014 Dec;168(12):1131-7.

INDICE PAGINE ELETTRONICHE DI QUADERNI ACP 26 (3) – 2019

Newsletter pediatrica

- n.1 Attività fisica, schermi elettronici, sonno e sviluppo cognitivo: quali associazioni? I risultati di uno studio osservazionale su bambini di 8-11 anni
- n.2 Disturbi acuti ipercinetici del movimento: dati di uno studio retrospettivo condotto in Pronto Soccorso pediatrici italiani
- n.3 Cochrane maggio-giugno 2019

Documenti

- d.1 Progetto Sorveglianza Bambini 0-2 anni: finalità, metodologia e risultati della Sperimentazione
Commento a cura di Leonardo Speri
- d.1 Dentro la ricerca: la persona prima di tutto. Una proposta in 10 punti
Commenti a cura di Antonio Clavenna e Maria Francesca Siracusano
- d.1 "Vaccini in età pediatrica e rifiuto vaccinale: riflessioni etiche", parere redatto dal Comitato Etico per la Pratica Clinica Pediatrica con valenza regionale c/o Azienda Ospedaliera di Padova del 10 luglio 2017
Commento a cura di Massimo Valsecchi

Ambiente e salute

- a&s.1 Effetti degli inceneritori sulla salute umana

L'Articolo del mese

- am.1 La nutrizione enterale domiciliare: un percorso da presidiare con attenzione
Commento a cura di Enrico Valletta e Martina Fornaro

Narrare l'immagine

- ni.1 Max Ernst, *La Vergine sculaccia il Bambino Gesù davanti a tre testimoni: André Breton, Paul Eluard e lo stesso artista*, 1926
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di Stefania Manetti e Giancarlo Biasini

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (2° parte)
"Da Tabiano a Parma...", 14-16 febbraio 2019

Rubrica a cura di Angelo Spataro



La dipendenza da internet

Intervista di Angelo Spataro* a Daniele Armetta**

*Pediatria di famiglia, Palermo, Responsabile del gruppo di studio "salute mentale" ACP

**Psicologo, Presidente del Centro studi internazionale Metaintelligenze onlus, Palermo

Cosa si intende per dipendenza da internet in infanzia e in adolescenza?

Nel 1995 lo psichiatra Ivan Goldberg classificò per la prima volta il Disturbo da dipendenza da internet (IAD) indicandolo come "un comportamento disadattivo nell'utilizzo di internet, correlato a un disagio clinicamente significativo in diversi aspetti di vita del dipendente da internet". In ambito clinico non vengono riscontrate specifiche differenze tra dipendenza da internet in età adulta e in età evolutiva; tuttavia, essendo "nativi digitali", i bambini e gli adolescenti risultano più a rischio poiché tendono a vivere maggiormente le loro relazioni sociali in rete dove credono di sentirsi maggiormente "protetti".

Attualmente nel DSM 5 è stato inserito, nel capitolo *Condizioni che necessitano di ulteriori studi*, il Disturbo da gioco su internet con linee guida per la diagnosi. Le principali tipologie di dipendenze da internet vengono distinte in: nomofobia; gioco d'azzardo patologico online; dipendenza cyber-sessuale; dipendenza da social network e gaming.

Come si manifesta?

La dipendenza da internet è considerata un disturbo quando viene vissuta dal ragazzo come un bisogno incontrollato di usare internet, per un periodo di tempo sempre più prolungato, al fine di ottenere gratificazioni. La continua ricerca di piacere viene alternata a sintomi di astinenza, che si manifestano nel momento in cui si riduce o si elimina l'utilizzo di internet. Le conseguenze dell'astinenza possono essere anche molto invalidanti per il ragazzo e causare intensa ansia, depressione, pensieri ossessivi e agitazione psicomotoria che possono pesantemente compromettere la sfera delle relazioni sociali e scolastiche. Azioni compulsive ripetitive, uso sregolato di smartphone, computer, tablet e un totale assorbimento verso tutto ciò che avvicina al mondo virtuale sono quindi le principali manifestazioni del disturbo.

Quali sono i segni precoci?

Spesso si assiste, soprattutto nelle prime fasi, a un aumento del tempo dedicato a in-

ternet e a un significativo decremento nelle attività fuori dalla rete. Quando il ragazzo inizia a preferire di trascorrere il proprio tempo in web, rispetto alle sue consuete attività, è da considerare sicuramente un campanello d'allarme da non trascurare.

Altri possibili segnali possono essere: un "controllo" costante del telefonino, il manifestare ansia e intensa collera quando il cellulare è inutilizzabile e forte irritabilità quando gli si chiede di interromperne l'uso.

Ci sono dei fattori di rischio che predispongono alla dipendenza da internet?

Le caratteristiche intrinseche di internet, come l'alta facilità/velocità dell'accesso al web, l'illusione di poter controllare le proprie emozioni e quelle altrui, l'intensa eccitabilità procurata dai suoi contenuti possono essere considerati dei "facilitatori" ma non fattori di causa al comportamento dipendente tra i più giovani.

Esistono però dei *fattori di rischio* e tra questi i principali sono la preesistenza (o anche coesistenza) di altre psicopatologie come depressione, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, altre forme di dipendenza e disturbi di personalità.

La ricerca attuale inoltre si sta focalizzando molto sugli eventi di vita particolarmente traumatici o estremamente deprimenti. Un lutto, una bocciatura, una separazione, gravi difficoltà economiche o continui rifiuti dai pari età possono portare a percepire il mondo come minaccioso e spingere il ragazzo a sfuggirgli e rifugiarsi in quello virtuale per avere l'illusione di trovarsi in un ambiente non pericoloso in cui si può essere o fare ciò che si vuole.

L'evento traumatico, quando vissuto in maniera profondamente dolorosa, potrebbe spingere il ragazzo a comportamenti incontrollati dell'utilizzo del web, come se fosse un'"auto-medicazione", attivando però un circolo vizioso, tipico delle dipendenze.

Un altro possibile rischio è legato alla carenza di *fattori di protezione*, come vivere in un contesto familiare poco supportivo, non possedere adeguate abilità di gestione

delle emozioni e inefficaci competenze di autoregolazione comportamentale.

Uno stile educativo invalidante, controllante, ipercritico rispetto alla condotta e alle emozioni può diventare terreno fertile per alcune psicopatologie, tra cui appunto le dipendenze comportamentali.

In particolare uno stile genitoriale disfunzionale può veicolare alcune convinzioni poco adattive che possono spingere bambini e adolescenti alle dipendenze da internet, come: "Bisogna sempre essere all'altezza"; "Devo evitare ciò che non mi piace"; "Gli altri non mi devono ostacolare"; "Le emozioni spiacevoli sono negative, quindi non sono sopportabili".

In che percentuale incide la dipendenza da internet fra i bambini e gli adolescenti?

Nel 2012 uno studio realizzato da Roberto Poli, responsabile del servizio psichiatrico diagnosi e cura dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Cremona, ha analizzato 2.533 studenti delle scuole secondarie. Il 5% era dipendente e lo 0,79% lo era in modo grave.

Dai dati ISTAT in Italia sono stimati circa 300 mila adolescenti (12-25 anni) con dipendenza da internet.

Cosa può fare il pediatra?

Il pediatra è la prima e spesso l'unica figura sanitaria in grado di intervenire in caso di disagi o disturbi psicologici, come le dipendenze.

Il pediatra può essere determinante in ambito sia di prevenzione primaria sia secondaria, per favorire una possibile cura. In ottica di prevenzione può riconoscere i *fattori di rischio* nel contesto familiare e nel bambino stesso, promuovere uno stile educativo più funzionale improntato sull'autorevolezza e sull'allenamento emotivo, in modo da favorire un atteggiamento genitoriale supportivo e assertivo.

Grazie a un accurato intervento di assessment, il pediatra può riconoscere la presenza di altri possibili disturbi dell'età evolutiva e consigliare un invio a specialisti.

✉ spataro.angelo2014@libero.it

Rubrica a cura di Luciano de Seta



Una strana ipertransaminasemia

Maria Luisa Tortorella*, Eva Carlin**, Federica de Seta***

* Pediatra di famiglia, San Vito al Tagliamento (Pordenone)

**Pediatra UOC Pediatria, Ospedale di San Vito al Tagliamento (Pordenone)

***Pediatra, Napoli

È descritto il caso di un bambino di 21 mesi che presenta un'ipertransaminasemia nel corso di una bronchite asmatiforme causata da un'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale. Si discutono le cause di questo incremento delle transaminasi che la letteratura riporta soprattutto nei casi gravi di bronchiolite richiedenti una ventilazione assistita.

The case of a 21-month-old child with hypertransaminasemia during an asthma-like bronchitis caused by in a Syncytial Respiratory Virus infection is described. The causes of this increase in transaminases are discussed, Scientific literature reports similar associations especially in severe cases of bronchiolitis requiring assisted ventilation.

La storia

Roberto, 21 mesi, primogenito, è nato a termine da gravidanza normodecorsa. In anamnesi familiare si segnala una mamma affetta da tiroidite cronica che ha sofferto di epatite cronica attiva criptogenetica nei primi mesi di vita. Il piccolo è stato allattato al seno fino a 8 mesi. Nell'anamnesi patologica un episodio di bronchiolite a 5 mesi curata a domicilio. Successivamente ha sofferto di due episodi di bronchite asmatiforme (uno complicato con broncopneumonia), ha contratto la malattia mani-bocca-piedi, e una virosi con otite media acuta negli ultimi tre mesi. Frequenta il nido.

Giunge in ambulatorio, in febbraio, con febbre da quattro giorni, tosse e fischio e un episodio di vomito. All'esame obiettivo è evidente un'altra bronchite asmatiforme con lievi rientramenti costali: in torace ronchi e sibili espiratori diffusi. Il rinofaringe è poco eritematoso, ha le membrane timpaniche entrambe un po' iperemiche e una congiuntivite catarrale bilaterale. Considerati i recenti episodi di bronchite asmatiforme, viene prescritta terapia inalatoria con salbutamolo spray con distanziatore e Azitromicina sosp. per tre giorni. A un controllo dopo tre giorni si ripresenta con tosse invariata e febbre (siamo al sesto giorno), scarso appetito, modesta disidratazione. Alla visita appare in condizioni generali discrete, pallido. Al torace: buon ingresso di aria bilateralmente, non segni di broncostenosi ma si ascoltano rantoli a piccole bolle in sede medio-apicale destra. Considerata la lunga durata della febbre e l'utilizzo recente di terapie antibiotiche, viene consigliato un accesso

in ospedale per una valutazione più approfondita del quadro clinico (esami di laboratorio ed ecografia toracica) e per valutare la necessità di una nuova terapia antibiotica. All'arrivo in Pediatria, l'ecografia toracica clinica evidenzia un addensamento di circa 2 cm di diametro con rinforzo posteriore, senza versamento pleurico. Addome trattabile, peristalsi valida. Non organomegalia.

Il decorso

Gli esami di laboratorio mostrano i seguenti valori. Emocromo: GR 4.890/mmc, GB 13.070/mmc; Hb 11,1 g/dl, MCV 68,9 fl, Ht 33,7 %, Plt 303.000/mmc. Emocultura: negativa. Na 141 mmol/L, K 4,7 mmol/L, Cl 103 mmol/L, creatinina 0,26 mg/dl, glicemia 82 mg/dl, Ca 10,7 mg/dl, ALT 567 U/L, AST 399 U/L. PCR 3,1 mg/dl (v.n. fino a 0,5 mg/dl), albumina 3,5 g/dl, proteine totali 7,9 g/dl, LDH 346, ammonio 37, fosfatasi alcalina 209 UI/l. Tampone naso-faringeo: positivo per Virus Respiratorio Sinciziale B (RSV-B). L'esame che lascia perplessi è l'ipertransaminasemia con valori elevati, per cui vengono approfondite le diverse cause di un'epatite e praticiamo: anticorpi per CMV, HCV, HAV, toxoplasmosi, EBV (risultati assenti), anticorpi anti-microsomi: assenti, alfa 1-antitripsina: 209 mg/dl (nella norma). Durante il ricovero si somministra amoxicillina orale (80 mg/kg in tre somministrazioni). Roberto presenta un rapido miglioramento clinico, sfebbra in seconda giornata; in dimissione presenta ancora rantoli fini al campo medio di destra e ronchi e sibili sparsi su entrambi i campi polmonari; tosse produttiva, farin-

ge arrossato, membrane timpaniche iperemiche. Gli esami di laboratorio ripetuti a distanza di due giorni mostravano ancora un notevole incremento delle transaminasi (AST 331 U/L, ALT 633 U/L). Viene prescritta a domicilio prosecuzione della terapia antibiotica in corso. Al controllo clinico a due giorni dalla dimissione, il piccolo appare in buone condizioni generali, vigile, reattivo, roseo, con faringe e membrane timpaniche indenni. Obiettività toracica: FR 30/min, SpO2 97%, MV normotrasmeso su tutti i campi con rantoli fini medio basali bilaterali, più accentuati a destra. Cuore: FC 108/bpm ritmico, toni puri, pause libere. Addome: piano, trattabile, non masse, non organomegalie. Al successivo controllo dopo otto giorni (dodici dall'inizio del ricovero) gli esami mostrano: GB 9.690/mmc (N 35,2%, L 57,8%, M 4,6%, E 1,7%, B 0,8%), GR 530.000/mmc, Hb 11,6 g/dl, Hct 35,9%, MCV 69,9 fl, PLT 337.000/mmc. Reticolociti: 3,6% (187.000/mmc); sideremia 61 mcg/dl, transferrina 412 ng/ml, Sat. O2 97%, ferritina 29 mcg/l, Na 140 mmol/L, K 4,3 mmol/L, Cl 103 mmol/L, creatinina 0,25 mg/dl, azotemia 17 mg/dl, glicemia 73 mg/dl, e una quasi normalizzazione dei valori delle transaminasi (ALT 68 UI/L, AST 73 UI/L), gamma GT 17 UI/L, LDH 287 UI/L. PCR < 0,3 mg/dl, VES 39 mm/h, IgG 961 mg/dl, IgM 98 mg/dl, IgA 92 mg/dl, 25-OH-vit. D: 15,2 mcg/L.

La diagnosi

La diagnosi differenziale di questa ipertransaminasemia si pone fondamentalmente tra:

- epatite virale (da RSV stesso), con alta carica virale e sversamento del virus nel torrente circolatorio; possibile anche l'azione litica dei linfociti T CD8 citotossici in concerto con le citochine pro-infiammatorie [1];
- epatopatia da farmaci epatotossici o congestione/ischemia epatica secondaria a insufficienza cardiaca o circolatoria, da escludere per l'assunzione solo di paracetamolo e azitromicina a dosaggio

TABELLA 1. Classificazione quantitativa dell'ipertransaminasemia [2]

Grado	N° di volte multiple del valore massimo normale per età
1	< 2
2	da 2 a < 3
3	da 3 a < 8
4	> 8

opportuno e per l'assenza di segni di scompenso cardiocircolatorio;

- origine extraepatica dell'ipertransaminasemia (muscoli, cuore e scheletro, reni) [1], non testimoniata dall'incremento di altri enzimi muscolari (CPK);
- da escludere anche l'eziologia ipossica del danno epatico poiché il nostro paziente non ha mai desaturato (come riporta anche Thorburn) [2] e infatti non ha avuto bisogno di ventilazione assistita.

La negatività della sierologia per i principali virus epatotropi consente di escludere un'epatite da virus tipici, e l'assenza di autoanticorpi quella di un'autoimmunità epatica, così come i valori normali dell'alfa-1-antitripsina consentono di escludere un'epatite da deficit enzimatico che potrebbe dare anche conto degli episodi respiratori ricidivanti. Il miglioramento clinico, la rapida riduzione dei valori delle transaminasi, associati a una sicura infezione da VRS come documentato dalla positività del tampone naso-faringeo, fanno propendere per un'infezione respiratoria acuta da VRS con epatite transitoria causata verosimilmente da Virus Respiratorio Sinciziale B, con verosimile iniziale focolaio broncopneumonico da sovrapposizione batterica.

Dopo due mesi, le condizioni generali sono buone, l'esame obiettivo dell'apparato respiratorio è nella norma. Organi ipocondriaci nei limiti, con tutti gli esami – comprese le transaminasi – normalizzati.

Diagnosi finale: ipertransaminasemia da epatite in corso d'infezione respiratoria da Virus Respiratorio Sinciziale B.

Commento

Dall'analisi dei casi di ipertransaminasemia e infezione da RSV presenti in lette-

ratura, emerge che durante le infezioni respiratorie da RSV (non solo bronchioliti, infatti i bambini coinvolti sono di età fino a 2 anni) si può verificare un incremento delle transaminasi, che può essere classificato in base al valore di scostamento dalla norma (Tabella 1).

Il decorso delle infezioni delle basse vie aeree da RSV risulta essere più grave (in termini di ventilazione meccanica, ricorso a farmaci inotropi e mortalità) se coesiste aumento delle transaminasi (nella maggior parte dei casi dovute a epatite, in minoranza a danno cardiaco, quasi esclusivamente in presenza di sottostante cardiopatia congenita) [3].

L'elevazione delle transaminasi in corso d'infezione da RSV ha il picco in terza giornata; inoltre l'ALP può aumentare anche di più di venti volte il valore normale e rientrare anche dopo sette settimane [4]. In un case-report si è avuto l'aumento della gamma GT simultaneo alle transaminasi [1] ma in nessuno caso riportato vi sono state alterazioni della bilirubina e dei fattori della coagulazione.

Il 19% dei bambini < 2 anni ventilati per infezione respiratoria da RSV (n = 305) presenta aumento delle transaminasi. La durata della ventilazione meccanica e del ricovero erano correlate, in uno studio, all'elevazione dell'AST (non dell'ALT), peraltro risolta in media in sette giorni (con segnalazione di risoluzione però anche entro le quattro-sette settimane). Le AST aumentano più precocemente delle ALT e questo aumento può essere usato ai fini prognostici per la severità della malattia [2].

L'aumento transitorio e di breve durata delle transaminasi in corso di un'infezione da RSV-B suggerisce piuttosto un fe-

nomeno simile al decorso della infezione respiratoria, piuttosto che un danno d'organo permanente, anche con rialzo delle transaminasi di grado 3-4 [2].

Non è da escludere anche una particolare suscettibilità genetica al danno epatico [1] (di cui l'anamnesi della mamma di Riccardo sembrerebbe suggestiva).

La storia di Riccardo, in assenza di criteri di gravità respiratoria, si avvicina a quelli di tre casi riportati da un'équipe italiana [1] di cui nessuno ha avuto bisogno di ossigeno né supporto ventilatorio, in certo contrasto con quanto riportato da Thorburn [2].

Cosa abbiamo imparato:

Dal caso e dalla letteratura abbiamo appreso che:

- 1 l'ipertransaminasemia in corso di bronchiolite è descritta raramente in letteratura, soprattutto nelle forme con grave insufficienza respiratoria;
- 2 il caso dimostra che anche negli episodi di bronchite asmatiforme (e non solo di bronchiolite) il VRS può causare un'epatite che si risolve con la guarigione della bronchite asmatiforme;
- 3 teniamo presente le possibilità di cui sopra prima di intraprendere indagini complesse e aspettiamo (tranne che nei casi gravi) perché dopo una settimana in media le transaminasi si normalizzano.

✉ ml.tortorella@tiscali.it

1. Giordano S, Di Gangi M, Failla MC, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and hypertransaminasemia. *Infez Med*. 2018 Mar 1;26(1):81-4.
2. Thorburn K, Fulton C, King C, et al. Transaminase levels reflect disease severity in children ventilated for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Sci Rep*. 2018 Jan 29;8(1):1803.
3. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):931-4.
4. Kirin BK, Topić RZ, Dodig S. Hepatitis during respiratory syncytial virus infection—a case report. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):112-6.

Interventi psicosociali per bambini che vivono in contesti a basso e medio reddito: una mappatura delle evidenze scientifiche

Marianna Purgato, Davide Papola, Chiara Gastaldon, Corrado Barbui

Centro OMS per la ricerca in salute mentale, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento
Sezione di Psichiatria, Università di Verona; Cochrane Global Mental Health, Università di Verona

Obiettivi: mappare le evidenze scientifiche sugli interventi psicosociali nei bambini in Paesi a basso e medio reddito.

Metodi: umbrella review di studi randomizzati su interventi psicosociali per la salute mentale dei bambini in Paesi a basso e medio reddito.

Risultati: sono state raccolte quattro revisioni sistematiche che includevano 59 sperimentazioni randomizzate con 9.655 bambini. I risultati hanno evidenziato un beneficio degli interventi psicosociali rispetto ai controlli nel ridurre i problemi della condotta (Standardized Mean Difference [SMD] 0,38, 95% Confidence Interval [CI] 0,24-0,51), i sintomi psicologici (SMD 0,33, 95% CI 0,14-0,52), e i sintomi del disturbo post traumatico da stress (SMD 0,89, 95% CI 0,29-1,49).

Conclusioni: gli interventi psicosociali sono efficaci nella riduzione dei sintomi psicologici e dei problemi comportamentali. La ricerca futura dovrebbe focalizzarsi sui processi attraverso cui gli interventi raggiungono i loro effetti benefici.

***Aims:** to map scientific evidence on psychosocial interventions for children living in low- and middle-income countries.*

***Methods:** We report an umbrella review of randomized trials on psychosocial interventions for children with any mental health conditions living in low- and middle-income countries.*

***Results:** We collected 4 systematic reviews including 59 randomized trials with 9,655 children. Results highlighted a beneficial effect of psychosocial interventions over controls in reducing conduct problems (Standardized Mean Difference (SMD) 0.38, 95% Confidence Interval (CI) 0.24-0.51), psychological symptoms (SMD 0.33, 95% CI 0.14-0.52), and post-traumatic stress disorder symptoms (SMD 0.89, 95% CI 0.29-1.49).*

***Conclusions:** These results highlight the efficacy of psychosocial interventions in reducing psychological symptoms and behavioural problems in children in low- and middle-income countries. Future research should be focused on the processes through which psychosocial interventions work.*

Introduzione

Gli interventi psicosociali rappresentano una risorsa importante per il trattamento del disagio mentale nei bambini, poiché possono portare a miglioramenti significativi in termini di riduzione dei sintomi, ma anche avere un impatto sulla resilienza e sul funzionamento generale [1,2]. Fino a pochi anni fa la maggior parte degli studi focalizzati sull'efficacia di questi interventi nei bambini venivano condotti in Paesi ad alto reddito, sollevando un'importante questione di generalizzabilità e applicabilità dei risultati in contesti meno dotati di risorse economiche e sanitarie. Infatti esiste una serie di problematiche di tipo metodologico e clinico, che rendono molto diversa l'attuazione di interventi psicosociali in contesti diversi da quello occidentale [3]. Tra queste difficoltà figurano

per esempio: la necessità di formazione e supervisione del personale che eroga l'intervento; il monitoraggio e la fedeltà a manuali di intervento strutturati; la scelta di opportuni strumenti per raccogliere dati sulle misure di esito e altri aspetti sociali e contestuali che rappresentano variabili di rilievo per la fattibilità e l'efficacia degli interventi.

Per questi motivi, i dati di efficacia sugli interventi psicosociali raccolti in contesti ad alto reddito potrebbero non essere direttamente generalizzabili ai contesti a basso e medio reddito. Sullo stesso presupposto, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – recentemente aggiornate per la gestione delle condizioni di disagio mentale nei contesti a basso e medio reddito – hanno valutato come poco rilevanti le revisioni sistema-

tiche in cui solo una minoranza di studi era condotta in contesti a basso e medio reddito [4,5].

Un altro aspetto importante, correlato al precedente, è che gli interventi psicosociali nei contesti ad alto reddito sono tipicamente erogati da professionisti della salute mentale, mentre la disponibilità di professionisti della salute mentale in contesti con minori risorse economiche può essere estremamente limitata. In questi setting gli interventi di salute mentale vengono erogati da personale non specializzato che riceve un breve training specifico sull'intervento, ma spesso non ha esperienza quotidiana né formazione specifica sul disagio mentale [6,7]. Queste variabili possono avere un impatto potenziale considerevole in termini di efficacia.

Alla luce delle premesse riportate sopra, l'obiettivo di questa umbrella review è fornire una panoramica quantitativa delle prove di efficacia degli interventi psicosociali per le condizioni di disagio mentale nei bambini che vivono in Paesi a basso e medio reddito, e classificare la credibilità delle prove in base ai criteri consolidati delle umbrella reviews.

Metodi

Strategia di ricerca

Abbiamo effettuato una ricerca sistematica nei database MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, EPISTEMONIKOS, per identificare revisioni sistematiche e metanalisi di studi clinici randomizzati che esaminassero l'efficacia degli interventi psicosociali per i bambini che vivono in Paesi a basso e medio reddito. Non abbiamo applicato restrizioni rispetto alla lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca elettronica è stata integrata da un controllo manuale delle referenze degli studi rilevanti in questo ambito. Abbiamo preso in considerazione solo le revisioni sistematiche pubblicate dal 2010 in poi. Abbiamo tenuto traccia

degli studi inclusi ed esclusi utilizzando il diagramma Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [8].

Criteri di inclusion/esclusione

Abbiamo incluso solo le revisioni sistematiche che contenevano una sintesi quantitativa dei risultati degli studi (metanalisi). Sono state invece escluse le revisioni sistematiche che non riportavano dati di efficacia con i relativi CI al 95%. Qualora fossero state disponibili più revisioni sistematiche per lo stesso quesito di ricerca, abbiamo considerato la revisione con il maggior numero di studi con dati di efficacia, in accordo con la metodologia delle umbrella review [9-11].

Abbiamo considerato solo revisioni sistematiche di studi focalizzati sui bambini (0-18 anni), di qualsiasi gruppo etnico o religione. Abbiamo incluso studi volti al trattamento di qualsiasi condizione di disagio mentale, indipendentemente dai criteri diagnostici utilizzati dagli studi. Abbiamo incluso revisioni sistematiche di studi condotti in Paesi classificati come a basso e medio reddito secondo le classificazioni della World Bank [12].

Tipo di intervento e controllo

Abbiamo incluso studi che valutavano l'efficacia degli interventi psicosociali, definiti come qualsiasi intervento non farmacologico focalizzato su fattori psicologici o sociali, incluse, ma non limitate a, terapie psicologiche individuali, familiari o di gruppo; interventi in ambito scolastico; interventi psicoeducativi [13,14]. I gruppi di confronto includevano liste di attesa, altri interventi di tipo non psicosociale in linea con la normale prassi clinica, o nessun intervento.

Estrazione dei dati ed analisi della qualità metodologica delle revisioni incluse

La selezione delle revisioni sistematiche potenzialmente rilevanti è stata effettuata in modo indipendente da due revisori (CB/MP) che, in prima battuta, ne hanno esaminato titoli e abstract. In caso di discrepanze, è stato coinvolto un terzo autore (DP) fino al raggiungimento del consenso. Il secondo passaggio ha implicato l'analisi del testo completo delle revisioni sistematiche potenzialmente includibili e un controllo delle referenze delle revisioni incluse per identificare potenziali ulteriori articoli rilevanti.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata in modo indipendente da due revisori (CG/DP) utilizzando la Valutazione di revisioni sistematiche multiple (AMSTAR) [15].

Analisi dei dati

Per ogni intervento psicosociale analizzato, abbiamo calcolato la dimensione dell'effetto (effect size) e il relativo CI al 95% utilizzando la tecnica di metanalisi random effect, che permette di tenere conto dell'eterogeneità tra gli studi [16]. Per quantificare l'eterogeneità tra gli studi abbiamo usato il test statistico I^2 . I^2 può variare tra 0% e 100%, ed è considerato basso, moderato, importante e molto importante per valori < 25%, 25-49%, 50-74% e > 75%, rispettivamente [16].

Per spiegare ulteriormente l'eterogeneità tra gli studi abbiamo calcolato gli intervalli di predizione (PI) al 95% per le stime riassuntive degli effetti casuali, che rappresentano l'intervallo predittivo in cui potrebbero cadere le stime dell'effetto dell'intervento negli studi futuri [17].

Abbiamo inoltre esaminato il ruolo che possono aver giocato gli studi più piccoli nell'economia delle stime metanalitiche e il bias di pubblicazione con il test di Egger e colleghi [18].

L'eccesso di significatività è stato valutato con il test di Ioannidis [19,20]. Il numero atteso di studi statisticamente significativi è stato calcolato dalla somma delle stime di potenza statistica per ogni studio utilizzando un algoritmo da una distribuzione T non centrale [21]. Le stime di potenza di ogni studio dipendono dalla dimensione dell'effetto plausibile per l'associazione che viene studiata, e che si presume possa essere l'effetto dello studio incluso più grande (cioè con il più piccolo errore standard) in ciascuna associazione. L'eccesso di significatività per le singole metanalisi è stato fissato a $P \leq 0,10$ [19].

Valutazione della credibilità e della qualità delle prove di efficacia

La credibilità delle prove di efficacia è stata valutata utilizzando i criteri consolidati delle umbrella review [10,22]. Le evidenze sono state classificate come "convincenti", "altamente suggestive", "suggestive" o "deboli". In particolare, le metanalisi non vengono considerate indicative di bias (Classe I) ogni volta che soddisfano i seguenti criteri: valore $p < 10^{-6}$ basato su metanalisi random effect; > 1.000 partecipanti; eterogeneità tra studi bassa o moderata ($I^2 < 50\%$); 95% PI che esclude il valore nullo; nessuna evidenza di eccesso di significatività; nessuna evidenza di influenza dei risultati da parte degli studi più piccoli e la significatività statistica dello studio più grande. Evidenze altamente suggestive (Classe II) richiedono > 1.000 partecipanti, associazioni altamente significative (valore $p < 10^{-6}$ per effetti casuali) e studio più grande statisti-

camente significativo. I criteri di evidenza suggestiva (Classe III) richiedono > 1.000 partecipanti e il valore $p \leq 0,001$ da una metanalisi random effect. I criteri di evidenza debole (Classe IV) richiedono solo un valore $p \leq 0,05$. Le associazioni sono considerate non significative se $p > 0,05$.

Come passo aggiuntivo, abbiamo utilizzato la metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) per valutare la fiducia nelle stime per ogni misura di esito [23,24]. Il metodo GRADE consente di determinare se la qualità delle prove di efficacia per un determinato risultato può essere considerata elevata (siamo sicuri che il vero effetto sia molto vicino alla stima che abbiamo trovato nello studio), moderata (siamo moderatamente sicuri dei risultati dello studio; il vero effetto potrebbe essere non dissimile da quello suggerito dai risultati dello studio, ma anche differente), bassa (abbiamo limitata fiducia nei risultati dello studio; il vero effetto potrebbe essere non vicino da quanto suggerito dai risultati dello studio), o molto bassa (la nostra fiducia nei risultati dello studio è molto limitata; il vero effetto potrebbe essere distante da quanto suggerito dai risultati dello studio).

Analisi di sottogruppi o sottoinsiemi

Abbiamo effettuato un'analisi di sensitività per accertare l'efficacia degli interventi psicosociali erogati da lavoratori che non sono specialisti della salute mentale.

Risultati

Complessivamente, abbiamo analizzato i titoli e gli abstract di 3.205 referenze per valutarne l'includibilità. Come secondo passaggio, abbiamo analizzato dettagliatamente il testo completo di 100 studi, di cui 96 sono stati esclusi, principalmente per i seguenti motivi: erano revisioni sistematiche focalizzate sulla popolazione adulta; erano condotte in Paesi ad alto reddito; non consideravano l'efficacia di interventi psicosociali. Quattro revisioni sistematiche rispondevano ai criteri di inclusion (Figura 1), e tutte e quattro le revisioni riportavano anche una sintesi quantitativa (metanalisi) dei dati [13,25-27]. Le metanalisi incluse comprendevano un totale di 59 sperimentazioni randomizzate con 9.655 bambini e adolescenti. Gli interventi analizzati negli studi clinici comprendevano la psicoterapia individuale, ma anche interventi psicosociali di gruppo brevi (da 3 a 15 sessioni) e manualizzati, erogati da operatori non specialisti in contesti diversi rispetto a quello sanitario, come la scuola. La maggior parte degli interventi era focalizzata sui

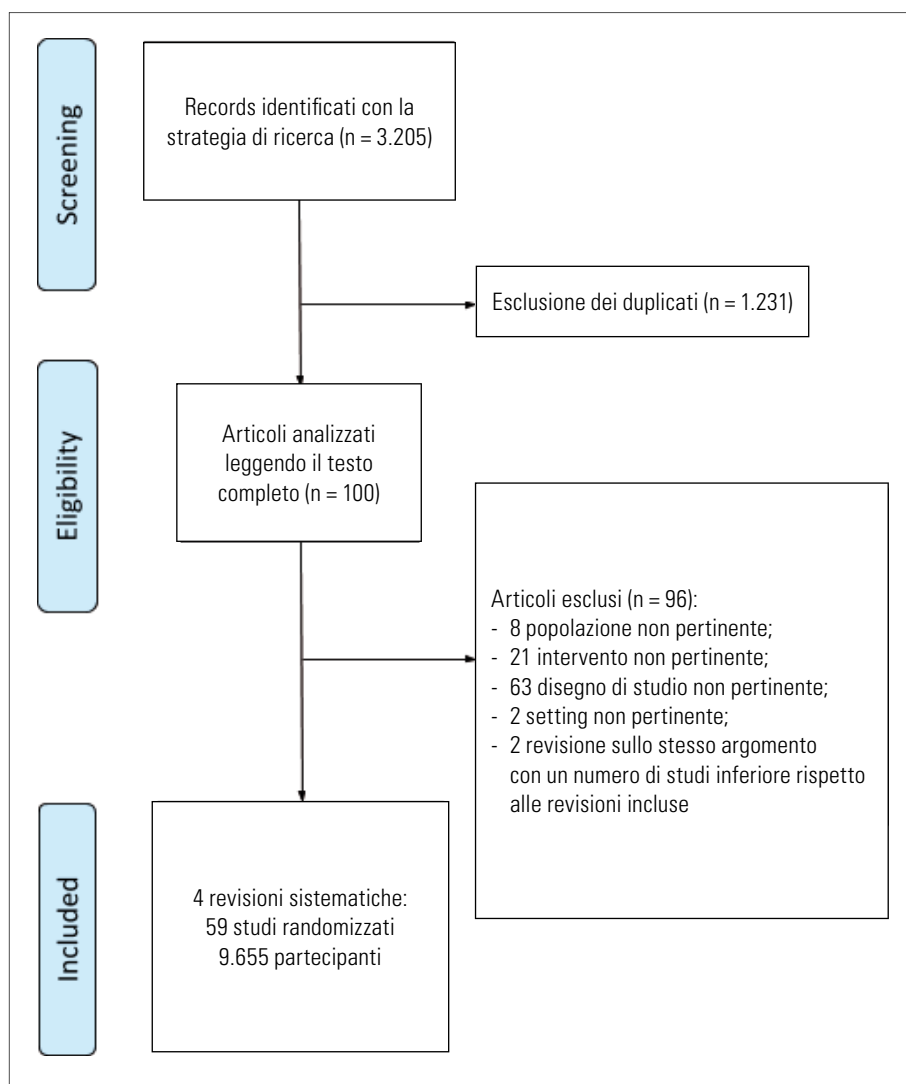


Figura 1. Diagramma PRISMA.

sintomi psicologici, con un'attenzione anche ad aspetti "positivi" del funzionamento mentale come la resilienza. La tipologia di controllo più frequentemente utilizzata era la lista di attesa. La qualità metodologica delle quattro revisioni sistematiche incluse, valutata con lo strumento AMSTAR-2, è risultata essere elevata. Infatti, tre revisioni su quattro sono hanno riportato il massimo punteggio (high: alta affidabilità metodologica), mentre solo a una revisione su quattro è stato attribuito un punteggio inferiore (low: bassa affidabilità metodologica).

Sintesi quantitativa

A un valore $P < 0,05$, l'effetto dell'intervento è risultato significativo nella meta-analisi focalizzata sugli interventi psicosociali per bambini con comportamento distruttivo per l'esito relativo ai problemi della condotta (SMD 0,38, 95% CI 0,24-0,51) (Figura 2), nella meta-analisi focalizzata sugli interventi psicosociali somministrati da non specialisti per bambini con sintomi di Disturbo post traumatico da stress (PTSD) e depressione (SMD 0,89,

95% CI 0,29-1,49) e nella meta-analisi condotta in contesti umanitari sugli interventi psicosociali somministrati da non specialisti, in cui l'impatto dell'effetto è risultato significativo nella riduzione dei sintomi di PTSD (SMD 0,33, 95% CI 0,14-0,52). Nelle altre meta-analisi abbiamo osservato un andamento non significativo a favore degli interventi psicosociali rispetto alle condizioni di controllo, nel migliorare i sintomi depressivi e ansiosi. A queste valutazioni abbiamo affiancato il calcolo del PI, il calcolo dell'effetto dello studio più grande, e la quantificazione dell'eterogeneità con il test I^2 (Figura 2).

Risultato della valutazione della credibilità e della qualità delle prove di efficacia

Abbiamo esplorato la forza dell'associazione tra intervento psicosociale ed esito, classificando le prove di efficacia come convincenti (Classe I), altamente suggestive (Classe II), suggestive (Classe III), deboli (Classe IV) o non significative (Figura 3). Nel complesso, in tre casi le associazioni non erano supportate da prove convincenti, mentre negli altri casi le as-

sociazioni erano supportate da prove di efficacia suggestive o deboli. In parallelo, abbiamo anche effettuato una valutazione della qualità delle evidenze con la metodologia GRADE. Il range della qualità/affidabilità delle prove di efficacia valutata con il GRADE andava da molto basso (la stima dell'effetto è molto incerta) a moderato (ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto) (Figura 3).

Conclusioni

L'obiettivo del presente lavoro era quello di mappare le evidenze scientifiche sull'impatto degli interventi psicosociali sulla salute mentale dei bambini che vivono in contesti a basso e medio reddito, utilizzando la metodologia d'avanguardia delle umbrella review. Abbiamo raccolto quattro revisioni sistematiche di 59 studi randomizzati che hanno raccolto dati da 9.566 bambini.

Quanto emerso dalla raccolta di evidenze è un beneficio trasversale in termini di miglioramento della sintomatologia psicologica per i bambini esposti agli interventi psicosociali rispetto a quelli esposti alla condizione di controllo. Un primo elemento importante è quello relativo al fatto che gli interventi psicosociali erano erogati da personale non specializzato. Tale aspetto è particolarmente significativo nei contesti in cui non sono disponibili professionisti della salute mentale, e in cui l'alternativa a ricevere un intervento da operatori non specializzati rimane semplicemente quella di non ricevere alcun intervento. I risultati del nostro studio sono in linea con disegni di studio sviluppati recentemente per testare interventi psicosociali semplici, brevi, e che possano raggiungere un numero elevato di utenti, con un favorevole profilo di costo-efficacia [28-32]. Il ruolo degli operatori non specializzati, denominato task shifting approach, è stato riconosciuto rilevante nei contesti con scarse risorse economiche e sanitarie anche dalla commissione scientifica internazionale Lancet Commission on Global Mental Health and Sustainable Development [33]. Sulla stessa linea, l'intervento psicosociale Self Help Plus (SH+) sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità è un esempio di intervento erogato da facilitatori non specializzati, che ricevono una breve formazione teorica e pratica (4-5 giorni) sulle caratteristiche dell'intervento e sulla sua implementazione. SH+ presenta alcune caratteristiche sovrapponibili agli interventi raccolti in questo lavoro [34], e la sua efficacia è in corso di sperimentazione in Turchia,

Popolazione	Esito	Meta-analisi	Studi (partecipanti)	Soglia di significatività raggiunta (modello random-effects)	I ²	Intervallo predittivo	Random-effects Effect Size (95% CI) dello studio più grande	Egger's test P-value	Studi significativi		
									Osservati	Attesi	P-value
Interventi psicosociali erogati da tutti gli operatori della salute											
Bambini con comportamento distruttivo	Conduct problems	Burkey 2018	26 (6400)	4.36666328627e-08	76.9	-0.24 to 0.99	0.11 (-0.08 to 0.30)	0.001	15	15.46	0.84
Bambini con PTSD in contesti umanitari	PTSD symptoms	Purgato 2018	3 (130)	0.052332718	93.0	-18.3 to 21.41	0.06 (-0.59 to 0.72)	0.213	2	2.05	1.00
Interventi psicosociali erogati da operatori non specializzati											
Bambini con PTSD o depressione	symptoms	van Ginneken 2013	3 (298)	0.003552064	78.7	-6.24 to 8.02	1.27 (0.84 to 1.70)	0.242	2	2.14	1.00
Bambini in contesti umanitari	PTSD symptoms	Purgato 2018	8 (2355)	0.000597533	80.2	-0.30 to 0.97	0.16 (-0.02 to 0.34)	0.286	4	4.52	0.73
Bambini in contesti umanitari	depressive symptoms	Purgato 2018	10 (2672)	0.468878814	72.8	-0.47 to 0.58	0.07 (-0.11 to 0.25)	0.153	3	3.61	1.00
Bambini in contesti umanitari	anxiety symptoms	Purgato 2018	7 (1969)	0.701616062	70.3	-0.49 to 0.56	0.14 (-0.06 to 0.33)	0.502	2	2.81	0.71

Figura 2. Caratteristiche, sintesi quantitativa e valutazione del bias dei confronti tra interventi psicosociali e controlli.

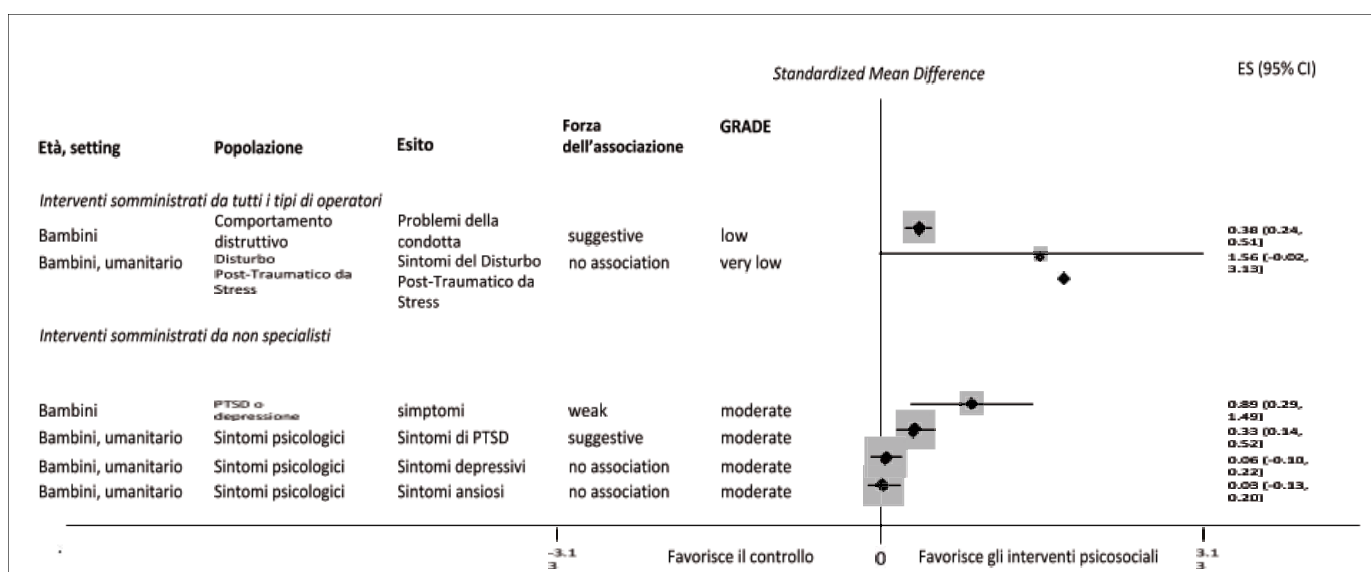


Figura 3. Re-analisi dell'efficacia degli interventi psicosociali nei Paesi a basso e medio reddito, con la forza dell'associazione e la qualità delle evidenze con il metodo GRADE.

in Africa, e nel contesto europeo che sta affrontando l'emergenza sanitaria dei migranti [35-37].

Quanto riportato potrebbe far pensare che l'esposizione di tutti i bambini a interventi psicologici erogati da personale non specializzato può essere benefica. Tuttavia un primo elemento da tenere in considerazione nell'interpretazione dei risultati è che la significatività statistica delle metanalisi rappresenta la somma pesata degli studi individuali raccolti, i quali a loro volta possono avere risultati diversi o addirittura contrastanti. Questa diversità è confermata in modo quantitativo dall'elevata eterogeneità rilevata tra gli studi inclusi (I²) e da alcuni parametri qualitativi che abbiamo valutato con gli strumenti AMSTAR e GRADE. Queste analisi suggeriscono che la valutazione dell'efficacia dovrebbe includere una serie di variabili cliniche e socio-demografiche potenzialmente rile-

vanti nell'influencare l'efficacia dell'intervento. Per esempio, seppure nello stesso Paese, bambini in fasce di età diverse, inseriti in contesti sociali diversi, con un diverso grado di istruzione potrebbero trarre maggiore o minore beneficio dall'esposizione agli interventi psicosociali. Inoltre potrebbero esserci sfumature culturali e/o locali nell'espressione del disagio psicologico, che le scale di valutazione standardizzate non sono in grado di cogliere [38, 39]. Questo elemento è stato considerato nelle analisi di sottogruppo delle revisioni sistematiche incluse ed è oggetto di dibattito nella letteratura, che ha cercato di comprendere quali potrebbero essere i meccanismi di azione degli interventi psicosociali e quali i potenziali motivi per cui gli interventi non funzionano [40]. Arrivare a un match tra interventi e specifici sottogruppi di bambini permetterebbe infatti di ottimizzare le risorse sanitarie, che

sono limitate nei contesti a basso e medio reddito, e di somministrare gli interventi più appropriati ai bambini che potrebbero trarre il massimo beneficio. Questo ragionamento si avvicina a quello che viene definito in letteratura *personalized approach*, che è già utilizzato e testato in diverse discipline mediche e potrebbe – con i necessari adattamenti metodologici e pratici – essere trasferito alla psicologia clinica.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti: questo studio è stato svolto all'interno delle attività di ricerca del Centro OMS per la ricerca in salute mentale dell'Università di Verona, e non ha ricevuto finanziamenti specifici.

✉ marianna.purgato@univr.it

La bibliografia è consultabile online.

Ridurre il dolore da vaccinazione: è possibile?



Federica de Seta*, Luciano de Seta**

*Pediatria, Napoli

**Primario pediatra emerito, Napoli

L'articolo è una messa a punto delle diverse tecniche per cercare di ridurre il dolore da vaccinazione. Il problema è sentito non solo (e non tanto!) in Italia, ma principalmente all'estero dove sono state stilate, già da alcuni anni, diverse linee guida da importanti organismi internazionali di salute pubblica quale l'OMS o da società scientifiche quali l'Associazione Medica Canadese e l'Accademia Americana di Pediatria. L'articolo dimostra che senza aggravio di spesa è possibile ridurre il dolore da vaccinazione solo formando il personale medico e infermieristico all'utilizzo di tecniche ormai validate da anni.

The article defines different techniques aimed at reducing pain during vaccination. The problem is felt not only (and not so much!) in Italy but mainly abroad, where several guidelines have been drawn up by important international public health institutions as WHO or by scientific societies as the Canadian Medical Association and the American Academy of Paediatrics. The article shows that it is possible to reduce the pain caused by vaccination only by training the medical and nursing staff to the use of techniques that have been validated for years.

Le vaccinazioni sono la fonte più comune di dolore iatrogeno nell'infanzia. La brevità del dolore non giustifica in alcun modo il fatto che esso non debba essere prevenuto. Soprattutto se i vaccini sono numerosi e ripetuti anche a breve distanza di tempo. Sono questi i motivi per i quali i pediatri e il personale sanitario addetto alle vaccinazioni devono essere formati a prevenire, per quanto possibile, il dolore da vaccinazione.

Il dolore associato alle vaccinazioni è causa di ansia e di stress per i bambini che ricevono la vaccinazione, i loro genitori e il personale infermieristico che deve somministrare il vaccino. Secondo alcuni studi otto genitori su dieci ritengono che gli operatori sanitari abbiano il dovere di rendere le vaccinazioni meno dolorose. Inoltre, il dolore da iniezione può essere una delle cause del rifiuto e/o ritardo di adesione al calendario vaccinale. In uno statement del 2015 l'OMS dichiara che "il dolore durante le sedute vaccinali è gestibile e gestire il dolore non diminuisce l'efficacia del vaccino" [1]. Studi condotti negli Stati Uniti e in Canada indicano che tra il 24% e il 40% dei genitori sono preoccupati per il dolore da vaccinazione nei bambini; l'85% di essi è convinto che il personale sanitario addetto alle vaccinazioni abbia la responsabilità di praticare vaccinazioni meno dolorose e il 95% desidera imparare a ridurre il dolore durante la vaccinazione dei bambini [2-4].

Tutti i bambini dal terzo mese di vita sino all'adolescenza sono sottoposti a una lun-

ga serie di pratiche vaccinali, molto importanti perché hanno permesso la scomparsa di malattie infettive spesso mortali. Una pratica, quindi, importantissima della quale non si può fare a meno, anche se nel nostro Paese ancora sopravvivono "focolai" di lotta alle vaccinazioni sulla base di false credenze che ancora circolano soprattutto nella "rete".

Il problema della riduzione del dolore da vaccinazione è considerato serio anche dall'OMS che la ritiene come una buona pratica nei programmi d'immunizzazione globali. Ecco perché l'OMS ha pubblicato un documento con una serie di suggerimenti efficaci e non costosi per limitare i pianti e le urla disperate nei piccoli pazienti. Esistono infatti diversi interventi semplici, non costosi, sicuri che effettivamente riducono il dolore durante la vaccinazione. Secondo il gruppo consultivo strategico di esperti in materia d'immunizzazione (SAGE) dell'OMS [2] basterebbe estendere a tutto il mondo le linee guida adottate dal Canada [5] per ridurre il livello di sofferenza durante la vaccinazione. Sono buone pratiche che potrebbero alleviare il dolore nelle persone di tutte le fasce d'età. L'OMS invita, pertanto, tutti i governi a introdurre le seguenti misure nei programmi nazionali d'immunizzazione:

- Il personale sanitario che pratica le vaccinazioni deve essere calmo, collaborativo e preparato. Durante la somministrazione deve evitare di utilizzare termini allarmistici (per esempio "arriva la pun-

tura"), scegliendo invece di usare parole neutre (per esempio "procedo").

- I destinatari del vaccino devono essere posizionati in modo corretto: lattanti e bambini piccoli devono essere tenuti in braccio da un familiare. Ragazzi e adulti invece devono mettersi seduti in posizione verticale.
- Chi pratica il vaccino non deve aspirare o ritrarre lo stantuffo della siringa prima delle iniezioni intramuscolari, perché farlo può aumentare il dolore.
- Se bisogna somministrare più di un vaccino nella stessa circostanza, occorre iniziare da quello meno doloroso e terminare con quello che fa più male.
- Se il destinatario del vaccino è un bimbo piccolo, chi se ne prende cura deve essere presente durante tutta la procedura.
- Nei Paesi in cui è culturalmente accettabile, i neonati potrebbero essere allattati al seno durante o subito prima della vaccinazione.
- Si può provare a distrarre i bambini di età inferiore ai sei anni utilizzando giocattoli, video o musica.

Dal 2015 (anno in cui fu pubblicato il documento OMS) a oggi sono trascorsi quattro anni e sarebbe utile e interessante conoscere quanti degli operatori sanitari addetti alle vaccinazioni ne conoscano l'esistenza. E anche quale sia la percentuale dei centri vaccinali nei quali, nelle diverse regioni, siano state attuate le raccomandazioni OMS e in particolare se siano stati tenuti anche brevi corsi di formazione sulle pratiche da attuare per ridurre il dolore da vaccinazione.

Quest'articolo vuole essere un contributo alla prevenzione del dolore da vaccinazione ed è rivolto sia ai medici vaccinatori sia al personale sanitario che con loro collabora. Non solo, ma anche ai genitori per renderli edotti sulle pratiche antidolore, perché possano richiedere al personale medico e infermieristico che vengano adottate le misure per ridurre il dolore e collaborare attivamente con il personale che pratica le vaccinazioni.

Le linee guida internazionali, soprattutto quelle canadesi, quelle dell'OMS e quel-

le statunitensi, hanno esaminato le diverse misure da adottare in relazione all'età del bambino.

Le misure prese in esame sono state:

- allattamento al seno;
- somministrazioni di sostanze dolci;
- impiego di anestetici topici;
- tecniche e sedi dell'iniezione;
- interventi psicologici.

Esaminiamoli uno per uno.

Allattamento al seno

Sicuramente è dimostrato che se il bambino è tenuto al seno durante la vaccinazione sente molto meno dolore. È una pratica semplice, gradita alla madre. La diminuzione notevole del dolore percepito è dovuta a un insieme di fattori: contatto tra madre e bambino, suzione, sapore dolce. Il personale infermieristico deve incoraggiare la mamma a tenere al seno il bambino. I migliori risultati si ottengono se l'allattamento è iniziato qualche minuto prima della puntura e proseguito per alcuni minuti dopo.

Somministrazione di sostanze dolci

Nei bambini che non possono essere allattati al seno è stato ampiamente dimostrato e riportato nelle linee guida canadesi e statunitensi che soluzioni dolci, soprattutto di saccarosio o glucosio, in varie concentrazioni sono capaci di bloccare o diminuire la percezione del dolore a livello centrale. Sono state utilizzate nei diversi studi concentrazioni di saccarosio dal 25% al 75% e di glucosio dal 12% al 50%. La somministrazione deve avvenire due-tre minuti prima della vaccinazione e il suo effetto si mantiene per circa dieci minuti.

Uso di anestetici topici

Gli anestetici locali riducono il dolore sia delle iniezioni sottocutanee sia di quelle intramuscolari, nonostante la loro limitata penetrazione nella cute. Molti agenti sono stati studiati e tutti sono sicuri e non molto costosi, ma quasi tutti hanno un inizio troppo lento di attività (circa un'ora).

Il più studiato è la crema EMLA che è una miscela al 5% di lidocaina e prilocaina: essa è sicura anche nei nati da parto prematuro e non altera l'immunogenicità dei vaccini. Purtroppo, anche per questa il tempo necessario per l'inizio dell'attività antidolore è circa un'ora per cui il suo uso è molto limitato nella vaccinazione in ambulatorio.

Sono stati studiati altri anestetici locali (ametocaina, vapocoolant, lidocaina liposomiale) ma nessuno si è dimostrato di facile impiego.

In una metanalisi, comparsa su una rivista anglosassone [6], sono stati selezionati cin-

que articoli tra gli oltre novanta selezionati su PubMed – NCBI, sull'efficacia di diversi anestetici locali per ridurre il dolore durante la vaccinazione. Sulla scorta dei risultati di queste ricerche, che confrontavano gli anestetici locali con il placebo, gli autori, hanno concluso che l'EMLA riduce il tempo del pianto e gli scores visuali e comportamentali ma il loro effetto è modesto, in ragione del 10-30%, e che quindi l'EMLA dovrebbe essere considerata come parte di una più ampia strategia durante la vaccinazione del lattante. Per esempio, come rinforzo all'allattamento al seno [7]. Tali risultati ben si accordano con l'idea che l'anestetico locale possa solo combattere il dolore provocato dall'inserzione dell'ago attraverso la pelle e non il dolore associato all'iniezione di vaccino nel tessuto muscolare. In ogni caso l'uso dell'EMLA non induce reazione avverse al vaccino né riduce la risposta anticorpale del vaccino esavalente nei bambini dalla nascita a sei mesi [8].

Tecniche, sedi d'iniezione e scelta della grandezza dell'ago

È stato dimostrato che un ago più lungo induce meno dolore e determina meno effetti collaterali di un ago più corto.

Sono consigliate queste misure:

- Per neonati-lattanti di 2 mesi: lunghezza dell'ago di 16 mm (5/8 di un pollice).
- Per lattanti lunghezza di mm 25.
- Per bambini più grandi, se viene usato il deltoide va bene una lunghezza da 16 mm a 25 mm, mentre se viene usato il vasto laterale va bene una lunghezza da 25 mm a 30-31 mm.
- Per adolescenti e adulti, usando il deltoide, va bene una lunghezza da 25 mm a 50 mm.

Si raccomanda di non aspirare prima di iniettare i vaccini per via intramuscolare nei bambini di tutte le età. L'aspirazione, una vecchia pratica utilizzata nelle iniezioni di farmaci intramuscolo, può aumentare il dolore a causa degli effetti combinati di un tempo di permanenza dell'ago più lungo nei tessuti e un'azione di movimento dell'ago sul proprio asse. Non vi sono documentati pericoli nel non aspirare prima della vaccinazione. È consigliabile somministrare il vaccino più doloroso per ultimo piuttosto che per primo durante le vaccinazioni a tutte le età. Una revisione sistematica dimostra che i bambini sentono meno dolore se l'iniezione è rapida (un secondo per 0,5 ml) senza aspirazione. Per quanto attiene la sede dell'iniezione le linee guida canadesi e l'OMS [2,5] consigliano di praticare le vaccinazioni nel vasto laterale della coscia fino a 18 mesi. Tra

i 18 e i 36 mesi è indifferente se le vaccinazioni vengono praticate nel vasto laterale o nel deltoide. Sopra i 36 mesi devono essere praticate nel deltoide.

Tecniche di distrazione

Lattanti: succhiotti, gioco, musica.

Bambini in età prescolare: bolle di sapone, musica, giochi.

Bambini in età scolare: giochi, parlare di altre cose, video.

Adolescenti: videogame, concentrarsi su altro.

I meccanismi alla base di queste tecniche di distrazione sono fondamentalmente due:

- 1 Gate control: l'attenzione cognitiva influenza l'elaborazione della percezione a livello centrale.
- 2 Teoria della limitata capacità di attenzione: se si rivolge l'attenzione a un compito che distrae vi sono meno risorse disponibili a prestare attenzione al dolore [9-10].

Educazione e implementazione

Si raccomanda la formazione dei medici addetti alle vaccinazioni sulla prevenzione del dolore. Essi devono essere preparati sulle tecniche di somministrazione dei vaccini. Si consiglia la presenza dei genitori durante la somministrazione del vaccino nei bambini dai dieci anni in giù. I bambini appaiono molto meno stressati quando i genitori sono presenti prima e dopo la vaccinazione. Poiché il comportamento dei genitori può influenzare il livello di stress dei bambini, si raccomanda l'educazione dei genitori per facilitare la cura del bambino e per alleviare il dolore, la paura e l'angoscia. I bambini più grandi sottoposti a vaccinazione dovrebbero essere informati su cosa accadrà (informazioni procedurali), come si sentiranno (informazioni sensoriali) e come affrontarli (formazione sulle strategie per mitigare il dolore e la paura).

Conclusioni

La riduzione del dolore è considerata parte della buona pratica clinica dall'OMS. Tutti i soggetti coinvolti nei programmi di vaccinazione devono identificare e sostenere l'interesse dei medici, la volontà e la capacità di adottare le raccomandazioni delle linee guida per raggiungere i migliori risultati. Potrebbero rendersi necessarie risorse aggiuntive (forniture, personale, ecc.) per istruire e sostenere medici, genitori e singoli individui nell'attuazione delle raccomandazioni per ridurre il dolore da vaccinazione.

Anche con la corretta attuazione di tutte le raccomandazioni proposte dalle diver-

se linee guida, non c'è da aspettarsi l'azzeramento del dolore da vaccinazione. Ma la sua notevole riduzione si può, di contro, sempre raggiungere, evitando una quota di rifiuto delle vaccinazioni, che purtroppo negli ultimi anni in Italia ha contribuito ad abbassare notevolmente le coperture vaccinali soprattutto per alcune vaccinazioni. Ma in primo luogo si riduce un'inutile, anche se breve, sofferenza che rappresenta il primo dolore iatrogeno che il bambino deve affrontare nella vita.

✉ lucdeseta@gmail.com

1. Weekly epidemiological record / Relevé épidémiologique hebdomadaire. 25 september 2015, 90th year / 25 septembre 2015, 90e année. No. 39, 2015, 90, 505-16 [http://www.who.int/wer].
2. Report to SAGE on reducing pain and distress at the time of vaccination. Geneva: SAGE

Technical Consultation Group on Reducing Pain and Distress at the Time of Vaccination; 2015 [updated 2015 Mar 31; cited 2015 May 19]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_SAGE_latest_pain_guideline.

3. van Vreeswijk B, Bos-Veneman NGP, Reijneveld SA. Pain reduction during vaccination of young children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1405.
4. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics.* 2011 May;127 Suppl 1:S92-9.
5. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015 Sep 22;187(13):975-82.
6. Levene I. Question 2: does topical local anaesthetic reduce pain from vaccinations in infants? *Arch Dis Child.* 2014 Nov;99(11):1057-8.
7. Gupta NK, Upadhyay A, Agarwal A, et al. Randomized controlled trial of topical

EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov;172(11):1527-33.

8. Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, et al. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 May;21(5):399-405.
9. Diggle L, Deeks J. Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial. *BMJ.* 2000 Oct 14;321(7266):931-3.
10. Nicoli L. Misure per la riduzione del dolore da vaccinazione. Convegno APeC Cesena 23 febbraio 2013 [http://www.associazionepediatricacomunita.it/file%20scaricabili/convegni/2013%20CESENA/cesena%202013/Riduzione_%20dolore_vaccinazione.pdf].



Esperienze avverse infantili e metilazione del DNA

Le esperienze avverse nei primi anni di vita (Adverse Childhood Experiences, ACE) sono in grado di alterare la traiettoria dello sviluppo nel bambino e, nell'adulto, possono avere conseguenze nello stato di salute fisica, facilitando comportamenti di dipendenza (alcol, fumo, droghe) e un aumentato rischio di disturbi psichiatrici. Lo studio delle ACE nasce da una ricerca del 1998 condotta dalla Kaiser Permanente, un'assicurazione sanitaria statunitense, e dal Center for Disease Control di Atlanta; l'obiettivo iniziale di questa survey era valutare la relazione tra l'abuso infantile emotivo, fisico e sessuale, situazioni disfunzionali familiari come l'esposizione alla violenza, le dipendenze o la presenza di malattie mentali dei genitori, con le disfunzioni nel comportamento in età pediatrica e le malattie in età adulta [1].

In questi ultimi vent'anni la ricerca ha esplorato i meccanismi patogenetici alla base delle ACE rilevando altre forme di esperienze sfavorevoli infantili e la possibilità che queste agiscano a livello epigenetico attraverso una metilazione del DNA. Alcuni ricercatori hanno raccolto i dati dai partecipanti dello studio di coorte Avon Longitudinal Study of Parent and Children (ALSPAC) analizzando un sottogruppo di oltre 1.000 coppie madre-figlio selezionate casualmente e di cui erano disponibili i profili di metilazione del DNA per i bambini alla nascita e a 7 anni (Accessible Resource for Integrated Epigenomic Studies). L'esposizione dei bambini ad ACE era basata sulla segnalazione da parte dei genitori di sette fattori di esperienze stressanti: abuso da parte di un genitore o caregiver, abuso da parte di altra persona, malattia psichiatrica materna, monogenitorialità, instabilità familiare, stress finanziario in famiglia, povertà o residenza in località caratterizzata da povertà [2]. La raccolta di questi dati, associata al profilo di metilazione ottenuto dal campione di sangue ha portato all'identificazione di 38 siti di metilazione. Le ACE erano tipicamente associate a un aumento della metilazione: l'abitare in una zona svantaggiata è associato alla massima espressione della metilazione, seguita dallo stress finanziario, dall'abuso sessuale o fisico e, infine, dalle famiglie monogenitoriali. La ricerca ha evidenziato l'importanza di un periodo sensibile nell'esposizione a queste avversità rilevando che oltre la metà delle metilazioni avveniva da esperienze sfavorevoli vissute prima dei tre anni, ma non ha trovato associazioni con la presenza di più eventi sfavorevoli vissuti appena prima dei sette anni. Lo studio non offre risposte certe sui meccanismi fisiopatologici alla base di queste modificazioni, sull'effetto di accumulo di più avversità nello stesso bambino, sulla relazione tra tipo di esperienza e momento sensibile dello sviluppo, sulla progressione verso un disturbo mentale in età adolescenziale o adulta e su quali siano le caratteristiche che facilitano o, all'opposto, offrono resistenza a questi effetti dannosi. Ma oggi abbiamo molti dati in più per lavorare come clinici e come policy maker.

Costantino Panza

- 1 Panza C. Esperienze avverse durante l'età pediatrica e i fattori di resilienza: il compito del pediatra. *Pagine elettroniche di Quaderni ACP.* 2017;24(2):am.1.
- 2 Dunn EC, Soare TW, Zhu Y, et al. Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study. *Biol Psychiatry.* 2019 May 15;85(10):838-49.

La genetica dell'autismo



Daniele De Brasi

UOC di Pediatria e Ambulatorio di Genetica Medica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

I disturbi dello spettro autistico (ASD) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie del neurosviluppo caratterizzate da problemi nell'interazione e comunicazione sociale e dalla presenza di comportamenti ripetitivi e stereotipati. La sua prevalenza è stimata essere dell'1-2% nella popolazione generale, con un rapporto medio tra maschi e femmine 4-5:1. Entrambi i fattori genetici e ambientali sembrano giocare un ruolo importante nell'eziologia dell'ASD, anche se le cause rimangono in gran parte sconosciute. Riguardo gli aspetti genetici, le nuove tecnologie per lo studio del DNA hanno permesso grossi passi in avanti. L'ibridazione genomica comparativa e il sequenziamento dell'esoma/genoma hanno identificato nei soggetti ASD varianti del numero di copie o di singoli nucleotidi sia comuni che rare in geni codificanti per proteine coinvolte nello sviluppo del cervello, che svolgono un ruolo importante nella formazione e nella funzione dei neuroni e delle sinapsi. Complessivamente, l'eziologia genetica è identificabile a oggi in circa il 25-35% dei pazienti con ASD. Nel presente articolo viene analizzato lo stato attuale delle conoscenze sulla genetica dell'ASD e proposto un algoritmo diagnostico per i pazienti.

Autism spectrum disorders (ASD) constitute a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders characterized by problems in social interaction and communication with the presence of repetitive and stereotyped behaviors. Its prevalence is estimated to be 1-2% in the general population, with an average ratio between males and females 4-5: 1. Both genetic and environmental factors seem to play an important role in the etiology of ASD, although the causes remain largely unknown. New technologies for the study of DNA have allowed big steps forward in the knowledge of autism genetics. Array comparative genomic hybridization and whole exome/genome sequencing identified in ASD patients common and rare copy number or single nucleotide variants in genes encoding proteins involved in brain development, playing an important role in neuron and synapse formation and function. Overall, the genetic etiology is identifiable today in about 25-35% of patients with ASD. In the present article the current state of knowledge on ASD genetics is analyzed and a diagnostic algorithm is proposed for patients.

Introduzione

L'autismo o meglio i disturbi dello spettro autistico (ASD), come attualmente definiti, rappresentano uno dei più frequenti gruppi di patologie del neurosviluppo, con una prevalenza di circa 1-2% nella popolazione generale, e un rapporto maschi/femmine di circa 4-5:1. L'ASD presenta tra i suoi aspetti clinici caratterizzanti un deficit di interazione e comunicazione sociale, e comportamenti ripetitivi e stereotipi. Una franca disabilità intellettiva è presente in circa il 30% dei casi, mentre anomalie dell'EEG nel 20-35% dei pazienti, anche senza una sintomatologia comiziale. Possono talora essere presenti disturbi psichiatrici o sintomi neurotici quali disturbi d'ansia, depressione, deficit di attenzione ed iperattività (ADHD); disturbi del sonno e gastrointestinali sono frequenti [1]. La diagnosi di autismo è clinica ed è posta sulla base dei criteri attuali del DMS5 [2]. Una diagnosi di autismo "essenziale" viene usualmente posta nel 75% dei casi, vice-

versa, forme sindromiche di autismo sono riconosciute in circa il 25% dei pazienti. Mentre nelle forme essenziali una storia familiare risulta positiva nel 20% circa dei casi, nelle forme sindromiche questa risulta molto meno frequente (9%) [1]. È attualmente riconosciuto che l'ASD abbia una eziologia multifattoriale; gli studi sui gemelli hanno tuttavia progressivamente dimostrato un consistente contributo genetico nello sviluppo di questa condizione. Il tasso di concordanza dell'ASD nei gemelli monozigoti è stato dimostrato essere del 70-90%, fino al 30% nei gemelli dizigoti, e del 3-19% nei fratelli, con una concordanza due volte maggiore nei fratelli con entrambi i genitori in comune rispetto ai fratelli con un solo genitore in comune [3]. Accanto agli aspetti puramente genetici, alterazioni epigenetiche e fattori ambientali sono stati dimostrati essere coinvolti nello sviluppo del disturbo autistico, tanto che attualmente si ipotizza che l'interazione genetica-ambiente porti

ad alterazioni epigenetiche che determinerebbero le modifiche cerebrali anatomiche e funzionali caratteristiche dell'ASD [4]. Il notevole aumento di conoscenze nell'ambito della genetica dell'ASD è certamente dovuto allo sviluppo delle nuove tecnologie dello studio del DNA (in particolare la Next Generation Sequencing, NGS, e l'ibridazione genomica comparativa, arrayCGH), per le quali tuttavia vanno considerati oltre gli enormi vantaggi anche alcuni limiti, tra cui la necessità di una accurata analisi e interpretazione dei dati da parte di genetisti esperti. Va tuttavia considerato che in questo ambito accanto ad alcune certezze sulle basi genetiche dell'autismo esistono molte ipotesi, alcune più suggestive e documentate, altre meno dimostrate, altre ancora in corso di studio. Questo rende la genetica dell'autismo un settore della medicina ancora fortemente in progress.

Alterazioni genetiche nell'autismo

Come già accennato, una componente genetica nell'eziologia dell'ASD è stata ampiamente riconosciuta. Si calcola che un'alterazione genetica sia individuabile nel 25-35% dei pazienti con ASD [5]. Si tratta di alterazioni a diverso livello, che includono anomalie cromosomiche, varianti genomiche, sindromi monogeniche, e mutazioni in singoli geni. Un discorso a parte merita il capitolo delle modifiche epigenetiche associate ad autismo, in cui a fronte di un'assenza di modificazioni nella sequenza del DNA, è riconoscibile una alterata espressione di geni implicati nello sviluppo del SNC. Nei prossimi paragrafi verranno brevemente analizzati i singoli gruppi di alterazioni genetiche.

Anomalie cromosomiche

Le tecniche di citogenetica tradizionale sono in grado di diagnosticare anomalie cromosomiche in circa il 2-5% dei pazienti con ASD. Si tratta per lo più di alterazioni cromosomiche sbilanciate (delezioni, duplicazioni, inversioni, traslocazioni e marker cromosomici) in cui il paziente presenta spesso quadri dismorfici associati. La più frequente alterazione riconoscibile con tecniche di citogenetica tradizionale riscontrata nei soggetti con ASD è la duplicazione 15q11q13 di derivazione mater-

TABELLA 1. CNVs ricorrenti identificate in pazienti ASD (da [1], modificato)

Locus genico CNV	Quadri clinici associati alla CNV
1q21.1 delezione	ID lieve-moderato, schizofrenia, lievi note dismorfiche facciali, microcefalia, cataratta, CHD
1q21.1 duplicazione	ID lieve-moderato, ADHD, lievi note dismorfiche, macrocefalia, ipotonia
2q37 delezione	ID, note dismorfiche facciali, brachidattilia
3q29 delezione	ID lieve-moderato, schizofrenia, lievi note dismorfiche facciali
7q11.23 duplicazione	ID, schizofrenia, anomalie RMN encefalo, note dismorfiche variabili
15q11q13 duplicazione	ID lieve-moderato, epilessia, atassia, problemi comportamentali, ipotonia
15q13.3 delezione	ID lieve-moderato, epilessia, difficoltà di apprendimento, ADHD, note dismorfiche variabili
16p11.2 delezione	ID lieve-moderato, epilessia, MCA, note dismorfiche variabili, macrocefalia, obesità
16p11.2 duplicazione	ID lieve-moderato, ADHD, microcefalia, note dismorfiche
16p12.1 delezione	ID lieve-moderato, ADHD, CHD, note dismorfiche
16p13.1 delezione	ID, schizofrenia, epilessia, MCA, note dismorfiche
17p11.2 delezione	ID, ritardo del linguaggio, sordità, disturbi del sonno, ipotonia
17p11.2 duplicazione	ID lieve-severo, MCA, note dismorfiche, ipotonia
17q12 delezione	ID lieve-moderato, schizofrenia, epilessia, MODY, note dismorfiche facciali
17q21.31 delezione	ID lieve-severo, epilessia, anomalie SNC, anomalie muscoloscheletriche, note dismorfiche, ipotonia
17q21.31 duplicazione	ID lieve-moderato, microcefalia, irtsutismo, note dismorfiche facciali
22q11.2 delezione	ID, schizofrenia, difficoltà di apprendimento, MCA, CHD, note dismorfiche
22q11.2 duplicazione	ID, schizofrenia, difficoltà di linguaggio, difficoltà di apprendimento, CHD, note dismorfiche, microcefalia

ADHD, deficit di attenzione-iperattività – ID, disabilità intellettiva – MODY, diabete giovanile a insorgenza adulta – CHD, cardiopatia congenita – MCA, anomalie congenite multiple – SNC, sistema nervoso centrale.

na, una regione soggetta a imprinting in cui sono inclusi molti geni che presentano una funzione essenziale nello sviluppo del SNC (GABRA5, GABRB3, UBE3A, HERC2, SNRPN, CYFIP1). Anche alcune sindromi da aneuploidie più frequenti come la trisomia 21, la sindrome di Klinefelter (47,XXY), la sindrome di Turner (45,X), la sindrome XYY possono presentare un fenotipo neurocomportamentale ASD [1].

Variazione nel numero di copie di un frammento di DNA (Copy Number Variants, CNVs)

Le nuove biotecnologie hanno permesso da alcuni anni di analizzare in maniera sempre più accurata il genoma umano. In particolare, la tecnologia di ibridazione genomica comparativa (arrayCGH, detta anche CMA, Chromosomal Micro Array) ha permesso di individuare varianti genomiche anche di dimensioni molto piccole del DNA umano, non identificabili mediante tecniche di citogenetica tradizionale. CNVs clinicamente rilevanti sono state identificate nel 7-14% dei pazienti con

ASD idiopatico, specie nei casi non familiari, essendo molte di queste sporadiche [6]. Le CNVs più frequentemente associate a ASD riguardano la regione 16p11.2, sia in delezione che in duplicazione, che costituiscono circa l'1% di tutti i pazienti. Altre regioni frequentemente coinvolte sono la 1q21.1, 15q13.3, 17p11.2, 22q11.2, 16p13.1 e 7q11.23 (Tabella 1). Molte CNVs includono geni funzionalmente correlati allo sviluppo del SNC, che possono contribuire a determinare il fenotipo ASD. Da sottolineare che alcune di queste CNVs possono essere ereditate da genitori non affetti o riscontrate in soggetti normali della popolazione generale, o ancora essere associate a fenotipi diversi nell'ambito di disordini neurocognitivi (disabilità intellettiva, ritardo di sviluppo, epilessia, schizofrenia, disordini bipolari, ADHD). Ciò indica la ridotta penetranza e la variabile espressività del quadro clinico associato a tali CNVs e il probabile contributo di altri fattori (genetici e non) nello sviluppo del fenotipo ASD (è stato ipotizzato da alcuni ricercatori il modello del "doppio colpo") [7]. Tale variabi-

lità di espressione clinica comporta talora anche una notevole difficoltà da parte del genetista clinico nell'attribuire il disturbo ASD a una determinata variante genomica, specie se questa non sia stata già associata al fenotipo ASD in altri pazienti (variante a significato incerto o VOUS).

Sindromi monogeniche e geni associati ad ASD

Dal 5 al 10% dei pazienti ASD è affetto da una specifica sindrome genetica monogenica. Si tratta per lo più di condizioni il cui gene responsabile è un regolatore dell'espressione di altri geni implicati in vario modo nello sviluppo del SNC. Tra queste certamente la più frequente è la sindrome dell'X-Fragile (FRAX-A) diagnosticata in circa 1,5-3% dei pazienti ASD [1]. È dovuta a mutazioni dinamiche del gene FMR1 che regola l'espressione di circa 6.000 mRNA nel cervello e gioca un ruolo fondamentale nella plasticità sinaptica. Un'altra condizione sindromica di una certa frequenza è la sclerosi tuberosa che interessa circa l'1% dei soggetti ASD, e che presenta un fenotipo riconoscibile. I due geni causativi, TSC1 e TSC2, sono inibitori di mTOR che appartiene al pattern di signaling di rapamicina. Altre condizioni e geni associati a ASD sono MECP2, le cui mutazioni sono responsabili della sindrome di Rett, riscontrate in un ulteriore 1% delle femmine affette, e PTEN, anch'esso repressore indiretto del pathway di mTOR, responsabile di alcune condizioni sindromiche con macrocefalia [8] (Tabella 2).

Come detto, i geni le cui mutazioni sono state associate ad ASD codificano per proteine che svolgono un ruolo importante nello sviluppo del SNC. In particolare, alcuni geni partecipano al remodeling della cromatina (CHD8, BAF155), altri appartengono alle molecole di adesione cellulare (famiglia delle neurexine e neuroligine, CNTN4), altri sono veri e propri neurotrasmettitori o proteine di canali ionici (CACNA1A, CACNA1H, SCN1A, SCN2A), altri ancora codificano per proteine implicate nello scaffolding delle sinapsi (SHANK2, SHANK3) o nei pathway di signaling e network neuronale sinaptico (FMR1, TSC1, TSC2, PTEN, NF1, CYFIP1), e in quello di ubiquitazione (UBE3A, PARK2, TRIM33) [9] (Tabella 3). Vanno infine considerate alcune condizioni metaboliche come la fenilchetonuria e la sindrome di Smith-Lemli-Opitz, nonché alcune patologie mitocondriali, in cui l'ASD può costituire una parte del fenotipo neurocomportamentale.

Studi di associazione genomica (Genome-Wide Association Studies, GWAS)

Gli studi di associazione genomica esaminano la cosegregazione di regioni genomiche

TABELLA 2. Sindromi genetiche note associate ad autismo (da [20], modificato)

Sindrome	Gene/regione cromosomica	Prevalenza della sindrome	Incidenza della sindrome nell'ASD	Incidenza dell'ASD nella sindrome
Sindrome dell'X-Fragile	FMR1	1/3.500-1/9.000	2,10%	18-33%
Sclerosi Tuberosa	TSC1, TSC2	1-1,7/10.000	1-4% (8-14% se presenti convulsioni)	25-60%
Neurofibromatosi tipo 1	NF1	1/3.000-1/4.000	< 1,4%	4%
Fenilchetonuria non trattata	PAH	1/10.000-1/15.000	-	5,70%
Deficit di Adenil succinate liasi	ADSL	Non noto	< 1%	80-100%
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	1/10.000-1/60.000	< 1%	46-52%
Sindrome di Cohen	COH-1	1/105.000	< 1%	48%
Sindrome di Cornelia de Lange	NIPBL, SMC1A, SMC3	1/10.000	< 1%	46-67%
Sindrome di Sotos	NSD1	1/10.000-1/50.000	< 1%	Non noto
Macrocefalia di Cole-Hughes	Non noto	Non noto	< 1%	Non noto
Sindrome di Lujan-Fryns	UPF3B, MED12	Non noto	< 1%	62.50%
Sindrome di San Filippo				
A	SGSH	0,3-1,6/100,000	< 1%	Non noto
B	NAGLU			
C	HGSNAT			
D	GNS			
Sindrome ARX	ARX	Non noto	< 1%	Non noto
Sindrome da delezione 2q37	Delezione 2q37.3	Non noto	< 1%	35%
Sindrome di Williams-Beuren (WBS)	Delezione 7q11.23	1/7.500-1/25.000	< 1%	7%
Sindrome da duplicazione della regione critica della WBS	Duplicazione 7q11.23	1/12.500-1/20.000	< 1%	35,70%
Sindromi da alterazioni del cromosoma 15q				
Sindrome di Angelman	Delezione/mutazione allele materno del gene UBE3A	1/10.000-1/12.000	≤ 1%	50-81%
Sindrome di Prader-Willi	Delezione allele paterno regione 15q11-q13	1/10.000-1/15.000	Non noto	19-36,5%
Cromosoma 15q isodentrico	Duplicazione 15q11-q13, GABRB3	1/30.000	0,5-3%	68,9-81%
Ipomelanosi di Ito	Delezione a mosaico 15q11-q13	1/10.000	< 1%	10%
Sindrome di Smith-Magenis	Delezione 17p11.2	1/15.000	< 1%	93%
Sindrome di Potocki-Lupsky	Duplicazione 17p11.2	Non noto	< 1%	90%
Sindrome di Down	Trisomia 21	1/1.000	1,7-3,7%	5,6-8%
Sindrome Velocardiofacial-DiGeorge	Delezione 22q11.2	1/4.000	< 1%	20-31%
Sindrome da duplicazione 22q11	Duplicazione 22q11.2	Non noto	< 1%	Non noto
Sindrome di Phelan-McDermid	Delezione 22q13.3	Non noto	< 1%	50-70%

che con il fenotipo studiato in pedigree in cui siano presenti un certo numero di soggetti affetti. Lo studio degli SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), varianti del genoma molto frequenti nella popolazione generale, permette di valutare se un dato fenotipo è associato a uno specifico polimorfismo. Il sistema GWAS presenta tuttavia una bassa potenza diagnostica per patologie a eziologia complessa e per varianti genomiche di significato incerto. Per contro, lo studio delle varianti nelle famiglie con un certo numero di soggetti

affetti ha il vantaggio dell'alta ricorrenza familiare, come in alcuni casi in cui il disturbo ASD è presente in più membri familiari. Gli studi di associazione genomica hanno individuato negli anni passati un linkage dell'ASD con regioni di quasi tutti i cromosomi, in particolare con la regione 7q35, e identificato numerose varianti genomiche associate, anche se spesso tale associazione, verificata in un dato studio, non è stata confermata in altri. Possibili spiegazioni di questa incongruenza di dati sono state la non omogeneità fenotipica

dei pazienti ASD studiati e campioni di popolazione troppo piccoli [10].

Epigenetica e ASD

La regolazione epigenetica dell'espressione genica è quel meccanismo attraverso cui l'espressione dei geni dell'organismo viene alterata senza modificare la sequenza del suo DNA. Molti studi hanno dimostrato il ruolo dell'alterazione di meccanismi di regolazione epigenetica nell'eziologia dell'ASD. Tra questi, mutazioni di geni codificanti per proteine istoniche (direttamente coin-

TABELLA 3. Geni noti associati a ASD (da [1], modificato)

Gene	Caratteristiche cliniche associate alla mutazione
CACNA1C	Caratteristiche della sindrome di Timothy
CHD8	Macrocefalia
CNTNAP2	ID lieve-severo, epilessia, ritardo del linguaggio, displasia corticale
DYRK1A	ID, microcefalia
FMR1	ID, sindrome dell'X-Fragile
FOXP1	ID, ritardo del linguaggio
FOXP2	Disprassia verbale
GRIN2B	ID, encefalopatia epilettica
MECP2	ID, sindrome di Rett
NLGN4	ID
NRXN1	ID, schizofrenia, lievi note dismorfiche facciali
PTCHD1	ID
PTEN	ID lieve-moderato, macrocefalia, sindrome di Cowden
RELN	Epilessia
SCN2A	Epilessia
SHANK2	ID lieve-moderato
SHANK3	ID lieve-severo, ritardo severo del linguaggio, schizofrenia, lievi note dismorfiche
SYNGAP1	ID, epilessia
ID – disabilità intellettiva	

volte nell'espressione genica), alterazione dei pattern di metilazione (il meccanismo più comune di regolazione di espressione genica) di regioni includenti geni implicati nello sviluppo del SNC, anomali pattern di espressione di microRNA (piccole molecole di RNA che regolano la trascrizione di mRNA) che comportano un'alterata sintesi proteica e/o degradazione dell'mRNA. Andrews et al. [11] hanno ricercato, attraverso uno studio caso-controllo su DNA da sangue periferico e di metanalisi su dati derivanti da DNA estratto da tessuto del SNC, per un totale di 796 pazienti ASD e 858 controlli, alterazioni del pattern di metilazione di numerose regioni CpGs (siti elettivi di metilazione genomica). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra pazienti ASD e controlli, sebbene sette siti CpG mostrassero una significatività maggiore negli affetti rispetto ai controlli. Viceversa, Kichukova et al. [12] hanno testato l'espressione di 42 microRNA nel siero di 30 pazienti ASD, dimostrando che l'espressione relativa di 3 microRNA risultava significativamente più alta e di 5 microRNA significativamente più bassa nei soggetti ASD rispetto ai controlli. L'analisi dei geni regolati da tali microRNA mostrava che alcuni di questi sono importanti per lo sviluppo del SNC. In conclusione, gli autori hanno ipotizzato che tali microRNA potessero essere usati come biomarker per l'autismo, concludendo però che altri studi sono necessari per

confermare tale ipotesi. Un'accurata e aggiornata analisi sui recenti progressi e sulle nuove metodologie di studio di biomarker per ASD su sangue periferico è stata recentemente messa a punto da Shen et al. [13].

Altre ipotesi nella patogenesi dell'ASD

Da tempo è stata sostenuta da alcuni ricercatori l'esistenza di una stretta correlazione tra alimentazione e autismo, senza che in realtà tale rapporto sia stato mai scientificamente provato. In quest'ambito, studi più recenti hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo di alcuni metaboliti derivati dal microbioma intestinale nello sviluppo del fenotipo ASD, in particolare mediante una regolazione di espressione genica a livello del SNC [14,15]. Purtroppo, sulla scorta di tali ricerche, un pullulare di nuovi test metabolici si sta diffondendo sempre più nella diagnostica dell'ASD. Va sottolineato che si tratta in realtà di dati preliminari e ancora in fase di studio, e che pertanto, anche in questo caso, il ruolo che la metabolomica e il microbiota intestinale svolgono nella regolazione dell'espressione genica nel SNC e nello sviluppo dell'ASD è tutt'altro che chiaro. Tali ipotesi scientifiche meritano studi accurati e dimostrazioni certe.

Modelli genetici per lo sviluppo del fenotipo ASD

I risultati degli studi GWAS, arrayCGH e di sequenziamento di nuova generazione

ne hanno permesso di concludere che esistono varianti genomiche comuni che aumentano il rischio di sviluppare ASD, ma che sono insufficienti da sole a determinare un fenotipo ASD, e varianti genomiche rare, di varie dimensioni, ereditate da un genitore o *de novo*, associabili in vario modo al fenotipo ASD.

Un primo modello di determinazione del fenotipo ASD è la cosiddetta ipotesi "variante rara-malattia comune" che prevede che una variante genetica rara a rischio significativo di patogenicità sia responsabile del fenotipo ASD, come per esempio nei casi di mutazioni geniche non riscontrate nella popolazione generale sana o nelle forme di ASD sindromico. Per queste ultime va però considerato che non tutti i pazienti affetti da una data sindrome genetica manifestano il fenotipo ASD, come nel caso della sindrome dell'X-Fragile, in cui solo il 30% degli affetti presenta chiari sintomi ASD. Ciò lascia presupporre che, accanto alla specifica mutazione, fattori addizionali (genetici, epigenetici e ambientali) possono contribuire allo sviluppo del fenotipo ASD anche in questi casi.

Ipotesi alternative alla precedente (o almeno in parte) sono i vari modelli poligenici, in cui la combinazione di alcune varianti genetiche e/o genomiche determina il fenotipo ASD. Tra questi, quello "varianti comuni-malattia comune", in cui molte varianti genetiche comuni (che hanno una frequenza > 1% nella popolazione generale) contribuiscono, qualora combinate assieme, allo sviluppo del fenotipo ASD, a cui però contribuirebbero anche altri fattori, incluso fattori non genetici. Il terzo modello prevede la combinazione di varianti comuni e varianti rare nella determinazione dell'ASD, mentre in un quarto modello poligenico, detto del "doppio colpo", sarebbe la combinazione di più varianti rare a determinare il fenotipo ASD, il che giustificerebbe altresì una certa variabilità fenotipica, anche intrafamiliare [16].

Strategie di diagnosi genetica dell'ASD

Il disturbo dello spettro autistico è un disordine eterogeneo e una eziologia genetica è individuabile solo nel 25-30% dei casi [1]. Tale percentuale aumenta nei pazienti con associati dismorfismi, malformazioni congenite, epilessia, micro o macrocefalia. Ai fini di un corretto inquadramento diagnostico è necessaria pertanto un'accurata valutazione clinico-genetica, che includa tutti gli aspetti di consulenza genetica (genealogia, esame clinico, valutazione di dati di laboratorio e strumentali), il tutto finalizzato alla richiesta dei test genetici più opportuni. Si fa presente che l'esecuzione

zione di un test genetico deve essere sempre preceduta da una consulenza genetica completa pre test che illustri in dettaglio al paziente e/o ai familiari le potenzialità e i limiti del test, la sua utilità, e la necessità di una sua interpretazione successiva all'esito. Vanno inoltre considerati l'alto costo dei test genetici e la necessità di una appropriatezza prescrittiva che da un lato garantisca l'esecuzione del test corretto, dall'altra il contenimento dei costi in caso di non necessità a eseguire il test [17].

Il test arrayCGH deve essere eseguito in tutti i pazienti ASD come test di citogenomica di prima scelta, specie qualora siano presenti malformazioni e/o dismorfismi associati, anche se non sono suggestivi di uno specifico quadro sindromico. Qualora una variante genomica nota per essere associata a disturbo ASD sia identificata, il test va esteso ai genitori ed eventualmente ad altri familiari ai fini di un corretto consulto genetico. In caso di riscontro di una variante genomica non usualmente associata ad ASD, questa va analizzata e studiata secondo le linee guida nazionali e internazionali, e il test proposto anche ai genitori ed eventualmente ad altri familiari, ai fini sia dell'interpretazione della stessa (analisi di segregazione), sia del consulto genetico familiare. Lo studio del cariotipo e la citogenetica tradizionale vanno invece riservate ai casi in cui si sospetta una aneuploidia, soprattutto se in forma a mosaico (condizione non rilevata dall'arrayCGH). Il test genetico per la sindrome dell'X-Fragile va richiesto in tutti i soggetti maschi ASD anche in assenza di elementi fenotipici della sindrome, dato che fino al 3% dei maschi ASD è affetto da sindrome dell'X-Fragile [1]. Esso va esteso anche alle femmine in caso di un pattern ereditario di ritardo di sviluppo di tipo X-linked nel pedigree, di segni clinici anche sfumati della sindrome, e qualora siano presenti donne con menopausa precoce in parenti prossime, specie nel ramo materno. Inoltre, in tutte le femmine con ASD e/o ritardo di sviluppo va considerato il test per mutazioni del gene MECP2 (responsabile della sindrome di Rett), mentre in tutti gli individui ASD con macrocefalia, quello per mutazioni del gene PTEN, responsabile di alcune sindromi amartomatose con aumentato rischio di tumorigenesi. Qualora uno specifico fenotipo sindromico sia identificato, va richiesto il test genetico specifico, mediante ricerca di mutazioni di un singolo gene, ovvero mediante analisi NGS di un pannello di geni associati a tale condizione. Infine, in casi non diagnosticati e molto selezionati, può essere proposto lo studio dell'esoma (Whole Exome Sequencing, WES) o

del genoma (Whole Genome Sequencing, WGS) [1] (Figura 1).

Discussione

Nonostante il continuo avanzamento delle conoscenze e disponibilità di strumenti in ambito biotecnologico, le basi eziologiche dell'autismo continuano a essere poco conosciute. Centinaia di loci presumibilmente coinvolti sono stati identificati, ma varianti genetiche e genomiche considerate come certamente eziologiche sono individuabili solo nel 25-35% dei casi [1]. Molte di queste varianti sono state peraltro associate anche ad altri disordini del neurosviluppo, facendo presupporre l'esistenza di ulteriori fattori (genetici e non) implicati nel determinare il fenotipo ASD. Va inoltre sempre considerata la penetranza spesso incompleta della variante genomica che può determinare problemi di sovra ma anche di sottostima del peso della variante nel determinare il fenotipo ASD.

Riguardo le alterazioni epigenetiche, la cui rilevanza nella determinazione eziologica dell'ASD appare a primo impatto consistente, va detto che allo stato attuale di fatto il suo utilizzo diagnostico non appare ancora supportato da prove convincenti. Il peso reale dell'epigenetica nell'ASD dovrà essere prima determinato mediante studi più accurati e mirati a comprenderne con esattezza il ruolo e il meccanismo patogenetico, per poi inserirla nella diagnostica dell'autismo.

Un'attenzione particolare merita l'utilizzo dei test genetici nell'ASD. Si tratta di test particolarmente costosi e complessi, sia sul piano realizzativo che su quello interpretativo. Proprio per questo, la SIGU (Società Italiana di Genetica Umana) ha ribadito la necessità che il test genetico sia sempre preceduto e seguito da una consulenza genetica completa, atta a spiegare in dettaglio potenzialità e limiti del test, in modo da chiarire con il paziente e/o i

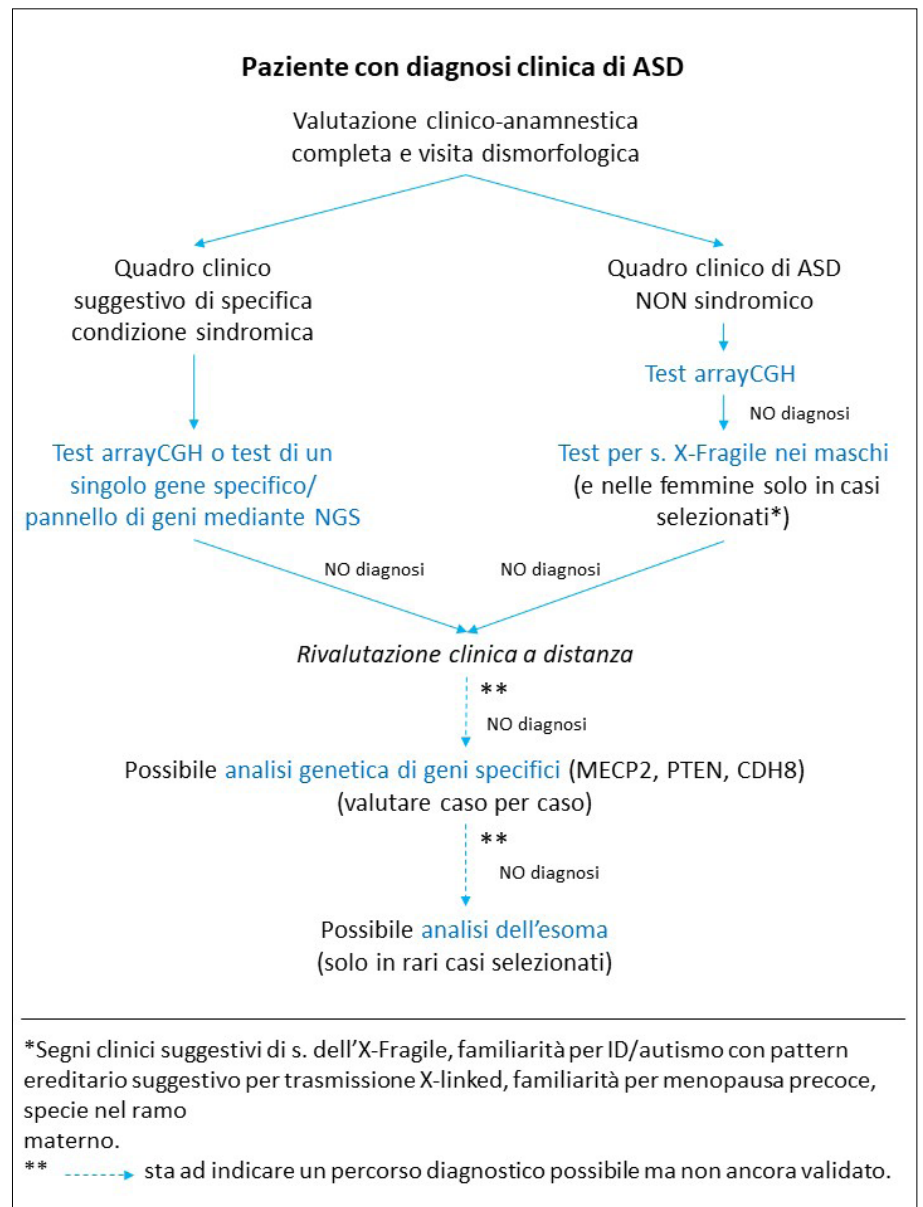


Figura 1. Algoritmo diagnostico genetico del paziente con ASD.

familiari, prima della sua effettuazione, quali patologie siano realmente diagnosticabili e quale sia la reale utilità del test [17]. Infatti va sempre considerato che una corretta e precisa diagnosi genetica consente l'identificazione di una specifica condizione sindromica nel paziente solo nel 25-35% dei casi, il che determina uno specifico follow-up clinico solo nel caso di sindromi più o meno note, e uno specifico e completo consulto genetico familiare solo in una minoranza di casi, risultando spesso indicativo e non conclusivo nel caso di identificazione di varianti genomiche meno note, data la frequente variabilità di espressività e penetranza fenotipica delle stesse. Va inoltre ribadito che, nella maggior parte dei casi, il risultato del test non dà indicazioni terapeutiche specifiche, cosa che spesso pazienti e familiari si attendono da una definizione diagnostica precisa. Un punto di ulteriore considerazione riguarda l'interpretazione dei test genetici. La capacità delle nuove tecnologie di identificare varianti genomiche è progressivamente cresciuta nel tempo. Ciò, se da un lato ha permesso e permette di individuare nuove varianti di nuovi geni (ma anche di geni noti) per malattie nuove o già note, dall'altro lato ha identificato e identifi-

ca sempre più nuove varianti a significato "incerto" (VOUS), che necessitano di interpretazione riguardo la loro patogenicità da parte di genetisti specialisti in questo tipo di attività che, mediante le tecnologie a disposizione, giudicano la patogenicità di una specifica variante sulla base di alcune caratteristiche peculiari della stessa, come ribadito dalle linee guida disponibili [17].

Una considerazione finale va fatta, a nostro parere, sull'inquadramento clinico dei pazienti ASD, che potrebbe avere anche un risvolto significativo nell'ambito delle conoscenze genetiche dell'autismo. L'ASD non rappresenta infatti un singolo disturbo del neurosviluppo ma racchiude una serie di condizioni similari per alcuni versi ma differenti per altri, talora con peculiarità neurocomportamentali caratteristiche. Tutto ciò va considerato nell'approntare studi di ricerca nell'ambito dell'ASD, poiché è verosimile che un più corretto inquadramento clinico dei pazienti favorisca un migliore riconoscimento delle cause anche genetiche dell'autismo [8].

Conclusioni

Lo sviluppo delle nuove biotecnologie ha determinato un'enorme crescita di aspet-

tativa nei confronti delle malattie genetiche. In particolare, il sequenziamento di nuova generazione (NGS) è stato in grado non solo di migliorare gli aspetti diagnostici di malattia ma anche di individuare, di conseguenza, punti di approccio terapeutico più mirati ed efficaci [18,19], come già accaduto per alcune patologie genetiche in cui la conoscenza del difetto di base ha reso possibile l'elaborazione di un trattamento mirato [20]. Nel caso dell'ASD, sebbene si sia giunti in pochi anni all'identificazione delle basi genetiche di un certo numero (seppur limitato) di pazienti, determinando un miglioramento nella loro gestione clinica e nel consulto genetico alle famiglie, la sempre crescente identificazione di varianti genomiche associate al fenotipo ASD (VOUS, CNVs e SNPs), le promettenti ricerche sul contributo epigenetico nella sua eziologia, le incoraggianti osservazioni nell'ambito della metabolomica non hanno ancora portato a un utilizzo di tali test nella pratica clinica ai fini di un supporto alla diagnosi. Ulteriori approcci di ricerca mirati ed un utilizzo maggiormente razionale delle casistiche disponibili saranno necessari al fine di una individuazione sempre più accurata delle basi biologiche dell'autismo e,

BOX 1. Glossario.

- > **Array Comparative Genomic Hybridization (arrayCGH).** Ibridazione genomica comparativa: è una tecnica di citogenomica basata sullo studio comparativo del genoma del paziente con un pool di genomi "normali" di riferimento. Permette l'individuazione di varianti genomiche in difetto (delezioni) o in eccesso (duplicazioni) che possono avere un ruolo patogenetico nel determinare una condizione genetica, a un livello di risoluzione molto più elevato rispetto a tecniche di citogenetica tradizionale. Riconosce tuttavia frequentemente varianti genomiche normali o di significato incerto (VOUS).
- > **Copy Number Variants (CNVs).** Si tratta della variazione nel numero di copie di un frammento di DNA, di diversa lunghezza, normalmente presente nel genoma di un individuo. Può trattarsi di varianti normali ovvero patogenetiche, a seconda del tipo, della lunghezza, della localizzazione. Sono usualmente individuate con le tecniche di nuova generazione.
- > **Genome-Wide Association Studies (GWAS).** Studi di associazione di varianti del DNA del genoma umano con malattie comuni. L'obiettivo di tale analisi è quella di utilizzare i fattori di rischio genetico (varianti genetiche) per identificare una popolazione a rischio di sviluppare una determinata patologia, di identificarne una possibile base biologica e di mettere a punto strategie di prevenzione e trattamento.
- > **MicroRNA (miRNA).** Si tratta di piccole molecole di RNA che non hanno un ruolo tradizionale (RNA messaggero, ribosomale o transfer) ma regolano la trascrizione dell'mRNA mediante un meccanismo di degradazione o repressione di traduzione.
- > **Next Generation Sequencing (NGS).** Sequenziamento di "ultima generazione", in quanto differisce metodologicamente e praticamente dal sequenziamento "tradizionale", quello secondo Sanger, che resta tuttavia il gold standard di sequenziamento, e che viene utilizzato sempre a conferma delle varianti genomiche individuate mediante tecnica NGS. L'NGS presenta numerosi vantaggi rispetto alle tecniche tradizionali di sequenziamento consentendo, in tempi rapidi e a costi contenuti, l'analisi contemporanea di un numero consistente di geni, fino all'analisi dell'intero esoma/genoma.
- > **Regioni CpGs.** Sono lunghe porzioni di DNA caratterizzate dal susseguirsi di ripetizioni CG e costituiscono siti elettivi di metilazione genomica. I promotori di molti geni ne sono ricche e rappresentano spesso regioni deputate alla regolazione dell'espressione genica a seconda del loro stato di metilazione.
- > **Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs).** Polimorfismi a singolo nucleotide (in inglese SNPs, pronunciato "snips") sono variazioni della sequenza di DNA a carico di un unico nucleotide, tale per cui l'allele polimorfico risulta presente nella popolazione in una proporzione superiore all'1%. Al di sotto di tale soglia si è soliti parlare di variante rara. Pur non trattandosi di varianti patologiche, gli SNPs sono spesso studiati per verificarne la possibile associazione con patologie umane.
- > **Variant of Unknown Significance (VOUS).** Si tratta di varianti genetiche di significato incerto, cioè varianti di sequenza del DNA per le quali non è definibile con certezza la patogenicità (o la benignità). Sono identificate mediante tecniche di sequenziamento del DNA, per lo più NGS, o di citogenomica (arrayCGH).
- > **Whole Exome Sequencing (WES).** Sequenziamento dell'intero esoma. È lo studio di tutta la parte codificante del DNA genomico mediante tecnica NGS. Viene utilizzato per vari scopi, e, nella diagnostica delle malattie genetiche umane, nei casi in cui non si è riusciti a giungere all'identificazione di una variante genetica responsabile di una data patologia in uno o più individui, ma anche per identificare varianti rare in disordini complessi, fino all'identificazione di nuove malattie mendeliane.
- > **Whole Genome Sequencing (WGS).** Sequenziamento dell'intero genoma, che include sia la parte codificante che quella non codificante. È stato ampiamente utilizzato in ambito di ricerca, ma attualmente è usato sempre più frequentemente in ambito clinico per l'identificazione di varianti patogenetiche in regioni non codificanti del genoma, qualora altre tecnologie non fossero riuscite a identificare l'alterazione.

BOX 2. Punti chiave e cosa abbiamo imparato.

- > L'autismo è oggi considerato un gruppo eterogeneo di patologie del neurosviluppo, tanto che tale termine è stato sostituito da quello di Disturbo dello spettro autistico (ASD).
- > Sebbene molte evidenze facciano ritenere che la componente genetica nell'eziologia dell'ASD sia preponderante e l'utilizzo delle nuove biotecnologie abbia permesso notevoli passi in avanti nelle conoscenze delle basi genetiche dell'autismo, a oggi un'alterazione genetica viene identificata solo nel 25-35% dei casi.
- > Molti studi hanno dimostrato il ruolo dell'alterazione di meccanismi di regolazione epigenetica nell'eziologia dell'ASD, ma a oggi non è ancora chiaro come e in che misura le modifiche epigenetiche siano responsabili dello sviluppo del fenotipo ASD.
- > Di fronte a un bambino con ASD va intrapreso un percorso diagnostico genetico che parta da una accurata valutazione di genetica clinica e arrivi a una prescrizione consapevole e appropriata dei test genetici, sempre preceduta e seguita da un accurato consulto genetico.
- > Nei pazienti ASD in cui non è riconoscibile uno specifico quadro sindromico, l'iter diagnostico genetico prevede l'esecuzione del test arrayCGH, il test per FRAX-A (principalmente nei maschi), e talora di alcuni altri geni, in casi specifici. L'analisi dell'esoma viene raramente utilizzata in pochi casi selezionati.

di conseguenza, di risorse diagnostiche e indirizzi terapeutici mirati.

✉ dandebrasi@hotmail.com

1. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet.* 2019 Feb;60(1):37-47.
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenastra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018 Aug 11;392(10146):508-20.
3. Constantino JN, Todorov A, Hilton C, et al. Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Mol Psychiatry.* 2013 Feb;18(2):137-8.
4. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Sep;14(3):281-92.

5. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017 Jun;18(6):362-76.
6. Shen Y, Dies KA, Holm IA, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010 Apr;125(4):e727-35.
7. Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1321-31.
8. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol.* 2010 Feb;52(2):130-8.
9. Santini E, Huynh TN, MacAskill AF, et al. Exaggerated translation causes synaptic and behavioural aberrations associated with autism. *Nature.* 2013 Jan 17;493(7432):411-5.
10. An JY, Claudianos C. Genetic heterogeneity in autism: From single gene to a path-

way perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Sep;68:442-53.

11. Andrews SV, Sheppard B, Windham GC, et al. Case-control meta-analysis of blood DNA methylation and autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2018 Jun 28;9:40.
12. Kichukova TM, Popov NT, Ivanov IS, Vachev TI. Profiling of Circulating Serum MicroRNAs in Children with Autism Spectrum Disorder using Stem-loop qRT-PCR Assay. *Folia Med (Plovdiv).* 2017 Mar 1;59(1):43-52.
13. Shen L, Zhao Y, Zhang H, et al. Advances in Biomarker Studies in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1118:207-33.
14. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9). pii: E2115.
15. Mussap M, Noto A, Fanos V. Metabolomics of autism spectrum disorders: early insights regarding mammalian-microbial cometalolites. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016 Aug;16(8):869-81.
16. Gau SS, Liao HM, Hong CC, et al. Identification of two inherited copy number variants in a male with autism supports two-hit and compound heterozygosity models of autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Sep;159B(6):710-7.
17. Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. <https://www.sigu.net/>.
18. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet.* 2009 Nov 7;374(9701):1627-38.
19. Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behav Brain Res.* 2013 Aug 15;251:95-112.
20. Pane M, Coratti G1, Sansone VA, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol.* 2019 Sep;86(3):443-51.



Anche il dolore da commozione cerebrale va trattato di più e meglio

Dopo un trauma cranico con commozione cerebrale la cefalea può persistere a lungo e rappresentare un elemento di disabilità rilevante. Come ogni altro dolore nel bambino, l'attenzione al suo trattamento deve essere elevata: esperienze e linee guida recenti suggeriscono l'uso (anche combinato) del paracetamolo e dei FANS mentre sconsigliano l'impiego dei farmaci oppioidi [1]. Come è stato ripetutamente verificato in passato, quello che noi pediatri dovremmo fare per trattare il dolore e quello che realmente facciamo, non sempre coincide. Uno studio canadese [2] condotto attraverso la consultazione di un database nazionale, su una stima di oltre un milione e mezzo di visite di pronto soccorso nell'arco di 9 anni, ha rilevato che l'85% dei bambini con commozione cerebrale lamentava dolore al triage; nel 30% dei casi il dolore era definito come grave. Nonostante questo, oltre il 40% dei pazienti non aveva ricevuto alcun trattamento analgesico e poco meglio (36%) andava se il dolore era grave. I bambini piccoli erano a maggior rischio di non essere trattati, così come i maschi e tutti coloro che si rivolgevano a una struttura sanitaria non universitaria. Nei bambini che, al contrario, ricevevano un trattamento analgesico, il paracetamolo era utilizzato nel 54% e i FANS nel 44% dei casi; solo nel 10% dei casi paracetamolo e FANS erano somministrati in combinazione, con un possibile vantaggio in termini di durata della cefalea e di ripresa delle normali attività [3]. Altro dato interessante è l'impiego degli oppioidi nel 13% dei bambini, pur in un contesto clinico nel quale il loro impiego è sconsigliato. In sintesi, il male di testa conseguente a commozione cerebrale merita di essere trattato più e meglio di quanto abbiamo fatto finora; paracetamolo e FANS (anche in associazione) restano i farmaci di scelta mentre è opportuno evitare l'uso degli oppioidi o di combinazioni farmacologiche contenenti oppioidi.

Enrico Valletta

1. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 1;172(11):e182853.
2. Lambrinakos-Raymond K, Ali S, Dubrovsky AS, Burstein B. Low Usage of Analgesics for Pediatric Concussion-Related Pain in US Emergency Departments Between 2007 and 2015. *J Pediatr.* 2019 Jul;210:20-25.e2.
3. Petrelli T, Farrokyar F, McGrath P, et al. The use of ibuprofen and acetaminophen for acute headache in the postconcussive youth: A pilot study. *Paediatr Child Health.* 2017 Mar;22(1):2-6.

Due gemelle con bassa statura e brutte gambe

Brunetto Boscherini

Già Ordinario di Pediatria, Università di Roma, Tor Vergata

La storia di due gemelle

Le gemelle Elena e Alessandra vengono portate, all'età di 2 anni e 3 mesi, dal pediatra curante in quanto i genitori sono preoccupati per lo scarso accrescimento staturale. Anamnesi familiare negativa, statura bersaglio al 75° percentile, nate alla 38ª settimana di vita da parto gemellare, monocoriale, con taglio cesareo, peso alla nascita di 2.850 e 2.800 grammi rispettivamente. Lunghezza non conosciuta, primi atti di vita normali. Screening neonatale negativo. Allattamento artificiale fin dalla nascita. Scarso accrescimento, prevalentemente staturale, fin dal primo anno di vita (Tabella 1).

Nessuna malattia degna di nota, sviluppo psicomotorio nella norma. Le condizioni generali sono state sempre buone, lo stato nutrizionale soddisfacente. Il pediatra notava, oltre allo scarso accrescimento staturale, un varismo degli arti inferiori di grado superiore a quello che poteva essere considerato ancora fisiologico. (Il varismo può essere considerato fisiologico a qualunque età, quando la distanza tra i condili mediali femorali è inferiore a 6 cm, tenendo le rotule allineate in avanti).

Bassa statura patologica, evidente varismo (mono o bilaterale) del ginocchio. Come procedere?

Le condizioni che devono essere prese in considerazione sono:

- **Variante accentuata del varismo o del valgismo fisiologico**, che può essere presente nei primi 2-4 anni di vita e che si accompagna sempre ad accrescimento staturale e ponderale regolare.
- **Rachitismo carenziale** per diminuito apporto di vitamina D. In questa condizione lo stato nutrizionale è scadente e sono presenti tutti o alcuni dei sintomi classici del rachitismo, quali braccialetto rachitico, doppio malleolo, solco di Harrison, rosario rachitico e, nel lattante, craniomalacia.
- Alcune **osteochondrodisplasie**, come acondroplasia, pseudocondroplasia e condrodistrofie metafisarie, nelle quali peraltro si associano dismorfie facciali e alterato rapporto tronco/arti, presen-

tano anche bassa statura e varismo bilaterale.

- **Osteochondrodistrofia renale** secondaria a insufficienza renale cronica; si accompagna sempre a stato nutrizionale molto scadente e ai sintomi classici del rachitismo.
- **Morbo di Blount**, in cui il varismo del ginocchio, bilaterale nell'80% dei casi, si può osservare anche nei primi 1-3 anni di vita (forma infantile); alla palpazione si rileva ingrossamento della protuberanza mediana prossimale della tibia, intrarotazione della tibia; l'accrescimento staturale è sempre normale.
- **Rachitismo ipofosforemico**, si osserva sempre un ritardo staturale importante precoce, già nei primi 2-3 anni di vita; in maniera caratteristica lo stato nutrizionale non è compromesso, i sintomi del rachitismo sono sempre evidenti.

In definitiva, in ogni bambino con bassa statura e gambe arcuate si devono sempre ricercare i sintomi del rachitismo e richiedere il dosaggio di calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina (FA), paratormone (PTH), creatinemia, vitamina D, anticorpi antitransglutaminasi e IgA totali (per eventuale malassorbimento intestinale), RX del polso e degli arti inferiori.

Ritorniamo al nostro caso

Il pediatra, avendo riscontrato una bassa statura patologica e un evidente varismo delle ginocchia, richiede alcuni esami (emocromo, creatinemia, TSH, anticorpi antitransglutaminasi, calcemia e fosforemia e FA). I risultati sono tutti nella norma a eccezione della FA, molto elevata e della fosforemia, molto bassa. Per tale motivo invia le due gemelle a un centro di endocrinologia pediatrica, dove si riconfermano i dati clinici (bassa statura, stato nutrizionale buono, varismo bilaterale delle ginocchia, sviluppo psicomotorio nella norma) e vengono inoltre evidenziati i classici sintomi del rachitismo, quali braccialetto rachitico, doppio malleolo e bozze frontali prominenti. Dagli esami risultava: fosforemia molto bassa (v.n. 4,5-5,8 mg/dl) calcemia normale, PTH appena superiore ai limi-

ti della norma, FA elevata, riassorbimento tubulare dei fosfati (TFR) molto basso (45-46%, v.n. > 85%) (Tabella 2). Nella norma il rapporto calciuria/cretininuria (< 0,2) e la vitamina D (25-idrossicolecalciferolo). La RX del polso e delle ginocchia metteva in evidenza le tipiche alterazioni metafisarie di tipo rachitico. In base all'esame clinico e ai dati radiologici e di laboratorio l'orientamento era per un rachitismo ipofosforemico (RI). Le forme conosciute del RI sono: X-linked, autosomico dominante, autosomico recessivo, con ipercalcemia, osteomalacia indotta da tumore e sindrome del nevo epidermico. Data la normale ipercalcemia e l'assenza del nevo epidermico, le ultime due condizioni potevano essere scartate e anche il morbo di Blount per l'assenza dei reperti clinici e la normale crescita staturale. Per la diagnosi differenziale delle altre tre forme di RI era necessario ricorrere ai test genetici: questi dimostravano un'estesa delezione degli esoni 4-22 del gene PHEX, pertanto la diagnosi definitiva era di RI X-linked. Il trattamento con 1-25 diidrossicolecalciferolo (vitamina D) e fosforo per os permetteva: parziale diminuzione della iperfosfatemia, discreto aumento della fosforemia, scomparsa delle alterazioni radiologiche e normalizzazione dei valori della FA; il deficit staturale rimaneva però costantemen-

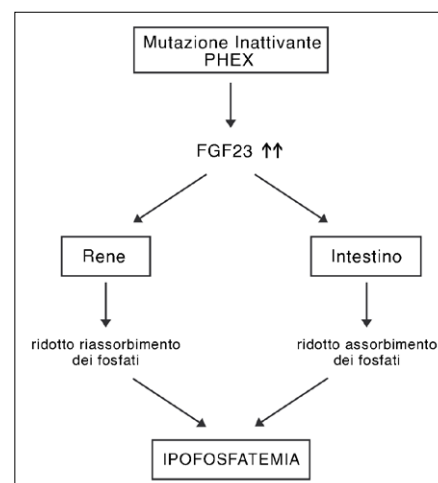


Figura 1. La funzione del gene PHEX è di inibire la formazione della proteina PHEX; la mutazione inibente del gene determina un aumento della concentrazione della glicoproteina FGF23 e di conseguenza iperfosfatemia e ipofosforemia.

TABELLA 1. Accrescimento staturale-ponderale delle gemelle

	Età	Lunghezza/cm	Peso/kg	Circonferenza cranica	Deficit ponderale
Elena	2 anni e 3 mesi	79,2 (-2 DS)	10.7 kg	49,5	0
Alessandra	2 anni e 3 mesi	79,1 (-2 DS)	10.8 Kg	49	0

TABELLA 2. Calcolo del TRP (riassorbimento tubulare dei fosfati)

Dosaggio contemporaneo di creatinina, creatinuria, fosforemia e fosfatemia

$$TRP = 1 - \frac{F_u \times Cr_p}{Cr_u \times F_p} \times 100: (v.n. > 85 \%)$$

Fu: fosforo urinario. Cr p: creatinina plasmatica. Cr u: creatinina urinaria. Fp: fosforo plasmatico.

TABELLA 3. Alterazioni biochimiche nel rachitismo ipofosforemico

Fosforemia	bassa (< 4.5 mg/dl, dopo il 1° anno di vita)
Calcemia	normale o ai limiti bassi della norma
Fosfatasi alcalina	aumentata
Riassorbimento tubulare dei fosfati	diminuito (< 85%)
PTH serico	di poco aumentato, a volte normale

te intorno alle -3 DS, menarca all'età di 11 anni e 9 mesi, cicli mestruali regolari, statura finale cm 142 in entrambe le gemelle. Ripetuti interventi chirurgici hanno permesso un allineamento completo degli arti inferiori. Attualmente le due bambine sono state inviate presso un centro specialistico, per intraprendere, se possibile, la terapia di un nuovo farmaco (borosumab), un anticorpo monoclonale anti FGF23, i cui risultati sono molto promettenti nella forma di RI X-linked. Sono in corso le indagini genetiche sui genitori.

Rachitismo ipofosforemico X-linked: di cosa si tratta?

È una condizione rara (1:20.000 nascite) che si manifesta a 1-2 anni di vita, con scarso accrescimento staturale, varismo o valgismo di entrambe le ginocchia che compaiono, in genere, all'inizio della deambulazione autonoma. Si osserva inoltre nel tempo una progressiva disarmonia per una minore lunghezza degli arti rispetto al tronco, inoltre coxa vara con andatura

anserina, grave asimmetria posturale, che aumenta il rischio di scoliosi e lussazione dell'anca. Alcuni sintomi rachitici (soprattutto, braccialetto rachitico e doppio mal-leolo) sono sempre presenti, rari il solco di Harrison e il rosario rachitico. Frequenti gli ascessi dentari. Le alterazioni biochimiche sono riassunte nella **Tabella 3**. La causa del RI X-linked risiede in una mutazione del gene PHEX, localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22.1), che controlla la formazione di una glicoproteina (FGF23) prodotta principalmente dagli osteociti: la sua funzione fisiologica è di diminuire l'assorbimento renale di fosforo, se la fosforemia tende ad aumentare (**Figura 1**).

Cosa abbiamo imparato?

1 In ogni bambino che nei primi due anni di vita presenta scarso accrescimento staturale e gambe arcuate devono essere sempre ricercati i classici sintomi del rachitismo, anche se lo stato di nutrizione non è compromesso.

- 2 Nel sospetto di un rachitismo richiede: calcemia, fosforemia, FA, PTH, vitamina D, anticorpi antitransglutaminasi e IgA totali, Rx del polso e degli arti inferiori.
- 3 Per la diagnosi differenziale delle forme di rachitismo ipofosforemico è decisiva la ricerca genetica.
- 4 Attualmente i pazienti affetti da RI X-linked possono giovare della terapia con un nuovo farmaco, il borosumab, con risultati molto promettenti.

Ringrazio il dottor Giuseppe Scirè per i consigli e la revisione critica del testo.

✉ brunetto_boscherini@fastwebnet.it

1. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernandez N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29 Suppl 4:iv45-54.
 2. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1987-98.

I droni come minaccia, i droni come risorsa

Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Out of sight. Out of mind. Out of control.

COLE C. DRONE CAMPAIGN
NETWORK, 2016

Chi vuole farsi un'idea di quale impiego abbiano oggi i droni nei teatri di guerra può guardare i film *Good kill* del neozelandese Andrew Niccol e *Eye in the sky* del sudafricano Gavin Hood, nei quali gli Unmanned Aerial Vehicles (UAV) vengono condotti, da una postazione localizzata negli USA, in missioni antiterrorismo a migliaia di chilometri di distanza. Come sempre, ci sono i buoni e ci sono i cattivi, ma qualche volta ai buoni capita di comportarsi come i cattivi e ogni tanto quelli che sembrano cattivi scopriamo che sono buoni anche loro. Peccato che il drone non sia così intelligente da accorgersene. E accade che qualcuno che non c'entra niente né con la guerra né con il terrorismo ci vada di mezzo e muoia o resti ferito. Questa è la parte dei droni come minaccia. La parte dei droni come risorsa è forse meno nota, soprattutto nei suoi possibili risvolti sanitari, ma esiste e ha aspetti sorprendenti. È interessante conoscere entrambe le facce di questa realtà che già da alcuni anni mostra crescenti possibilità di impiego e che, nel bene e nel male (per il momento forse più nel male che nel bene) lascia intravedere orizzonti di sviluppo entusiasmanti o inquietanti a seconda dei casi.

I droni in guerra

L'esordio "ufficiale" in combattimento dei moderni droni avviene nel 1982 durante l'offensiva israeliana nella Valle della Bekaa (Libano meridionale) dove, nell'arco di poche ore vennero distrutti una trentina di postazioni missilistiche e circa novanta aerei siriani. I droni dettero il loro fondamentale contributo in termini di ricognizione degli obiettivi, controllo dello spazio aereo e guerra elettronica [1]. Dieci anni più tardi (1991), droni armati furono utilizzati dall'aviazione statunitense in missioni di attacco contro postazioni e bersagli militari nell'operazione *Desert Storm* in Iraq. In realtà, la tecnologia degli UAV nasce nel periodo tra le due guerre mondiali, si sviluppa negli anni

della Guerra Fredda e diviene pienamente operativa in Corea e nel Vietnam dove gli USA impiegarono i droni in quasi 3.500 missioni tra il 1964 e il 1975 [2].

Da allora l'impiego dei droni, in grado di sorvegliare costantemente ampie aree di territorio e di eliminare gli obiettivi con il lancio di missili, è divenuta modalità operativa abituale per gli eserciti di molti Paesi. Israele, USA e Gran Bretagna sono i maggiori costruttori ed esportatori di droni, seguiti più recentemente da Cina, Turchia, Russia, India e Iran. Circa un'ottantina di eserciti nel mondo utilizza i droni, ma i programmi che riguardano gli UAV sono coperti da un rigoroso segreto militare e sui loro impieghi reali poco o nulla ci è dato sapere.

Con la loro comparsa sulla scena, i droni stanno cambiando il concetto stesso di guerra convenzionale, rendendola apparentemente più "pulita", meno impegnativa e pertanto più agevole da intraprendere. Anzitutto non comportano il rischio di perdite di vite umane nel campo di chi li guida, portano con sé l'immagine di un intervento limitato, chirurgico ed eticamente giustificabile (spesso contro appartenenti a organizzazioni terroristiche) e, infine, rendono l'opzione aggressiva più facile da percorrere e meno coinvolgente per la politica e per l'opinione pubblica. In definitiva, i droni possono apparire come aeroplanini telecomandati che registrano fotografie o filmati e, se del caso, lanciano qualche missile su obiettivi selezionati con poco o nessun rischio per la popolazione civile [3]. Non è esattamente così.

Alcuni gruppi di ricerca nordeuropei, in collaborazione con le autorità sanitarie palestinesi, hanno rivolto la loro attenzione alle conseguenze sulla popolazione civile degli eventi bellici che si sono verificati – e che tuttora si verificano – nel territorio della Striscia di Gaza [1,4,5]. In quella regione si sono svolte, in successione, numerose operazioni militari israeliane – *Summer Rain* nel 2006, *Cast Lead* nel 2008-09, *Pillar of Defense* nel 2012, *Protective Edge* nel 2014 – che hanno lasciato sul campo, tra i palestinesi, circa 4.000 morti e oltre 17.000 feriti; in un quarto dei casi si trattava di donne e nel 30% dei casi

erano coinvolti bambini e minori. In realtà conseguenze devastanti non soltanto per le persone, ma anche per le strutture sanitarie: solo nel 2014 sono stati danneggiati 17 ospedali (6 sono stati chiusi), 50 strutture sanitarie minori (28 sono state chiuse), 16 ambulanze e quasi cento operatori sanitari sono stati feriti o uccisi. Tutto questo, come già abbiamo avuto modo di riportare, finisce con il rendere ancora più precarie le condizioni sanitarie di qualsiasi territorio e della sua popolazione [6,7]. Nel corso degli anni, le morti di civili attribuite agli attacchi di obiettivi sensibili con droni sono state diverse centinaia, ma il loro numero esatto è ignoto e spesso si tratta di bambini [1,8,9]. Analogamente, divergono le stime – poco più di un centinaio o forse più di duemila – delle perdite civili durante gli attacchi con UAV statunitensi in Pakistan nel 2015 [1].

Anche dopo la fine dell'occupazione terrestre nel 2005, Israele non ha mai cessato di esercitare il controllo militare sulla Striscia di Gaza e l'uso dei droni costituisce, ancora una volta, una risorsa fondamentale e di impiego quotidiano in questo senso [10]. Essi rappresentano un elemento di pressione psicologica sulla popolazione e uno strumento di attacco e di eliminazione fisica di singoli individui o di gruppi armati. Un'indagine condotta su 254 civili con amputazioni degli arti dovuti a eventi bellici, seguiti presso un centro specializzato nella città di Gaza, ha dimostrato che nel 54% dei casi si trattava di lesioni causate da attacchi di droni. Queste amputazioni erano più estese e più gravi di quelle provocate da altre armi o esplosivi e avevano richiesto un maggior numero di interventi chirurgici con più pesanti esiti invalidanti [1]. Naturalmente, considerando la natura del conflitto in quei territori, per nessuna di queste persone è stato possibile accertare la semplice qualifica di "civili" (piuttosto che di "combattenti") al di là di quanto da loro stessi dichiarato e, tuttavia, l'8% erano donne e il 17% aveva un'età inferiore a 18 anni.

Se l'efficacia politico-strategica dell'eliminazione con droni di effettivi o potenziali nemici è materia per studi di natura militare, il frequente coinvolgimento e la

morte di civili innocenti nel corso di queste azioni è cosa che riguarda la coscienza e il diritto internazionali [10,11]. *“International law progresses through violations. We invented the targeted assassination thesis and we had to push it”*, questo sembra essere il punto di partenza [12].

I droni come risorsa sanitaria

L'altra faccia della medaglia, quella cioè dell'uso della tecnologia UAV per scopi sanitari e umanitari, è forse meno conosciuta e, proprio per questo, merita di essere portata in luce. Alcune recenti revisioni di letteratura hanno esaminato le diverse esperienze di utilizzo dei droni per il trasporto di materiale sanitario in zone di Paesi a basso reddito difficilmente raggiungibili con altri mezzi: sangue per trasfusioni (India e Ruanda), campioni biologici per analisi di laboratorio (Madagascar, Malawi, Nuova Guinea), medicinali, contraccettivi e vaccini (Ghana) [13-15]. Naturalmente il trasferimento di materiali biologici tramite droni deve tenere in conto la correttezza delle modalità di conservazione durante il volo (temperatura, esposizione alla luce e integrità dell'involucro), il peso trasportabile (2-4 kg), la distanza da percorrere, le modalità di consegna (lancio con paracadute, UAV ad atterraggio orizzontale o verticale) e, evidentemente, la disponibilità locale di infrastrutture, tecnologia e personale addestrato. Il risparmio in termini di tempo è spesso significativo e talora critico per le esigenze delle strutture sanitarie più periferiche e l'analisi costi-benefici aiuta, nei diversi contesti, a indirizzare le risorse organizzative verso le soluzioni più efficaci e sostenibili [16]. In determinate condizioni inviare materiale sanitario con un drone può costare tanto quanto farlo viaggiare in motocicletta, con evidente vantaggio sui tempi e sulla sicurezza della consegna. Anche Paesi a elevato sviluppo come gli USA, il Canada e l'Olanda guardano con interesse all'impiego sanitario degli UAV e hanno già avviato sperimentazioni in questo senso [13,17]. In taluni casi lo stesso trasporto di organi per il trapianto potrebbe avvenire per mezzo di droni piuttosto che via terra o con i convenzionali sistemi aerei [18]. Negli scenari di emergenza sanitaria i droni si sono rivelati estremamente efficaci nelle operazioni di ricerca e soccorso di persone disperse o coinvolte in disastri naturali, nel monitoraggio del territorio e



Figura 1. Un drone dell'aviazione militare statunitense [3].



Figura 2. Un drone paracaduta unità di sangue per un ospedale in Ruanda [17].

nella delimitazione di aree critiche per la salute pubblica (dispersione aerea di tossici o di materiale radioattivo come in occasione del terremoto di Fukushima in Giappone), nel rendere possibili comunicazioni di telemedicina o per operazioni chirurgiche a distanza. In caso di intervento per arresto cardiaco, un drone può far giungere sul posto un defibrillatore automatico in meno di due minuti in un raggio d'azione di circa due chilometri [13,15].

Se l'impiego degli UAV in campo militare è apparentemente illimitato e privo di controllo da parte della comunità internazionale, l'uso dei droni in attività civili, com-

merciali o sanitarie sta ancora muovendo i primi passi ed è ovunque vincolato a rigide norme che concernono l'affidabilità dei mezzi, la sicurezza del traffico aereo e il rischio di danni per i civili a terra. Tuttavia, le straordinarie possibilità di sviluppo che sono ancora oggi soltanto ipotizzabili o oggetto di sperimentazione, contribuiscono a riabilitare questa tecnologia e a farcela vedere in una nuova e più amichevole prospettiva.

✉ enrico.valletta@auslromagna.it

La bibliografia è consultabile online.

La genitorialità vista e sostenuta dal pediatra di famiglia

Danielle Rollier

Pediatra di famiglia, già giudice onorario del Tribunale dei Minori di Torino

1. Perché il pediatra deve occuparsi della genitorialità?

La mission del pediatra, e in particolare quella del pediatra di famiglia, è quella di occuparsi della salute globale del bambino e quindi di accompagnare il bambino e la sua famiglia nel corso della crescita e dello sviluppo.

Lo sviluppo del bambino non è automatico. Avviene sempre e solo in seguito agli stimoli che riceve dall'ambiente, stimoli soprattutto interpersonali e sociali che provengono dal contesto nel quale cresce. Il bambino infatti fin dalla nascita è un essere relazionale: avverte il clima affettivo nel quale è immerso, è particolarmente attratto dai volti umani, è in grado di imitare le espressioni di chi gli sta di fronte in una sorta di protodialogo.

Nel neonato umano il primo periodo di sinaptogenesi, cioè di formazione dei collegamenti tra i neuroni nel cervello, avviene durante la gravidanza, ma il secondo, diversamente da tutti gli altri primati, avviene dopo la nascita, proprio quando si verifica l'incontro con l'ambiente e si realizzano i primi contatti sociali. Gli stimoli che il bambino riceve influenzano il numero, la direzione e la stabilità delle connessioni sinaptiche e favoriscono la creazione di quelle reti neuronali che sono alla base delle competenze del bambino. Dunque, le esperienze che il bambino fa e il tipo, la qualità e le modalità di relazione che sperimenta, interagendo con il suo patrimonio genetico e biologico, agiscono direttamente sullo sviluppo del suo cervello modellandolo e determinandone l'anatomia. La conoscenza della fisiologia dello sviluppo cerebrale del bambino, in partico-

lare della plasticità nei primi mesi e anni di vita, e dell'importanza delle interazioni con le figure di riferimento, rende ragione della necessità che il pediatra si occupi di genitorialità. Sono i genitori infatti quelli che offrono all'inizio della vita la maggior parte degli stimoli relazionali, emotivi, cognitivi ed educativi [1].

2. Quale genitorialità e quali bambini?

La concezione di infanzia è strettamente legata al momento storico e al contesto culturale in cui ci si colloca. Nell'evolversi delle società moderne l'individualità del singolo ha assunto un'importanza preminente. L'individuo e la sua centralità sono diventati valori distintivi della nostra società. Questo è avvenuto in tutte le espressioni delle società moderne e ha portato grandi cambiamenti in tutti i campi. Per quanto riguarda nello specifico l'infanzia, il cambiamento è stato rivoluzionario! I bambini sono apparsi prepotentemente sulla scena sociale. Prima erano considerati un momento dello sviluppo dell'uomo, oggetti di cure mirate a farli diventare adulti a immagine dell'adulto che si pensava avrebbero dovuto essere. Poi i bambini, da soggetti quasi invisibili, naturali, sono diventati individui, presenti e attivi, con una loro individualità e bisogni specifici. È evidente che questo bambino "nuovo" ha trasformato, in modo sostanziale, l'idea e il posto dell'infanzia, all'interno della famiglia e della società. Di questo cambiamento i pediatri si sono resi conto osservando il comportamento dei bambini in ambulatorio e parlando con le mamme, dal tipo di richieste che vengono

loro portate, dalle incertezze e preoccupazioni espresse [2].

Ne è conseguita una trasformazione inevitabile degli obiettivi che i genitori si pongono nell'"allevamento" del proprio figlio, attraverso un processo culturale, personale e sociale.

Figlio individuo che, proprio come soggetto, deve poter trovare un ambiente intorno a lui che gli permetta di svelare, sin dalla nascita, la propria personalità, le proprie capacità cognitive, relazionali e affettive e che permetta al suo cervello lo sviluppo massimo delle sue potenzialità.

Figlio che fin da neonato ha una sua vita affettiva, ha un suo percorso evolutivo individualizzato e contestualizzato.

Figlio non più visto come un essere immaturo a cui bisogna trasmettere regole in attesa della sua maturazione.

Figlio non più sottoposto a rigide regole di accudimento che ne sottolineano le caratteristiche di deficit e di immaturità, ma che, fiduciosi nelle sue competenze (immunitarie e di autoregolazione), viene assecondato nelle sue più o meno esplicite richieste. Dunque, per esempio, non più rigorose norme di asepsi, non più allattamento a orari rigidi, non più svezzamento con cibi "da bambino" e secondo modalità che prescindono dai desideri e dalle capacità del piccolo [3].

I genitori di oggi, però, sono subissati da messaggi spesso contraddittori, derivanti dalla coesistenza e mescolanza di modelli interpretativi ed educativi differenti, che provoca confusione e insicurezza: questi modelli finiscono per sovrapporsi e confondersi anche nella loro mente. Sotto

L'articolo, a firma di Danielle Rollier [La genitorialità vista e sostenuta dal pediatra di famiglia. *Minori e Giustizia*. 2014;3:68-83 Franco Angeli Editore], rappresenta bene il percorso sul tema genitorialità e pediatria compiuto negli anni dal gruppo ACPO, di cui Danielle Rollier è stata una delle anime fondamentali. Nel ringraziare la redazione di Quaderni ACP che ha accettato di pubblicarlo, pur se datato e già apparso sulla rivista giuridica *Minori e Giustizia* (che ne ha gentilmente concesso la ripubblicazione), vorremmo introdurlo con un brevissimo ricordo dell'autrice.

Una delle caratteristiche di Danielle in tutta la sua vita professionale e non professionale, è stata che "sapeva sempre da che parte stare": nei primi banchi del Consiglio Comunale quando si discuteva di medicina scolastica; mai in cattedra quando conduceva le riunioni di formazione con il personale dei servizi per l'infanzia; nel quartiere più popolare della città come sede del suo ambulatorio di pediatra di famiglia; accanto alla mamma al di qua della scrivania nel suo ambulatorio; accanto al lettino di ospedale del suo piccolino ricoverato; seduta al tavolo di cucina a prendere un caffè con la mamma e le nonne del piccolo febbricitante; su e giù per faticose scale per garantire a tutti i nuovi nati l'irrinunciabile prima visita a domicilio; poi, all'interno del Tribunale dei Minori, come giudice onorario dal momento in cui andò in pensione e ancora accanto a un piccino polimalformato come tutore. All'interno del nostro gruppo, ispiratrice e testimone concreto della fattibilità delle cose che andavamo ipotizzando; sempre in prima linea per rendere possibili contaminazioni con saperi diversi dal nostro; affettuosamente accanto ai giovani colleghi cui affidava i "suoi" bambini per le sostituzioni donando loro l'esempio di una professione vissuta con passione e ragionamento, ma soprattutto accanto a tutti noi come punto di riferimento per le valutazioni della sfera etica del nostro agire.

certi aspetti i genitori vedono, più di una volta, il bambino come un individuo, attenti ai suoi pensieri ed emozioni; sotto altri non sembrano molto cambiati rispetto a un tempo, possono mostrarsi iperprotettivi, talvolta iperpermissivi.

C'è comunque una grande variabilità tra genitore e genitore. E la cosa si complica ancora di più se pensiamo a quanti bambini oggi nascono da famiglie di origine straniera con culture diverse che si confrontano, a volte si permeano, a volte si urtano e confliggono.

La puericultura allora, diventa, almeno per alcuni pediatri più attenti alle trasformazioni culturali sul modo di concepire il bambino, e pur tra molte contraddizioni, una puericultura individualizzata e contestualizzata, basata sulla capacità del bambino di autoregolarsi, sull'osservazione, sull'ascolto, sull'accettazione dei suoi diritti, sul rispetto dei suoi ritmi e sul riconoscimento della genitorialità adeguata dei suoi genitori.

L'essere genitori, con questi presupposti, è un'enorme responsabilità. I genitori, nella loro relazione con il bambino, nelle modalità con cui la agiscono, nei loro comportamenti, nelle esperienze che gli permettono di fare, plasmano lo sviluppo neuro-psicologico del bambino e influiscono nel suo stare bene o stare male. Possono fare salute o al contrario possono, in modo in genere inconsapevole, danneggiare il bambino. I genitori spesso si trovano spaesati, incer-

ti, pieni di dubbi. Non hanno più punti di riferimento certi o modelli a cui riferirsi: i nonni, la tradizione, la religione, le abitudini, i cosiddetti saperi comuni, hanno perso molto del loro valore normativo.

“Devo proteggerlo o lasciargli spazio e autonomia?”

“Devo aiutarlo a svelare il suo sé, e rivalutare le sue competenze, ma come faccio allora a educarlo, a dargli dei valori? Quali e quante regole? Quale autorità?”

Il pediatra, in questo contesto può diventare un attore importante nel sostenere la costruzione di una genitorialità in trasformazione in quanto sempre più spesso gli viene richiesto aiuto da genitori in difficoltà.

Il genitore infatti si rivolge al pediatra considerato “sapere esperto” non solo rispetto a malattie e relative cure ma rispetto a tutti i bisogni del bambino. Sapere esperto, che si antepone ai saperi comuni, e vince, perché è l'espressione di un sapere legittimato dalla società e dalla cultura dominante. Spesso anche dalla scienza, per le evidenze dimostrabili. Legittimazione che talvolta diventa una sovra legittimazione. Ogni problemino è qualcosa che richiede il parere dell'esperto (“devo mettere la maglietta di lana o di cotone?!”). Non è esente da colpe, rispetto a questa deriva, la stessa pediatria che ha letteralmente espropriato la madre dalla cura del bambino, medicalizzando (“affari di dottori”) la gravidanza, il parto, la puericultura, la crescita.

Persino i ritmi di vita o la scelta dei giocattoli. Tutto è diventato atto medico.

3. Ruolo del pediatra

Ogni cambiamento nell'idea e nella rappresentazione dell'infanzia porta a un adeguamento del modello educativo. Questo riguarda tutta la società con le sue istituzioni, riguarda la scuola e gli insegnanti, gli operatori socio-sanitari e i rapporti famigliari inevitabilmente intrecciati tra educazione e affetto.

E il pediatra?

Anche il pediatra, come individuo sociale e come professionista della salute, è inevitabilmente coinvolto dal cambiamento della rappresentazione dell'infanzia. Il nuovo modo di considerare l'infanzia crea sconcerto e pone nuove sfide al lavoro quotidiano del pediatra, alla sua preparazione, all'aggiornamento professionale, alla aumentata necessità di lavoro in rete con tutte le altre figure professionali che si occupano di infanzia. Il pediatra deve pertanto riflettere su sé stesso, sul suo modo di essere persona e professionista. Il suo ruolo, una volta apparentemente così chiaro, subisce trasformazioni profonde che non possono ridursi a un passivo adattamento alla realtà che cambia. Non bastano più gli strumenti della sua classica formazione professionale, ma è necessaria una cultura allargata che consenta una presa di coscienza e uno sforzo di collaborazione con gli altri individui coinvolti, in primis



Dal cibo spazzatura al cibo ultra-processato

“Siamo quello che mangiamo”: Feuerbach era ben consapevole dello stretto legame tra alimentazione e salute. Se agli albori della nostra specie il rischio poteva essere quello della denutrizione, oggi in gran parte del pianeta è presente un'epidemia di sovralimentazione che ha condotto all'enorme diffusione di malattie non trasmissibili come obesità, cardiopatie ischemiche, diabete, ictus, cancro e sindrome metabolica. Sono stati conati diversi termini per definire i cibi pericolosi per la salute umana: *junk food*, *convenience food*, *toxid food*, *frankenstein food*, *unhealthy food*. Recentemente la ricerca si è interessata ai cibi ultra-processati (*ultra-processed food*): formulazioni di sostanze alimentari spesso modificate da processi chimici e poi assemblate, utilizzando aromi, coloranti, emulsionanti e altri prodotti additivi, in bevande e prodotti alimentari iperpalatabili pronti al consumo [1]. Un recente RCT ha rilevato che, in 20 adulti sottoposti per 4 settimane a due tipi di alimentazione, una dieta con cibi ultra-processati ha portato a un più elevato intake energetico ($p = 0,0001$) e a un aumento di peso ($p = 0,009$) a differenza della dieta con cibi non processati [2]. E sui grandi numeri? Uno studio prospettico francese, French NutriNet-Santé, ha seguito per oltre 5 anni 105.159 adulti rilevando che un incremento del 10% del consumo di cibi ultra-processati era associato a un aumento di rischio del 10% per malattie cerebro-vascolari [3]. Un altro studio prospettico ha seguito 19.899 adulti per 14 anni evidenziando un'associazione dose-risposta tra consumo di cibi ultra-processati e tutte le cause di mortalità: un più elevato consumo di cibi ultra-processati (> 4 porzioni/die), rispetto all'assunzione di < 2 porzioni/die, era indipendentemente associato a un aumento del 62% di rischio di mortalità, e ogni porzione di alimento ultra-processato in più incrementava il rischio del 18% [4]. Ambedue gli studi sono osservazionali e, anche se sono stati condotti con una rigorosa metodologia (risultati corretti per confondenti, analisi di sottogruppo, analisi di sensitività), non permettono di trarre definitive conclusioni riguardo a una chiara relazione di causa-effetto tra cibi ultra-processati e malattie non trasmissibili. Tuttavia, con questi dati in mano, gli scienziati dovrebbero iniziare a indagare i possibili meccanismi degli alimenti industriali sul nostro corpo e i politici dovrebbero sostenere con maggiore vigore le politiche verso la disponibilità, l'accessibilità e l'economicità degli alimenti non processati.

Costantino Panza

- 1 Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019 Apr;22(5):936-41.
- 2 Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3.
- 3 Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019 May 29;365:l1451.
- 4 Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ.* 2019 May 29;365:l1949.

i genitori. È un cambiamento sostanziale: cambia all'interno della società il rapporto medico-paziente, e, nel caso del pediatra, cambia il rapporto tra medico e famiglia e specialmente tra medico e bambino. Bambino che, ascoltato e rispettato, può diventare un interlocutore attivo del medico, responsabile, in una certa misura, della sua salute.

È possibile? Sì, se il pediatra è disponibile a ridefinire il suo ruolo, ed è consapevole che la trasformazione nella relazione medico-paziente richiede un cambiamento del "potere" che ha sempre caratterizzato questo rapporto. È vero che il medico, qualsiasi posizione tenga, paternalista/direttivo, paternalista/liberale o semplicemente *liberale*, esercita, in un modo o nell'altro, un potere e riesce quasi sempre a orientare le scelte del paziente. L'ampliamento dell'ambito di influenza del pediatra nel campo della "educazione" pone in primo piano la necessità di una riflessione sull'esercizio di questo potere, che è comunque un potere socialmente costruito, diversamente espresso a seconda del momento storico e culturale di cui si fa parte. Questo non vuol dire abdicare al ruolo tradizionale di medico che fa la diagnosi, imposta la terapia e verifica la guarigione, ma essere capaci di vedere la salute e la malattia inseriti in un contesto che abbraccia nel contempo la unicità di quel bambino, di quella famiglia, della storia che li ha formati e che li rende unici all'interno della società di cui sono espressione.

4. Scelta di campo

Siamo convinti che questa consapevolezza presuppone, a monte, una scelta.

Scelta che parte dal rendersi conto che anche il pediatra è espressione della società in cui vive. Conosce la realtà non solo attraverso le sue conoscenze scientifiche, i suoi studi e i suoi protocolli, ma anche attraverso le sue personali categorie cognitive, relazionali ed emotive. Il pediatra è cioè portatore di una sua storia, personale e familiare, di sue convinzioni e di suoi valori. Questi ovviamente condizionano il suo modo di agire. Nella quotidianità, in modo non sempre consapevole, il pediatra fa, continuamente, una serie di scelte di campo che rendono molto personale il suo modo di lavorare: sceglie, per esempio, di essere più negoziatore o più autoritario, più o meno neutrale. Propone un suo particolare modello di salute, e del suo ruolo, e un certo tipo di rappresentazione di famiglia e di bambino. Scelte valoriali che mettono insieme l'essere e il dover essere in un continuo gioco tra pediatra e paziente, che a sua volta porta le sue istanze valoriali e le sue convinzioni.

5. Pediatria di base

Dal 2005 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha costituito la Commissione sui Determinanti Sociali della salute con l'obiettivo di promuovere tutti gli interventi che portano a ridurre le disuguaglianze sociali alla base delle disuguaglianze della salute.

Il sostegno alla genitorialità è appunto fra questi. Gli interventi che sostengono le relazioni genitoriali aiutano lo sviluppo cognitivo ed emotivo del bambino con effetti positivi sulla sua salute e sul suo benessere. Sono tanto più efficaci quanto più sono precoci (ricordiamo il tempo di sviluppo delle sinapsi!) e hanno un ritorno economico molto più alto dell'investimento richiesto. Riducono infatti la criminalità, gli abusi, i maltrattamenti, le gravidanze delle adolescenti, l'abbandono scolastico. Questo significa risparmio, oltre che miglioramento della qualità della vita e del benessere del singolo bambino e dell'intera collettività [4].

In Italia (e solo in Italia, unico Paese al mondo) dal 1979 esiste la pediatria di famiglia. Questa, almeno nelle intenzioni, si pone come obiettivo la presa in carico globale del bambino.

La obbligatorietà del SSN (Sistema Sanitario Nazionale) e il riconoscimento che ogni bambino ha diritto all'assistenza pediatrica individuale, pongono le basi necessarie, anche se non sufficienti, al superamento delle disuguaglianze sociali, che minano il diritto alla salute sancito dalla Costituzione (art. 32).

In questo contesto l'intervento della pediatria su tutti i bambini, sin dalla gravidanza e dalla nascita, attraverso il sostegno alla genitorialità e la promozione della salute, può diventare un potente fattore di equità sociale [5].

Gli strumenti più importanti che la pediatria di base utilizza nel sostegno alla genitorialità, sono sostanzialmente interventi di promozione della salute, in particolare attraverso l'utilizzo dei Bilanci di Salute (BdS) e l'instaurazione di un rapporto che favorisca l'*empowerment* dei genitori e ne contenga la delega.

I Bilanci di Salute (BdS) sono momenti di incontro/ascolto/confronto tra genitori e il pediatra che, al di fuori di qualsiasi condizione di malattia, fanno il punto dello stato di salute attuale del bambino e si confrontano sulle strategie più efficaci per favorire il mantenimento/recupero della salute per quel bambino durante la successiva fase di crescita. Il concetto di BdS differisce sostanzialmente dal concetto di visita pediatrica finalizzata a una diagnosi di malattia. Nei BdS il ruolo richiesto ai genitori è molto più attivo e determinante; l'ascol-

to e il confronto tra genitori e pediatra sostanziale; la prescrizione di comportamenti "adequati" molto temperata dalla costruzione condivisa di un percorso di salute personalizzato.

Al fine di non generare diseguità legate al livello socioculturale della famiglia, il SSN ha introdotto uno schema di massima di BdS nelle età più significative per intercettare eventuali deviazioni nello sviluppo del bambino e proporre anticipazioni sugli stadi successivi, in modo tale da accompagnare ogni famiglia sul suo percorso di salute. Per quanto attiene alla Regione Piemonte i BdS dovrebbero essere registrati sull'Agenda della salute del bambino in modo da documentare il percorso intrapreso e i traguardi raggiunti.

6. Nella realtà cosa succede?

Fin dal momento della sua istituzione la pediatria di base ha delineato un obiettivo socioculturale molto significativo assumendo anche la denominazione di "pediatria di famiglia", il che implica operare vedendo il bambino e contemporaneamente i suoi genitori, nella consapevolezza di come non si possa perseguire la miglior salute possibile del bambino prescindendo dal suo contesto familiare. La missione della pediatria è diventata dunque "essere insieme alla famiglia nella cura al bambino durante tutta la sua crescita". Essere insieme quindi ridimensionare il ruolo di giudice e prescrittore per diventare collaboratore dei genitori e il loro bambino.

Il pediatra, nel suo ruolo di pediatra di base, può essere un eccezionale e capillare sistema di sostegno alla genitorialità, fin dall'inizio del rapporto con la famiglia, per esempio a partire dalla rappresentazione del bambino e della mamma che propone concretamente ai genitori. Quindi può aiutare i genitori a:

- riconoscere il bambino, fin dal momento della nascita e dei primi mesi di vita, come persona con la quale entrare in un rapporto rispettoso della sua unicità e con la quale stabilire una comunicazione non stereotipata e uguale per tutti;
- riconoscere al bambino competenze fin dalla nascita, per esempio facendo vedere come da subito il neonato interagisce con i suoi genitori, scambia sguardi di relazione seguendo con lo sguardo; come il lattante è capace di autoregolare la sua fame e la sua sazietà, come è capace di esprimere i suoi bisogni all'interno di una relazione di sostegno e di amore;
- riconoscere alla mamma il ruolo di "esperto del suo bambino" con la quale è possibile confrontarsi su un piano di parità.

L'obiettivo è però nei fatti, realizzato in maniera disomogenea. La situazione contingente del SSN è tale per cui il numero di bambini in carico al singolo pediatra di famiglia è spesso talmente elevato da rendere impossibile dedicare a ogni famiglia il tempo necessario per realizzare quella collaborazione e quel sostegno che sarebbero auspicabili. Mancano ancora, nella formazione curriculare del pediatra, conoscenze etiche, sociologiche, psicologiche, antropologiche e di competenza nel *counseling* che sarebbero necessarie alla realizzazione di una pediatria che collabori con i nuovi genitori nella cura del nuovo bambino.

Il ruolo di sostenitore della genitorialità allora può correre il rischio di scivolare in quello del giudice della genitorialità adeguata attraverso l'introduzione di modelli di riferimento che, tra l'altro, possono non coincidere tra genitori e pediatri.

Il pediatra può avere aspettative superiori alla realtà circa l'adeguamento dei genitori reali al modello teorico da lui accreditato, proprio in quanto gli giunge da parte dei genitori una inconsapevole domanda di essere promossi come "buoni genitori".

In altre parole, da una parte il pediatra, legittimato dalla società e dalla scienza, ritiene di sapere come dovrebbe essere un genitore perfetto, e si inserisce inevitabilmente nei modelli di vita delle persone, mentre dall'altra i genitori, anche se portatori di altri modelli, spesso discordanti da quelli del medi-

co, richiedono e si aspettano comunque dal medico, in quanto sapere esperto, la patente di buon genitore.

Il pediatra, peraltro, come altri professionisti che si occupano d'infanzia, può trovarsi in dubbio tra l'accettare le abitudini di una famiglia anche quando è in parte disfunzionale o proteggere il bambino che, in quella famiglia, sembra correre rischi per la sua salute. Accettare comunque e tutelare l'autonomia della famiglia o proteggere la salute e i diritti del bambino? Fino a che punto può spingersi l'ingerenza dei saperi esperti nella vita della famiglia? Il pediatra, se non interviene, può correre il rischio di venir meno al suo ruolo di garante della salute del bambino?

Il problema è aperto e necessita di ulteriore riflessione.

Sempre, ma soprattutto quando la distanza tra le idee del pediatra e quelle dei genitori (per esempio rispetto alle vaccinazioni) è elevata, il pediatra dovrebbe avere la capacità di distinguere tra i messaggi che a tutt'oggi hanno solide basi scientifiche e quelli che appartengono all'area grigia, nella quale prevalgono le idee personali. Il pediatra, in questo caso, in scienza e coscienza, dovrebbe offrire le indicazioni di promozione della salute in modo dialettico, non invasivo, non prescrittivo, aperto alle situazioni e motivazioni che modificano la *compliance* della famiglia; e la famiglia, sviluppando un rapporto di fiducia con il pediatra, dovrebbe poter esporre liberamente il suo punto di vista. Quindi

entrare in punta di piedi in una famiglia, con la tranquillità e la sicurezza che richiede il ruolo di professionista della salute, ma anche con il rispetto e l'ascolto dell'altro.

Concludendo, il sapere medico-scientifico del pediatra, costruito all'interno della dimensione socioculturale in cui egli è immerso, permea le sue capacità cliniche di diagnosi e cura, ma nello stesso tempo, all'interno della relazione con la famiglia e il bambino, gli permette di calibrare e negoziare ogni volta il proprio sapere e il proprio essere, in base alla sua esperienza e alla possibilità della famiglia e/o del bambino; e gli consente, quindi, di comprendere ed elaborare la proposta di sostegno e di cura considerata ideale per lui.

Il riconoscimento reciproco delle competenze di cui ognuno è portatore non può che favorire e sostenere lo sviluppo di una genitorialità adeguata nei genitori e la soddisfazione professionale nel pediatra.

1. Lavelli M. Intersoggettività. Origini e primi sviluppi. Cortina, 2007.
2. Favretto AR, Zaltron F. Mamma non mi sento tanto bene. La salute e la malattia nei saperi e nelle pratiche infantili. Donzelli, 2013.
3. Piermarini L. Io mi svezzo da solo. Dialoghi sullo svezzamento. Bonomi, 2008.
4. Tamburlini G. Interventi precoci per lo sviluppo del bambino: razionale, evidenze e buone pratiche. *Medico e Bambino* 2014;4:232-8.
5. Biasini G. Investire nei primi 1000 giorni di vita. Relazione al XXIV Convegno Nazionale ACP, Torino 13 ottobre 2012.



Ibuprofene e/o paracetamolo per la febbre? Il punto della situazione

La percentuale di pediatri che utilizza ibuprofene e paracetamolo simultaneamente o alternatamente in corso di febbre è consistente in Italia (12%), ma lo è in misura molto maggiore in Svizzera (65%), USA (50%), Turchia (91%) e Spagna (69%). Tuttavia non sembra esserci evidenza che la somministrazione combinata/alternata dei due farmaci sia superiore alla monoterapia in termini di efficacia nel ridurre il malessere considerando, soprattutto, il possibile incremento di effetti collaterali. L'associazione dei due farmaci potrebbe aumentare i rischi di tossicità renale ed epatica ed esporre il bambino all'eventualità di errori nella somministrazione (sovradosaggio) da parte dei genitori. Tutto questo, spesso, per contenere la preoccupazione di pediatri e genitori nei confronti della febbre (*fever phobia*); talora sono questi ultimi che, autonomamente, decidono per l'associazione. Il differente meccanismo d'azione dei due farmaci parrebbe fornire un razionale per il loro uso combinato; la Cochrane del 2013 [1] aveva verificato una modesta superiorità dell'associazione solo in termini di riduzione della febbre (non del malessere) e scarse evidenze riguardo al profilo di sicurezza. La maggior parte delle linee guida internazionali (Canada, Italia, Nuova Zelanda, Sudafrica) sconsiglia l'uso combinato, mentre altre (UK-NICE, Australia, USA) lo ritengono accettabile in casi selezionati di fronte a un malessere che non risponde alla monoterapia. Una metanalisi italiana [2] ha ora aggiornato lo stato dell'arte selezionando 9 RCT per un totale di oltre 2.000 pazienti tra 6 mesi e 14 anni di età trattati per febbre in regime di urgenza o ambulatoriale ospedaliero. La conclusione è che non ci sono, ancora una volta, evidenze sufficienti che giustifichino l'uso combinato/alternato dei due farmaci invece della monoterapia. L'associazione darebbe un beneficio statisticamente significativo (ma di incerto valore clinico) sul controllo della temperatura, mentre resta ancora in forse l'efficacia sul malessere, variabile adeguatamente valutata in soli due studi disponibili. Non sono stati osservati effetti avversi gravi e quelli lievi erano equamente distribuiti nelle due popolazioni.

In sintesi, a meno che il nostro obiettivo sia la riduzione della febbre a ogni costo (?), la monoterapia resta ancora la scelta più ragionevole nel trattamento del bambino febbrile. Come spesso accade, l'assenza di evidenze forti in un senso o nell'altro finisce con il lasciare spazio alle diverse sfumature interpretative delle linee guida e al giudizio clinico del singolo pediatra.

Enrico Valletta

- 1 Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;(10):CD009572.
- 2 Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr*. 2019 Jun 5;7:217.

La legittimità dell'obbligo vaccinale



Augusta Tognoni

Magistrato

La legge 31/7/2017 n. 119 *Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci* è stata esaminata e interpretata dalla Corte Costituzionale sotto il profilo giuridico-medico-sociale nella sentenza 18/1/2018 n. 5.

È opportuna una sintetica lettura del testo. L'art. 1 prevede che "al fine di assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale... ed il rispetto degli obblighi assunti a livello europeo ed internazionale, per i minori di età compresa tra zero e 16 anni e per tutti i minori stranieri non accompagnati, sono obbligatorie e gratuite le vaccinazioni"; con l'avvertenza che "i dirigenti scolastici delle istituzioni, i responsabili dei servizi educativi per l'infanzia... sono tenuti all'atto dell'iscrizione del minore a richiedere ai genitori, ai tutori e ai soggetti affidatari la presentazione di idonea documentazione comprovante l'effettuazione delle vaccinazioni obbligatorie" (art. 3); con il corollario che "in caso di mancata osservanza dell'obbligo vaccinale, i genitori, i tutori e i soggetti affidatari sono convocati dall'azienda sanitaria locale per un colloquio al fine di fornire ulteriori informazioni sulle vaccinazioni e di sollecitarne l'effettuazione". Con riferimento ai minori che non possono essere immunizzati, la legge precisa che "in caso di accertato pericolo per la salute in relazione a specifiche condizioni cliniche documentate, attestata dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta, i minori sono inseriti in classi con minori regolarmente vaccinati".

Nella sentenza che ci proponiamo di commentare la Corte offre interessanti spunti di riflessione con attento esame delle due tesi contrapposte:

- 1 l'introduzione coatta per legge delle vaccinazioni è preclusa dalla Costituzione e dalle convenzioni internazionali;
- 2 le vaccinazioni obbligatorie sono legittime alla luce del complesso rapporto di tutela della salute del singolo e della comunità nel rispetto della dignità della persona umana.

Quali principi viola l'obbligo vaccinale?

Con riferimento alla prima tesi, il tema è sfaccettato; si può così schematizzare: la legge

viola i principi della Costituzione e delle Convenzioni internazionali; in particolare:

- l'art. 32 che prevede il trattamento sanitario obbligatorio nei limiti del rispetto della dignità della persona;
- gli artt. 2,3 che affermano i diritti inviolabili dell'uomo, tra i quali il diritto all'autodeterminazione, il consenso informato, con l'avvertenza che il dissenso validamente manifestato dal paziente cosciente e capace è idoneo a impedire qualsiasi trattamento medico;
- l'art. 13 la libertà personale è inviolabile;
- l'art. 34 la scuola è aperta a tutti;
- l'art. 2 della Convenzione di Oviedo del 1997, ratificata dall'Italia con legge 145/2001: "primato dell'essere umano che deve prevalere sul solo interesse della società e della scienza";
- art. 5 Convenzione Oviedo: nel campo della salute è necessario "il consenso libero e informato";
- art. 5 della Dichiarazione di Helsinki, 1964: "il benessere del soggetto umano deve avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società".

Con la considerazione conclusiva che, tenuto per fermo che l'obbligatorietà collide con l'autodeterminazione e la libertà della persona, un obbligo coercitivo deve essere fondato su una condizione sanitaria di emergenza (una grave epidemia) che giustifichi il carattere dell'imposizione, necessità che non sussiste nella fattispecie.

I riferimenti sono puntuali, ma, come sottolinea la Corte, non sono pertinenti nel caso in esame.

Quali sono le argomentazioni a sostegno dell'obbligo vaccinale?

È bene premettere che le problematiche della vaccinazione sono state sottoposte più volte al giudizio della Corte Costituzionale (*ex multis*, sentenza n. 258/1994, ordinanza n. 263/2004, sentenza n. 268/2017) che, nelle diverse fattispecie, ha ribadito il seguente principio: "L'art. 32 della Costituzione postula il necessario temperamento del diritto alla salute del singolo – anche nel suo contenuto di libertà di cura – con il coesistente e reciproco diritto degli altri e con l'interesse della collettività".

Il percorso logico-giuridico della Corte nel caso in esame ripete/conferma le argomen-

tazioni delle pronunce citate e afferma con forza che "l'introduzione dell'obbligatorietà per alcune vaccinazioni chiama in causa prevalentemente i principi fondamentali in materia di tutela della salute, dei livelli essenziali di assistenza e profilassi internazionale". I valori costituzionali coinvolti nelle problematiche delle vaccinazioni sono molteplici; implicano, oltre alla libertà di autodeterminazione individuale nelle scelte inerenti alle cure sanitarie e la tutela della salute individuale e collettiva (art. 32 Cost.), anche l'interesse del minore da perseguirsi nell'esercizio del diritto/dovere dei genitori di adottare le condotte idonee a proteggere la salute dei figli (artt. 30,31 Cost.), garantendo che tale libertà non determini scelte potenzialmente pregiudizievoli per la salute del minore.

La potestà legislativa dello Stato in materia di "tutela della salute" sorregge anche la previsione degli obblighi vaccinali nei confronti dei minori stranieri; infatti la protezione vaccinale attiene al nucleo irriducibile del diritto alla salute, che spetta a ciascun essere umano (sentenze n. 299/2010, 269/2010, 252/2001), ma gli obiettivi di tutela della salute pubblica perseguiti attraverso la profilassi preventiva contro le malattie infettive sarebbero frustrati se determinate categorie di persone presenti sul territorio fossero escluse dalla copertura vaccinale.

Sottolinea la Corte, con il richiamo a precedenti sentenze (n. 169/2017; n. 338/2001; n. 282/2002) che il diritto della persona di essere curata efficacemente secondo i canoni della scienza e dell'arte medica e di essere rispettata nella propria integrità fisica e psichica deve essere garantito in condizioni di uguaglianza in tutto il Paese, attraverso una legislazione generale dello Stato basata sugli indirizzi condivisi della comunità scientifica nazionale e internazionale. "Principio che vale non solo per le scelte dirette a limitare o a vietare determinate terapie o trattamenti sanitari, ma anche per l'imposizione di altri".

L'obbligo vaccinale è strumento di prevenzione e richiede di essere messo in opera indipendentemente da una crisi epidemica in atto; è necessario per garantire a tutti in condizioni di effettiva parità la tutela della salute.

"L'immunità di gregge" richiede una copertura vaccinale a tappeto in una determinata comunità al fine di eliminare la malattia e di proteggere coloro che, per

specifiche condizioni di salute, non possono sottoporsi al trattamento preventivo. Il singolo, sottoponendosi al trattamento obbligatorio, adempie a uno dei doveri indelegabili di solidarietà sociale, che ha fondamento nell'art. 2 Cost. Sintetizza la Corte che l'obbligo vaccinale è costituzionalmente

legittimo, perché esso tutela la salute sia individuale sia collettiva; "il sacrificio dell'autodeterminazione di ciascuno si giustifica proprio e solo in presenza di rischi per gli altri". Per concludere: la legge n. 119/2017 valorizza la centralità della persona umana, tutela la salute del singolo e della comu-

nità, attua la mediazione tra libertà e solidarietà, valori essenziali in materia di servizio pubblico sanitario con corretta applicazione dei principi della Costituzione e delle convenzioni internazionali.

✉ augusta.tognoni@gmail.com



Ancora sulle sigarette elettroniche

Quaderni [1] si era già occupato un paio di anni fa dell'uso delle sigarette elettroniche (e-C) tra gli adolescenti. L'articolo di Walley et al. [2] ci aggiorna oggi su un fenomeno di costume emerso negli USA quasi quindici anni fa e ormai largamente diffuso anche nel nostro Paese sull'onda di una presunta innocuità per la salute e di un marketing accattivante e insidioso. La tecnologia che sottende a queste apparecchiature è in rapidissima evoluzione, non sempre in senso positivo per la salute. Le e-C altro non sono che erogatori elettronici di nicotina e quindi, in ultima analisi, prodotti che utilizzano tabacco. Le soluzioni in commercio possono contenere da 0 a 24 mg/ml di nicotina, con un recente prodotto della statunitense JUUL che arriva a una concentrazione di 59 mg/ml. La quantità di nicotina assorbita da una sigaretta convenzionale è di 0,3-2 mg. Gli aromatizzanti sono studiati appositamente per incontrare il gusto dei giovani, con essenze di frutta, dolci, caramella, soda, cioccolata, mentolo o semplicemente di classico tabacco. Spesso contengono caffeina e alcuni apparecchi possono essere utilizzati anche con soluzioni diverse contenenti marijuana o metamfetamine. Particolarmente accattivante per il mercato dei giovani è il recente prodotto della JUUL che assomiglia a una *pen drive*, con cartucce colorate usa e getta e ricaricabile attraverso una porta USB. Ogni cartuccia (circa 200 puff) equivale a un pacchetto di sigarette; gli aromi vanno dal mango, alla menta, alla crème brûlée. Negli USA, gli adolescenti la usano di nascosto a scuola durante le lezioni ed è stato coniato anche un neologismo – *juuling* – che ne descrive l'uso. L'uso delle e-C tra i giovani statunitensi è tuttora in crescita (oggi interessa il 20-25%) e i due terzi dei giovani che le utilizzano fumano anche tabacco convenzionale (*dual users*). Atteso che le e-C erogano nicotina e molte delle stesse sostanze tossiche e dei carcinogeni presenti nel tabacco, è ragionevole ritenere che i rischi per la salute siano i medesimi. D'altra parte, il rischio di dipendenza per chi utilizza la nicotina nel corso dell'adolescenza è particolarmente elevato. È stata anche dimostrata l'associazione tra utilizzo delle e-C e uso di alcol, marijuana e anfetamine. Da ultimo, è utile sottolineare la possibilità di avvelenamento per assunzione impropria anche di piccole quantità di liquido per e-C. È già stato segnalato un decesso per avvelenamento da nicotina e anche noi abbiamo osservato un caso di ingestione accidentale [3].

Enrico Valletta

1 Panza C. Sigarette elettroniche e adolescenti: un legame pericoloso. Pagine elettroniche di Quaderni ACP. 2017;24(5):am.1.

2 Walley SC, Wilson KM, Winickoff JP, Groner J. A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. Pediatrics. 2019 Jun;143(6). pii: e20182741.

3 Quaderni acp 2017;24(4):191.



La triade tossica

L'abuso fisico è una malattia cronica molto frequente e con prognosi sfavorevole. Dati europei indicano una prevalenza di questo tipo di maltrattamento del 22,9% in entrambi i sessi (WHO 2013), mentre un'indagine nazionale condotta nel 2013 su un campione di 31 comuni a cura di Terre des Hommes e CISMAL ha rilevato una prevalenza di casi noti ai servizi del 0,98%: nonostante un'alta probabilità di incontrare un bambino maltrattato, sembra che il pediatra non riesca a intercettare le situazioni degne di attenzione. I bambini vittime di maltrattamento hanno un'alta probabilità di sviluppare una varietà di problemi mentali e comportamentali (ritardo cognitivo, ansia, depressione, disturbi relazionali, disturbi della condotta, aggressività), comportamento criminale e, infine, da adulti, hanno un ridotto curriculum scolastico. Al di là della sofferenza di ogni singolo bambino, il costo economico per la società è stimato essere elevatissimo, nell'ordine di oltre 200.000 dollari (del 2010) per bambino, tra spese mediche, assistenza sociale e mancata produttività [1]. Intercettare l'abuso fisico precocemente o, ancor meglio, prevenirlo, è un difficile ma necessario compito del pediatra. Non ci sono, a oggi, screening universali affidabili ed efficaci per indagare le famiglie su questo rischio, tuttavia qualcosa si può fare. Il 20% di bambini che hanno un genitore con problemi di dipendenze, come alcolismo o abuso di sostanze, è maltrattato; i genitori con malattia mentale hanno il doppio di probabilità di maltrattare i figli e, infine, uno studio sulle esperienze avverse infantili ha segnalato che nel 57,5% di casi di violenza domestica è presente anche maltrattamento fisico [2]. Un'indagine su oltre 20.000 genitori nel 2010 (Brief Risk Factor Surveillance Survey) in USA ha rilevato che il 78,3% degli uomini che sono stati esposti a tutte questi tre eventi avversi da piccoli hanno riportato un'esperienza di abuso fisico a differenza del 7,5% che non aveva avuto queste avversità. Risultati simili anche per le donne: il 66,9% che segnalavano un genitore con dipendenza, un genitore con malattia mentale o avevano assistito a violenza domestica avevano riferito abuso fisico vs il 5,9% senza queste esperienze. I risultati della stessa survey su 30.000 adulti eseguita nel 2012 ha confermato questi risultati sottolineando l'elevata correlazione tra violenza domestica e maltrattamento fisico: oltre un terzo dei bambini con esperienza di violenza assistita sono abusati fisicamente, mentre la dipendenza e la malattia mentale, da soli o associati presentano un valore predittivo minore [3]. Lo studio pone nuovamente con forza la questione di ricercare uno screening sicuro con valori tollerabili di falsi positivi, ponendo in evidenza come la violenza domestica, la malattia mentale e la dipendenza da sostanze del genitore siano, considerati insieme, un fattore a elevato rischio per il maltrattamento fisico del bambino.

Costantino Panza

1 Fang X, Brown DS, Florence CS, Mercy JA. The economic burden of child maltreatment in the United States and implications for prevention. Child Abuse Negl. 2012 Feb;36(2):156-65.

2 Dong M, Anda RF, Felitti VJ, et al. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. Child Abuse Negl. 2004 Jul;28(7):771-84.

3 Fuller-Thomson E, Sawyer JL, Agbeyaka S. The Toxic Triad: Childhood Exposure to Parental Domestic Violence, Parental Addictions, and Parental Mental Illness as Factors Associated With Childhood Physical Abuse. J Interpers Violence. 2019 Jun 11;886260519853407.

HBV: prevenzione perinatale



Franco Giovanetti

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

Nei Paesi a elevata endemicità per l'epatite B, la trasmissione perinatale rappresenta la modalità prevalente di diffusione del virus HBV. Il 90% delle infezioni perinatali diviene cronica, contribuendo sia a mantenere alta la prevalenza globale di epatite cronica, cirrosi e cancro del fegato HBV-correlati, sia ad alimentare il serbatoio dell'infezione, rappresentato dai portatori. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha individuato l'obiettivo di eliminazione dell'infezione da HBV entro il 2030 mediante l'utilizzo di alcuni strumenti che includono, accanto alla vaccinazione universale in età pediatrica e alla prevenzione della trasmissione perinatale, le misure già raccomandate in era prevaccinale quali lo screening dei donatori e la promozione della sicurezza delle pratiche iniettive. In Italia la maggior parte dei nati a partire dal 1980 è stata vaccinata e diversi studi dimostrano la persistenza della memoria immunologica in età adulta di coloro che furono vaccinati durante l'infanzia o l'adolescenza. Inoltre da molti anni vige lo screening delle donne in gravidanza, obbligatorio per legge nel terzo trimestre di gestazione. In caso di positività dell'HBsAg il bambino viene sottoposto alla nascita a una simultanea immunizzazione, sia passiva mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche, sia attiva con una prima dose del vaccino anti-epatite B; il ciclo vaccinale continua con altre due dosi somministrate con un intervallo di un mese l'una dall'altra, seguite da un richiamo che solitamente coincide con il completamento del ciclo primario del vaccino esavalente intorno agli undici mesi di vita. In assenza di immunoprofilassi, il rischio di trasmissione del virus dalla madre al bambino dipende dal livello di viremia della madre, che generalmente è correlato con la presenza dell'antigene e (HBeAg) nel siero [1]. Almeno l'85-90% dei bambini nati da madri HBeAg positive diventa portatore cronico di HBV rispetto al 5-31% dei bambini nati da madre HBeAg negativa [2]. L'immunoprofilassi è generalmente

efficace ma, anche quando è effettuata in modo appropriato, dal 5% al 15% dei bambini nati da madri HBsAg positive contrae ugualmente l'infezione. Le indagini volte a determinare le variabili che influenzano l'efficacia dell'immunoprofilassi alla nascita hanno dimostrato che il più rilevante fattore di fallimento della profilassi è l'alta carica virale materna. I fallimenti dell'immunoprofilassi sono stati riscontrati quasi sempre nei figli delle donne HBeAg positive con elevate cariche virali [3]. Al fine di ridurre il rischio di trasmissione perinatale è stato studiato l'uso di alcuni antivirali tra cui il tenofovir, registrato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'infezione cronica da HBV. In un trial clinico il farmaco si è rivelato efficace se iniziato a 30-32 settimane di gestazione e proseguito per 4-12 settimane dopo il parto: nell'analisi "intention-to-treat" il tasso di trasmissione madre-figlio è stato del 5% (95% CI, 1-10) nel gruppo tenofovir contro il 18% (IC 95%, 10-26) nel gruppo di controllo; nell'analisi "per protocol", il tasso di trasmissione è stato dello 0% (95% CI, 0-3) nel gruppo tenofovir contro il 7% (95% CI, 2-12) nel gruppo di controllo [4]. Le linee guida dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) raccomandano la prevenzione della trasmissione materno-fetale preferibilmente con tenofovir, sotto forma di tenofovir disoproxil fumarato (TDF), ma solo nelle donne con HBV DNA > 200.000 IU/mL (5,3 log IU/mL ovvero 10⁶ copie/mL) in associazione con la classica immunoprofilassi del neonato [5,6].

In Italia la vaccinazione contro l'epatite B, introdotta a partire dai nati nel 1980, ha raggiunto coperture vaccinali elevate, producendo una drammatica riduzione dell'incidenza dell'infezione nelle coorti vaccinate. Di conseguenza si è ridotta anche la prevalenza dei portatori dell'HBV. Tuttavia lo screening nel terzo trimestre di gravidanza rileva ancora casi di positività dell'HBsAg, quasi sempre in donne non immunizzate, spesso provenienti da na-

zioni che solo in anni molto recenti hanno introdotto la vaccinazione contro l'epatite B. Stranamente non esiste un sistema di sorveglianza nazionale di tale fenomeno. Eppure, in quanto operatori di sanità pubblica, sarebbe per noi importante acquisire alcuni dati: a) quanti sono i nati da madre HBsAg positiva e, tra questi, i nati da madre con elevata viremia?; b) quanti, tra questi bambini, hanno effettuato una immunoprofilassi completa?; c) quante madri con elevata viremia sono state trattate con tenofovir (o altro farmaco antivirale) in accordo con le linee guida?; d) quanti bambini hanno effettuato il successivo follow-up e in quanti è stato rilevato un fallimento della profilassi?

Solo in questo modo possiamo capire se il sistema di prevenzione delle infezioni perinatali funziona o se sono necessarie azioni correttive.

✉ medicinadeviaggi@gmail.com

1. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 1976 Apr 1;294(14):746-9.
2. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis.* 2012 Jun 9;12:131.
3. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine.* 1997 Oct;15(15):1624-30.
4. Sylvester-Armstrong KR, Duff WP. Evidence for Use of Tenofovir in Pregnancy to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B Infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Mar 27.
5. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):261-83.
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Aug 22;12(1):33-34.

Libri: occasioni per una buona lettura



Rubrica a cura di Maria Francesca Siracusano

L'ABC della vita... a misura di bambino

di Dino Pedrotti

Reverdito, 2019, pp. 159, € 15,00



to che respira rivolge un 'devi' all'ambiente circostante, perché si prenda cura di lui. E anche lo stato è responsabile, in modo diverso dagli altri cittadini".

"Devi solo gonfiare le sue vele. Porre il bambino nelle condizioni di poter egli stesso dar corso al progetto che è in lui". Questa citazione di Vittorino Andreoli che compare nel libro dà il senso del testo. Nel mondo solo se come adulti riusciamo ad abbassarci a livello del bambino più piccolo e più indifeso per ascoltarlo potremo forse auspicare a un futuro migliore. La lettura è interessante, leggendo si sente l'energia narrante dell'autore che, con forza e delicatezza propone un cambiamento, partendo dalla sua vasta e ricca esperienza come biologo e neonatologo, ma specialmente come grande osservatore dei bambini. Ognuno di noi pediatri forse guardandosi dentro troverà un Nipio dentro di sé...

Stefania Manetti

Tinotino tinotina tino tin tin tin

di Elisabetta Garilli, Emanuela Bussolati
Carthusia Edizioni 2018, pp. 32, € 17,90



Incontro di una musicista e di una illustratrice

Questo libro fa parte della collana *Musica disegnata e un po' strampalata* lanciata da Carthusia e curata da Elisabetta Garilli. Dall'incontro di una musicista di rara sensibilità con l'abilità di una illustratrice come Emanuela Bussolati nasce questo albo illustrato che possiede una magia difficile

da descrivere a parole. L'obiettivo centrato da tutta la collana (*Caterina cammina cammina, Il Carnevale degli animali* e le *Quattro Stagioni* oltre al testo recensito) è di avviare i bambini ad "ascoltare" le immagini e a "vedere" la musica.

La lettura di questo libro e di tutti gli altri della collana può essere accompagnata da tracce musicali di vari generi ascoltabili gratuitamente sul sito www.elisabettagarilli.it.

I lettori di *Quaderni acp* potranno apprezzare tutta la complessità di un'opera che fonde due progetti come *Nati per leggere* e *Nati per la musica*.

Il libro nel 2018 ha vinto il premio Gianni Rodari e il premio Procida Elsa Morante nello stesso anno. Non resta che mostrarlo nelle biblioteche o negli ambulatori pediatrici per constatare la reazione dei bambini e delle loro famiglie.

Chiudo questa breve recensione testimoniando il piacere di aver visto all'opera Elisabetta Garilli con i bambini di varie età, dall'asilo nido alla scuola primaria.

Michele Gangemi

Il dialogo e la cura.

Le parole tra medici e pazienti

di Silvana Quadrino

Il Pensiero Scientifico Editore, 2019, pp. 224, € 22,00



Riflettere sulle competenze comunicative

Prendersi cura dei pazienti, stabilire con loro un'alleanza, affiancarli e sostenerli nelle scelte che riguardano la loro salute

Nascita della neonatologia

Dino Pedrotti i bambini li conosce bene, fin da piccolissimi li ha osservati, curati e molto amati. Tutto questo traspare a apparire dalla lettura di questo piccolo libro che dà voce, attraverso il suo autore, a Nipio, coautore di questo libro: Nipio è "lo spirito di un neonato piccolo piccolo nato 50 anni fa in una vallata e portato a Trento in un taxi".

"In quel momento nel mondo nasceva la neonatologia", racconta sempre Nipio, che improvvisamente viene interrogato da Dino Pedrotti per ascoltare la sua voce e i suoi diritti.

Ed è proprio il punto di vista dei bambini che domina ogni pagina del libro ed è attraverso questo punto di osservazione che l'autore ci fa entrare nel mondo auspicabile a misura di bambino.

Dino e Nipio insieme ci accompagnano verso una visione del mondo adottando come unità di misura del mondo stesso il bambino. Una rivoluzione copernicana, che parte quindi non dagli intellettuali o dai filosofi o dai politici, ma dal bambino che tra 20-30 anni sarà alla guida del mondo di domani, e che lo potrà fare se gli sottoponiamo tutte le decisioni che dovrà prendere mettendolo al centro del mondo, appunto come unità di misura. "Il neona-

te è compito del medico; per raggiungere questo obiettivo occorre stabilire una relazione fondata sull'accoglienza e la fiducia reciproca. In questo contesto le abilità relazionali devono far parte del sapere del medico, del suo bagaglio professionale, devono rappresentare una sua competenza. Le competenze comunicative sono la via più efficace e più affascinante per dare valore al lavoro di cura.

Il libro di Silvana Quadrino tratta di tutto questo. Ne viene fuori una lettura affascinante, semplice, scorrevole che prende il lettore sin dall'avvio; l'autrice esprime con chiarezza e semplicità concetti profondi: sempre dettagliati e con continui riferimenti a situazioni cliniche reali che chiariscono i modelli teorici che vengono proposti.

È un libro che andrebbe utilizzato, studiato, letto e riletto da chiunque si occupi di salute e che abbia rapporti diretti con i pazienti; quindi non solo dai medici. Dovrebbe essere adottato come libro di insegnamento per i futuri medici, infermieri, ostetrici. Andrebbe letto anche da chi esercita da tempo la professione e che ritiene di non avere bisogno di aggiungere competenze in tema di comunicazione col paziente, perché già bravo a comunicare: è molto probabile che troverà nel libro numerosi spunti per migliorarsi. Andrebbe letto anche da chi sta tirando i remi in barca, da chi si sta stancando del proprio lavoro, da chi vede i pazienti come scocciature... Le riflessioni che la Quadrino propone aiutano a riflettere sulle proprie competenze comunicative e potrebbe rappresentare una spinta per ritrovare il piacere nel lavoro di cura.

Sergio Conti Nibali

Visitare il bambino. Semeiotica Pediatrica

di Luigi Greco, Marina Mayer
con la collaborazione di Mario De Curtis,
Ciro Esposito, Giovanna Cison, Gianluca Terrin
Idelson-Gnocchi, 2018, pp. 300, € 39,00

Semeiotica, punto d'incontro con il malato

Al terzo anno di medicina avevamo l'esame di semeiotica medica. Era un esame "complementare", ma occorreva cimentarsi per potere accedere all'esame di patologia speciale medica di cui era titolare il professor Campanacci. Insegnava semeiotica il professor Guido Dagnini, famiglia di medici dall'Ottocento e allievi di Murri. L'autore del libro su cui ci si preparava era il professor Francesco Schiassi, maestro di Dagnini. Sotto il nome dell'autore il libro portava scritto *Antico direttore dell'Istituto di patologia speciale medica a Bologna*. Era un testo-dispensa di 362 pagine. Lo



studiai con un compagno di corso con impegno. Era il primo nostro incontro con i malati dopo gli esami introduttivi di anatomia, fisiologia, biologia, biochimica che ci erano parsi aridi. La semeiotica di quei tempi era raffinatissima: dalla percussione dell'aria cardiaca, alla broncofonia ed egofonia, al rumore di goccia cadente e avanti così. Dagnini ci diceva, 67 anni fa, che la semeiotica cominciava con il guardar bene il malato: il suo aspetto, l'occhio, la labbra, la mano che porge, la voce, l'aspetto delle spalle. Senza una buona semeiotica non si entrava in contatto con il suo problema che per il paziente era lui stesso. La parola *semeiotica* nasce dal greco antico (*semeion*) e ci aiuta a individuare i segni che il malato, senza saperlo, ci manda per farci comprendere dove sta il suo star male. Noi dobbiamo coglierli per aiutarlo a star meglio. Prima di essere pediatra ho lavorato alcuni anni in medicina e in chirurgia degli adulti per capire meglio cosa fare nella vita, e quel libro è stato la mia guida. Lo ho conservato appuntato e sovrausato. Ricordo la soddisfazione del malato di fronte un esame obiettivo ben fatto e completo alla ricerca dei segni, e poi la soddisfazione dei genitori dei bambini di fronte a un esame completo, dopo la mia svolta verso la pediatria dovuta all'incontro con Rino Vullo. Rino mi ha confermato sulla semeiotica le idee del vecchio Dagnini: la semeiotica come punto d'incontro con il malato. Poi nel mio primo decennio di professione, oltre che di semeiotica, si venne a parlare della "semiotica" che offriva una teoria globale dei sistemi di segni e dei possibili processi di comunicazione e di rapporto fra gli uomini: dalla linguistica all'estetica. Eco ne diventerà definitivamente il padre nel 1975 con il suo *Trattato di semiotica generale*. Ambedue i termini hanno la stessa radice e si richiamano alla scienza genera-

le dei segni. Fratelli di latte insomma. Poi la semeiotica, e con lei la visita medica, si è molto ridotta nelle abitudini dei medici e anche dei pediatri. È arrivata la medicina strumentale e ci ha allontanati dal malato. Ma si deve riaffermare che, a dispetto della abitudine corrente, che le nuove tecnologie non sostituiscono, ma semplicemente integrano, "il sospetto clinico [...] è la porta d'ingresso obbligatoria alla diagnostica orientata per problemi". Così scrive Luigi Greco nella sua introduzione al nuovo volume *Visitare il bambino. Semeiotica pediatrica*. È stato a Perugia che ho incontrato il nostro vulcanico Luigi. Mi ha detto "ho scritto un libro di semeiotica". L'ho pregato di mandarmelo. Ed eccolo sul mio tavolo, come un antico amore, accanto a quello di 67 anni fa. È una guida per affrontare l'incontro con il bambino malato che, in qualsiasi sede ambulatoriale o ospedaliera, mi pare che manchi. E a leggerlo smentisce il detto o l'opinione che visitare un bambino per un medico sia più difficile che visitare un adulto. Il primo capitolo è dedicato all'esame del neonato, che richiede effettivamente un approccio molto speciale. Ma comincia, come ci diceva il vecchio Dagnini, nel guardare bene (ispezione) la persona che chiede la nostra attenzione. Le altre parti affrontano i capitoli della semeiotica per sistemi e apparati e le caratteristiche del loro sviluppo. Ma con un approccio e con la fantasia che conosciamo nell'autore. Ci si ritrova alle indicazioni forse dimenticate della ispezione, auscultazione, percussione, palpazione. Le illustrazioni sono numerose e arricchite da QR Code per immagini e video fruibili da uno smartphone. Un libro che non può mancare nella libreria di nessun pediatra che voglia fare una buona visita clinica. Che è il "mestiere del medico" come ci diceva Franco Panizon.

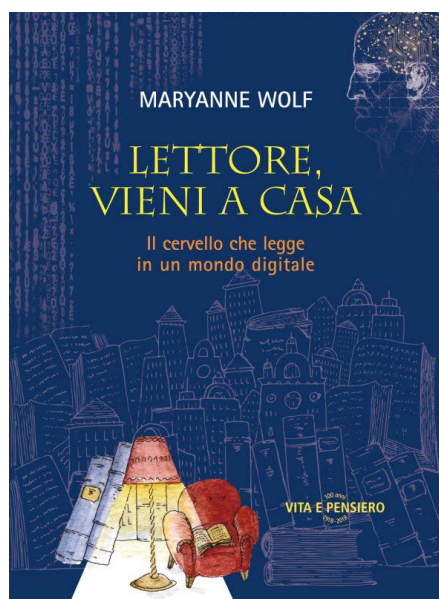
Giancarlo Biasini

Lettoresse vieni a casa. Il cervello che legge in un mondo digitale

di Maryanne Wolf
Vita e Pensiero, 2018, pp. 221, € 17,00

Il futuro della lettura

Maryanne Wolf è una neuroscienziata cognitivista, si occupa di lettura e di dislessia e insegna alla University of California di Los Angeles (UCLA). È anche direttore del Center for Reading and Language alla Tufts University di Boston. L'autrice esordisce con quello che appare un paradosso "non siamo nati per leggere", che era l'incipit del suo libro di successo *Proust e il calamaro. Storia e scienza del cervello che legge* (Vita e Pensiero, 2009). L'atto di imparare a leggere ha aggiunto un circuito intera-



mente nuovo al repertorio del nostro cervello, ha cambiato la struttura delle connessioni, ha ricablato il cervello, e questo a sua volta ha riplasmato la natura del pensiero umano. Durante la lettura il nostro cervello attiva le aree del linguaggio, le aree frontali e quelle visive, ed è per questo che noi riusciamo a immergerci così profondamente nella storia narrata. La lettura digitale ci permette di collegare più argomenti,

ma rischia di rimanere lettura superficiale. È questo il dubbio espresso dall'autrice. È possibile che in futuro il nostro cervello si adatti a questo nuovo tipo di comunicazione e ci permetta di conciliare iperconnessione e approfondimento? E in quanto tempo avverranno questi cambiamenti? I bambini hanno un'attenzione continuamente distratta e inondata di stimoli. Tra l'altro i bambini di 3-4 anni hanno uno sviluppo prefrontale ridotto e quindi sono in balia delle distrazioni. Inoltre il multitasking crea un circolo vizioso di dipendenza da dopamina. Se un numero sempre più grande di giovani legge solo ciò che è richiesto a scuola, perché tutto è troppo lungo da leggere (tldl), come consolideranno le loro riserve di conoscenza? La combinazione della lettura su mezzi digitali, dai social media ai giochi virtuali, impedirà la formazione di processi cognitivi più lenti, quali il pensiero critico, la riflessione personale, l'immaginazione e l'empatia, che fanno tutti parte della lettura profonda? Innumerevoli sono gli spunti contenuti nel volume. Vorrei citare solo due pensieri forti. Il primo riguarda l'analisi critica. "Un'attenta formazione del ragionamento critico è il modo migliore per vaccinare la prossima generazione contro informazioni ma-

nipolatorie e superficiali, sia cartacee che digitali. In una cultura che premia l'immediatezza, la facilità e l'efficienza, il tempo e lo sforzo richiesti per sviluppare tutti gli aspetti del pensiero critico ne fanno un'entità minacciata". Il secondo riguarda le minacce al pensiero critico. "La prima minaccia si manifesta quando una forte struttura di pensiero per comprendere e interpretare il nostro mondo, come un'opinione politica o religiosa, diventa talmente impenetrabile al cambiamento e rigidamente seguita da ottenere qualsiasi tipo di pensiero divergente, anche se basato su prove o qualità morali". "La seconda minaccia è l'assenza totale di qualunque sistema di convinzioni personali, da una parte per mancata conoscenza dei sistemi di pensiero del passato, dall'altra per mancanza di ambizioni intellettuali e l'adesione a un modo di pensare che non consente domande". Non pensiate tuttavia che Maryanne Wolf sia una pessimista, infatti uno dei filoni attuali di ricerca riguarda l'uso dei tablet come mezzo per migliorare l'alfabetizzazione nei Paesi privi di scuole. Il libro, scritto in forma di una sequenza di lettere al lettore, è una roadmap che fornisce una prospettiva guardin-ga ma fiduciosa sul nostro futuro.

Claudio Chiamenti



Leggere la ricerca scientifica senza pagare è possibile?

La ricerca non solo è costosa da fare, ma anche da leggere; circa il 75% degli articoli scientifici è pubblicato su riviste a pagamento: pertanto le conoscenze scientifiche sono disponibili sostanzialmente solo per chi è ricco (e gli editori scientifici guadagnano complessivamente da questo business miliardi di dollari con utili netti che vanno oltre al 30% del fatturato). Per contrastare questa importante disuguaglianza sono nate già da alcuni anni riviste scientifiche Open Access, ossia riviste che possono essere lette gratuitamente da tutti e che si finanziano non da abbonamenti ma dai pagamenti che gli stessi ricercatori fanno alla rivista per sostenere la pubblicazione dell'articolo, se accettato dopo il percorso di revisione. Questo tuttavia a oggi non è stato sufficiente per rendere tutta la ricerca accessibile universalmente e, sulla base di queste riflessioni, è nato un consorzio internazionale, cOAlition S (<https://www.coalition-s.org/>) che raccoglie importanti agenzie di ricerca scientifica europee: attraverso il progetto *Plan S*, sostenuto dalla Comunità Europea, il consorzio richiede che scienziati e ricercatori che beneficiano di finanziamenti pubblici o istituzionali pubblicino i loro lavori in archivi aperti o in riviste Open Access entro il 2021. L'obiettivo finale di questo progetto è la creazione di un sistema di pubblicazioni accademiche più trasparente, efficiente ed equo. Una delle 10 regole di *Plan S* è di non pubblicare su riviste ibride, quelle riviste a pagamento che però accettano anche articoli *free*, come il *New England Journal of Medicine* o *The Lancet*, a meno che non diventino totalmente Open Access [1]. Un obiettivo condivisibile, ma sarà facilmente raggiungibile? Oggi i ricercatori cercano, nella maggior parte dei casi, di pubblicare su riviste con alto impact factor – che poi sono quelle a pagamento – in modo da accrescere la loro visibilità e accedere più facilmente a eventuali finanziamenti. Senza una contemporanea riforma degli indicatori bibliometrici ci sarà un gap tra chi pubblicherà su una rivista di prestigio e chi "dovrà" pubblicare in ambiente Open Access; infatti molte di queste riviste tendono ad accettare la gran parte degli studi loro inviati (*PLOS One* il 70%) con il rischio di pubblicare studi di bassa qualità o di scarso interesse e, in ultima analisi, di attirare meno lettori, mentre le riviste a pagamento spesso hanno un processo di selezione severissimo (circa l'8% delle ricerche presentate all'editore viene pubblicato). Infine molti ricercatori potrebbero non disporre di un budget di alcune migliaia di euro necessari per pagare la tassa di pubblicazione in Open Access e si vedrebbero impossibilitati a pubblicare le loro ricerche [2].

Il consorzio cOAlition S ha aperto la strada per arrivare a una letteratura scientifica libera e accessibile a tutti, ma il cammino da fare sembra ancora lungo e tortuoso, e la scadenza del 2021 è molto vicina.

Costantino Panza

1. The Lancet Group. Plan S: the final cut. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2276.

2. Kurien M, Sanders DS, Ashton JJ, Beattie RM. Should I publish in an open access journal? *BMJ*. 2019 Apr 18;365:l1544.

Nell'inferno di *Cafarnao*



Rubrica a cura di Italo Spada

Comitato per la Cinematografia dei Ragazzi, Roma

Cafarnao – Caos e miracoli

(Titolo originale: *Capharnaüm*)

Regia: Nadine Labaki

Con: Zain al Rafeea, Yordanos Shifera, Boluwatife Treasure Bankole, Kawsar Al Haddad, Fadi Youssef, Nadine Labaki
Libano, USA, 2018

Durata: 120'



“Il cinema serve a capire meglio la natura umana. Tutti conoscono la realtà, è sotto gli occhi di tutti. Ma guardarla attraverso gli occhi di un bambino straordinario come Zain al Rafeea è un'altra cosa”. A dirlo è Nadine Labaki, regista libanese di 45 anni, con *Cafarnao* al suo terzo lungometraggio dopo *Caramel* (2007) e *E ora dove andiamo?* (2011).

Zain è un ragazzino dodicenne che sopravvive in una baraccopoli di Beirut. L'inquadratura iniziale, dall'alto e in verticale, è un invito a precipitare per 120 minuti nel labirinto della sua vita tra sporcizia, fame, povertà, ignoranza, fratellini che piangono, adulti insensibili e sfruttatori. Il titolo non ha nulla da spartire con la Cafarnao della Galilea dove Gesù iniziò a predicare e a compiere miracoli, ma sta per “accumulo disordinato di oggetti”. La precisazione arriva anche dal sottotitolo che mette insieme caos e miracoli. Molto caos, in verità, e pochi miracoli. Per vedere il vero miracolo bisogna attendere la fine

del film e leggere una seconda dichiarazione della regista (che ha creduto opportuno entrare nella vicenda anche come attrice ritagliandosi il ruolo di avvocato difensore di Zain) fatta in conferenza stampa: “La nostra soddisfazione oggi è che tutti i bambini che hanno partecipato al film sono salvi e vanno a scuola. Anche solo per questo fare il film ha avuto senso”.

Dare senso a un film significa non preoccuparsi troppo degli incassi e invitare gli spettatori a riflettere. Non si va al cinema solo per evadere dalla noia e dai problemi che ci assillano. E, a tal proposito, *Cafarnao* e la Labaki sono in buona compagnia. Altri film e altri registi hanno coraggiosamente affrontato argomenti attuali e scottanti come quelli dell'infanzia maltrattata, delle spose bambine, della difficoltà di vivere nella povertà e nell'ignoranza, dei diritti dei bambini, dell'invisibilità di chi non è stato mai denunciato all'anagrafe, del destino dei migranti, del delicato ruolo dei genitori, del cattivo esempio degli adulti. Più che ai fratelli Dardenne e a François Truffaut il pensiero va all'iraniana Marziah Meshkini di *Piccoli ladri* (2004), all'indiana Deepa Mehta di *Water. Il coraggio di amare* (2005), ai registi vari di *All the Invisible Children* (2005), alla yemenita Khadija Al-Salami della *Sposa bambina* (2014). E ancora una volta è il caso di insistere su due errori comuni da evitare: pensare che quanto viene narrato è solo un film e credere che certe cose da noi non avvengono. Un film si vede con gli occhi e si analizza con la mente. Non tutti i registi “inventano”; al contrario, la maggior parte di essi guarda la realtà e ne trae ispirazione. I bambini di *Cafarnao*, vittime di una guerra assurda, esistono veramente. Zain si chiama così anche fuori copione, non è un attore ed è stato “pescato” dalla regista per strada, sporco e affamato. E non è di certo un'eccezione. Ciò che accade nel Libano accade in troppi altri posti della terra e i fratelli di Zain hanno mille altri nomi. La cronaca narra di una spaccatura tra critici quando, a Cannes 2018, venne assegnato a *Cafarnao* il Premio della Giuria. Il motivo? Siamo di fronte, si è detto, a un film eccessivamente retorico ed estetizzante, una furbata. Estrapolo alcuni commenti: “La cineasta libanese ha capi-

to come fregare le emozioni” (Cineforum); “Alla Labaki sembrano non interessare le storie e i personaggi che racconta e nemmeno il contesto sociale del suo Libano, se non come mezzo per commuovere lo spettatore” (La rivista del Cinematografo); “L'espressione ‘Poverty Porn’ è a volte applicata con eccessivo moralismo. Vedi ora il caso di *Cafarnao*” (La Stampa); “Nella seconda parte si concede troppo al patetico” (la Repubblica); “Film discretamente ricattatorio” (Il Messaggero).

Criteri e pareri personali da rispettare, ma che rispolverano vecchie e mai risolte diatribe: quando si può dire (se si può dire) che un film è aderente o meno o alla realtà? A prescindere dalla macchina da presa e da come i registi riprendono certe immagini, non si può negare che ghetti, bidonville, favelas e periferie delle periferie del mondo esistono e che, tra la melma e nell'indigenza, sopravvive un miliardo di persone. Questi sono numeri, non retorica. E a dirlo non è la Labaki, ma l'ONU. La cifra comprende troppi Zain che, nonostante l'età, sono costretti a fare ciò che dovrebbero fare i grandi: proteggere i fratellini, fare di tutto per evitare che le sorelle vengano vendute, ribellarsi. Non si diventa genitori solo generando; bisogna saper far crescere i propri figli e sacrificarsi per loro. L'adolescente Zain, fuggito da casa, intraprende un viaggio alla ricerca di giustizia, ingaggia una battaglia disperata e impartisce lezioni di paternità prendendosi cura di un bambino clandestino e ancora da allattare che è rimasto solo al mondo. Pensava, come dirà, “di diventare un uomo bravo, rispettato e amato” e, invece, finirà in prigione. Sconterà la pena, ma avrà il coraggio di chiamare in giudizio i suoi genitori e di rivolge loro la più amara delle accuse: averlo condannato all'infelicità mettendolo al mondo. Già: il processo che fa da cornice all'intera vicenda narrata in flashback. Ho immaginato di assistervi in carne e ossa, curioso spettatore tra tanti. Sarà, ma non ho notato nessuna retorica nel grido di allarme di Zain. Noto, piuttosto e purtroppo, ancora troppe mani sul catino di Pilato. E la cosa, sinceramente, mi disturba più delle polemiche sulla validità o meno di un film.

✉ italospada@alice.it

Info: notizie sulla salute



Rubrica a cura di Sergio Conti Nibali

“È naturale!” Campagna di sensibilizzazione del Ministero della Salute per l’allattamento

La campagna ha come obiettivo quello di sensibilizzare le donne sull’importanza di tale pratica e sulla naturalezza del gesto, divulgando il messaggio che ogni donna deve sentirsi libera di allattare anche in pubblico o nei luoghi di lavoro, “sempre e ovunque”, come recita lo spot. “È naturale!”, infatti, è lo slogan della campagna. Lo spot è stato realizzato in una chiave ironica: diventa chiaro, immediato e “naturale” il concetto dell’importanza del latte materno per la salute del bambino, come “naturale” appare il gesto dell’allattamento in un luogo pubblico. Quest’ultimo aspetto è messo in evidenza proprio dal far apparire banali e anacronistiche le considerazioni che possono essere rivolte alle mamme che allattano in un luogo pubblico. I testimonial scelti sono due famosi comici. La campagna si rivolge principalmente alle gestanti, alle neomamme e al personale specializzato che opera nel settore per sostenere al meglio le mamme che chiedono aiuto o consigli utili. È inoltre indirizzata a tutta la popolazione, affinché venga sensibilizzata sull’importanza di dare alle donne la possibilità di allattare serenamente sempre e ovunque.

I messaggi chiave della campagna sono:

- Allattare è un diritto:
 - diritto di ricevere informazioni e aiuto, per superare eventuali difficoltà;
 - diritto di allattare in qualsiasi luogo pubblico;
 - diritto ad essere tutelata al rientro al lavoro per conciliare allattamento e attività lavorativa.
- Allattare è importante per tutta la famiglia:
 - è naturale;
 - è gratuito;
 - è pratico, sempre pronto e alla giusta temperatura;
 - migliora la salute del bambino e della mamma.

Per la campagna sono stati realizzati uno spot televisivo e uno spot radiofonico da 30 secondi che saranno veicolati sulle reti RAI negli spazi riservati gratuitamente

dalla Presidenza del Consiglio. Lo spot televisivo andrà anche sulle reti Mediaset. Inoltre, è stata realizzata una versione dello spot da 15 secondi più idonea ad essere veicolata sul web. In quest’ultimo caso, infatti, lo spot andrà sui principali siti che si occupano della salute materno-infantile. (Fonte: www.salute.gov.it).

L’epidemia di obesità può aspettare

Negli USA, epicentro dell’epidemia di obesità, si fa di tutto per evitare la tassazione dei cibi e delle bevande che l’hanno innescata. Anche ricorrendo a una sorta di referendum preventivo, per impedire che a qualche sconsiderato amministratore pubblico possa venire in mente, ora o in futuro, questa balzana idea. Gli USA non sono l’unico Paese in cui la lobby dello zucchero e delle bibite zuccherate ha fatto e sta facendo pressione contro la sovrattassa di cui sopra. Anni fa anche in Italia era stata ventilata la proposta di una sovrattassa sulle bibite zuccherate, con immediata retromarcia dopo le minacce della lobby. Ci ha timidamente provato anche l’attuale governo nella stesura della legge di bilancio 2019, ma dopo le pressioni dei soliti noti, la proposta è stata ritirata. “Non dovremmo essere tassati su ciò che mangiamo. Abbiamo bisogno di mangiare per vivere e se dovremo risparmiare su ciò che mangiamo, non sarà una bella cosa, specialmente per gli anziani”. Si tratta di uno degli slogan che invitavano gli elettori a votare sì a un referendum popolare indetto dal governo dello stato di Washington, USA, e tenutosi il 6 novembre 2018. Il referendum chiedeva ai cittadini dello stato se erano contrari a qualsiasi forma di sovrattassa sui generi alimentari. Peccato che non vi fosse nessuna legge né proposta di legge mirante a introdurre sovrattasse sui generi alimentari. Si tratta quindi di un referendum preventivo, per evitare che a qualche sconsiderato amministratore pubblico possa venire in mente, ora o in futuro, questa balzana idea. Per la cronaca, i sì hanno vinto 56% a 44%. Risultato simile in un simile referendum svoltosi quasi in contemporanea nello stato dell’Oregon: 57% a 43%. Altri stati USA (Michigan, Arizona, California) avevano in precedenza ottenuto lo stesso risultato per via legislativa normale anziché per via referendaria. In tutti questi stati, in altri che seguiranno, e in moltissimi

me città USA che hanno già approvato misure simili a livello municipale, sarà d’ora in poi proibito, salvo nuove leggi, imporre sovrattasse sui generi alimentari. Ma c’entrano qualcosa gli anziani? Per nulla, perché in realtà il referendum mirava occultamente a prevenire l’imposizione di sovrattasse sulle bibite zuccherate, pericolose soprattutto per bambini e adolescenti in quanto associate a un aumento del rischio di obesità. La campagna per il sì era stata finanziata con venti milioni di dollari da quattro donatori: Coca-Cola, PepsiCo, Keurig-Dr Pepper e Red Bull, i maggiori produttori di bibite zuccherate. L’opposizione, riunita in un’alleanza chiamata Healthy Kids Coalition (Coalizione Bambini Sani) era riuscita a malapena a racimolare 16.000 dollari, pochino per contrastare la potenza di fuoco delle multinazionali. Il referendum, com’è ovvio, era stato voluto dal governo statale, ma probabilmente dietro azione di lobby da parte delle ditte produttrici di bibite zuccherate. Le quali hanno scelto questa strategia – referendum preventivi riguardanti sovrattasse sui generi alimentari – in parte per nascondersi dietro un paravento, ma soprattutto perché prevedono di vincerli; previsione che si sta puntualmente avverando. Mentre perdevano quando i referendum erano, oltre che voluti senza interferenze dalle amministrazioni di città e stati, focalizzati su domande specifiche del tipo: “Volete che si imponga una sovrattassa sulle bibite zuccherate, che sappiamo essere associate a un aumento dell’obesità nei bambini?” Sovrattasse conseguenti a referendum di questo tipo, o a semplici disposizioni di legge, sono già in vigore in alcune città USA (tra le più importanti, Filadelfia, San Francisco e Seattle) e in alcune dozzine di Paesi in giro per il mondo. Si tratta di sovrattasse di pochi centesimi a confezione, ma sufficienti a ridurre l’acquisto e l’uso di bevande zuccherate. Gli USA non sono l’unico Paese in cui la lobby dello zucchero e delle bibite zuccherate ha fatto e sta facendo pressione contro la sovrattassa di cui sopra. Il caso del Messico, uno dei Paesi con i più alti tassi di obesità nei bambini e negli adolescenti e con i maggiori consumi pro capite di bibite zuccherate, è ben conosciuto. Nel 2002, il governo messicano aveva imposto una tassa sullo sciroppo di fruttosio – lo zucchero, quasi sempre derivato

Al Ministro della Salute on. Giulia Grillo
 Al Presidente Riccardo Davanzo
 e a tutti i membri del TAS del Ministero della Salute
 Al Presidente della Società Italiana di Pediatria Alberto Villani
 E per conoscenza ai media e ai genitori

Roma, 14 luglio 2019

Oggetto: La Società Italiana di Pediatria, gli oligosaccaridi, la Nestlé

Gentile Ministro, Gentile dott. Davanzo, Gentile prof. Villani,

Il 27 giugno 2019 la SIP Toscana ha realizzato un "Cenacolo SIP" con argomento "Oligosaccaridi, una risorsa per la salute del latte materno... e non solo". Un argomento – e un mercato – questo degli oligosaccaridi, che promette bene, non solo per i lattanti, ma anche per gli adulti [1-3].

La ditta Nestlé (ringraziata nell'invito all'evento) sta compiendo un'azione di promozione piuttosto serrata sui pediatri per esaltare le mirabolanti proprietà degli oligosaccaridi (impropriamente chiamati umani, o con l'acronimo inglese HMO, dai produttori industriali) nei suoi prodotti. Proprietà per altro molto discusse [4], visto che quelli aggiunti alle formule infantili sono un paio, mentre quelli del latte materno sono centinaia, e variano oltretutto da mamma a mamma e da bambino a bambino, perché si adattano all'età di quest'ultimo e alle situazioni di salute e nutrizione dei due [5].

La CIANB, nel sottolineare come non esistano al momento prove scientifiche su effetti positivi per la salute e la nutrizione derivanti dall'uso di formule infantili contenenti oligosaccaridi, mentre sono abbondanti le prove sull'importanza degli oligosaccaridi del latte materno, evidenzia ancora una volta come le alleanze, e i relativi conflitti di interessi, tra industria e pediatri non abbiano come obiettivo il miglioramento della salute dei bambini, ma il marketing, con relativo aumento di vendite e profitti, di prodotti o inutili e dannosi, oppure sicuramente inferiori rispetto al latte materno, standard di riferimento.

1. https://www.leggo.it/esteri/news/latte_umano_vendita_adulti_oggi-4429930.html
2. <https://www.independent.co.uk/news/business/news/breast-milk-adults-health-diet-trend-nestle-a8867151.html>
3. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2019/04/15/il-latte-materno-per-adulti-potrebbe-essere-il-super-alimento-del-futuro-stimola-il-nervo-vago-e-visitando-il-declino-cerebrale/5111806/>
4. <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/778>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164445/>



dal mais, più usato dai produttori di bibite zuccherate – nel tentativo di aumentare il prezzo delle bibite e diminuirne il consumo. La Cargill, una delle tre multinazionali USA che dominano la produzione e il commercio di soia, cereali e derivati, ha denunciato nel 2005 il governo del Messico per "aver messo a repentaglio i profitti derivanti dai suoi investimenti nella produzione e nel commercio di fruttosio derivato dal mais per la dolcificazione delle bibite". La denuncia è stata presentata al tribunale delle dispute del NAFTA, l'accordo di libero commercio siglato da USA, Canada e Messico nel 1992 e recentemente sostituito da un nuovo accordo voluto da Donald Trump, con una richiesta di risarcimento per oltre cento milioni di dollari. Dopo una sentenza favorevole alla ditta nel 2007, il governo messicano ha pattuito per circa settantasette milioni di dollari nel 2009 e li ha pagati nel 2013, ovviamente rinunciando alla tassa sullo sciroppo di fruttosio. Data la gravità dell'epidemia di obesità, il Messico ha comunque deciso di applicare una sovrattassa di circa il 10% sulle bibite zuccherate a partire dal gennaio del 2014. In quell'anno, la vendita di bibite zuccherate è diminuita del 5,5%, l'anno successivo del 9,7%, e si prevede che continuerà a diminuire, con effetti positivi sui tassi di obesità. Anni fa, nel 2012, anche in Italia era stata ventilata

la proposta di una sovrattassa sulle bibite zuccherate. Ne aveva accennato l'allora ministro della salute Balduzzi durante un'intervista telefonica. Apriti cielo! Levata di scudi da parte dell'industria, ma anche di partiti, sindacati e cittadini, e immediato insabbiamento preventivo della tassa. Ci ha timidamente provato anche l'attuale governo nella stesura della legge di bilancio, ma dopo le proteste dei soliti, la proposta è stata ritirata. Ma la sovrattassa sulle bibite zuccherate è già in vigore in molti Paesi europei: Ungheria, Francia, Belgio, Danimarca, Finlandia, Spagna, Portogallo, Norvegia, Estonia, Irlanda e, ultima arrivata, la Gran Bretagna pre-brexit. Gran Bretagna, Portogallo e Francia, che ha rinnovato da pochi mesi la sua vecchia legge del 2012, hanno optato, diversamente dagli altri Paesi europei, che hanno una flat tax, su una sovrattassa progressiva, che aumenta cioè con l'aumento del tenore di zuccheri nelle bibite. E sembra che funzioni. Il Portogallo fa pagare una sovrattassa di 8,22 euro ogni 100 litri per le bibite con meno di 80 grammi/litro di zucchero. La sovrattassa raddoppia a 16,46 euro per 100 litri sopra questo valore. L'obiettivo, quindi, non è solamente ridurre il consumo di queste bibite, ma spingere i produttori a diminuire il tenore di zucchero. In una lettera pubblicata sul *Lancet*, gli autori riportano una ridu-

zione dei consumi del 7% in un anno, con una diminuzione dell'11% dell'ingestione di calorie e una stima di 1.600 casi e 27 decessi per obesità evitati. Inoltre, le bibite con oltre 80 grammi/litro di zucchero, che rappresentavano più del 60% del totale prima dell'emanazione della legge, rappresentano ora il 37%, tanto che il governo pensa di modificare la legge introducendo quattro livelli di sovrattassa al posto dei due attuali. Un'annotazione finale riguardante referendum e leggi preventive. Quelli descritti all'inizio non se li sono inventati Coca-Cola e Pepsi Co. Prima delle bibite avevano riguardato le armi da fuoco: referendum e leggi per rendere impossibile a città e stati legiferare o svolgere referendum per limitare la possibilità di acquistare armi per autodifesa. Attualmente sono più di quaranta gli stati USA con leggi di questo tipo, stati nei quali qualsiasi iniziativa federale per ridurre l'acquisto e la circolazione di armi da fuoco, ideata da qualche emulo più radicale di Obama, non avrebbe effetto alcuno. Sembra che i venditori di prodotti nocivi abbiano trovato, almeno negli USA, la scappatoia legale per evitare limitazioni ai loro sporchi affari. Speriamo che questa moda non prenda piede anche dalle nostre parti.

La bibliografia è consultabile online sul sito saluteinternazionale.info.

Lettere



L'OMS riconosce il modello di cura dell'obesità infantile dell'Emilia Romagna come riferimento europeo

L'obesità è la più frequente malattia cronica multifattoriale dell'età evolutiva; elevato è il rischio di complicazioni quali problemi metabolici (diabete tipo 2, colesterolo/trigliceridi elevati nel sangue con conseguenze sul sistema cardiovascolare), meccanici (sovraccarico alle articolazioni con usura precoce), mentali/psicologici (disturbi del comportamento alimentare) e sociali (problemi relazionali con i compagni). Spesso è espressione di disuguaglianza in quanto chi è povero ha meno conoscenze su come rimanere in salute (health literacy) oltre che meno possibilità di procurarsi cibi migliori. In Europa sono 800.000 i bambini affetti da obesità severa, che è aumentata di dieci volte negli ultimi quarant'anni e la previsione OMS al 2025 è che i bambini sovrappeso sotto i cinque anni salgano nel mondo a settanta milioni. Nel 2016 l'Italia era il Paese in Europa con il più alto numero di soggetti sotto i 16 anni con sovrappeso (42% di maschi, 38% di femmine) e obesità (21% maschi e 14% femmine). Se la soluzione, apparentemente semplice, è nota fin dai tempi di Ippocrate: "chi ha un peso eccessivo deve ridurre il cibo ed evitare di bere fino a riempirsi completamente", tuttavia un problema sanitario di queste dimensioni richiede una risposta complessa oltre che completa. L'AUSL della Romagna fin dagli anni 2012 ha creato un percorso di prevenzione e cura dell'obesità in età prescolare a casa e a scuola, valorizzando l'alimentazione al seno, poi il divezzo con alimentazione complementare responsiva/sociale (mangio di tutto a tavola con i famigliari) e il progetto 5-2-1-0 (5 porzioni frutta/verdura, 2 ore di gioco all'aperto, 1 ora TV, 0 bevande gassate/dolci) negli asili. Successivamente ha esteso l'assistenza ai bambini dell'età scolare ponendo attenzione all'integrazione fra tutti i medici specialisti coinvolti: i livelli della risposta sono tre:

- 1 livello 1: il pediatra di famiglia interceda il bambino con sovrappeso, valuta l'indice di massa corporea (BMI) e i problemi correlati e concorda con bambino e genitori un percorso utile;
- 2 livello 2: se non ottiene risultati previsti, acquisisce esami di laboratorio e lo segnala al team multidisciplinare (dietista, medico dello sport, psicologo);
- 3 livello 3: obesità complicata/secondaria, con presa in carico dalla pediatria ospedaliera che collabora col pediatra di famiglia.

Questo percorso è stato poi acquisito dalla Regione Emilia-Romagna. L'agenzia Europea dell'OMS [1], nel suo documento in cui descrive le risposte dei sistemi Sanitari di 19 Paesi europei al problema dell'obesità infantile, lo indica come un modello di riferimento, fra le buone pratiche per l'Europa. È un esempio positivo di integrazione sia orizzontale che verticale con snodi e linee guida chiaramente esplicitate e seguite da tutti gli operatori. Ciò che infatti fa fallire la cura dell'obesità è la mancanza di prevenzione, di integrazione fra i vari specialisti e di linee guida ben definite. L'alto livello dell'assistenza a bambini e adolescenti sovrappeso/obesi in Emilia-Romagna è ancora una volta frutto di un continuo lavoro di confronto fra i pediatri di famiglia e ospedalieri, in un clima di stima e rispetto reciproco.

Augusto Biasini
pediatra/ematologo ACP
Direzione Nazionale AIBLUD

1. Mapping the health system response to childhood obesity in the WHO European Region. An overview and country perspective (2019) <http://www.euro.who.int/en/health-topics>.

Ringraziamo Augusto Biasini per questa importante segnalazione e per il riconoscimento ottenuto.

Michele Gangemi, Direttore Quaderni ACP

Gli eroi, i giovani e la deriva criminale dei giorni nostri

L'eroe è colui che si distingue dal comune agire per la scelta di vita di operare per il bene comune, incondizionatamente, liberamente, disposto anche al sacrificio estremo. L'eroe è colui che si batte per la giustizia strenuamente, scevro da ogni compromesso. L'eroe è fautore della verità in ogni sua espressione, libero di sognare, di credere nei valori in virtù di un animo che non conosce ombre. Ogni epoca ha avuto i suoi eroi, assurti a miti quando il loro disegno di vita è diventato un vero e proprio olocausto in difesa della vita stessa. Gli eroi non muoiono mai perché la loro esistenza diventa un mantra senza tempo, scritto a caratteri indelebili per la coscienza dell'uomo di ogni epoca. Il loro è un insegnamento imperituro di altruismo, di onestà, di abnegazione, di sensibilità, di umanità, di dedizione al lavoro, di amore senza riserve per la vita in ogni sua espressione. Tanti sono gli eroi

nell'immaginario dei ragazzi con figure che si susseguono in rapporto al cartoon del momento. Ma al di là dei cartoon, c'è la realtà e sarebbe giusto che i ragazzi si addentrassero nella vita dei veri eroi della quotidianità. E ciò perché i fanciulli potrebbero trarne un vero e proprio insegnamento di vita, finalizzato a metterli in condizione di saper distinguere tra ciò che è bene e ciò che è male, tra ciò che è giusto e ciò che non è giusto fare. E ciò perché la deriva criminale dei giorni nostri propina alla mente acerba dei ragazzi false figure di eroi e ingannevoli congetture di eroismo in modo subdolo e sempre più di frequente, rendendoli sempre più vulnerabili e minando così impietosamente alla base i cardini della società civile in ogni sua sfaccettatura. La nostra epoca ha avuto tanti veri eroi di cui pregiarsi e che rappresentano per tutti un magistero di vita senza tempo. Eroi sono stati Giovanni Falcone e Paolo Borsellino nella loro immolazione a ripulire il mondo dai criminali dando nuovo vigore alla sacralità della giustizia. Eroe è stato il pediatra siriano Mohammed Wasim Moaz morto alla giovane età di 36 anni sotto le macerie nel suo reparto nell'ospedale Al Quds di Aleppo, nel sacrificio estremo di salvare i suoi bambini. Eroe è stato il pediatra Giuseppe Liotta travolto dalla furia del fango che ha messo atrocemente fine al suo respiro ma non alla sua preziosa lezione di vita, in un ricordo che continuerà per sempre a scaldare il cuore del mondo. E se è vero che dalla altrui esperienza c'è sempre da imparare, i ragazzi, dalla disamina della vita dei veri eroi, potrebbero acquisire le basi per fare sagge scelte nella loro quotidianità e per essere saggi registi della loro vita, e non vittime né strumenti della deriva criminale; dovrebbero capire che l'eroismo vive della semplicità di esistenze che non hanno mai esitato a schierarsi dalla parte del bene in difesa della vita senza deroghe. I ragazzi dovrebbero capire che la violenza e la prevaricazione non fanno mai storia. E allora sia la testimonianza di vita dei veri eroi della nostra epoca.

Raffaella Mormile
UOC di Pediatria e Neonatologia
PO Moscati – Aversa

Ringraziamo la dott.ssa Mormile per la sua lettera in attesa di altri punti di vista dei lettori.

Michele Gangemi, Direttore Quaderni ACP



Guida per il monitoraggio dello sviluppo del bambino: primo corso di formazione nazionale

Anduena Alushaj

Centro per la Salute del Bambino onlus

Introduzione allo strumento

Il 20 e il 21 giugno 2019 si è tenuto a Verona il primo corso nazionale sull'utilizzo della Guida per il monitoraggio dello sviluppo del bambino (Guide for Monitoring Child Development – GMCD), uno strumento per il monitoraggio e il supporto dello sviluppo del bambino (con sviluppo tipico e atipico) nei primi anni di vita (0-42 mesi).

La Guida, frutto del lavoro di un gruppo internazionale, è stata originariamente sviluppata presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Ankara in Turchia, dopo più di venti anni di ricerca, e poi validata da ampi e rigorosi studi internazionali.

Le sue basi vanno ricercate nella teoria bioecologica di Bronfenbrenner, nella Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) dell'OMS e nell'approccio family-centered. In relazione a quest'ultimo punto, il GMCD mira alla costruzione di una vera e propria partnership tra l'operatore e la famiglia, che permetta di identificare tempestivamente i ritardi dello sviluppo e affrontare i fattori di rischio, fornendo supporto allo sviluppo quando necessario, tramite l'attivazione delle risorse della famiglia (in termini di punti di forza) e dei servizi.

In che modo si costruisce la partnership con la famiglia? Tramite un dialogo, sviluppato attorno a dieci domande aperte (che seguono una struttura precisa non modificabile), tra l'operatore e il caregiver. Le domande aperte si dividono tra quelle volte a esplorare lo svi-

luppo del bambino in sette dimensioni (linguaggio espressivo e recettivo, motricità fine e grossolana, relazione, gioco, autonomia) e quelle che hanno lo scopo di comprendere storia medica, contesto, risorse, preoccupazioni della famiglia e quindi fornire, su questa base, consigli, un piano di follow-up e l'eventuale invio a servizi diagnostici e/o abilitativi di secondo o terzo livello. La valutazione dello sviluppo del bambino è il risultato non solo delle informazioni ricevute tramite le domande fatte al genitore ma anche dell'osservazione diretta del bambino.

Per approfondimenti ulteriori su evidenze e struttura dello strumento si rimanda all'articolo dedicato di *Medico e Bambino* (2019;38:91-6).

Il corso è stato organizzato dal Centro per la Salute del Bambino onlus (ente accreditato in Italia a erogare il corso), in collaborazione con la Divisione di Pediatria dello Sviluppo del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Ankara e l'International Developmental Paediatrics Association.

Struttura

Strutturato su due giorni, il corso è una combinazione di sessioni interattive, presentazioni e discussione di casi clinici e sessioni pratiche.

Il primo giorno è dedicato a moduli che prevedono la familiarizzazione con lo strumento (nello specifico la filosofia sulla quale si basa, il processo di costruzione internazionale, la tecnica, la sua somministrazione e l'interpre-

tazione dei risultati) e l'approccio consigliato per il dialogo e il supporto ai caregiver.

Il secondo giorno invece ci si esercita con lo strumento svolgendo incontri reali con i caregiver e i loro bambini. Il dialogo, che avviene seguendo le indicazioni della Guida apprese il giorno prima, dura in media 10-15 minuti.

Formatori e supervisori al corso

Nel novembre del 2018 si è tenuto a Trieste il corso di formazione per formatori, con la presenza dall'ideatrice del GMCD, la professoressa Ilgi Ertem (Università di Ankara). Al corso hanno fatto seguito una serie di incontri telematici per discutere e affinare l'esperienza di utilizzo del GMCD e preparare il primo corso per partecipanti. Il corso di Verona è stato anche l'occasione per concludere il percorso di formazione del pool di formatori nazionali certificati GMCD.

Accanto ai formatori erano presenti, con funzione di supervisori, Vibha Krishnamurthy e Revan Mustafayev, entrambi pediatri esperti in pediatria dello sviluppo e con grande esperienza internazionale.

Partecipanti

I partecipanti, 27 in totale (pediatri, educatori, ostetriche), sono stati suddivisi in 3 gruppi da 9 persone ciascuno. Per ogni gruppo erano presenti 4 formatori. Ogni gruppo ha quindi di fatto svolto un corso in autonomia.

Follow-up

Il corso prevede tre successivi momenti di follow-up (in corso di svolgimento) con i discenti, per esplorare con loro l'utilizzo dello strumento nel day-by-day e sostenerli e consigliarli nelle eventuali difficoltà.

Piani per il futuro

Avendo a disposizione il pool di formatori certificato, e una prima esperienza di corso per l'uso clinico del GMCD che ha consentito di mettere a punto tutta la sequenza formativa e i materiali relativi, la formazione a uso clinico del GMCD può ora essere aperta a tutto il territorio nazionale su richiesta di singoli, così come di Aziende Sanitarie.

IMPRESSIONI DEI GENITORI

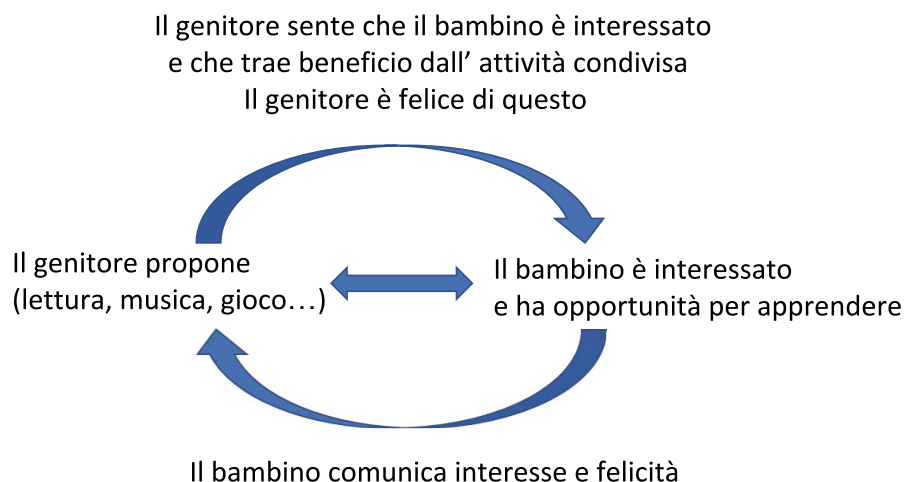
I genitori coinvolti nella sessione pratica del secondo giorno hanno fornito un feedback molto positivo sull'esperienza. Si riportano di seguito alcuni commenti:

- > "Mi sono sentita a mio agio, ascoltata e rispettata. Sono stata comoda e mi sono sentita libera di esternare le mie fatiche e le mie emozioni".
- > "Mi sono sentita ascoltata, mi è piaciuto molto vedere quali aspetti dello sviluppo del mio bambino sono stati esplorati. È stato importante anche che, finita la valutazione sul bambino, mi sia stato chiesto come stavo e se ero stanca. Il benessere dei genitori penso sia collegato molto al benessere dei figli, ma spesso non viene valutato minimamente".
- > "A mio agio, accolta, ascoltata, compresa, osservata con attenzione ma non giudicata".
- > "Atmosfera accogliente e informale che ci ha fatto sentire a nostro agio. Ascolto approfondito."
- > "È stata un'esperienza interessante, è stato bello trovare da parte di figure come i pediatri un'accoglienza, un'attenzione e un ascolto che non sempre si trovano durante le normali visite con queste figure professionali".

Le buone pratiche per la relazione e lo sviluppo: una locandina per l'ambulatorio pediatrico

Il CSB è "fin da piccolo" (sono 20 anni quest'anno) attivo nella promozione di pratiche che sostengono sia la relazione con il bambino che il suo sviluppo. A partire da Nati per Leggere, per poi continuare con Nati per la Musica, Nutrire la Mente - Fin da piccoli, l'uso appropriato delle tecnologie, il gioco, l'arte, il movimento e altro ancora. Ma la cosa più importante in questi 20 anni non è stata tanto la scoperta progressiva dei benefici di quelli che molto tempo fa avevamo definito come "vettori di genitorialità" (oggi si direbbe di genitorialità responsiva), ma la comprensione, sia sulla base della nostra esperienza di lavoro con gli operatori e le famiglie che grazie alla ricerca internazionale, dei meccanismi che fanno sì che queste pratiche siano al tempo stesso importanti per il bambino e per il genitore. Abbiamo infatti ben compreso come non esista attività utile per lo sviluppo del bambino che non sia fondata sulla relazione "sufficientemente buona" con una, due o più figure di riferimento, che la proposta di queste "buone pratiche per lo sviluppo" solo in parte può essere il frutto di consigli, anche i più competenti in termini comunicativi, da parte degli operatori. Per essere efficace, non può che trovare motivazione nel piacere che il genitore (in generale, il *caregiver*) prova nell'immergersi in queste pratiche assieme al bambino. Perché da questo piacere trae vigore il senso di sé del genitore (anche quello più in difficoltà) che scopre che al bambino – il suo bambino – fare quella cosa lì piace. E allora si crea quel circolo virtuoso magico delle buone pratiche, che sono pratiche sia di buona e responsiva genitorialità che di apprendimento: di linguaggi, gesti, movimenti, emozioni, spazi, tempi e tanto altro (vedi grafico).

Tutto questo (lo abbiamo visto molto chiaramente accadere nella pratica dei "Villaggi per crescere" ed è stato anche recentissimamente sottolineato dalla ricerca) si attiva soprattutto attraverso l'esempio, offrendo opportunità di "fare" queste cose con il bambino, senza tante prediche sugli stili genitoriali. E tuttavia, pensiamo che una informazione introduttiva possa essere utile. Per questo, nell'ambito del nostro lavoro sulle buone pratiche per lo sviluppo - e sulle politiche che le rendono possibili per tutti i bambini e le bambine - abbiamo concepito per l'ambulatorio del pediatra la locandina annessa a questo numero di Quaderni, confidando che, attraverso il linguaggio più semplice possibile, di parole e di icone, possa suscitare interesse e magari essere di stimolo per qualche domanda e qualche consiglio. Quanto sia prezioso il tempo del genitore per il bambino, e quello del bambino per il genitore, è il concetto con cui abbiamo pensato di accompagnare il tutto. "Il tempo dei bambini" è quest'anno il tema del nostro festival Fin da Piccoli (Trieste, 9 novembre, teatro Miela), il cui programma può essere trovato in www.csbonlus.org.



Editoriale

193 Perché ci interessa l'innovazione

*Alberto Eugenio Tozzi***Formazione a distanza**

194 Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici

*Laura Tenero, Giorgio Piacentini***Infogenitori**

200 Per i bambini con il fiato "corto"

*Stefania Manetti, Costantino Panza, Antonella Brunelli***Aggiornamento avanzato**

201 Contaminanti endocrini e salute dei bambini

*Francesco Chiarelli, Eleonora Rotondo***Salute mentale**

205 La dipendenza da internet

*Intervista di Angelo Spataro a Daniele Armetta***Il caso che insegna**

206 Una strana ipertransaminasemia

*Maria Luisa Tortorella, Eva Carlin, Federica de Seta***Il punto su**

208 Interventi psicosociali per bambini che vivono in contesti a basso e medio reddito: una mappatura delle evidenze scientifiche

Marianna Purgato, Davide Papola, Chiara Gastaldon, Corrado Barbui

212 Ridurre il dolore da vaccinazione: è possibile?

*Federica de Seta, Luciano de Seta***La genetica per i non genetisti**

215 La genetica dell'autismo

*Daniele De Brasi***Endocrinologia pratica**

222 Due gemelle con bassa statura e brutte gambe

*Brunetto Boscherini***Osservatorio internazionale**

224 I droni come minaccia, i droni come risorsa

*Enrico Valletta***Off side**

226 La genitorialità vista e sostenuta dal pediatra di famiglia

*Danielle Rollier***Il bambino e la legge**

230 La legittimità dell'obbligo vaccinale

*Augusta Tognoni***Vaccinacipi**

232 HBV: prevenzione perinatale

*Franco Giovanetti***Libri**233 L'ABC della vita... a misura di bambino *Dino Pedrotti*

233 Tinotino tinotina tino tin tin tin

*Elisabetta Garilli, Emanuela Bussolati*233 Il dialogo e la cura. Le parole tra medici e pazienti *Silvana Quadrino*

234 Visitare il bambino. Semeiotica pediatrica

*Luigi Greco, Marina Mayer*234 Lettore vieni a casa. Il cervello che legge in un mondo digitale *Maryanne Wolf***Film**236 Nell'inferno di *Cafarnao**Rubrica a cura di Italo Spada***Info**

237 "È naturale!" Campagna di sensibilizzazione del Ministero della Salute per l'allattamento

237 L'epidemia di obesità può aspettare

*Rubrica a cura di Sergio Conti Nibali***Lettere**239 L'OMS riconosce il modello di cura dell'obesità infantile dell'Emilia Romagna come riferimento europeo *Augusto Biasini*239 Gli eroi, i giovani e la deriva criminale dei giorni nostri *Raffaella Mormile***Congressi in controluce**

240 Guida per il monitoraggio dello sviluppo del bambino: primo corso di formazione nazionale

*Anduena Alusbaj***Come iscriversi o rinnovare l'iscrizione all'ACP**

La quota d'iscrizione per l'anno 2018 è di 100 euro per i medici, 10 euro per gli specializzandi, 30 euro per il personale sanitario non medico e per i non sanitari. Il versamento può essere effettuato tramite il c/c postale n. 12109096 intestato a Associazione Culturale Pediatri, Via Montiferro, 6 - Narbolia (OR) (indicando nella causale l'anno a cui si riferisce la quota), oppure attraverso una delle altre modalità indicate sul sito www.acp.it alla pagina "Come iscriversi". Se ci si iscrive per la prima volta occorre compilare il modulo per la richiesta di adesione presente sul sito www.acp.it alla pagina "Come iscriversi" e seguire le istruzioni in esso contenute, oltre a effettuare il versamento della quota come sopra indicato. Gli iscritti all'ACP hanno diritto a ricevere la rivista bimestrale *Quaderni acp*, le pagine elettroniche di *Quaderni acp*, la Newsletter mensile *Appunti di viaggio* e la Newsletter quadrimestrale *Fin da piccoli* del Centro per la Salute del Bambino, richiedendola all'indirizzo info@csbonlus.org. Hanno anche diritto a uno sconto sulla iscrizione alla FAD dell'ACP alla quota agevolata di 60 euro anziché 80; a uno sconto sulla quota di abbonamento a Medico e Bambino (come da indicazioni sull'abbonamento riportate nella rivista); a uno sconto sull'abbonamento a UPPA se il pagamento viene effettuato contestualmente all'iscrizione all'ACP; a uno sconto sulla quota di iscrizione al Congresso nazionale ACP. Gli iscritti possono usufruire di iniziative di aggiornamento e formazione. Potranno anche partecipare a gruppi di lavoro tra cui quelli su ambiente, vaccinazioni, EBM. Per una informazione più completa visitare il sito www.acp.it.