

In questo numero:

Maggio - Giugno 2021 / Vol. 28 n.3

Newsletter pediatrica pag. n. 1

I corticosteroidi prevengono la formazione di cicatrici renali nella pielonefrite acuta: revisione sistematica e metanalisi

Documenti pag. d.1

Leggere i numeri: "Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia"

Ambiente & Salute pag. a&s.1

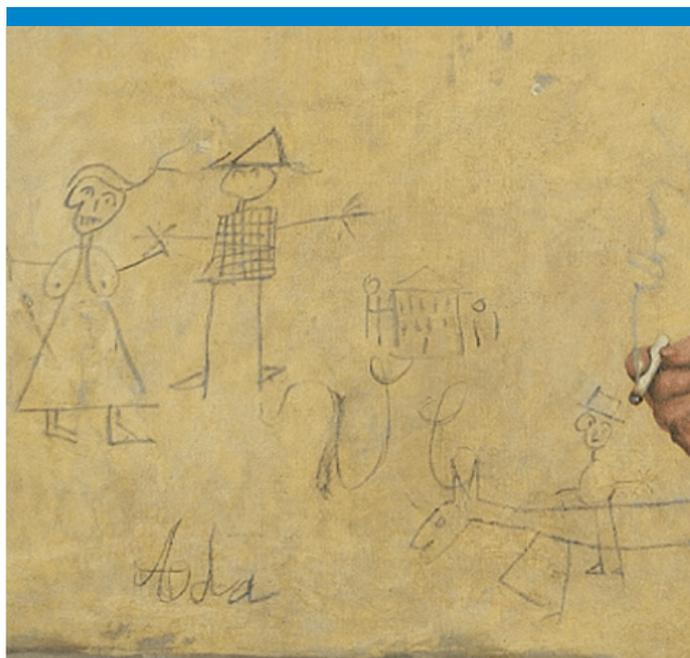
Ambiente e Salute *News* (n. 8, Marzo-Aprile 2021)

L'articolo del mese pag. am.1

I neonati late preterm: si conferma la necessità di avere un occhio di riguardo

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (1° parte) - "Parmapediatría2021", 19-20 febbraio 2021



Vittorio Matteo Corcos, Ritratto di Yorick, 1889 (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 I corticosteroidi prevengono la formazione di cicatrici renali nella pielonefrite acuta: revisione sistematica e metanalisi
- n.2 Ancora troppi macrolidi e antibiotici ad ampio spettro prescritti ai bambini con polmonite acquisita in comunità: risultati di uno studio osservazionale negli USA
- n.3 Efficacia di Ondansetron in singola dose nel controllo del vomito da gastroenterite. I risultati di una Revisione sistematica con metanalisi
- n.4 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (marzo-aprile 2021)

Documenti

- d.1 Leggere i numeri: "Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia"
Commento a cura di Luciana Nicoli
- d.2 Le Linee Guida dell'American Academy of Neurology sulla Sindrome di Gilles de la Tourette
Commento a cura di Leonardo Zoccante
- d.3 Effetti del Piano Nazionale di Resistenza e Resilienza sulla assistenza sanitaria territoriale
Commento a cura di Giancarlo Biasini

Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 8, mar.-apr. 2021)
- a&s.2 Glifosato: una revisione della letteratura con particolare attenzione all'infanzia

L'Articolo del Mese

- am.1 I neonati late preterm: si conferma la necessità di avere un occhio di riguardo
Commento a cura di Enrico Valletta

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (1° parte)
"Parmapediatría2021", 19-20 febbraio 2021

Narrare l'immagine

- ni.1 Vittorio Matteo Corcos, *Ritratto di Yorick*, 1889
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di Nicoletta Cimadamore e Luigi Paladin

Direttore

Michele Gangemi

Coordinatore

Costantino Panza

Comitato editoriale

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

Collaboratori

Gruppo PuMP ACP
Gruppi di lettura della
Newsletter Pediatrica

Redazione di Quaderni acp

Presidente ACP

Federica Zanetto

Progetto grafico ed editing Programmazione web

Gianni Piras

Internet

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

Redazione

redazione@quaderniacp.it

Electronic pages Quaderni ACP index (number 3, 2021)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Corticosteroids prevent renal scar formation in acute pyelonephritis: systematic review and meta-analysis
- n.2 Still too many macrolides and broad-spectrum antibiotics prescribed to children with community-acquired pneumonia: results of an observational study in the USA
- n.3 Efficacy of Single Dose Ondansetron for acute gastroenteritis vomiting. Results of a Systematic Review with Meta-analysis
- n.4 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions March-April 2021

Documents

- d.1 Read the numbers: "National survey on the maltreatment of children and adolescents in Italy"
Comment by Luciana Nicoli
- d.2 The American Academy of Neurology Guidelines on Gilles de la Tourette Syndrome
Respiratory Society indications
Comment by Leonardo Zoccante
- d.3 Effects of the Italian National Plan of Resistance and Resilience on primary care
Comment by Giancarlo Biasini

Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news
- a&s.2 Glyphosate: a review of the literature with particular attention to childhood

Article of the month

- am.1 Late preterm infants: the need for special attention is confirmed
Comment by Enrico Valletta

Telling the image

- ni.1 Pablo Picasso, *Ritratto di Yorick*, 1889
Description by Cristina Casoli
Impression of Nicoletta Cimadamore and Luigi Paladin

I corticosteroidi prevengono la formazione di cicatrici renali nella pielonefrite acuta: revisione sistematica e metanalisi

Meena J, Kumar J.

Adjuvant corticosteroids for prevention of kidney scarring in children with acute pyelonephritis: a systematic review and meta-analysis

Arch Dis Child 2021;0:1-6

Nel 15% dei casi di pielonefrite acuta in età pediatrica si produce un danno renale che può essere rilevato come cicatrice renale alla scintigrafia con 99mTc acido dimercaptosuccinico (DMSA) eseguita 4-6 mesi dopo l'episodio acuto, determinando un rischio di ipertensione e proteinuria nel follow-up a lungo termine. Questa revisione sistematica ha ricercato evidenze sulla sicurezza ed efficacia dell'aggiunta dei corticosteroidi alla terapia antibiotica nel prevenire le cicatrici renali. Sono stati inclusi 3 studi in cui la terapia adiuvante cortisonica (metilprednisolone o desametasone) è stata confrontata con placebo e l'esito valutato con DMSA a distanza. Su 389 bambini valutabili, gli steroidi sono risultati efficaci nel ridurre il rischio di formazione di cicatrici renali rispetto al placebo, e non si è verificato aumento significativo del rischio di batteriemia e di ospedalizzazione nel gruppo dei trattati. Le evidenze sono risultate di qualità moderata e dovranno essere confermate da nuovi studi con un numero maggiore di partecipanti.

Corticosteroids prevent renal scar formation in acute pyelonephritis: systematic review and meta-analysis

Kidney damage occurs in 15% of pediatric acute pyelonephritis which can be detected as a renal scar on 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy performed 4-6 months after the acute episode, resulting in a risk of hypertension and proteinuria in the long-term follow-up. This systematic review sought evidence regarding the safety and efficacy of adding corticosteroids to antibiotic therapy in preventing kidney scarring. Three studies were included in which adjuvant cortisone therapy (methylprednisolone or dexamethasone) was compared with placebo and the outcome assessed with remote DMSA. In 389 children steroids were effective in reducing the risk of renal scar formation compared to placebo. No significant increase in the risk of bacteremia and hospitalization was observed in the treated group. The moderate quality of this evidence will need to be confirmed by new studies with a larger number of participants.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia corticosteroidica nella prevenzione delle cicatrici renali nei bambini con pielonefrite acuta. Revisione sistematica con metanalisi.

Popolazione

RCT che valutano la terapia corticosteroidica nei bambini <18

anni con pielonefrite acuta. La ricerca è stata effettuata nei seguenti database PUBMED, EMBASE, WEB of SCIENCE e Cochrane Central Register of Controlled Trials e sulla bibliografia degli articoli più rilevanti.

Criteri d'inclusione: RCT che valutano la sicurezza e l'efficacia dei corticosteroidi come trattamento aggiuntivo alla terapia antibiotica per la prevenzione delle cicatrici renali nei bambini (0-18 anni) con pielonefrite acuta (PNA). Gli RCT sono stati inclusi se riportavano l'esito cicatrici renali a seguito di pielonefrite acuta in entrambi i gruppi.

Criteri d'esclusione: studi senza gruppo di controllo o che non riportavano tra gli outcome le cicatrici renali.

Intervento

Terapia cortisonica (qualsiasi tipo e qualsiasi via di somministrazione) in associazione a quella antibiotica in bambini con PNA.

Controllo

Placebo in aggiunta alla terapia antibiotica in bambini con PNA.

Outcome/Esiti

Outcome primario: numero di bambini con cicatrici renali rilevate sulla scansione DMSA tardiva (fatta almeno 4 mesi dopo infezione vie urinarie febbrile).

Outcome secondario: confrontare gli eventi avversi (batteriemia, accesso renale, ospedalizzazione e mortalità) tra i due gruppi.

Tempo

Studi pubblicati fino al 20 agosto 2020.

Risultati principali

Sono risultati selezionati 15 studi, di cui 3, per un totale di 529 bambini con PNA, sono stati inclusi nella revisione. Gli studi sono stati condotti in USA (ampio studio multicentrico noto come STARRS - Steroids to Actively Reduce Renal Scarring; di questo studio non sono stati considerati 161 pazienti in quanto non presentavano PNA), Iran e Taiwan. Tutti questi studi hanno considerato bambini al primo episodio di PNA, che è stata documentata con scintigrafia DMSA in fase acuta negli studi asiatici ma non in quello americano. Nello studio cinese rispetto agli altri studi viene segnalata una percentuale elevata di cicatrici renali alla scintigrafia iniziale (60%) e più di un bambino su 5 presen-

tava reflusso vescico-ureterale (RVU). Lo studio americano e quello iraniano presentavano una percentuale ridotta di maschi (meno del 10% in entrambi i bracci). Nello studio iraniano c'era una perdita sproporzionata di soggetti al follow-up nel gruppo intervento (23%) verso quello controllo (3%), in quello americano questa percentuale era molto più alta ma bilanciata (37% nel gruppo intervento e 30.3%) in quello di controllo. Uno studio ha utilizzato metilprednisolone orale, gli altri due desametasone con dose complessiva simile, equivalente a 0.30 mg/kg/die di desametasone. L'outcome primario è stato valutato su 389 bambini (164 corticosteroidi e 225 placebo). La metanalisi, che ha evidenziato una bassa eterogeneità degli studi ($I^2=0\%$), dimostra che i corticosteroidi sono efficaci nel ridurre il rischio di formazione di cicatrici renali rispetto al placebo (RR 0.57; IC 95% 0.36, 0.90) e non si è verificato aumento significativo del rischio di batteriemia (RR 1.38; IC 95% 0.23, 8.23) e di ospedalizzazione (RR 0.87; IC 95% 0.3, 2.55) nel gruppo dei trattati verso i controlli.

Conclusioni

Una terapia corticosteroidica di breve durata associata alla terapia antibiotica di routine riduce significativamente il rischio di cicatrici renali nei bambini con pielonefrite acuta (prove di qualità moderata). Inoltre prove di bassa qualità suggeriscono assenza di eventi avversi gravi associati alla terapia corticosteroidica.

Altri studi sull'argomento

Oltre agli studi inclusi in questa metanalisi non sono al momento pubblicati altri RCT più recenti che hanno utilizzato la terapia corticosteroidica per prevenire le cicatrici renali nella PNA. In letteratura sono presenti altri studi che hanno utilizzato come terapie adiuvanti per prevenire le cicatrici renali da PNA la vitamina A, E, e L-Carnitina. Una metanalisi del 2016 che ha raccolto 4 studi di cui 3 iraniani e 1 cinese su 248 pazienti di età compresa tra 1-12 anni (120 in gruppo sperimentale, 128 nel gruppo di controllo) ha verificato che la vitamina A è stata inversamente associata a danni renali (RR 0.53, IC 95 % 0.43 – 0.67) rispetto al gruppo placebo dopo un follow-up medio di 5 mesi. Sia le dosi che la modalità di somministrazione orale o i.m. e la durata della terapia con vitamina A erano variabili [1]. Un successivo RCT in doppio cieco iraniano di buona qualità del 2019 ha verificato in 90 bambine di 2-12 anni con PNA confermata alla scintigrafia DMSA che 1.500 UI/kg/die di vitamina A per os per 10 giorni in associazione alla terapia antibiotica sono più efficaci del placebo per ridurre la durata dei sintomi, compresa la febbre (1.8 giorni verso 3.6 giorni, $p=0.0026$) e dopo 6 mesi c'è una differenza significativa nel peggioramento delle cicatrici renali nel 21% dei trattati verso il 48% dei controlli ($p=0.003$), e un miglioramento della fotopenia al DMSA nel 64% dei trattati verso il 21% dei controlli ($p<0.0001$) [2]. L'associazione della terapia antibiotica con la vitamina E era risultata essere efficace nel ridurre il peggioramento della scintigrafia DMSA a 6 mesi dalla PNA in un piccolo campione (18 pazienti) in un RCT iraniano del 2013 [3], tuttavia, successivamente, nel 2015 un altro studio iraniano su un campione più ampio, 76 ragazze 5-12 anni trattate e 76 controlli, non ha dimostrato una differenza significativa al controllo scintigrafico a 6 mesi dalla PNA [4]. L'associazione della terapia antibiotica con L-Carnitina per una settimana in corso di PNA è risultata efficace nell'evitare il peggioramento delle cicatrici re-

nali nella scintigrafia DMSA dopo 6 mesi rispetto alla scintigrafia eseguita in fase acuta ($p<0.05$) in un RCT doppio-cieco iraniano condotto su 65 bambini di età compresa tra 6 mesi e 10 anni [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Questa revisione sistematica suggerisce con evidenza di moderata qualità l'utilizzo dei corticosteroidi come terapia adiuvante agli antibiotici per la prevenzione delle cicatrici renali da PNA nei bambini. In futuro saranno utili RCT di adeguata ampiezza per migliorare la forza delle evidenze correnti sia per l'efficacia che per la sicurezza.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione sistematica con metanalisi è di buona qualità. Non sono stati esclusi studi in base alla loro qualità e al metodo di analisi, ma questi aspetti sono stati descritti ed è stata quantificata l'eterogeneità. La qualità delle evidenze dei vari risultati è stata valutata con il GRADE. Una limitazione è data dal ridotto numero di studi individuati: solo 3 trials eleggibili, il basso numero di pazienti complessivo (sono stati randomizzati 690 pazienti in totale di cui sono stati considerati eleggibili per questa revisione sistematica 529 pazienti); 2 trials comprendevano bambini con pielonefrite documentata con scintigrafia DMSA e il terzo no; una elevata perdita di pazienti al follow-up nello studio americano e una perdita sbilanciata maggiore tra i trattati rispetto ai controlli in quello iraniano. In uno dei 3 studi inclusi nell'analisi c'è una netta sproporzione tra pazienti assegnati al ramo di trattamento e pazienti nel ramo controllo (19 vs 65 pazienti, pari al 29%). C'è molta eterogeneità nelle età dei pazienti arruolati (e quindi una possibile diversa selezione e peso di pazienti con uropatia malformativa): in due studi (che però comprendono meno di 1/3 dei pazienti arruolati) sono stati inclusi pazienti di età anche elevata (fino a 12 anni in uno e fino a 16 nel secondo); mentre nello studio più popoloso è stata inclusa una popolazione di età molto più ridotta (fino ai 6 anni). In un solo studio c'è parità di genere tra i pazienti arruolati, mentre negli altri due c'è una netta prevalenza del sesso femminile (93% e 94% di femmine).

Esiti: l'esito considerato è rilevante e ben definito.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: non chiaro se completamente sovrapponibile alla nostra, in particolare ad es. nello studio cinese una percentuale elevata di bambini presentava cicatrici renali alla prima scintigrafia in fase acuta e 1/5 presentava reflusso vescico-ureterale.

Tipo di intervento: l'intervento è semplice di facile applicabilità anche nella nostra realtà. Gli studi sono stati realizzati in un setting ospedaliero, da studiare se applicabile anche nel contesto delle cure primarie.

1. Zhang GQ, Chen JL, Zhao Y. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):373-9. doi:

10.1007/s00467-015-3098-2.

2. Kahbazi M, Sharafkhah M, Yousefichaijan P, et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med*. 2019 Feb;42:429-437. doi: 10.1016/j.ctim.2018.12.007.

3. Sobouti B, Hooman N, Movahed M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Feb;28(2):277-83. doi: 10.1007/s00467-012-2308-4.

4. Yousefichaijan P, Kahbazi M, Rasti S, Rafeie M, Sharafkhah M. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2015 Mar;9(2):97-104.

5. Gheissari A, Aslani N, Eshraghi A, Moslehi M, Merikhi A, Keikhah M, Haghjoo Javanmard S, Vaseghi G. Preventive Effect of L-Carnitine on Scar Formation During Acute Pyelonephritis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Ther*. 2020 May/Jun;27(3):e229-e234. doi: 10.1097/MJT.0000000000000875.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

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

Box

CICATRICI RENALI

Per cicatrice renale si intende la sostituzione del parenchima renale con materiale fibroso. Le cicatrici renali possono essere: congenite, esito di un processo malformativo (displasia renale) o acquisite in seguito a una eccessiva infiammazione in corso di PNA. Le cicatrici renali sono diagnosticate tramite scansione scintigrafica che utilizza l'acido dimercaptosuccinico (DMSA), detta DMSA-scan. Sia le cicatrici congenite che quelle acquisite paiono alla scintigrafia DMSA come aree fotopeniche. Non è possibile distinguere l'origine delle cicatrici con questo esame.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE E CICATRICI RENALI

Il RVU è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cicatrici renali. È possibile distinguere due diverse forme di danno renale associato a RVU.

- Malformazione congenita con ipo-displasia renale associata a VUR di alto grado (IV-V)

Prevalente nei maschi, sotto l'ombrello Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) che raccoglie il 30% dei casi di anomalie congenite (3-6/1000 nascite), responsabile del 60% delle malattie renali croniche e del 45% dei casi di insufficienza renale terminale diagnosticate nei bambini. Diversi fattori sono coinvolti nella patogenesi CAKUT: fattori genetici, fattori ambientali durante lo sviluppo fetale come diabete materno gestazionale, esposizione agli ACE-inibitori, un eccesso o un deficit di vitamina A in gravidanza, l'ostruzione al drenaggio pelvi-uretere o uretere-vescica, le valvole posteriori dell'uretra nei maschi; importante sembra essere il ruolo dell'urotelio, la cui stabilizzazione attraverso interventi terapeutici in futuro potrebbe preservare la funzione renale nei reni ostruiti. In questi pazienti la profilassi antibiotica viene utilizzata per ridurre le infezioni delle vie urinarie (IVU) ricorrenti e il rischio di cicatrici renali; frequentemente comporta la selezione di germi resistenti per cui è da riservare ai RVU di alto grado. Sono in corso studi per valutare se il danno renale in questi pazienti sia legato prevalentemente all'ipodisplasia e non alle recidive di infezione: è pertanto possibile che il ruolo della profilassi antibiotica venga ulteriormente ridotto. Per quanto riguarda la chirurgia del RVU attualmente, pur non essendoci RCT prospettici che ne dimostrano il beneficio, continua ad essere molto praticata in tutti i gradi di RVU, mentre dovrebbe trovare un impiego solo per i bambini con ostruzione renale, RVU di alto grado IV-V e PNA ricorrenti.

- RVU in reni sani e cicatrici secondarie a PNA

A questo gruppo appartengono soprattutto le femmine che per motivi anatomici presentano dopo i 6 mesi di vita più frequentemente IVU; il 7-8% di loro ha almeno una IVU nei primi 8 anni. Il 60% delle IVU febbrili presenta PNA, il 30-40% sviluppa una cicatrice permanente in seguito alla PNA. Nello studio RIVUR che ha arruolato una popolazione quasi completamente femminile con reni sani e RVU di basso grado I-III, nel periodo di follow-up di 2 anni il 15% ha presentato PNA e l'8% ha sviluppato una cicatrice. Due revisioni Cochrane del 2019 hanno evidenziato che la profilassi antibiotica e la correzione chirurgica del RVU non sono molto efficaci per prevenire le IVU ricorrenti, le PNA e le cicatrici renali.

FATTORI FAVORENTI LE CICATRICI RENALI

Disfunzioni di svuotamento vescicale / intestinale

Lo studio CUTIE (Careful Urinary Tract Infection Evaluation), una costola dello studio RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux), che ha seguito i bambini senza RVU per 2 anni, ha rilevato che il 5.6% dei bambini alla fine del periodo di osservazione presentava cicatrici renali. I bambini con disfunzione simultanea della vescica e dell'intestino avevano maggiori probabilità di avere IVU ricorrenti ma gli autori non riportano se questo li esponeva a un maggior rischio di sviluppare cicatrici renali. Nello studio RIVUR che ha indagato soprattutto bambine con RVU, la presenza di disfunzioni vescicali/intestinali determinava un aumento del rischio di cicatrici renali (outcome secondario) con un OR di 6.44 (IC 95% 2.89, 14.38).

Infezioni urinarie ricorrenti

L'8% di bambini con un primo episodio di IVU presenta IVU ricorrenti. Circa il 17.5% dei nuovi episodi si verifica nei primi 3 mesi dopo l'IVU iniziale e nel 53% dei casi tra 9 e 12 mesi. In uno studio osservazionale prospettico su 565 bambini le IVU ricorrenti sono un fattore di rischio indipendente per le cicatrici renali. Tuttavia, il 76% dei bambini con IVU ricorrenti non le sviluppa. Nell'ambito dello studio RIVUR la valutazione del sottogruppo di pazienti con IVU ricorrenti ha evidenziato un rischio aumentato per loro di sviluppare cicatrici renali con un OR di 4.1 (IC 95% 2.0, 8.5%) dopo aggiustamento per età, sesso, numero di IVU, duplicazione, disfunzioni vescicali e intestinali, e profilassi antibiotica. In questo sottogruppo di pazienti la profilassi antibiotica è risultata efficace per ridurre il numero di scar renali (nel gruppo trattato con placebo il rischio di cicatrici renali è di 3 volte maggiore: OR 3.1 IC 95% 1.0, 8.8) dopo aggiustamento per età, sesso, etnia, numero di IVU, disfunzioni vescicali/intestinali, idronefrosi, grado di RVU, presenza di cicatrici iniziali. Questo risultato, tuttavia, è stato raccolto da una piccola popolazione e necessita di una conferma attraverso studi disegnati ad hoc.

Durata media della febbre prima dell'inizio dell'antibioticoterapia

Sembrerebbe che l'inizio precoce della terapia antibiotica non sia protettivo sul rischio di cicatrici renali a distanza. In particolare, uno studio retrospettivo condotto nel nord Italia ha evidenziato che l'inizio immediato (< 1 giorno dall'inizio dei sintomi) rispetto a ritardato (> 5 giorni) non abbia effetto sullo sviluppo di cicatrici renali (scintigrafia eseguita a un anno di distanza dall'infezione). Sono stati analizzati i dati di 287 bambini di età compresa tra 1 mese e 7 anni (età media 15 mesi) al primo episodio di pielonefrite (dimostrata alla scintigrafia in acuto); i dati clinici e laboratoristici (indici di flogosi) erano sovrapponibili nei due gruppi, come l'incidenza di RVU. Una corte retrospettiva che ha combinato i dati di due studi longitudinali statunitensi (482 bambini, età media 11 mesi) ha evidenziato una associazione direttamente proporzionale tra durata della febbre prima dell'inizio della terapia antibiotica e il rischio di cicatrici renali (disfunzioni dello svuotamento, etnia ispanica e IVU ricorrenti erano fattori favorenti). Rimane comunque importante sottolineare come il trattamento antibiotico empirico vada

continua >

iniziato appena nasce il sospetto di infezione delle vie urinarie febbrile (previa raccolta di esame urine e urinocoltura), soprattutto nei lattanti.

Fattori immunitari

La risposta immunitaria dell'ospite sembra avere un ruolo nella eziopatogenesi delle cicatrici renali. A livello del sistema urinario i complessi meccanismi immunitari innati assieme all'attivazione della risposta immunitaria adattativa o acquisita sono necessari per eliminare i batteri. D'altra parte, un'eccessiva attivazione della risposta immunitaria, a livello del parenchima renale, determina la produzione di enzimi lisosomiali e radicali liberi che causano la distruzione dei nefroni e l'attivazione del processo fibrotico e conseguente formazione di cicatrici. L'infiammazione prolungata può derivare da alterazioni genetiche o ambientali nella risposta immunitaria innata dell'ospite o da un'eccessiva virulenza del ceppo batterico che ha causato l'infezione.

Biomarker predittivi di cicatrici renali in acuto durante IVU o nel follow-up con scintigrafia DMSA

La **cistatina-C** stima in modo più accurato rispetto alla creatinina il filtrato glomerulare, in modo indipendente da età, altezza, peso, massa muscolare. Nei bambini con IVU febbrile è un marker di severità dell'infezione: aumenta nella PNA a differenza delle IVU basse. Alcuni autori hanno proposto di non indagare con esami strumentali i bambini con IVU febbrile e bassi valori di Cistatina C. Il suo significato come predittore di cicatrici renali è incerto, in quanto gli studi attualmente disponibili hanno dato risultati contrastanti. Una metanalisi del 2013 di 18 studi su 1.011 pazienti ha verificato che la **procalcitonina** in acuto è il miglior predittore di cicatrici renali, anche se è poco specifico (sensibilità 79%, specificità 50%). Oltre alla procalcitonina, alcuni studi su campioni ridotti hanno evidenziato che l'**angiotensinogeno** e l'**endotelina-1 urinari** nel follow-up, presentano una miglior sensibilità e specificità (rispettivamente per l'angiotensinogeno 81.3% e 76.5% e per l'endotelina-1 95-97% e 84-93%). Altri potenziali biomarker da approfondire e di cui capire se impiegabili a livello clinico, sono la **metalloproteinasi di matrice-9 (MMP-9)**, un enzima che degrada la matrice extracellulare, l'**inibitore tissutale di metalloproteinasi-1 (TIMP-1)**, l'**interleukina 8**. Altre sostanze che potrebbero modulare la predisposizione degli individui a sviluppare cicatrici renali in corso di PNA sono l'**uromodulina**, la **lipocalina associata a gelatina di neutrofilo urinaria**, la **pentraxina-3**. Alcuni autori hanno suggerito che polimorfismi dei **geni** di quei fattori che partecipano al processo di infiammazione e fibrosi possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di cicatrici dopo IVU. I risultati attualmente sono variabili e non conclusivi.

Nella **Tabella 1** sono riportati i possibili fattori di rischio e predittori per cicatrici renali nei bambini.

Tabella 1. Possibili fattori di rischio e predittori di cicatrici renali nei bambini

Fattori di rischio clinici	IVU ricorrenti
	Durata della febbre prima della terapia antibiotica
RVU	Presenza di RVU
	Grado di RVU
Biomarker non invasivi	Cistatina C
	Procalcitonina
	Metalloproteinasi di matrice-9 (MMP-9)
	Inibitore tissutale di metalloproteinasi-1 (TIMP-1)
	Angiotensinogeno
	Endotelina-1
	Interleukina-8
Polimorfismi genetici	Gene enzima che converte l'Angiotensina (ACE)
	Gene per il fattore di crescita trasformante beta (TGF β -1)
	Gene per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)
	Gene per la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1)

- Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):486-90. doi: 10.1542/peds.2007-2894.
- Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019 Dec;15(6):598-603.
- Hewitt IK, Montini G. Kidney damage associated with vesico ureteric reflux. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Apr 1;33(2):247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000996.
- Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):349-357. doi: 10.1007/s00467-018-4187-9.
- Wang HH, Kurtz M, Logvinenko T, et al. Why Does Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Not Result in Less Renal Scarring? A Deeper Dive into the RIVUR Trial. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):400-405. doi: 10.1097/JU.0000000000000292.
- Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 2016 Sep 1;170(9):848-54.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168:893e900.

Ancora troppi macrolidi e antibiotici ad ampio spettro prescritti ai bambini con polmonite acquisita in comunità: risultati di uno studio osservazionale negli USA

Lipset SC, Hall M, Ambroggio L, et al.

Antibiotic choice and clinical outcomes in ambulatory children with community-acquired pneumonia

J Pediatr, 2021, 229: 207-15

Macrolidi, amoxicillina/clavulanato o cefalosporine continuano ad essere le classi di antibiotici maggiormente prescritte per il trattamento ambulatoriale della polmonite acquisita in comunità (PAC), nonostante le linee guida internazionali IDSA e PIDS pubblicate nel 2011 incoraggino l'uso di aminopenicilline. Questo è quanto emerge da uno studio retrospettivo di coorte americano riguardante una ampia popolazione di soggetti di età 1-18 anni. Il 43.2% dei casi di PAC registrati è infatti stato trattato con macrolide. Gli autori sollecitano per i prossimi anni una riduzione nella prescrizione di macrolidi, amoxicillina/clavulanato e cefalosporine.

Still too many macrolides and broad-spectrum antibiotics prescribed to children with community-acquired pneumonia: results of an observational study in the USA

Macrolides, amoxicillin / clavulanate or cephalosporins continue to be the most prescribed classes of antibiotics for the outpatient treatment of community-acquired pneumonia (PAC), despite the international IDSA and PIDS guidelines published in 2011 encourage the use of aminopenicillins. This is what emerges from a retrospective American cohort study involving a large population of subjects aged 1-18 years. 43.2% of registered PAC were in fact treated with macrolide. The authors urge for a reduction in macrolides, amoxicillin / clavulanate and cephalosporins prescriptions for the next few years.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio retrospettivo di coorte con l'obiettivo primario di descrivere diversi schemi di terapia antibiotica utilizzati per trattare ambulatorialmente bambini con PAC e l'obiettivo secondario di valutare la relazione tra scelta dell'antibiotico ed evoluzione clinica: ricovero in ospedale, polmonite severa, cambio della terapia antibiotica.

Popolazione

Sono stati inclusi bambini di età 1-18 anni con una diagnosi ambulatoriale di PAC (codici ICD-9: 481-483.8 ICD-10: J13, J14, J15, J18) dimessi dal pronto soccorso (PS) o da ambulatori (assistenza primaria, sottospecialità, o cure urgenti) ed una prescrizione di una terapia antibiotica orale entro 1 giorno dalla visita.

Criteria di esclusione:

- bambini non assistiti in modo continuativo da Medicaid nell'anno precedente e i 30 giorni dopo la visita;
- malattie croniche complesse predisponenti lo sviluppo di polmonite definite secondo una precedente classificazione (es, fibrosi cistica, tumori, anemia drepanocitica, dipendenza da tecnologie);
- ricovero nei 30 giorni precedenti la visita indice;
- prescrizione di terapia antibiotica nei 14 giorni precedenti la visita indice.

I dati sono stati ricavati dal database Medicaid su 11 stati USA.

Esposizione

Antibiotico: spettro ristretto (aminopenicilline); ampio spettro (amoxicillina/clavulanato e cefalosporine); macrolide in monoterapia; macrolide + antibiotico a spettro ristretto; macrolide + antibiotico ad ampio spettro.

Outcome/Esiti

L'ospedalizzazione è stata definita come ricovero per qualsiasi motivo da 2 a 7 giorni dopo la visita indice. La polmonite severa è stata definita come trasferimento in terapia intensiva, drenaggio toracico, toracostomia, toracosopia chirurgica video-assistita, toracotomia, o decesso da 2 a 7 giorni dopo la visita indice. Il cambio di antibiotico è stato definito come prescrizione di un nuovo antibiotico da 2 a 7 giorni dopo la visita indice, indipendentemente dalla classe di antibiotico.

Tempo

Lo studio è stato realizzato nel periodo 2010-2016. Il follow-up è stato fino ad un mese dopo la visita indice.

Risultati principali

Sono stati inclusi 252.177 pazienti, età media 4 anni (IQR, 2-7 anni), di cui 57.565 (22.8%) con una storia di asma e 34.104 (13.5%) con codiagnosi di asma alla visita indice. Il 45.1% dei casi si è verificato durante la stagione influenzale. Una radiografia del torace è stata eseguita nel 55.5% dei casi. L'uso dei macrolidi aumentava con l'età ($p < 0.001$). In tutti i gruppi di età, i bambini visitati in setting ambulatoriale ricevevano più frequentemente antibiotici ad ampio spettro e macrolide rispetto a quelli visitati in PS ($p < 0.001$). Durante il periodo di studio si è osserva-

to un aumento della prescrizione di antibiotici a spettro ristretto (da 20.1% nel 2010 al 31.8% nel 2016) e ad una riduzione della prescrizione di antibiotici ad ampio spettro (da 28.8% a 21.2%) e macrolidi in monoterapia (da 45.8% a 40.5%) ($p < 0.001$ per tutti i trend). Il macrolide in monoterapia è stato utilizzato nel 43.2% dei casi, le aminopenicilline nel 26.1%, gli antibiotici ad ampio spettro nel 24.7%, la combinazione di macrolide con aminopenicilline o antibiotici ad ampio spettro nel 4.6%. Il restante 1.4% dei soggetti è stato trattato con altri antibiotici non specificati. 1.488 bambini (0.59%) sono stati ricoverati e 117 (0.05%) hanno sviluppato una polmonite severa.

Rispetto ai bambini trattati con aminopenicilline:

- il rischio di ospedalizzazione è stato più alto in quelli trattati con terapia antibiotica ad ampio spettro (aOR 1.34; IC 95% 1.17, 1.52) e più basso in quelli trattati con macrolide in monoterapia (aOR 0.64; IC 95% 0.55, 0.73) e macrolide+ aminopenicilline (aOR 0.62; IC 95% 0.39, 0.97);

- il rischio di sviluppare una polmonite severa è stato più basso in quelli in monoterapia con macrolide (aOR 0.56; IC 95% 0.33, 0.93).

- l'incidenza di cambio di antibiotico è stata più alta in quelli trattati nel gruppo ad ampio spettro (5.1%, aOR 1.15; IC 95% 1.09, 1.21) e più bassa in quelli nel gruppo macrolide in associazione ad aminopenicilline (0.4%, aOR 0.47; IC 95% 0.39, 0.57) o ampio spettro (2.4%, aOR 0.48; IC 95% 0.41, 0.56).

La differenza di rischio assoluta per tutte le analisi è stata però $< 0.5\%$. Dopo esclusione dei bambini con co-diagnosi di asma, non si è confermata l'associazione con odds ridotti di polmonite grave nei trattati con macrolide in monoterapia (aOR 0.57; IC 95% 0.32, 1.03).

Conclusioni

I macrolidi rappresentano l'antibiotico più utilizzato per trattare ambulatorialmente bambini con PAC. Il ricovero ospedaliero e la polmonite severa sono eventi rari. L'obiettivo per i prossimi anni è la riduzione nella prescrizione di macrolidi e amoxicillina/clavulanato o cefalosporine.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2013 sulla terapia antibiotica nella PAC in età pediatrica (29 studi, 14.188 bambini) ha concluso che nel setting ambulatoriale bambini con polmonite possono essere trattati con amoxicillina orale e che amoxicillina-acido clavulanico e cefpodoxime possono essere una scelta di seconda linea in assenza di differenze in termini di fallimento, guarigione, ospedalizzazione [1]. Le principali linee guida internazionali suggeriscono l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta, tuttavia anche studi recenti documentano come sia l'antibiotico meno prescritto nella PAC. In uno studio retrospettivo trasversale del 2019, condotto negli Stati Uniti, in pazienti con PAC valutati sia in PS che in ambulatorio, l'azitromicina è risultato l'antibiotico più prescritto (47% nel 2008–2011 vs. 48% in 2012–2015, $p=0.91$) rispetto all'amoxicillina (20% nel 2008–2011 vs. 28% nel 2012–2015, $p=0.15$), in particolare nei soggetti di età compresa tra i 5 e 18 anni [2]. Un recente studio di coorte retrospettivo italiano del 2021, su un totale di 7.260 episodi di PAC diagnosticate ambulatorialmente dal pediatra di famiglia su 6.409 bambini, ha

mostrato un'analogha tendenza a prescrivere maggiormente antibiotici ad ampio spettro (betalattamici, cefalosporine, fluoroquinolonici, qualunque combinazione di betalattamici+macrolidi) (53.3%) e macrolidi (30%), rispetto all'amoxicillina in monoterapia (16.7%), pur mostrando negli anni presi in considerazione dallo studio un incremento delle prescrizioni di penicilline a spettro ristretto (13.9% nel 2009, 24.5% nel 2018) con concomitante riduzione degli antibiotici ad ampio spettro (dal 56.9% al 48%, $p < 0.001$) [3]. Un lavoro di Ambroggio et al. del 2015 sul trattamento ambulatoriale di 1.999 bambini con PAC a base di macrolide o betalattamici (penicilline, amoxicillina/clavulanato e cefalosporine) in monoterapia non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di ospedalizzazione o cambio di terapia sia per i bambini di età inferiore (aOR 0.90; IC 95% 0.37, 2.22) che per quelli di età superiore (aOR 0.48; IC 95% 0.22, 1.01) ai 6 anni [4]. Un secondo lavoro di Ambroggio et al pubblicato nel 2016 su una casistica di 717 bambini, ha invece evidenziato come l'associazione macrolide+betalattamico abbia una probabilità inferiore, nei soggetti 6-18 anni, di insuccesso terapeutico rispetto alla sola terapia con betalattamico (aOR 0.51 IC 95% 0.28, 0.95) [6]. Risultati differenti sono emersi da uno studio multicentrico prospettico in tre ospedali pediatrici americani su 1.418 bambini ricoverati per PAC: l'associazione betalattamico+macrolide non ha evidenziato nessun beneficio rispetto alla sola terapia con betalattamico in termini di durata ricovero, trasferimento in terapia intensiva, riospedalizzazione o guarigione [6].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma come i macrolidi e amoxicillina/clavulanato o cefalosporine rappresentino le classi di antibiotici maggiormente prescritte per il trattamento ambulatoriale della PAC, nonostante le linee guida internazionali IDSA e PIDS pubblicate nel 2011 incoraggino l'uso di aminopenicilline, non essendo dimostrato un vantaggio, in termini di risultati, rispetto agli antibiotici ad ampio spettro.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: è ben delineato. La popolazione è descritta con criteri di inclusione ed esclusione chiari e presenta un campione numerico piuttosto consistente rispetto a numerosi altri studi pubblicati. La diagnosi è stata definita dal codice di dimissione che potrebbe risentire di imprecisioni, dall'appartenenza al servizio Medicaid (stimata al 39% nel 2017), con differenze sia dal punto di vista sociale che di possibilità di accesso ai servizi e di prescrizione dei farmaci; tuttavia, come sottolineato dagli autori, i risultati sono in linea con altre rilevazioni. Gli stati inclusi nello studio non vengono specificati. I dati sono stati estrapolati da un database amministrativo, che non ha permesso di ricavare variabili cliniche importanti, in particolare la gravità alla visita indice. Sono state eseguite analisi multivariate per controllare il possibile confondimento rappresentato da questa variabile, tuttavia i soli fattori di rischio considerati e la richiesta (non l'esito) di accertamenti rappresentano indicatori poco accurati. Potrebbero esserci anche fattori confondenti legati al tipo di visi-

ta effettuata, suggeriti dal fatto che i bambini trattati con macrolide sono stati valutati più spesso in ambulatorio anziché in PS. Per controllare la relazione tra Esposizione e Outcome (variabile gravità della PAC all'esordio) i modelli sono stati aggiustati per fascia d'età, indicatori di patologia cronica, ospedalizzazione nei 6 mesi precedenti, setting della visita (PS vs ambulatorio), esordio nella stagione influenzale, storia di asma, co-diagnosi di asma al momento della visita, somministrazione EV di antibiotici, uso di altri farmaci. Sono state controllate le richieste di esami di laboratorio, RX e TAC torace. Il modello utilizzato per l'analisi multivariata, considerando il numero di covariabili, potrebbe aver ridotto il potere dello studio di individuare differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi di antibiotici. Relativamente all'esposizione non è stato possibile verificare la reale assunzione della terapia antibiotica prescritta. La durata del follow-up fino ad un mese dopo la visita indice ha permesso di valutare la comparsa di eventuali esiti di interesse.

Esiti: rilevanti e ben definiti.

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

Trasferibilità

Popolazione studiata: il sistema sanitario italiano essendo pubblico non è paragonabile a quello americano che si basa su un sistema assicurativo privato. Per quanto invece riguarda la tipologia dei bambini, con i limiti della mancanza di dati clinici, il gruppo di pazienti studiati ha caratteristiche probabilmente sovrapponibili a quelle della popolazione italiana, considerando anche la maggior incidenza nella stagione influenzale, i gruppi di età, e la co-diagnosi di asma.

Tipo di intervento: anche in Italia gli antibiotici spesso non sono prescritti in accordo con le principali linee guida scientifiche. Un lavoro pubblicato nel 2017 ha evidenziato la variabilità tra regioni e i fattori critici per il miglioramento [7]. È pertanto auspicabile un percorso di formazione continua che preveda il coinvolgimento dei pediatri di libera scelta e dei dirigenti delle aziende sanitarie, associato ad un monitoraggio dell'attività prescrittiva.

doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225.

7. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, et al. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multi-level design for healthcare decision support. *BMC Public Health*. 2017 Nov 17;17(1):886. doi: 10.1186/s12889-017-4905-4.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Valeria D'Apolito, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Laura Gualtieri, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maddalena Migliavacca, Aurelio Nova, Francesco Peia, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Giulia Ramponi, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Sullo stesso argomento abbiamo già pubblicato nelle Pagine elettroniche di Quaderni acp:

Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità

1. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;2013(6):CD004874. doi: 10.1002/14651858.

2. Poole NM, Shapiro D.J, Kronman M.P, et al. Ambulatory Antibiotic Prescribing for Children with Pneumonia After Publication of National Guidelines: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. 2020 Mar;9(1):69-76. doi: 10.1007/s40121-019-00276-3.

3. Costenaro P, Cantarutti A, Barbieri E, et al. Antibiotic Prescriptions for Children With Community-acquired Pneumonia: Findings From Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Feb 1;40(2):130-136. doi: 10.1097/INF.0000000000002934.

4. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Comparative Effectiveness of Beta-lactam Versus Macrolide Monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Aug;34(8):839-42. doi: 10.1097/INF.0000000000000740.

5. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2016 May;51(5):541-8. doi: 10.1002/ppul.23312.

6. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, et al. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatr*. 2017 Dec 1;171(12):1184-1191.

Efficacia di Ondansetron in singola dose nel controllo del vomito da gastroenterite. I risultati di una Revisione sistematica con metanalisi

Fugetto F, Filice E, Biagi C, et al.

Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis

Eur J Pediatr. 2020 Jul;179(7):1007-1016

Questa revisione sistematica con metanalisi di buona qualità, è la prima che valuta l'efficacia e gli effetti avversi di una singola dose di ondansetron somministrata in età pediatrica per vomito da gastroenterite acuta. Conferma l'efficacia di questa terapia in particolare per ridurre il fallimento della reidratazione orale, la necessità di idratazione e.v. e il ricovero entro 8 ore dall'assunzione. Mentre più incerte sono le evidenze sulla cessazione del vomito o sui nuovi accessi in PS. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per valutare efficacia e sicurezza nel tempo.

Efficacy of Single Dose Ondansetron for acute gastroenteritis vomiting. Results of a Systematic Review with Meta-Analysis

This systematic review with good quality meta-analyzes is the first to evaluate the efficacy and adverse effects of a single dose of ondansetron administered in pediatric age for acute gastroenteritis vomiting. It confirms the effectiveness of this therapy in reducing the failure of oral rehydration, the need for i.v. rehydration and hospitalization within 8 hours. More uncertain is the evidence on the cessation of vomiting or on new accesses in ED. The authors conclude that further studies are needed to evaluate efficacy and safety over time.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Fornire evidenze aggiornate circa l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di ondansetron versus placebo prescritta per vomito dovuto a gastroenterite acuta in bambini e adolescenti. Revisione sistematica e metanalisi.

Popolazione

Trial controllati randomizzati versus placebo redatti in lingua inglese e riguardanti pazienti di età inferiore a 18 anni che contenessero una combinazione di parole chiave o termini indicizzati. Le banche date consultate per identificare le pubblicazioni significative sono state MEDLINE (PubMed), il Registro Centrale Cochrane dei Trials Controllati (CENTRAL), Scopus (Elsevier) e ClinicalTrials.gov.

Intervento

Una singola dose di ondansetron somministrata per via orale o endovena (EV) a qualunque dosaggio prescritta per bloccare o ridurre il vomito in bambini ed adolescenti sotto i 18 anni con gastroenterite acuta (GE) diagnosticata clinicamente.

Controllo

Placebo.

Outcome/Esiti

Sono stati valutati i lavori che hanno studiato almeno uno dei seguenti aspetti come outcome primario: la cessazione del vomito (0 episodi durante il periodo di osservazione) tra le 8 e le 24 ore dalla somministrazione del trattamento. Outcome secondari:

1. il fallimento della terapia reidratante orale (ORT) (impossibilità a tollerare un massimo di due tentativi di ORT (a distanza di > 30 min);
2. la necessità di reidratazione EV durante l'osservazione in Pronto Soccorso;
3. l'ospedalizzazione tra le 8 e 48 ore di follow up;
4. nuovo accesso in Pronto Soccorso entro le 72 h dalla dimissione;
5. numero di episodi di diarrea a 24 h dalla somministrazione del trattamento;
6. ogni evento avverso clinicamente documentato o riportato dal paziente.

Tempo

Sono stati considerati i lavori pubblicati fino al Novembre 2019.

Risultati principali

Sono stati inclusi 13 trials clinici randomizzati versus placebo per un totale di 2146 pazienti. È stato rilevato che una singola dose di ondansetron determina: 1) una più elevata possibilità di cessazione del vomito entro le 8 h dalla somministrazione (RR 1.41, IC 95% 1.19, 1.68; evidenza di bassa qualità); 2) una minore probabilità di fallimento della terapia reidratante orale (RR 0.43, IC 95% 0.34, 0.55; evidenza di alta qualità), di necessità di idratazione endovenosa (RR 0.44, IC 95% 0.34, 0.57; evidenza di alta qualità) e di ospedalizzazione entro le 8 h (RR 0.49, IC 95% 0.32, 0.75; evidenza di alta qualità). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i soggetti trattati con ondansetron e quelli sottoposti a placebo rispetto ad un nuovo accesso in pronto soccorso. Non sono state osservate differenze negli eventi avversi, ma il numero di studi che presentano questo outcome in modo omogeneo è limitato.

Conclusioni

Evidenze non conclusive suggeriscono che la somministrazione di una dose unica di ondansetron determini la cessazione del vomito, eviti il fallimento della reidratazione orale, la necessità di reidratazione endovenosa e l'ospedalizzazione nei bambini con gastroenterite acuta. Ulteriori studi sono necessari per dimostrare l'efficacia e la sicurezza nel tempo.

Altri studi sull'argomento

Da una recente metanalisi pubblicata su *Pediatrics* aggiornata al dicembre 2018 sono emerse evidenze di livello moderato-alto che mostrano come ondansetron sia il miglior intervento per la cessazione del vomito (placebo VS ondansetron; OR=0.28, IC 95% 0.16, 0.46; qualità di evidenza alta), la prevenzione dell'ospedalizzazione (placebo VS ondansetron OR= 2.93, IC 95% 1.69, 6.18; qualità di evidenza moderata) e della reidratazione endovenosa (placebo VS ondansetron OR =3.0 IC 95% 1.9, 5.1; qualità di evidenza moderata), rispetto agli altri antiemetici confrontati e al placebo, soprattutto nei bambini con basso numero di vomiti (< 4 vomiti/ora) e quando l'ospedalizzazione viene valutata dopo 12 ore dall'arrivo, con buon profilo di sicurezza. Nessuna differenza è stata rilevata tra ondansetron e placebo per i successivi accessi in PS [1]. Tali risultati sono in linea con una revisione Cochrane del 2011, soprattutto per i casi di disidratazione lieve moderata, sebbene venga segnalato un maggior aumento delle evacuazioni diarroiche [2]. In uno studio randomizzato in doppio cieco italiano del 2016, lo studio SONDO, sono stati valutati gli effetti di una singola dose di ondansetron (0.15 mg/kg) rispetto a domperidone (0.5 mg/kg) e placebo in 356 casi di gastroenterite in bambini 1-6 anni, nei quali si era avuto un iniziale fallimento della reidratazione orale in 15 reparti di pronto soccorso pediatrici. È stato osservato che l'ondansetron riduce il rischio di reidratazione EV di più del 50% rispettivamente rispetto al placebo (RR 0.41, IC 95% 0.20, 0.83) e al domperidone (RR 0.47, IC 95% 0.23, 0.97). Tra i differenti gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli effetti avversi [3]. Per quanto riguarda le eventuali alterazioni elettrocardiografiche (principalmente allungamento intervallo QT) da una revisione sistematica e analisi di postmarketing del 2014 non vi è evidenza che supporti la necessità di eseguire un elettrocardiogramma ed elettroliti sierici di routine prima di un'unica dose di ondansetron per os ad individui privi di fattori rischio, ma è da considerare in pazienti ad alto rischio (pazienti con già conosciute alterazioni elettrolitiche, cardiopatia congenita, bradiaritmia o pazienti già in terapia con farmaci che allungano il QT) soprattutto se viene utilizzata la via endovenosa [4].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che è andato ad esaminare l'efficacia e gli effetti avversi di una singola dose di ondansetron somministrata per gastroenterite acuta, considerando outcomes clinici rilevanti e tempistiche definite di valutazione.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il quesito è chiaramente definito, i crite-

ri di eleggibilità dei lavori sono specificati in modo esplicito, la strategia di ricerca nei principali database è stata adeguata e le parole chiave sono state indicate nel supplemento dell'articolo. Due revisori hanno raccolto e selezionato gli studi in modo indipendente, il rischio di bias è stato valutato utilizzando la griglia specifica della Cochrane Collaboration. Le metanalisi sono state condotte solo per gli outcomes per i quali erano disponibili almeno tre studi, l'analisi dei risultati è stata eseguita mediante un modello a effetti fissi nel caso di eterogeneità non significativa e con modello a effetti casuali nel caso di eterogeneità rilevante. A posteriori sono state esplorate le cause di eterogeneità con analisi di sensibilità e di sottogruppi. Per valutare la qualità dei risultati ottenuti è stato utilizzato l'approccio GRADE, classificandoli in evidenze di qualità alta, moderata, bassa e molto bassa.

Esiti: sono ben definiti e clinicamente rilevanti. L'eterogeneità rilevata sull'esito primario (cessazione del vomito nelle 8 ore) è stata causata dalla differenza di età di proporzione di maschi delle popolazioni dei vari RCT.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è sovrapponibile alla nostra.

Tipo di intervento: l'intervento è esportabile nella nostra realtà dove in Pronto Soccorso viene somministrato ondansetron per ridurre la necessità di reidratazione ev e di ricovero. Mancano invece dati rispetto all'applicabilità di questa terapia nel contesto delle cure primarie. In Italia l'ondansetron è prescrivibile sul territorio soltanto come profilassi/terapia del vomito indotto da chemioterapia.

1. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, et al. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2020;145(4):e20193260.
2. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Sep 7;2011(9):CD005506.
3. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11(11):e0165441.
4. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, et al. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64(1):19-25.e6.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Valeria D'Apolito, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Laura Gualtieri, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maddalena Migliavacca, Aurelio Nova, Francesco Peia, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazon, Giulia Ramponi, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (marzo-aprile 2021)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica di marzo e aprile 2021. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica marzo-aprile 2020 (Issue 3-4, 2021)

1. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection
2. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19
3. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review
4. Circumcision devices versus standard surgical techniques in adolescent and adult male circumcisions
5. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome
6. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates
7. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults
8. Dornase alfa for cystic fibrosis
9. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis
10. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis
11. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation
12. Effectiveness of psychosocial interventions for reducing parental substance misuse
13. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease
14. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome
15. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates
16. Hospital at home: home-based end-of-life care
17. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants
18. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis
19. Interventions for self-harm in children and adolescents
20. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus
21. Impact of the diagnostic test Xpert MTB/RIF on patient outcomes for tuberculosis
22. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection
23. Corticosteroids for periorbital and orbital cellulitis
24. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis
25. Day care as a strategy for drowning prevention in children under 6 years of age in low- and middle-income countries
26. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy
27. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome
28. Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia
29. Bed sharing versus no bed sharing for healthy term neonates
30. Cough augmentation techniques for people with chronic neuromuscular disorders
31. Exercise training for bronchiectasis

Accuratezza dei test rapidi per la diagnosi di infezione da SARS_CoV2

J Dinnes et al.

Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection

The Cochrane Library, 2021

Per la diagnostica delle infezioni da SARS-CoV-2 i test rapidi, antigenici e molecolari, offrono il vantaggio di poter essere eseguiti dove si trova il paziente e di fornire un risultato in breve tempo, di essere di facile esecuzione, a basso costo e di non richiedere un laboratorio specializzato. La revisione ha inteso stabilire l'accuratezza diagnostica di questi due tipi di test nei soggetti sintomatici ed in quelli asintomatici. Dai risultati si ricava che i test antigenici hanno una sensibilità variabile. Nei soggetti sintomatici essa è alta nella prima settimana di malattia quando la carica virale è elevata. Pertanto i test antigenici che rispettano i requisiti stabiliti dall'OMS (sensibilità $\geq 80\%$, specificità $\geq 97\%$) possono essere utilizzati in alternativa ai test molecolari RT-PCR nei soggetti sintomatici qualora serva una diagnosi rapida o qualora i test molecolari RT-PCR richiedano tempi lunghi di esecuzione. I test negativi vanno invece sempre verificati in un soggetto sintomatico. Il valore predittivo positivo (VPP) è basso nelle situazioni di bassa incidenza della malattia e pertanto un test antigenico positivo in tali contesti va sempre confermato. Limitate sono le evidenze per tali tipi di test negli asintomatici. Per quanto riguarda i test rapidi molecolari, tra i vari tipi in commercio, un piccolo numero presenta una accuratezza diagnostica elevata potendo quindi essere una valida alternativa ai test molecolari RT-PCR. Sono attualmente in corso diversi studi importanti riguardanti i

soggetti asintomatici e che potranno essere inseriti in un prossimo aggiornamento della revisione.

La penicillina rimane l'antibiotico di prima scelta per la tonsillite da streptococco del gruppo A

M L van Driel et al.

Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis

The Cochrane Library, 2021

Aggiornamento di una revisione iniziata del 2010 e che sostanzialmente non cambia le precedenti conclusioni circa l'efficacia di diversi antibiotici rispetto alla penicillina nell'alleviare i sintomi (dolore, febbre), nel ridurre la durata, nel prevenire le ricadute e le complicanze (malattia reumatica acuta, glomerulonefrite post-streptococcica, complicanze settiche) della tonsillite da streptococco del gruppo A. Anche in questa revisione, basata su 19 studi clinici randomizzati riguardanti 5.839 soggetti con un range di età 0-80 anni, non si evidenziano differenze significative nel confronto della penicillina con cefalosporine e macrolidi per la risoluzione dei sintomi. Nei bambini il carbacefem sembrerebbe più efficace della penicillina per la risoluzione della sintomatologia, ma le prove sono troppo deboli per una raccomandazione. Anche per quanto riguarda gli altri aspetti indagati le evidenze sono poco significative. In particolare per la prevenzione delle complicanze non si evidenziano differenze tra i vari antibiotici. Gli studi riguardanti tale aspetto continuano inoltre ad essere condotti in paesi con alto livello economico, dove il rischio di complicanze è basso. Gli autori ribadiscono quindi la necessità di studi in paesi a basso livello economico e nelle comunità aborigene, dove il rischio è invece elevato.

Efficacia e sicurezza di approcci chirurgici diversi per la piloromiotomia

R F Staerke et al

Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis

The Cochrane Library, 2021

La piloromiotomia, intervento per la stenosi ipertrofica del piloro, può essere fatta attraverso due tipi di approccio chirurgico: laparotomia o laparoscopia. La revisione compara l'efficacia e sicurezza delle due tecniche selezionando 7 studi che riguardano 720 bambini (357 sottoposti a laparotomia e 363 a laparoscopia). L'intervento in laparoscopia sembrerebbe essere complicato con più frequenza da perforazione della mucosa e da piloromiotomia incompleta, tuttavia le evidenze sono deboli e potrebbe non esserci nessuna differenza reale tra i due approcci. Per quanto riguarda le altre complicanze possibili, infezione della ferita chirurgica e laparocèle, le evidenze sono scarse e non è possibile nessuna inferenza. Anche per la durata della degenza, durata dell'intervento e tempo per la rialimentazione le evidenze sono di bassa qualità e non permettono alcuna considerazione.

Interventi psicosociali per l'autolesionismo in bambini ed adolescenti

K G Witt et al

Interventions for self-harm in children and adolescents

The Cochrane Library, 2021

L'autolesionismo in bambini e adolescenti, spesso ripetuto e accompagnato a comportamento suicidario, è fenomeno in aumento in vari paesi. Rispetto all'età adulta, scarsi sono gli studi sugli interventi psico-sociali in queste fasce di età. La revisione è un aggiornamento di quella pubblicata nel 2015, che non aveva individuato interventi significativi in quanto ad efficacia, e include 17 studi clinici per un totale di 2.280 soggetti, prevalentemente femmine (87.6%), di età media 14.7 anni (DS 1.5 anni). Dai dati di questo aggiornamento emerge che la terapia dialettico-comportamentale avrebbe qualche evidenza di efficacia nel ridurre la ricorrenza del fenomeno (30% contro il 43% di ricorrenza in adolescenti sottoposti ad altri tipi di intervento). Gli studi sono però pochi e di piccole dimensioni, difficile trarre delle conclusioni. Vista però l'efficacia di tali tipi di interventi negli adulti, gli autori sollecitano ulteriori studi su tali tipi di interventi anche in soggetti di età pediatrica.

Gli antibiogrammi rapidi possono aiutare il clinico nella decisione terapeutica in caso di sepsi?

V Anton-Vazquez et al.

Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection

The Cochrane Library, 2021

In caso di sepsi sono prioritari una diagnosi etiologica tempestiva ed il conseguente approccio terapeutico mirato. Gli antibiogrammi rapidi, rispetto ai tradizionali, dovrebbero aiutare il clinico in tal senso. Lo scopo della revisione è quello di verificare se tali test migliorano la mortalità e la durata della degenza, riducono l'uso di antibiotici a largo spettro e di conseguenza l'antibioticoresistenza. Sono stati individuati 6 studi riguardanti 1.638 soggetti. Solo per l'esito mortalità è stato possibile fare una metanalisi, mentre per tutti gli altri esiti indagati, a causa dell'eterogeneità degli studi, è stata possibile solo una sintesi narrativa. Il vantaggio teorico offerto da tali test non sarebbe stato confermato sul campo. Solo per un sottogruppo di antibiogrammi rapidi sembrerebbe esserci una riduzione del tempo per instaurare una terapia antibiotica mirata.

Uso dei corticosteroidi nelle celluliti periorbitarie ed orbitarie

Emily Kornelse et al

Corticosteroids for periorbital and orbital cellulitis

The Cochrane Library, 2021

La revisione intende verificare efficacia e sicurezza dell'uso di corticosteroidi associati alla terapia antibiotica nel trattamento

delle celluliti periorbitarie ed orbitarie, in bambini ed adulti. La ricerca ha selezionato un unico studio clinico riguardante 21 soggetti di età a partire dai 10 anni, randomizzati in due bracci (14 corticosteroidi ed antibiotici, 7 solo antibiotici). In genere il corticosteroide è stato associato dopo 5 giorni dall'inizio della terapia antibiotica. Lo studio presenta diversi bias e le evidenze sono basse per poter trarre delle conclusioni circa l'efficacia del corticosteroide nel ridurre la durata della degenza e della terapia antibiotica, l'entità del dolore, la necessità di un intervento chirurgico e nel preservare l'acuità visiva.

Strategie di prevenzione per l'annegamento in età pediatrica nei paesi asiatici

E De Buck et al.

Day care as a strategy for drowning prevention in children under 6 years of age in low- and middle-income countries

The Cochrane Library, 2021

Secondo i dati dell'OMS l'annegamento è la terza causa di morte per evento traumatico non intenzionale nel mondo. Il carico di malattia e i decessi dovuti ad annegamento si riscontrano in tutte le economie e in tutte le regioni dell'OMS, tuttavia il 91% dei decessi dovuti ad annegamento non intenzionale si verifica nei paesi a basso e medio reddito e più della metà degli annegamenti del mondo avvengono nelle regioni OMS del Pacifico occidentale e del Sud-est asiatico. L'età è uno dei principali fattori di rischio per l'annegamento e ciò è spesso dovuto a un allentamento della sorveglianza, infatti il 75% degli annegamenti si verifica in specchi d'acqua vicini alle abitazioni. Nel mondo, i tassi più alti di annegamento riguardano i bambini di età compresa fra 1 e 4 anni, seguiti dai bambini di 5-9 anni di età. Nella Regione OMS del Pacifico occidentale, i bambini fra i 5 e i 14 anni muoiono più frequentemente per annegamento che per qualsiasi altra causa. Lo scopo della revisione è quello di verificare l'efficacia di interventi di prevenzione. Sono stati individuati due studi osservazionali condotti in Bangladesh, dove gli annegamenti causano il 43% di tutti i decessi nei bambini di età compresa fra 1 e 4 anni. Pur con i limiti degli studi osservazionali, si evidenzia che asili per bambini in età prescolare, associati ad altri interventi come educazione dei genitori e della comunità, fornitura di box alle famiglie sarebbero in grado di ridurre il tasso di mortalità per annegamento in confronto al non attuare nessun intervento di prevenzione.

Efficacia e sicurezza del bed sharing per i neonati a termine

R R Das et al.

Bed sharing versus no bed sharing for healthy term neonates

The Cochrane Library, 2021

Gli autori della revisione partono dall'assunto che attualmente non vi è chiarezza tra gli studi circa l'efficacia e la sicurezza del far dormire un neonato a termine nel letto dei genitori. Lo scopo della revisione è quello di ricavare informazioni su alcuni specifi-

ci aspetti legati a questa pratica: ricaduta sull'allattamento al seno esclusivo e sua durata, incidenza di SIDS, frequenza di ipotermia, mortalità neonatale e nel primo anno di vita, sviluppo psicomotorio. Secondo i criteri di inclusione fissati sono stati cercati studi RCT o quasi-RCT, in cui la popolazione è costituita da neonati a termine, l'intervento l'aver iniziato a dormire nel letto dei genitori entro le 24 ore dalla nascita e per le successive 4 settimane, seguiti per un certo periodo, e il controllo costituito da neonati che dormono nel loro letto. La ricerca fatta ha individuato più di 2.000 studi, ma nessuno ha soddisfatto i criteri fissati, pertanto la revisione è stata sospesa in attesa di nuovi studi.

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

Leggere i numeri: “Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia”

*Commento a cura di Luciana Nicoli
Pediatra di comunità, Bologna*

Raccogliere dati sull'abuso all'infanzia è necessario per quantificarlo, monitorarlo, adottare politiche e strategie di contrasto; ma conoscere la sua epidemiologia è particolarmente complesso, maggiormente rispetto ad altre patologie. Si tratta infatti di un fenomeno sommerso, che racchiude numerose forme spesso definite in modo disomogeneo, con il dubbio su come considerare i casi: solo quelli accertati (e in che modo?) o anche quelli sospetti? Quale è il giusto livello di sospetto, quale è il giusto grado di certezza?

Questi ed altri motivi fanno sì che vi sia una grave carenza di dati sia a livello nazionale che internazionale. Dobbiamo quindi essere particolarmente grati al CISMAI, che rappresenta la rete italiana dei centri e servizi contro l'abuso all'infanzia, e a Terre des hommes, organizzazione internazionale per la protezione dei bambini, per aver nuovamente promosso e redatto, dopo la precedente relativa all'anno 2013, la “INDAGINE NAZIONALE SUL MALTRATTAMENTO DEI BAMBINI E DEGLI ADOLESCENTI IN ITALIA”, sotto l'egida dell'Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza. L'indagine attuale, conclusa nel 2020 e relativa all'anno 2018, ha coinvolto 196 comuni divisi per aree geografiche, rappresentanti in modo statisticamente significativo la realtà del nostro paese. Di questi 196 comuni solo 117 avevano partecipato all'indagine del 2013, ragion per cui sono possibili delle comparazioni ma non si può parlare di studio di monitoraggio. Veniamo ad esaminare i dati più significativi partendo dal numero di casi seguiti dai Servizi Sociali sulla popolazione di minore età, e quanti di questi sono seguiti per abuso.

Anticipiamo che nel 2018 c'è un trend in aumento per entrambi i gruppi rispetto al 2013:

Percentuali di minori di età in carico ai Servizi Sociali rispetto alla popolazione:

- NORD: 58 ‰
- CENTRO: 40 ‰
- SUD: 29 ‰
- MEDIA: 45 ‰

Percentuale di minori di età in carico ai Servizi Sociali per abuso rispetto alla totalità dei casi in carico:

- NORD: 186 ‰
- CENTRO: 226 ‰
- SUD: 192 ‰
- MEDIA: 193 ‰

Mentre il 193 ‰ dei minori di età seguiti dai Servizi Sociali sono vittime di abuso, la percentuale di questi sulla popolazione gene-

rale è del 9 ‰, con differenze rispetto all'area geografica: 11 ‰ al Nord, 9 ‰ al Centro e 5 ‰ al Sud.

Quaranta per mille, ventinove per mille ..., se dalle percentuali passiamo ad esplicitare il valore numerico il dato colpisce di più: circa 402.000 bambini e ragazzi sono in carico ai Servizi Sociali per vari motivi e tra questi circa 77.500 lo sono perché vittime di abuso; numeri impressionanti, patologie di solito croniche che impegnano a lungo risorse e anche altri Servizi, oltre al Servizio Sociale. Il Sud d'Italia, amato e bellissimo, sembrerebbe, dai dati, il luogo dove le cose vanno meglio: meno casi seguiti dai Servizi Sociali e meno vittime di abuso. Sappiamo bene che non si tratta di virtù, ma del riproporsi della cronica e gravissima disuguaglianza tra Regioni e tra Nord e Sud che ci autorizza a pensare, a fronte di peggiori condizioni socio-economiche della popolazione, ad una difficoltà dei Servizi a intercettare o a farsi carico dei bisogni dei cittadini, particolarmente dei soggetti fragili come i bambini. Altro dato estremamente importante relativamente al tema delle disuguaglianze, evidente da tempo per chi segue bambini vittime di abuso, è il seguente: la percentuale di minori di età stranieri in carico ai Servizi per abuso è tre volte maggiore rispetto a quella degli italiani; su 1.000, 23 sono stranieri e 7 italiani. Occorre riflettere sulla necessità di diversi modelli e nuove proposte di interventi preventivi e terapeutici rivolti alle famiglie provenienti da altri paesi. Stranieri e non stranieri, il numero dei bambini presi in carico dai Servizi Sociali aumenta con l'età scolare, quando vengono inseriti in un contesto educativo.

Cosa succede nei primi anni di vita, che comprendono i famosi 1.000 giorni?

Va tutto bene e solo dopo i 6-7 anni di età si verificano le situazioni di bisogno oppure non riusciamo a prevenirle o a intercettarle?

Le vittime di abuso sono prevalentemente di genere femminile (201 vs 186 ‰) e la forma principale di abuso è la patologia delle cure (50% dei casi), seguita da violenza assistita, maltrattamento psicologico, maltrattamento fisico e da ultimo abuso sessuale, a testimonianza della difficoltà di diagnosi di queste forme. In circa il 50% dei casi le vittime hanno subito più forme di abuso. È confermata la prevalenza dell'abuso in ambito familiare (91.4%) vs extrafamiliare (8.6%), anche se circa il 18% dei casi di abuso viene svelato da un membro della famiglia, o perché vi è un adulto protettivo o, probabilmente più spesso, è un dato legato ai casi di violenza assistita, laddove la madre denuncia l'abuso subito. Il report riporta anche chi sono i segnalatori dell'abuso con la seguente domanda a risposte multiple: “numero di minori presi in carico divisi per origine della segnalazione”: oltre ad un familiare

(18% come abbiamo già detto), compaiono la scuola (16.1%), le istituzioni sportive, ricreative e culturali presso le quali i bambini trascorrono il loro tempo, o lo trascorrevano nel 2018, anno pre COVID (17.8%) e soprattutto l'Autorità Giudiziaria (A.G.) nel 42.6% dei casi. Su questo dato un dubbio: l'A.G. era la segnalatrice dei casi alla stregua dell'insegnante o il familiare protettivo o altri, o piuttosto quel 50% dei casi sono stato presi in carico dal Servizio Sociale su provvedimento dell'A.G., dopo che la segnalazione/ denuncia di qualcuno aveva avviato l'iter giudiziario? Sempre in tema dei segnalatori, purtroppo con pochi dubbi in proposito, permane la più volte evidenziata "residuale attivazione da parte dei pediatri e del mondo ospedaliero" nell'identificare i casi sospetti: i pediatri/medici di famiglia sono stati segnalatori solo nell'1.4% e l'ospedale 4.2% dei casi. Con la sensazione di essere noiosi e ripetitivi non possiamo esimerci pertanto dal ribadire la perdurante necessità di formazione e sensibilizzazione per i medici su questo argomento così negletto, sottolineata dagli estensori del rapporto l'opportunità di promuovere formazioni volte al rafforzamento della capacità di intercettazione e riconoscimento del maltrattamento. Il documento contiene infine 5 raccomandazioni: istituzione di un sistema informativo nazionale permanente, istituzione di un organismo di coordinamento interistituzionale, adozione di linee guida sulla prevenzione e protezione, armonizzazione degli strumenti per la diagnosi precoce, attribuzione di risorse per azioni di contrasto, prevenzione e cura. Facciamo nostre queste raccomandazioni, insieme all'auspicio che la rilevazione condotta da Cismai e Terre des hommes prosegua; sarà prezioso poter disporre anche dei dati relativi a questi terribili anni 2020-2021 nei quali le condizioni di marginalità e di disagio stanno subendo evidenti, palpabili peggioramenti e il sommerso, in assenza della scuola e di altre attività sportive e ricreative, rischia di essere tale sempre di più.



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

Le Linee Guida dell'American Academy of Neurology sulla Sindrome di Gilles de la Tourette

Commento a cura di Leonardo Zoccante

Neuropsichiatra Infantile, Centro Regionale Disturbi dello Spettro Autistico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Nella gestione terapeutica delle persone con Sindrome di Gilles de la Tourette è di particolare rilevanza il trattamento dei tic con terapie croniche. La Sindrome di Tourette e il Disturbo Cronico da tic dell'infanzia condividono infatti un'origine comune sul piano neurobiologico, nonostante abbiano rispettivamente una minore e maggiore prevalenza nella popolazione infantile. Ciò che contraddistingue le persone con Tourette è però la frequente associazione di tic motori ricorrenti e tic vocali, come schiarimento della voce o coprolalia. Nel repertorio terapeutico attualmente a disposizione è previsto l'utilizzo combinato di farmaci e strategie non farmacologiche che vengono sempre più individualizzate in base alle caratteristiche della persona ed alle sue eventuali comorbidità. Nella scelta del farmaco, tanto più se in età pediatrica, devono sempre essere soppesati sia i benefici che i possibili rischi determinati da una terapia. Nei casi farmaco-resistenti può anche essere valutata l'opzione chirurgica con l'impianto di stimolatori cerebrali, per la quale generalmente si attende il raggiungimento dell'età adulta. Nella mia esperienza, l'orientamento decisionale dello Specialista è spesso subordinato ad una profilazione iniziale che possa riconoscere, anche mediante batterie neuropsicologiche, le caratteristiche specifiche con cui la Sindrome di Tourette si presenta in una data persona. La premessa ad un buon intervento terapeutico è la buona conoscenza delle Raccomandazioni fondate sull'Evidence Based Medicine, che suddividono le possibili strategie nella tipologia A (*I must do it*), nella tipologia B (*I should do it*) e nella tipologia C (*I may do it*). Tali categorie possono prevedere, a seconda dei casi specifici, somministrazioni farmacologiche in una fase limitata della storia naturale della Sindrome, o anche la programmazione di interventi psicoeducativi e didattici di supporto nel contesto scolastico e familiare. Oltre al disturbo motorio in quanto tale, è utile mettere a fuoco tutte le componenti neuro-comportamentali che caratterizzano il soggetto con Tourette in modo da meglio orientare il clinico nella scelta della molecola tra stimolanti (Metilfenidato - Atomoxetina), neurolettici o antidepressivi. Per favorire questo processo decisionale terapeutico è stato inoltre proposto l'utilizzo di specifiche scale informatizzate, mirate all'indagine del comportamento, della fenomenologia dei tic e del rischio di gesti anticonservativi. Si tratta di scale che si affiancano alla più tradizionale Scala Clinica di Yale (Yale Global Tic Severity Scale), strumento internazionalmente validato in grado di quantificare in particolar modo la componente motoria della Sindrome di Tourette. Tanto maggiore è, però, la co-presenza di disturbi d'ansia o di umore e del disturbo ossessivo compulsivo, tanto più è utile che la terapia farmacologica sia integrata da un intervento cognitivo-comportamentale sul lungo o medio termine, che possa svolgere una funzione tanto supportiva quanto pre-

ventiva nel mantenere il benessere neuro-comportamentale della persona. Nel caso di trattamento farmacologico cronico è fondamentale riconoscere prontamente l'insorgenza di effetti collaterali quali l'aumento progressivo del peso corporeo, l'azione sedativa ed ipnoinducibile del farmaco, nonché le alterazioni nel controllo pressorio, del metabolismo e della secrezione ormonale (può verificarsi, ad esempio, un'ipersecrezione di prolattina). Le Linee Guida suggeriscono, in particolare per farmaci come Aripiprazolo e Risperidone, l'utilizzo di dosi minime per controllare l'intensità dei sintomi, nonché un impiego non protratto in età evolutiva in relazione ai possibili effetti extrapiramidali e alle discinesie tardive che si sono già osservate in casi di sovra utilizzo dei neurolettici di prima generazione (ad esempio nella terapia cronica con Aloperidolo). Per alcuni farmaci con comprovato effetto sui tic, come il Topiramato, occorre un accurato monitoraggio delle possibili interferenze a livello cognitivo; per altri, come ad esempio la Cannabis terapeutica, è opportuno vigilare sulle condotte di abuso o di auto-medicazione facendo attenzio-

SPECIAL ARTICLE

Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders

Tamara Pringsheim, MD, MSc, Yolanda Holler-Managan, MD, Michael S. Okun, MD, Joseph Jankovic, MD, John Piacentini, PhD, Andrea E. Cavanna, MD, PhD, Davide Martino, MD, PhD, Kirsten Müller-Vahl, MD, Douglas W. Woods, PhD, Michael Robinson, Elizabeth Jarvie, MSW, LCSW, Veit Roessner, MD, and Marjam Oskoui, MD, MSc

Correspondence
American Academy of
Neurology
guidelines@aan.com

Neurology® 2019;92:907-915. doi:10.1212/WNL.0000000000007467

Abstract

Objective
To systematically evaluate the efficacy of treatments for tics and the risks associated with their use.

Methods
This project followed the methodologies outlined in the 2011 edition of the American Academy of Neurology's guideline development process manual. We included systematic reviews and randomized controlled trials on the treatment of tics that included at least 20 participants (10 participants if a crossover trial), except for neurostimulation trials, for which no minimum sample size was required. To obtain additional information on drug safety, we included cohort studies or case series that specifically evaluated adverse drug effects in individuals with tics.

Results
There was high confidence that the Comprehensive Behavioral Intervention for Tics was more likely than psychoeducation and supportive therapy to reduce tics. There was moderate confidence that haloperidol, risperidone, aripiprazole, tiapride, clonidine, onabotulinumtoxinA injections, 5-ling granule, Ningdong granule, and deep brain stimulation of the globus pallidus were probably more likely than placebo to reduce tics. There was low confidence that pimozide, ziprasidone, metoclopramide, guanfacine, topiramate, and tetrahydrocannabinol were possibly more likely than placebo to reduce tics. Evidence of harm associated with various treatments was also demonstrated, including weight gain, drug-induced movement disorders, elevated prolactin levels, sedation, and effects on heart rate, blood pressure, and ECGs.

Conclusions
There is evidence to support the efficacy of various medical, behavioral, and neurostimulation interventions for the treatment of tics. Both the efficacy and harms associated with interventions must be considered in making treatment recommendations.

RELATED ARTICLE

Practice guideline
recommendations
summary: Treatment of tics
in people with Tourette
syndrome and chronic tic
disorders
Page 896



From the Department of Clinical Neurosciences, Psychiatry, Pediatrics and Community Health Sciences (T.P., D.M.), Cumming School of Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada; Department of Pediatrics (Neurology) (Y.H.M.), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; Departments of Neurology and Neurosurgery (M.S.O.), Feil Center for Neurological Disorders, University of Florida, Gainesville; Department of Neurology (J.J.), Baylor College of Medicine, Houston, TX; Department of Psychiatry and Behavioral Sciences (P.J.), Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California Los Angeles; Department of Neuropsychiatry (E.C.), BSMMH, University of Birmingham and Aston University, UK; Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychogeriatrics (R.A.V.), Hannover Medical School, Germany; Department of Psychology (D.W.), Marquette University, Milwaukee, WI; Massachusetts Chapter (M.R.), Tourette Association of America, Bayville, NY; Wisconsin Center (E.J.), University Center for Excellence in Developmental Disabilities, University of Wisconsin, Madison; Technische Universität Dresden (V.R.), Germany; and Departments of Pediatric and Neurology/Neurosurgery (M.O.), McGill University, Montreal, Canada.

Go to [Neurology.org/NG](https://www.aan.org) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

Approved by the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee on July 29, 2017; by the AAN Practice Committee on October 15, 2018; and by the AAN Institute Board of Directors on February 12, 2019.

This guideline was endorsed by the Child Neurology Society on September 4, 2018, and the European Academy of Neurology on September 5, 2018.

Copyright © 2019 American Academy of Neurology

Copyright © 2019 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

907

ne a evitarne l'utilizzo nei casi dove non possa essere escluso uno stato di gravidanza. Le stesse Linee guida raccomandano inoltre di non trascurare la gestione dei sintomi riconducibili alla componente ADHD nella Sindrome di Tourette, quali l'iperattività e l'impulsività, che risultano spesso responsivi al Metilfenidato. Vi sono attualmente, nei diversi contesti nazionali e internazionali, numerosi trial clinici che mirano a confrontare i risultati nel controllo sintomatologico dei sintomi tourettici con schemi di ionoterapia o politerapia. Nelle persone in cui vengano riconosciuti tic motori che coinvolgono pochi gruppi muscolari e che siano al tempo stesso resistenti ai comuni farmaci, possono essere invece adottate strategie infiltrative con tossina botulinica finalizzate a ridurre l'intensità e la frequenza dei tic. Sono oggetto di sperimentazione, in particolar modo nel giovane adulto con cronicizzazione della Sindrome di Tourette e forme di tic refrattario, interventi di posizionamento di neuropacemaker con stimolazione elettrica di specifici target cerebrali. Non vi è un comune accordo su quale sia il target neuro-anatomico più indicato per la stimolazione, ma in base alle esperienze dei centri di Centri di chirurgia stereotassica, sono generalmente scelti il nucleo sub-talamico (STN), il globo pallido interno (GPI) e talora anche il Nucleo Accumbens del proencefalo. Data la delicatezza di tali interventi, tuttavia, occorre sottoporre i pazienti ad accurate valutazioni di screening pre-operatorio che possano rilevare eventuali rischi di gesti anticonservativi connessi a comorbidità di tipo psichiatrico (ad esempio disturbi d'ansia, disturbi dell'umore, disturbo ossessivo e altri). Ancora una volta emerge quindi l'importanza di poter contare su un'Equipe Multidisciplinare costituita da diverse figure specialistiche, interagenti tra loro, che giungano ad una valutazione integrata della persona tale da consentire il più appropriato decision making.

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

Effetti del piano nazionale di resistenza e resilienza sulla assistenza sanitaria territoriale

*Commento a cura di Giancarlo Biasini
Pediatria, Cesena*

Il Ministero dell'economia dichiara (18 gennaio 2021) che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) nasce per "cogliere l'occasione del Next Generation EU e rendere l'Italia un Paese più equo, verde e inclusivo, con un'economia più competitiva, dinamica e innovativa". Contiene un insieme di azioni e interventi per superare l'impatto economico e sociale della pandemia e costruire un'Italia nuova, intervenendo sui nodi strutturali e dotandoli degli strumenti necessari per affrontare le sfide ambientali, tecnologiche e sociali del nostro tempo e del futuro. Il PNRR è suddiviso in missioni: da 1 a 6. Quelle che interessano maggiormente la vita dei bambini sono tre:

- Istruzione e ricerca. Dagli asili nido alla università: denominazione Missione 4;
- Inclusione e coesione sociale: denominazione Missione 5;
- Innovazione del Servizio Sanitario nazionale: denominazione Missione 6.

Questa trattazione riguarda esclusivamente la parte della Missione 6 di cui utilizziamo il titolo.

M6C1 - Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale

La M6C1 prevede strumenti di intervento dedicati a: 1) risolvere le disparità territoriali nell'erogazione dei servizi; 2) aumentare la prevenzione e l'assistenza sul territorio; 3) risolvere l'inadeguata integrazione tra servizi; 4) affrontare i tempi di attesa elevati per l'erogazione delle prestazioni; 5) aumentare la capacità di conseguire sinergie nella definizione delle strategie di risposta ai rischi ambientali, climatici e sanitari. Gli strumenti sono: 1) la casa della comunità (CdC), 2) l'Ospedale di comunità (HdC) per le cure intermedie, 3) l'assistenza a domicilio nei suoi vari aspetti. Il finanziamento è passato fra la prima e la seconda versione del PNRR (non è una buona notizia!) da 4 a 2 mld per le CdC, da 2 a 1 mld per gli HdC ed è stato aumentato da 2 a 4 miliardi quello per domiciliarità e telemedicina.

- **Le Case della Comunità** sono l'ultima incarnazione delle Case della salute di cui si parla da almeno 15 anni e sulle quali c'è stato un lavoro di approfondimento non tanto da parte delle istituzioni, ma dall'iniziativa di professionisti, di studiosi della salute e da riviste mediche, specialmente in questo caso Ricerca e Pratica [1], in ripetute occasioni, fino dal 2016. La CdC deve diventare la sede del primo e unico punto di accesso alle prestazioni per la soluzione dei "problemi di ambito socio-sanitario risolvibili nel territorio". Deve avere al suo interno un "team multidisciplinare di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialisti, infermieri di comunità, altri professionisti della salute e potrà ospitare anche assistenti sociali (corsivo mio; valutare attentamente il termine "ospitare)". Deve garantire le valutazioni multidimensionali e i servizi consultoriali con particolare riferimento alla tutela del bambino, della donna e dei nuclei familiari secondo un approccio di medicina di genere. Però (*ahimè!*) secondo una scheda tecnica resa nota successivamente, all'interno della CdC, scompaiono i pediatri. Infatti questo sarà il persona-

le: 5 unità di personale amministrativo, 10 medici di medicina generale e 8 infermieri finanziati questi ultimi solo per il 25% dal PNRR e il resto dal Servizio Sanitario Nazionale. Ogni CdC sarà finanziata (livello strutturale e tecnologico senza il carico del personale) con 1.6 mln di euro. Le CdC da realizzare entro il 2026 sono 1.288. Come si vede il numero è molto preciso ma non si conoscono le modalità di calcolo. La suddivisione per i 59.258.000 di abitanti d'Italia dà una CdC ogni 46.000 abitanti. La loro funzione oltre alle utilità elencate sopra: coordinare i servizi domiciliari con gli altri servizi sanitari, assicurando l'interfaccia con gli ospedali e la rete di emergenza-urgenza. Potranno essere utilizzate sia strutture già esistenti che nuove. Valutando i siti regionali risulta che attualmente sono attive 490 Case della salute di cui peraltro è assai difficile definire la struttura, la funzione e la qualità dei servizi [2]. Una recente indagine della CGIL su un campione di 121 case trae conclusioni piuttosto pessimistiche [3].

- **Gli Ospedali della comunità.** La definizione del PNRR è quella di una "struttura sanitaria della rete territoriale a ricovero breve per pazienti che necessitano interventi sanitari a media/bassa intensità clinica e a gestione prevalentemente infermieristica". Dovrebbero essere sedi elettive di trattamento di problemi già diagnosticati e in prolungato trattamento ambulatoriale come malattie croniche o in lungodegenza. Il loro numero è di 381. Non è indicato il numero dei posti letto; agenzie di stampa lo danno all'incirca pari a 10.000. Una valutazione attuale di posti letto in ospedali di questa tipologia nelle regioni, valutando la sopravvivenza degli ex ospedali di 3° categoria, indica un valore di circa 3.000 con fortissime differenze regionali. Si deve ricordare che, solo negli ultimi 10 anni, il numero di ospedali è diminuito da circa 1.200 a circa 1.000 con perdita di discreta parte degli ospedali della ex 3° categoria e infermerie. Nello stesso periodo i posti letto sono diminuiti, da circa 225 mila a circa 191 mila [4]. Questa riduzione non è una caratteristica solo degli ultimi dieci anni. Inizia con il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 che la includeva tra gli obiettivi strategici del Servizio Sanitario Nazionale. Si ricorderà che ci fu polemica perché la riduzione avvenne in corrispondenza dell'aumento delle retribuzioni ai dirigenti. Durante la pandemia ci si è accorti delle conseguenze di questi drastici tagli.

- **L'assistenza domiciliare.** Su questo tema l'investimento mira ad aumentare il volume delle prestazioni rese in assistenza domiciliare nei suoi vari aspetti comprese le RSA e gli Hospice fino a prendere in carico, entro la metà del 2026, il 10 per cento della popolazione di età superiore ai 65 anni. Attualmente questa popolazione ammonta a 17.000.000. Uno dei sotto-obiettivi è quello di definire a livello nazionale indicazioni per l'erogazione di prestazioni in telemedicina.

- Il centro del sistema. Centrale operativa territoriale

Al centro del governo territoriale ci sarà la centrale operativa territoriale [COT] attiva 24 ore (Figura), ma di cui non si conoscono né i criteri di operatività né le dotazioni. Il PNRR ne prevede

Figura. La strutturazione del nuovo distretto



l'attuazione di 602 "una in ogni distretto". Da questo si ricava indirettamente che i distretti dovrebbero essere 602, grosso modo un distretto in media ogni 90.000 abitanti. Per la costruzione di questa interfaccia dirigente il PNRR prevede 0.48 miliardi entro il 2026. A governare tutti gli investimenti da utilizzare entro il 2026 l'autorità centrale responsabile è il Ministero della salute con il coinvolgimento delle amministrazioni regionali e di tutti gli altri enti interessati (che non sono indicati). Ogni regione comunque sarà chiamata a firmare un contratto con il quale si assumerà degli obblighi attuativi e in caso di inosservanza il Ministero della salute potrà nominare un commissario che attuerà gli obblighi di piano non osservati. Tutto deve essere definito per il marzo 2022, tempo per la firma dei contratti. Il primo motore della trasformazione è dunque la COT. Il primo tempo attuativo dovrebbe essere l'autunno 2021 e la situazione dovrebbe essere definitiva entro il marzo 2022. Senza di questo inizio non possono nascere né CdC né HdC né l'assistenza domiciliare che dipende da loro. Fra il 2021 e 2026 deve perciò esserci una attività riformatrice con particolare velocità e precisione. Queste ultime dipendono, al centro, da un governo stabile ed efficiente. Immediatamente sotto il livello di governo, secondo il piano assunzioni approvato il 5 giugno 2021, alle regioni dovrebbero andare un migliaio di tecnici, assunti a termine, per fare partire i singoli progetti di tutte le 6 missioni da attuare nel quinquennio 2021-2026. In verità in periferia apparentemente sembra che nulla si muova.

Qualche osservazione da pediatra

È positivo che il PNRR si occupi di trasformare l'assistenza territoriale non solo con affermazioni di necessità, ma con un preciso finanziamento. Le indicazioni sono però molto generiche e, per noi pediatri, poco soddisfacenti. Rimanendo nel campo della "salute fisica", che è chiaramente l'obiettivo "grezzo" della missione 6, manca qualsiasi accenno a quei percorsi di promozione della salute trasversali e verticali, come quelli preconcezionali e della gravidanza, o dei primi 1.000 giorni o dell'età scolare specie relativamente alle disuguaglianze nell'infanzia che pure sono richiamate nelle prime righe della missione come "lotta alla disparità". Nel settore dell'assistenza domiciliare la sola indicazione presente riguarda quella riservata ai 65enni. Nessun accenno alla prossimità e domiciliarità delle cure nella salute dei bambini, all'importanza della neuropsichiatria infantile (mai nominata) e delle competenze psicologiche a lei collegate specie dopo gli effetti della pandemia sul benessere mentale dei ragazzi. Nessun accenno alla territorialità degli interventi per i bambini; nulla sulla salute nelle le scuole. Gli accenni all'assunzione del personale sono preoccupanti; deve essere a carico del Servizio Sanitario Nazionale il cui finanziamento per i prossimi anni non rallegra. Calcolato in percento sul PIL si parla per il 2022 del 6.7%, per il 2023 del 6.6%. Ma si ricordi che per il 2018-19 è stato del 6.8%. A proposito del "capitale investito" dal PNRR più volte richiamato nel testo, si dovrebbe avere presente che il maggiore "investimento" andrebbe fatto sullo sviluppo del capitale umano di chi nelle CdC e negli HdC lavorerà e, nondimeno, sulla

consapevolezza e sulla fiducia dei cittadini di quel territorio nei nuovi strumenti. Senza questi "capitali" la sola digitalizzazione dei processi potrebbe contare poco. È poi lecito chiedersi se gli Ospedali di comunità saranno pubblici o, come si teme, sarà dato spazio all'iniziativa privata come già successo nel modello lombardo [5] con le conseguenze ormai note. Le convenzioni dei medici e pediatri di base necessitano di un forte ripensamento già prima dell'inserimento dei loro titolari nelle Cd. Non se ne sente parlare a livello istituzionale. Intanto però molto ci sarebbe da fare per i bambini da parte del mondo pediatrico vivente: società scientifiche, associazioni, sindacati, riviste, studiosi del problema. Finora il pensiero di chi ha redatto il PNRR territoriale è stato scarsamente rivolto ai bambini. Qualcosa si muove nella politica come testimonia quotidianamente Paolo Siani, ma sarebbe necessario ed urgente un piano nazionale per infanzia e adolescenza che utilizzi l'occasione della Missione 6 e, per ciò che riguarda i bambini, anche delle Missioni 4 e 5. Del resto, a proposito di comunità (Cd, HdC), non fu già negli anni '90 che si parlò intensamente, in corsi di formazione e pubblicazioni, di "Pediatrica di comunità"?

1. G. Biasini. Il PNRR e i bambini. Case della salute/Comunità dai primordi ad oggi. Ricerca e pratica. 2021;37:123-25
2. S. Landra, M. Ravazzini, F. Prandi (a cura di). La salute cerca casa. Derive/Approdi Ed. 2019,pg 309. Euro20
3. Sanità: Report Fp Cgil, Case della Salute modello incompiuto
4. La riduzione di ospedali e posti letto negli ultimi 10 anni
5. G. Biasini. Il modello Lombardo. Quaderni acp.1996: 4;(1):8-9.

Testo del 2 giugno 2021. È possibile che dopo questa data vi siano state e vi saranno correzioni/integrazioni al PNRR di cui prendere atto.



Ambiente e Salute *News*

n.8 marzo-aprile 2021

A cura di Giacomo Toffol
 Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

La rubrica sull'ambiente curata del gruppo dei Pediatri per un Mondo possibile dell'Associazione Culturale Pediatri si apre in questo numero con la presentazione di un sito utile sia per i professionisti che per i genitori: [Children Nature Network](#) ricco di aggiornamenti scientifici sui benefici del contatto dei bambini con la natura. Una ulteriore novità introdotta da questo numero è l'evidenziazione degli articoli ritenuti di interesse superiore. Come nei numeri precedenti vengono poi riassunti sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate. Tutti gli articoli e gli editoriali ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Tra i tanti segnaliamo un importante approfondimento sugli interferenti endocrini. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Gennaio-Febbraio 2021

Environment and health news

The column on the environment edited by the group of Pediatricians for a Possible World (PUMP) of the Pediatric Cultural Association (ACP) opens this issue with the presentation of a useful site for professionals and parents: [Children Nature Network](#). The new site is full of scientific updates on the benefits of children's contact with nature. A further novelty introduced in this issue is the highlighting of articles deemed of superior interest. As in the previous issues the main articles published in the monitored journals are then summarized. All articles and editorials deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a concise comment. Among all we point out an important study on endocrine disruptors. This number is based on the systematic review of March-April 2021 publications.



Ambiente e Salute News

Indice

:: Articolo Speciale

1. Children Nature Network

:: Cambiamento climatico

1. Rischio di mortalità da calore e concentrazione della popolazione delle aree metropolitane in Giappone

:: Inquinamento atmosferico

1. Effetti a breve termine del biossido di azoto
2. I rischi per la salute dell'inquinamento atmosferico variano all'interno delle città
3. ► Esposizione al black carbon nei bambini a Milano
4. Inquinamento atmosferico in Europa negli ultimi decenni
5. Esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici e crescita della prima infanzia: uno studio prospettico di coorte
6. L'inquinamento atmosferico legato al traffico è associato a disregolazione del glucosio, pressione sanguigna e stress ossidativo nei bambini
7. Influenza dell'inquinamento atmosferico sulla pressione arteriosa nei bambini
8. Esposizione prolungata a ferro e rame presenti nel PM_{2,5} e stress ossidativo
9. Inquinamento atmosferico dovuto al traffico e sviluppo di respiro sibilante e asma nell'infanzia. Una revisione sistematica degli studi di coorte

:: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Neurotossicità degli ortoftalati: necessità di riforme politiche immediate per proteggere lo sviluppo cerebrale dei bambini
2. Regolamentazione degli ftalati a protezione del cervello dei bambini
3. Potenziale danno neurologico indotto dal manganese in lattanti nutriti con latte di formula: una valutazione del rischio di esposizione (vedi approfondimento)
4. Stima dell'assunzione alimentare e della fonte di contaminanti organoalogenati tra i neonati giapponesi
5. Esposizione a sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) e dislipidemia, ipertensione e obesità in adolescenza. Lo studio Fit Futures
6. ► Esposizione in utero a pesticidi piretroidi, disturbo dello spettro autistico e altri esiti dello sviluppo neurologico a 3 anni
7. Emissioni di piombo e vulnerabilità della popolazione nell'area metropolitana di Detroit, 2006-2013
8. ► Effetti degli interferenti endocrini sullo sviluppo della mielina e sulle malattie (vedi approfondimento)
9. Esposizione a Idrocarburi policiclici aromatici (IPA): potenziale genotossicità e rischio di cancro
10. Esposizione cumulativa ai pesticidi in bambini e genitori che vivono in aree vicino ai vigneti mediante analisi del capello

:: Digital devices

1. Genitori e dispositivi mobili, dalla teoria alla pratica: confronto tra percezione e atteggiamenti rispetto all'uso da parte dei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni

:: Psicologia ambientale

1. ► Mantenere la decrescita o rinascere? Teoria del focus normativo

e supporto per un ridimensionamento sostenibile della produzione e del consumo

2. Cosa spinge l'attivismo pro-ambientale dei giovani? Uno studio sondaggio sul movimento Fridays for future
3. Esplorare il ruolo dello stile cognitivo analitico, dell'alfabetizzazione ai cambiamenti climatici, dell'illusione della conoscenza e dell'orientamento politico nello scetticismo sul cambiamento climatico
4. Stai prestando attenzione? Come le tendenze pro-ambientali si relazionano ai processi attentivi
5. Ripuliamo le nostre azioni: interventi psicologici per spegnere i motori e aumentare la qualità dell'aria
6. Parole non azioni: Narcisismo nazionale, identificazione nazionale e sostegno al greenwashing versus autentiche campagne pro ambiente

:: Miscellanea

1. ► Per la salute del pianeta e la resilienza umana nei paesi LMIC esiste un potenziale inutilizzato: le donne (vedi approfondimento)

:: Approfondimenti

- Potenziale danno neurologico indotto dal manganese in lattanti nutriti con latte di formula: una valutazione del rischio di esposizione
- Effetti degli interferenti endocrini sullo sviluppo della mielina e sulle malattie
- Per la salute del pianeta e la resilienza umana nei paesi LMIC esiste un potenziale inutilizzato: le donne

► Articoli in evidenza

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

mail: pump@acp.it

Riviste monitorate

- .. American Journal of Public Health
- .. American Journal of Respiratory and Critical Care medicine
- .. American Journal of Epidemiology
- .. Archives of Diseases in Childhood
- .. Brain & Development
- .. British Medical Journal
- .. Child: Care, Health and Development
- .. Environmental and Health
- .. Environmental Health Perspectives
- .. Environmental International
- .. Environmental Pollution
- .. Environmental Research
- .. Environmental Sciences Europe
- .. European Journal of Epidemiology
- .. International Journal of Environmental Research and Public Health
- .. International Journal of Epidemiology
- .. JAMA (Journal of American Medical Association)
- .. JAMA Pediatrics
- .. Journal of Environmental Psychology
- .. Journal of Epidemiology and Community Health
- .. Journal of Pediatrics
- .. The Lancet
- .. NeuroToxicology
- .. Neurotoxicology and Teratology
- .. New England Journal of Medicine
- .. Pediatrics

Revisione delle riviste e testi a cura di:

Angela Biolchini, Luisa Bonsembiante, Vincenza Brioscioli, Laura Brusadin, Sabrina Bulgarelli, Elena Caneva, Ilaria Mariotti, Federico Marolla, Aurelio Nova, Angela Pasinato, Giuseppe Primavera, Laura Reali, Annamaria Sapuppo, Laura Todesco, Giacomo Toffol, Elena Uga, Anna Valori, Luisella Zanino.

diverse: architetti, avvocati, medici, educatori, direttori di parchi, insegnanti, membri di associazioni non profit, e credono che vivere un legame con la natura sia essenziale per i bambini presenti e futuri. Il loro credo infatti è che il benessere dei bambini sia intrinsecamente legato alla natura incontaminata. Chiedono che vi siano nuove politiche ambientali finalizzate a dare accesso agli spazi verdi e alla natura incontaminata per tutti i bambini e contribuiscono a promuovere e supportare azioni finalizzate all'accesso sicuro ed equo ai benefici della natura. Il sito è ricco di iniziative volte a promuovere e stimolare dibattito ed azioni finalizzate alle attività dei bambini nella natura, e attraverso i Family Nature Club organizza regolari attività naturalistiche aperte alle famiglie. Fornisce dati e ricerche su come le famiglie che trascorrono il loro tempo nella natura sviluppino legami forti. La consapevolezza che il tempo trascorso nella natura è fondamentale per la crescita dei bambini ed è essenziale per il loro benessere è alla base del lavoro svolto da questo network, che ora fornisce strumenti e strategie per implementare e diffondere questa consapevolezza. C'è una sezione interamente dedicata alla bibliografia e all'infografia con brochure che possono essere scaricate ed utilizzate per promuovere attività all'aperto. È possibile iscriversi alla loro newsletter e ricevere aggiornamenti scientifici sugli studi pubblicati a proposito del rapporto bambino e natura. Vi segnaliamo il link della revisione mensile di aprile in onore della giornata della terra (22 aprile) dove è possibile recuperare articoli su come la consapevolezza del nostro legame con la natura sia alla base della resilienza e della capacità di adattamento della nostra specie e delle formule di mitigazione ai cambiamenti climatici che saranno così importanti per tutti noi e per le generazioni che ci succederanno [1]. Perché come ampiamente ricordato dalla Dichiarazione sui diritti umani e il cambiamento climatico [2], quest'ultimo è più di un problema tecnico o scientifico, è una crisi delle gerarchie umane e dei diritti umani intrinsecamente minacciati dal cambiamento climatico. Ah se solo il famoso caos creativo italiano fosse utilizzato per costruire e fare rete... in questo abbiamo molto da imparare dagli americani.

1. <https://mailchi.mp/acc9f51f95ca/january-2021-three-themed-research-digest-130452>

2. <https://www.elgaronline.com/view/journals/jhre/8-2/jhre.2017.02.03.xml>

Articolo Speciale**1. Children Nature Network**

<https://www.childrenandnature.org/>

Si tratta di un sito fondato da Richard Louv, giornalista e scrittore di numerosi libri tra cui segnaliamo "L'ultimo bambino nei boschi" e "Vitamina N" (dove N sta per Natura). I suoi libri hanno contribuito allo sviluppo di un movimento internazionale di connessione dei bambini e delle loro famiglie e comunità alla natura. Tra i diversi membri di Children Nature Network troviamo Stephen Pont, fondatore della sezione sull'obesità dell'AAP che lavora insieme al suo team con pazienti e comunità, attraverso programmi individuali e di gruppo, al miglioramento della salute, promuovendo e diffondendo messaggi su un sano stile di vita in TV, radio, internet e a mezzo stampa. Le persone che compongono il team del network hanno formazioni culturali

Cambiamento climatico**1. Rischio di mortalità da calore e concentrazione della popolazione delle aree metropolitane in Giappone**

Questo lavoro giapponese ha analizzato gli effetti della concentrazione della popolazione nelle aree metropolitane sul rischio di mortalità da calore utilizzando dati raccolti in tutte le 47 prefetture del Giappone tra il 1980 e il 2015, dividendole in 3 sottozone in base alla dimensione della popolazione: più bassa (<1.500.000), intermedia (1.500.000 a 3.000.000) e più alta (> 3.000.000; cioè aree metropolitane). Dagli anni 2000, la concentrazione della popolazione si è intensificata nelle aree metropolitane, con il più alto rischio di mortalità da calore nelle prefetture con la più alta popolazione. Una maggiore densità di popolazione ed una percentuale maggiore di appartamenti, così come un'area forestale più bassa, erano associati ad un rischio più elevato di mortalità da calore; queste associazioni sono generalmente diventate più

forti dagli anni 2000. Tali risultati potrebbero “guidare” i provvedimenti per ridurre la vulnerabilità alle alte temperature.

° LEE, Whanhee, et al. Heat-mortality risk and the population concentration of metropolitan areas in Japan: a nationwide time-series study. *International journal of epidemiology*, 2021, 50.2: 602-612

Inquinamento atmosferico

1. Effetti a breve termine del biossido di azoto

L'obiettivo di questo studio era valutare l'associazione tra esposizione a breve termine al biossido d'azoto (NO₂) e mortalità totale, cardiovascolare e respiratoria in diversi paesi/regioni di varie parti del mondo (Europa, Est Asiatico e USA) utilizzando un unico protocollo analitico. Gli studi precedenti sono infatti stati condotti in aree geografiche limitate, con disegni di studio differenti che hanno portato a risultati eterogenei. Nello studio in esame sono stati utilizzati i dati disponibili sulle cause di mortalità giornaliera e le concentrazioni giornaliere di NO₂ e altri inquinanti, ove disponibili, e i dati su temperatura e umidità. Lo studio è stato effettuato in 398 città di paesi/regioni con diversi livelli di reddito e sviluppo, e sono state analizzate le morti giornaliere totali (62.8 milioni) e per cause cardiovascolari (19.7 milioni) e respiratorie (5.5 milioni) dal 1973 al 2018. In media, ogni incremento di 10 µg/m³ delle concentrazioni giornaliere di NO₂ rispetto al giorno precedente era associato a un incremento dello 0.46% (95% IC 0.36%-0.57%), 0.37% (0.22%-0.51%) e 0.47% (0.21%-0.72%) nella mortalità totale, cardiovascolare e respiratoria, rispettivamente. L'associazione rimaneva statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per altri inquinanti (PM₁₀ e PM_{2.5}, O₃, SO₂ e CO). Le curve concentrazione/risposta per le tre cause di morte erano quasi lineari, senza una soglia identificabile. La percentuale di morti a breve termine attribuibili a concentrazioni di NO₂ superiori allo zero (poiché non c'era alcun evidente livello soglia) era dell'1.23% (95% IC 0.96%-1.51%) nelle 398 città. L'approccio analitico uniforme dello studio permette la comparazione dei dati tra regioni di diverse parti del pianeta, fornisce evidenza dell'associazione tra esposizione a breve termine a NO₂ e aumento del rischio di mortalità totale, cardiovascolare e respiratoria e suggerisce che il rispetto dei limiti regolatori della NO₂ potrebbe portare a sostanziali benefici per la salute, pur considerando che i rischi per la salute esistono anche per livelli di NO₂ inferiori a quelli indicati dalle linee guida OMS.

° MENG, Xia, et al. Short term associations of ambient nitrogen dioxide with daily total, cardiovascular, and respiratory mortality: multilocation analysis in 398 cities. *bmj*, 2021, 372

2. I rischi per la salute dell'inquinamento atmosferico variano all'interno delle città

La diffusione ubiquitaria a livello mondiale delle malattie attribuibili all'inquinamento atmosferico ha spesso mascherato le piccole differenze che si possono riscontrare all'interno delle diverse aree geografiche. Variazioni della concentrazione degli inquinanti all'interno anche della stessa città, infatti, potrebbero avere impatti diversi sulla salute dei cittadini. Questo studio, grazie a tecniche ad alta risoluzione, ha analizzato la presenza di

inquinanti ambientali (diossido di azoto, NO₂, carbone e particolato fine, PM_{2.5}) nella Bay Area, in California, ricercando le differenze presenti in diverse zone limitrofe. La mortalità e morbilità attribuibili a questi inquinanti è stata ricavata considerando i dati epidemiologici. È emerso che le patologie correlate all'inquinamento atmosferico variano anche in aree limitrofe seguendo la variazione della concentrazione degli inquinanti ambientali. I dati emersi da questo studio sono importanti nell'ottica della valutazione delle diverse misure di contenimento dell'inquinamento che possono essere messe in atto nelle realtà cittadine.

° SOUTHERLAND, Veronica A., et al. Assessing the Distribution of Air Pollution Health Risks within Cities: A Neighborhood-Scale Analysis Leveraging High-Resolution Data Sets in the Bay Area, California. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.3: 037006

3. ► Esposizione al black carbon nei bambini a Milano

I ricercatori hanno misurato in un gruppo di bambini (73 nel periodo estivo e 85 nel periodo invernale) di Milano di età 8-9 anni l'esposizione al Black Carbon. I bambini sono stati addestrati ad indossare un GPS e un misuratore di BC e a compilare un diario delle varie attività giornaliere. Sono stati inoltre misurati i livelli di BC nella scuola e coinvolti attivamente insegnanti e genitori. L'esposizione media a BC è risultata tre volte maggiore in inverno (3.9 + 3.3 mcg/m³) che in estate (1.3 + 1.5 mcg/m³), probabilmente per gli effetti concomitanti del traffico veicolare, del riscaldamento domestico e dei periodi di inversione termica. La quantità di BC inalata giornalmente è stata in media 27.8 microgr/day (range 5.6 – 79.7) con differenze stagionali significative: inverno 39.2 mcg/day (range 5.6 – 83.9), estate 14.0 mcg/day (range 6.5 – 23.7). La permanenza nei locali scolastici e nelle abitazioni determinava la maggior parte del BC inalato (85% del totale in inverno e 77% del totale in estate). Il picco giornaliero di BC veniva però inalato durante il percorso casa-scuola-casa e durante la permanenza all'aperto. Il tempo trascorso in auto, l'aver i genitori fumatori e la durata del tragitto casa-scuola-casa sono risultati fattori fortemente associati alla inalazione di BC. In conclusione, questo interessante studio, effettuato in una città con un alto livello di inquinamento atmosferico soprattutto nel periodo invernale, ha rilevato che le scuole e le case vicino a strade fortemente trafficate concentrano BC che viene inalato dai bambini, che passano la maggior parte del tempo in questi luoghi. È però all'interno delle auto e all'aperto durante il percorso casa-scuola-casa che i bambini inalano maggiori quantità di BC nell'unità di tempo. È doveroso limitare il traffico veicolare intorno alle scuole e predisporre percorsi casa-scuola-casa protetti dall'inquinamento atmosferico; ugualmente si deve disincentivare l'uso dell'automobile per trasportare i bambini e chiedere ai genitori di smettere di fumare.

° BONIARDI, Luca, et al. Personal exposure to equivalent black carbon in children in Milan, Italy: Time-activity patterns and predictors by season. *Environmental Pollution*, 2021, 274: 116530

4. Inquinamento atmosferico in Europa negli ultimi decenni

Questo studio ha analizzato la qualità dell'aria nei paesi europei e in Inghilterra dal 2000 al 2017. Nonostante la riduzione delle principali emissioni (come per esempio degli ossidi di zolfo, degli ossidi di azoto, dei composti organici volatili non metanici,

del particolato con diametro inferiore a 2.5 μm e 10 μm), conseguente alle nuove direttive (EU Ambient Air Quality Directives e the World Health Organization (WHO) Air Quality Guidelines) la popolazione di questi territori è ancora esposta a livelli di particolato fine ($\text{PM}_{2.5}$) e ozono troposferico (O_3) superiori ai limiti suggeriti dalla WHO per la salvaguardia della salute umana. Tra il 2000 e il 2017 si è assistito ad una riduzione del numero di morti correlate al $\text{PM}_{2.5}$ in relazione alla riduzione dei livelli di tale inquinante nell'aria urbana ma sono aumentate le morti correlate a O_3 a causa dei suoi aumentati livelli presenti nell'aria. Per raggiungere gli obiettivi suggeriti dalle direttive europee è necessario uno sforzo importante e urgente da parte dei governi in modo da contrastare gli effetti dell'inquinamento sulla salute incentivando, per esempio, la presenza di aree verdi nelle aree urbane.

° SICARD, Pierre, et al. *Urban population exposure to air pollution in Europe over the last decades*. *Environmental Sciences Europe*, 2021, 33.1: 1-12

5. Esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici e crescita della prima infanzia: uno studio prospettico di coorte

È ben documentato come l'esposizione ad inquinanti atmosferici in epoca prenatale sia associata a un ridotto peso e ad esiti negativi alla nascita, ma le evidenze riguardo la correlazione fra le curve di crescita nella prima infanzia e l'esposizione in utero a inquinanti atmosferici sono scarse. Gli autori di questo studio si sono posti l'obiettivo di analizzare questa correlazione su una coorte di 65.540 bambini arruolati a Wuhan in Cina. Sono stati utilizzati modelli di curve di crescita divise in gruppi (crescita lenta, crescita normale, crescita rapida) e la correlazione fra la tipologia di crescita e l'esposizione prenatale ad inquinanti atmosferici è stata valutata con aggiustamenti per età materna, livello di istruzione, BMI prima della gravidanza, zona di residenza, diabete gestazionale, tipo di parto, sesso e durata dell'allattamento. I risultati hanno evidenziato come una maggiore esposizione a PM_{10} e CO in gravidanza sia associata al rischio di un rallentamento o dell'accelerazione della curva di crescita. In caso di aumentata esposizione a O_3 il rischio di un'accelerazione della curva di crescita diminuisce. Gli autori concludono come l'esposizione prenatale a inquinanti atmosferici abbia un impatto pesante sulla crescita nella prima infanzia e si associ a esiti migliori nel sesso femminile, quando le madri vivono in aree rurali e quando le mamme hanno un peso pre-gravidico nella norma. Alti livelli di esposizione ad inquinanti in gravidanza sono quindi risultati associati a maggior rischio di alterazioni della curva di crescita dalla nascita ai sei anni. Sono necessari ulteriori studi che correlino gli apporti nutrizionali e i livelli di esposizione a inquinanti atmosferici per capirne meglio l'influenza sul ritmo di crescita dei bambini.

° TAN, Yafei, et al. *Prenatal exposure to air pollutants and early childhood growth trajectories: A population-based prospective birth cohort study*. *Environmental Research*, 2021, 194: 110627

6. L'inquinamento atmosferico legato al traffico è associato a disregolazione del glucosio, pressione sanguigna e stress ossidativo nei bambini

L'obiettivo di questo studio è stato verificare se l'esposizione ad

inquinamento atmosferico è associata alla presenza di indicatori di sindrome metabolica nei bambini, così come è stato dimostrato per gli adulti e in studi di laboratorio. Lo studio è frutto dell'elaborazione di dati provenienti dal progetto CHAPS (Children's Health and Air Pollution Study) che nel periodo 2015-2017 ha effettuato un monitoraggio della salute dei bambini di una zona della California particolarmente inquinata. Nello studio sono stati considerati 299 bambini di età 5-6 anni a cui sono stati misurati i parametri antropometrici, la PA, dosato nelle urine 8-isoprostane (indicatore di stress ossidativo) e nel siero: HB glicata (HbA1c indicatore di alterato metabolismo glucidico), adiponectina e leptina (indicatori di alterato metabolismo dei grassi). Gli autori hanno rilevato una associazione significativa tra l'esposizione agli inquinanti da traffico veicolare, in modo particolare gli Idrocarburi Policiclici Aromatici, e l'aumento dell'HbA1c e 8-isoprostane nei bambini. Lo studio sembra confermare che anche nei bambini l'inquinamento atmosferico è una possibile concausa di stress ossidativo misurabile, con la conseguente comparsa di una infiammazione sistemica che è la causa a sua volta dell'anomalo metabolismo di grassi e glucidi e, in ultima analisi, dell'insorgenza di diabete e obesità.

° MANN, Jennifer K., et al. *Traffic-related air pollution is associated with glucose dysregulation, blood pressure, and oxidative stress in children*. *Environmental Research*, 2021, 195: 110870

7. Influenza dell'inquinamento atmosferico sulla pressione arteriosa nei bambini

Pochi studi dimostrano che l'esposizione nel periodo pre e post natale all'inquinamento atmosferico possa contribuire all'aumento della pressione arteriosa nei bambini. Questo studio si pone questo obiettivo, valutando anche se questa associazione possa essere influenzata da altri fattori come il sesso del bambino, l'etnia materna e i fattori nutrizionali assunti in gravidanza. Gli autori di questo articolo hanno ricercato questi dati utilizzando lo studio CANDLE (Condition Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood), uno studio longitudinale ancora in corso con l'obiettivo di identificare i fattori di rischio del neurosviluppo del bambino. Da questa grande coorte arruolata dal 2006 al 2011 nella parte meridionale degli USA, sono state selezionate 822 coppie madre-bambino capaci di soddisfare tutti i criteri di inclusione. In base alla residenza delle madri è stata valutata l'esposizione prenatale e postnatale a NO_2 attraverso i registri annuali regionali e l'esposizione a $\text{PM}_{2.5}$ calcolata tramite i modelli spaziotemporali esistenti. Quest'ultima è stata calcolata nel primo, secondo, terzo trimestre (prenatale) e dalla nascita fino ai 4 anni (postnatale). È stata misurata la pressione arteriosa dei bambini, secondo le linee guida dell'AAP del 2017, a 4 e 6 anni d'età. I risultati dello studio dimostrano che una esposizione ad elevati livelli di $\text{PM}_{2.5}$ nel periodo prenatale e in particolare nel secondo trimestre si associa ad un aumento significativo della pressione arteriosa. Questa associazione può essere contrastata dall'assunzione di acido folico da parte della madre durante la gravidanza. Questo è uno dei primi studi che conferma come l'esposizione all'inquinamento dell'aria nel periodo prenatale e dei primi anni di vita, determini un aumento della pressione arteriosa nel bambino, noto fattore di rischio per i disturbi cardiovascolari dell'età adulta.

° NI, Yu, et al. Associations of Pre-and Postnatal Air Pollution Exposures with Child Blood Pressure and Modification by Maternal Nutrition: A Prospective Study in the CANDLE Cohort. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.4: 047004

8. Esposizione prolungata a ferro e rame presenti nel PM_{2,5} e stress ossidativo

Questo studio di coorte canadese studia l'associazione tra esposizione prolungata a singoli componenti presenti nel PM_{2,5} ed esiti cardiovascolari quali infarto, scompenso cardiaco e mortalità per patologia cardiovascolare. I componenti studiati sono i due metalli ferro e rame, derivanti da emissioni non veicolari, ed è stato determinato il loro impatto sullo stress ossidativo in base alla concentrazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) a livello polmonare. Dai risultati emerge una associazione consistente tra esposizione a questi metalli del particolato, il loro impatto sulla produzione di ROS ed aumento di mortalità per patologia cardiovascolare.

° ZHANG, Zilong, et al. Long-term exposure to iron and copper in fine particulate air pollution and their combined impact on reactive oxygen species concentration in lung fluid: a population-based cohort study of cardiovascular disease incidence and mortality in Toronto, Canada. *International Journal of Epidemiology*, 2021, 50.2: 589-601

9. Inquinamento atmosferico dovuto al traffico e sviluppo di respiro sibilante e asma nell'infanzia. Una revisione sistematica degli studi di coorte

L'esposizione a inquinamento atmosferico da traffico durante la gravidanza e nei primi anni di vita si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di asma tra i bambini e gli adolescenti. Sono questi i risultati di questa revisione sistematica in cui sono stati inclusi 26 studi da 21 coorti di nascita. I più comuni marcatori considerati erano il particolato (PM) e gli ossidi di azoto (NOx). La variabilità in termini di inquinanti, metodi di valutazione dell'esposizione e livelli di esposizione scelti negli studi non ha consentito una meta-analisi. L'esposizione a PM e NOx in gravidanza (10 coorti) era costantemente associata a un aumento del rischio di sviluppo di asma, mentre l'associazione con lo sviluppo di respiro sibilante non era chiara. Il secondo trimestre di gravidanza sembrava essere particolarmente critico per il rischio di asma. Per quanto riguarda l'esposizione durante i primi anni di vita (15 coorti), la maggior parte degli studi ha riscontrato un'associazione positiva tra PM (7/10 studi) e NOx (11/13 studi) e il rischio di sviluppo di asma, mentre il rischio di sviluppo di respiro sibilante era controverso. Il periodo di esposizione postnatale, tuttavia, era definito in modo meno preciso e una parziale sovrapposizione tra il periodo di misurazione dell'esposizione e quello di sviluppo dell'esito era presente in un numero consistente di studi (14 su 15). Gli autori concludono che sono necessarie delle ulteriori conferme da parte di nuovi studi con una migliore valutazione dell'esposizione.

BETTIOL, Alessandra, et al. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environmental Health*, 2021, 20.1: 1-10

Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Neurotossicità degli orto-ftalati: necessità di riforme politiche immediate per proteggere lo sviluppo cerebrale dei bambini

Numerosi studi con una grande produzione di dati hanno determinato che l'esposizione agli orto-ftalati provoca un impatto molto negativo sullo sviluppo del bambino sia in età prenatale sia durante la crescita. La maggior parte della popolazione è costantemente esposta a vari tipi di ftalati, e ciò rende urgente la necessità di riforme politiche immediate. A ciò va aggiunto che l'esposizione delle donne in gravidanza agli ftalati coinvolge il feto con la conseguenza che i bambini nati da madri esposte agli ftalati presentano una media di quoziente intellettivo più bassa rispetto ai coetanei. A ciò si aggiungono altri molteplici disturbi cerebrali quali difficoltà di memoria, ritardo globale dello sviluppo cognitivo, problemi comportamentali e nella sfera sociale, sintomi di disabilità mentale, autismo, disturbo da deficit di attenzione. Bisogna assolutamente varare riforme urgenti per regolare con maggior precisione la produzione, l'esportazione e la distribuzione in commercio degli ftalati, e possibilmente arrivare a bandirli del tutto.

° ENGEL, Stephanie M., et al. Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children. *American Journal of Public Health*, 2021, 111.4: 687-695

2. Regolamentazione degli ftalati a protezione del cervello dei bambini

Gli ftalati sono una classe di prodotti chimici sintetici usati per produrre plastica. Essendo semi volatili se ne trova facilmente una grande quantità nell'aria e l'uomo è costantemente esposto ad essi. Gli ftalati sono stati associati a diversi effetti negativi sulla salute, tra cui disturbi ormonali, asma, obesità, diabete, tumori. Occorre assolutamente ridurre l'esposizione agli ftalati e regolamentarli con maggior rigore e precisione, poiché attualmente diversi tipi di ftalati vengono liberamente interscambiati nella produzione di plastica, senza preoccuparsi della maggior o minor volatilità del composto risultante. Un recente studio condotto in Svezia ha sottolineato l'impatto degli ftalati su donne gravide con conseguente abbassamento del quoziente intellettivo dei nati e futuri bambini. Gli ftalati dovrebbero non solo essere classificati con maggior precisione ma idealmente banditi del tutto.

° BIRNBAUM, Linda S.; BORNEHAG, Carl-Gustaf. Phthalates Should Be Regulated as a Class to Protect the Brains of Our Children. 2021

3. Potenziale danno neurologico indotto dal manganese in lattanti nutriti con latte di formula: una valutazione del rischio di esposizione (vedi approfondimento)

Il manganese è un metallo presente nell'aria, nel suolo, nell'acqua e nel cibo; sappiamo che è un nutriente essenziale nella dieta, ma è anche ben noto che a livelli elevati di esposizione ha un ruolo neurotossico. I suoi effetti tossici sono stati documentati in lavoratori esposti all'inalazione del manganese e successivamente nei

pazienti che erano sottoposti alla nutrizione parenterale per un lungo periodo a causa di una clearance alterata a livello epatico o per una incidentale ingestione di alte dosi. L'elevata esposizione orale e la vulnerabilità legata all'età fanno dei bambini un gruppo potenzialmente sensibile alla neurotossicità del manganese. Da questi presupposti sono partiti gli autori di questo studio cercando di determinare le concentrazioni di manganese nell'acqua potabile e nei lattini di formula con la finalità di stabilire un rischio specifico per i bambini nutriti con latte formulato rispetto a quelli allattati al seno.

° SCHER, Deanna P.; GOEDEN, Helen M.; KLOS, Kristine S. Potential for Manganese-Induced Neurologic Harm to Formula-Fed Infants: A Risk Assessment of Total Oral Exposure. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.4: 047011

4. Stima dell'assunzione alimentare e della fonte di contaminanti organoalogenati tra i neonati giapponesi

Il riscontro frequente di inquinanti organici persistenti (POPs) nell'ambiente è fonte di preoccupazione per la comunità scientifica. In questo studio gli autori hanno misurato l'introito di alcuni composti organoalogenati nei pasti nelle 24 ore di un gruppo di bambini giapponesi arruolati a Fukuoka (46 volontari con meno di due anni). Lo scopo era quello di misurare i livelli introdotti e analizzare le possibili fonti di contaminazione degli alimenti. Dai risultati sono emersi complessivamente nelle 24 ore elevati livelli di assunzione di alcuni composti organoalogenati (ΣDDTs, seguito da ΣPCBs e da ΣCHLs). L'introito di composti organoalogenati è risultato in ogni caso più basso nei pasti rispetto a quanto introdotto con il latte materno suggerendo come l'esposizione attraverso il cibo sia relativamente ridotta. Una maggiore assunzione di diversi composti organoalogenati è stata correlata al consumo di frutti di mare, carne e alghe, sottolineando come questi alimenti possano essere una fonte di assunzione nei bambini. Analizzando l'assunzione individuale dei vari alimenti emerge come i frutti di mare siano una sorgente rilevante di TBP. Sono necessari ulteriori studi per correlare l'assunzione di contaminanti ambientali con i pasti in modo da evidenziare i reali livelli di contaminanti introdotti dai bambini con la dieta.

° FUJII, Yukiko, et al. Estimation of dietary intake and sources of organohalogenated contaminants among infants: 24-h duplicate diet survey in Fukuoka, Japan. *Environmental Research*, 2021, 195: 110745

5. Esposizione a sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) e dislipidemia, ipertensione e obesità in adolescenza. Lo studio Fit Futures

Lo studio ha coinvolto 1.038 ragazzi di età 15-19 anni della città di Tromsø (Norvegia). È stato somministrato un lungo questionario, misurata la PA e il BMI, analizzati nel siero parametri biochimici e dosate 18 molecole che fanno parte delle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS). L'analisi finale ha riguardato 940 ragazzi e ragazze di età media 16.4 anni. L'analisi statistica è stata effettuata considerando i singoli composti e la somma di essi. Nella totalità dei campioni analizzati sono stati rilevati ben 5 composti perfluoroalchilici: PFAS (perfluorottano sulfonato), PFHxS (perfluoroesano sulfonato), PFOS (perfluorooctano), PFNA (perfluoro nominato), e PFDA (perfluoro decanato). È stata rilevata l'associazione significativa della somma degli PFOS e singolar-

mente di alcuni di essi con alterazione del metabolismo lipidico, soprattutto per i livelli di colesterolo totale e LDL (OR superiore a 2), ipertensione (OR compresa tra 1.8 e 2.1) e obesità (solo per PFHxS e PFHPS). Nel 2020 l'EFSA ha concluso che ci sono prove sufficienti che PFOA, PFOS e PFOA sono ipocolesterolemizzanti, ma che non ci sono prove che siano associati ad ipertensione e ad obesità; questo studio confuta queste conclusioni dell'EFSA in quanto ha riscontrato che anche altre sostanze perfluoroalchiliche sono associate ad alterazione del metabolismo lipidico e che il loro livello sierico è correlato a un aumento della pressione arteriosa e dell'obesità negli adolescenti.

° AVERINA, Maria, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and dyslipidemia, hypertension and obesity in adolescents. The Fit Futures study. *Environmental Research*, 2021, 195: 110740

6. ▶ Esposizione in utero a pesticidi piretroidi, disturbo dello spettro autistico e altri esiti dello sviluppo neurologico a 3 anni

Il forte incremento delle diagnosi di autismo nei bambini spinge i ricercatori a cercarne le possibili cause, sia genetiche che ambientali. L'esposizione a pesticidi rientra tra le possibili cause e i piretroidi, ampiamente usati in agricoltura e nelle abitazioni, in studi di laboratorio si sono dimostrati in grado di esplicare effetti neurotossici per esposizioni croniche. La coorte in studio ha riguardato 201 donne nord californiane arruolate tra il 2007 e il 2014, che in quel periodo avevano avuto una gravidanza, con un alto rischio avere figli affetti da ritardo del neurosviluppo in quanto già con un figlio o con un familiare di primo grado affetto. L'obiettivo dello studio era di correlare l'esposizione in gravidanza ad un metabolita dei piretroidi (acido 3-fenossi benzoico: 3-PBA) alla comparsa di disturbo dello spettro autistico o ritardo del neurosviluppo. Sono stati ottenuti in media due campioni di urine nel 2° e nel 3° trimestre di gravidanza e studiati i bambini fino all'età di 3 anni in 194 su 201 donne arruolate. Nel 97% dei campioni di urine ottenuti in gravidanza sono stati riscontrati livelli dosabili di 3-PBA. Quasi il 21% dei bambini della coorte è risultato affetto da autismo (41/194) e il 27% da atipicità del neurosviluppo (52/194). A confronto di un campione di 1392 donne sane arruolate nello studio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey: 2009-2010) la concentrazione di 3-PBA urinaria nella coorte è risultata più elevata (50° percentile: 2.06 vs 0.4 ng/ml). Le donne con elevati livelli di 3-PBA nel secondo trimestre di gravidanza avevano un maggiore rischio di avere bambini con diagnosi di autismo (RRR 1.50; IC 0.89-2.51) e di alterazioni del neurosviluppo (RRR 1.17; IC 0.69-1.98). Pur non raggiungendo la significatività statistica, questo studio sembra confermare la potenziale neurotossicità sul feto dei piretroidi, pesticidi ubiquitari a cui è esposta gran parte della popolazione.

° BARKOSKI, Jacqueline M., et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environmental Research*, 2021, 194: 110495

7. Emissioni di piombo e vulnerabilità della popolazione nell'area metropolitana di Detroit, 2006-2013

Lo studio ha analizzato il rapporto tra le concentrazioni delle emissioni di piombo industriale e i livelli ematici di piombo pre-

senti nei bambini nell'area metropolitana di Detroit tra il 2006 e il 2013. È emerso che elevate emissioni di piombo si associano a più alti livelli ematici di piombo nei bambini bianchi e neri che vivono in quest'area. I livelli ematici di piombo, inoltre, correlano positivamente con l'età delle abitazioni, indicando che la povertà è un fattore predisponente. Questi risultati evidenziano la presenza di un'ingiustizia sociale che si associa ad un'ingiustizia ambientale (aree più povere risultano anche più inquinate). È necessario regolamentare i livelli di emissioni di piombo in modo da contrastare i possibili danni neurologici permanenti che il piombo può causare nei bambini esposti.

° MOODY, Heather A.; GRADY, Sue C. Lead Emissions and Population Vulnerability in the Detroit Metropolitan Area, 2006–2013: Impact of Pollution, Housing Age and Neighborhood Racial Isolation and Poverty on Blood Lead in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18.5: 2747

8. ► Effetti degli interferenti endocrini sullo sviluppo della mielina e sulle malattie (vedi approfondimento)

Tra gli inquinanti chimici ambientali, gli interferenti endocrini sembrerebbero contribuire all'insorgenza di malattie del neurosviluppo e neurodegenerative, interferendo con l'azione della mielina. Ciò comporterebbe a livello clinico disturbi come riduzione delle performance scolastiche, delle capacità attentive e di apprendimento, delle interazioni sociali, ecc. In questo lavoro sono state riassunte tutte le conoscenze relativi a tali sostanze, inclusi diversi inquinanti organici persistenti, come gli eteri, bisfenolo A, triclosan, metalli pesanti (piombo, cadmio, arsenico, mercurio), pesticidi e nicotina, evidenziandone i potenziali effetti nocivi. Inoltre, sono stati inclusi diversi altri modulatori endocrini, compresi i farmaci (flutamide, tamoxifene, fluoxetina, 6-propil-2-tiouracile) e la genisteina fitoestrogenica, alcuni dei quali sono candidati per il trattamento di condizioni demielinizzanti, ma potrebbero anche essere deleteri.

° NAFFAA, Vanessa; LAPRÉVOTE, Olivier; SCHANG, Anne-Laure. Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *NeuroToxicology*, 2021, 83: 51-68

9. Esposizione a Idrocarburi policiclici aromatici (IPA): potenziale genotossicità e rischio di cancro

Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) legati al particolato sono lipofili e considerati inquinanti organici nocivi. Sono presenti ovunque nell'ambiente e possono entrare nel corpo attraverso l'inalazione, l'ingestione e l'assorbimento cutaneo. Hanno quindi proprietà mutagene e cancerogene e sono una minaccia per la salute dell'uomo e dell'ambiente. Gli IPA presenti nell'aria sono derivati principalmente da attività antropiche come quelle industriali, dei gas di scarico, delle raffinerie, dell'incenerimento dei rifiuti e del riscaldamento domestico quale quello a biomassa. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'associazione all'esposizione di particolato PM_{2,5} legato agli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) con la potenziale genotossicità e con il rischio di cancro nei bambini che vivevano vicino ad una industria petrolchimica studiati in confronto con coetanei che vivevano in aree più lontane (lo studio è stato condotto in Malesia). 205 bambini sono stati selezionati casualmente per valutare il danno del DNA nelle cellule della loro mucosa buccale, utilizzando il

test della cometa (noto anche come elettroforesi su singola cellula, è un test di mutagenesi per l'identificazione di danni al DNA in una cellula). La concentrazione di IPA nei bambini esposti e nelle scuole a confronto variava rispettivamente da 61.6 a 64.64 ng m⁻³ e da 5.93 a 35.06 ng m⁻³. I risultati ottenuti da questa ricerca hanno evidenziato che la più alta concentrazione di IPA era nelle scuole esposte e vicine all'area industriale, si riscontrava una concentrazione di IPA minore nelle scuole più lontane e la principale fonte di emissione era l'industria petrolchimica, il traffico e la combustione a biomassa. In base a dati di simulazione (metodo Monte Carlo) si è evidenziato un incremento del rischio di cancro nel corso della vita per i bambini esposti agli IPA rispetto ai gruppi a confronto. Al test cometa si evidenziava che i bambini esposti alle emissioni IPA avevano un incremento delle alterazioni del DNA nelle cellule della mucosa buccale, quindi un maggiore rischio di genotossicità. Gli autori suggeriscono ulteriori approfondimenti al fine di porre in sicurezza i bambini che vivono nelle aree industriali.

° SOPIAN, Nor Ashikin, et al. Exposure to Particulate PAHs on Potential Genotoxicity and Cancer Risk among School Children Living Near the Petrochemical Industry. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.5: 2575

10. Esposizione cumulativa ai pesticidi in bambini e genitori che vivono in aree vicino ai vigneti mediante analisi del capello

Nei vigneti l'uso dei pesticidi è particolarmente rilevante soprattutto nel Nord d'Italia. Essi sono utilizzati in diverse fasi di crescita della vite. Capire l'esposizione è cruciale per valutare il rischio. Il biomonitoraggio gioca un ruolo rilevante ma non sempre fornisce dati realistici. Recentemente per tale scopo è stato proposto l'uso dei capelli. Gli autori del presente studio hanno indagato attraverso l'analisi dei capelli l'esposizione ai pesticidi nei bambini e nei loro genitori residenti in aree vicine a vigneti. Sono stati coinvolti nello studio 33 bambini e 16 genitori, studiati prima e dopo la stagionale irrigazione. Lo studio è stato condotto nella provincia di Treviso. 39 pesticidi sono stati analizzati mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa tandem e 31 sono stati quantificati in almeno un campione di capelli, a concentrazioni basse, con livelli simili nei bambini e nei genitori. I pesticidi più frequentemente rilevati erano clorpirifos, cicloclodim, dimetomorf, metalaxil, spiroxamina, e tetraconazolo. Dai campioni pre esposizione a quelli post esposizione la percentuale di concentrazioni dei pesticidi aumentava durante le applicazioni stagionali. È stata trovata una correlazione inversa tra il totale di esposizione ai pesticidi nei campioni post esposizione e la distanza tra la casa e i vigneti trattati. Questi risultati aggiungono nuovi elementi che supportano l'uso del biomonitoraggio dei capelli per la valutazione dell'esposizione cumulativa ai pesticidi nella popolazione generale, in particolare per le categorie vulnerabili quali quella dei bambini.

° POLLEDRI, Elisa, et al. Cumulative Pesticides Exposure of Children and Their Parents Living near Vineyards by Hair Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18.7: 3723

Digital devices

1. Genitori e dispositivi mobili, dalla teoria alla pratica: confronto tra percezione e atteggiamenti rispetto all'uso da parte dei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni

Diverse associazioni pediatriche raccomandano di non utilizzare i dispositivi elettronici nei bambini sotto i 2 anni e di limitarne l'utilizzo dai 3 ai 5 anni (massimo un'ora al giorno). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la consapevolezza del rischio e i conseguenti comportamenti di 3.115 genitori coinvolti. La maggior parte dei partecipanti (74%) considerava dannoso l'utilizzo dei dispositivi elettronici ma non sempre questa consapevolezza si traduceva nel loro corretto utilizzo, soprattutto sotto i due anni di età. È emerso che il 78% dei genitori aveva ricevuto informazioni inerenti a tale problema tramite internet mentre solo nel 22% dei casi il pediatra aveva avuto un ruolo informativo. Da questo studio emerge la necessità di strutturare degli interventi volti a guidare i genitori e ad aumentare la consapevolezza e il corretto utilizzo dei dispositivi elettronici nei bambini sotto i 5 anni di età.

° COVOLO, Loredana, et al. *Parents and Mobile Devices, from Theory to Practice: Comparison between Perception and Attitudes to 0–5 Year Old Children's Use*. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.7: 3440

Psicologia ambientale

1. ► Mantenere la decrescita o rinascere? Teoria del focus normativo e supporto per un ridimensionamento sostenibile della produzione e del consumo

Tenendo conto del fatto che il modello di crescita predominante in tutto il mondo non sia sostenibile, molte pubblicazioni sottolineano come una trasformazione sociale verso un'economia di "decrecita" sia necessaria per contrastare i cambiamenti climatici. La decrescita è stata definita come un modello economico e sociale, sostenibile ed alternativo, che mira a un ridimensionamento della produzione e dei consumi, ed è stata ampiamente analizzata e documentata nell'ambito delle scienze sociali e ambientali. Tuttavia, nonostante questo crescente interesse accademico, prevale una percezione pubblica negativa della decrescita che è raramente oggetto di ricerca in psicologia. Analizzando 4 studi online (con una numerosità di 2.408 soggetti) gli autori hanno cercato di capire se il sostegno a questo modello economico sociale alternativo possa essere influenzato dalla sua denominazione (sarebbe meglio utilizzare il termine rinascita anziché decrescita?) o dalla sua definizione (sarebbe meglio utilizzare il termine promozione anziché prevenzione?). Per raggiungere questo obiettivo è stata utilizzata la Regulatory Focus Theory, una teoria che distingue tra due principali e spesso contrastanti direzioni motivazionali che regolano diversamente l'elaborazione cognitiva e il comportamento. Gli autori evidenziano come un maggior supporto al cambiamento sociale attraverso una decrescita economica si ottenga utilizzando termini che prospettano conseguenze positive (promozione) anziché negative (prevenzione). Nel complesso questo articolo introduce il concetto di decrescita nella psicologia ambientale e così facendo si augura di

motivare più psicologi a studiare questo modello di cambiamento economico e sociale.

° KRAPAN, Dario; BASSO, Frédéric. *Keep Degrowth or go Rebirth? Regulatory focus theory and the support for a sustainable downscaling of production and consumption*. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101586

2. Cosa spinge l'attivismo pro-ambientale dei giovani? Uno studio sondaggio sul movimento Fridays for future

I giovani sperimenteranno in maniera più intensa le conseguenze dei cambiamenti climatici nella loro vita futura rispetto a quanto stiano affrontando ora le persone. Contro questa prospettiva sono state organizzate molte manifestazioni e scioperi scolastici per la difesa dai cambiamenti climatici in tutto il mondo, principalmente dal movimento giovanile internazionale denominato FFF (Fridays for future). Prendendo spunto dal modello di identità sociale e delle azioni (SIMPEA), che analizza come i bambini e gli adolescenti possano interiorizzare idee e norme di comportamento prendendo esempio da familiari, vicini e amici, ma anche da movimenti ideologici come quelli ambientalisti, gli autori hanno cercato di comprendere cosa guidi l'attivismo nei ragazzi del movimento FFF. La survey effettuata dagli autori ha coinvolto 144 ragazzi tedeschi reclutati durante le manifestazioni dei FFF e altri 418 reclutati con un questionario online. I risultati hanno dimostrato come la presenza di amici nel movimento, l'identificazione con altri soggetti coinvolti nella protezione del clima e valori personali percepiti come indiscutibili siano più strettamente correlati alla partecipazione attiva al movimento. Gli autori hanno quindi discusso le implicazioni teoriche della scelta di essere attivamente "ambientalisti" e le implicazioni pratiche di interventi volti a incentivare i giovani a questo tipo di attivismo, sottolineando come la scuola ed altri contesti pubblici possano essere ottimi luoghi in cui incentivare comportamenti ambientalisti.

° WALLIS, Hannah; LOY, Laura S. *What drives pro-environmental activism of young people? A survey study on the Fridays For Future movement*. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101581

3. Esplorare il ruolo dello stile cognitivo analitico, dell'alfabetizzazione ai cambiamenti climatici, dell'illusione della conoscenza e dell'orientamento politico nello scetticismo sul cambiamento climatico

La problematica dei cambiamenti climatici è diventata centrale nel dibattito internazionale sia scientifico che politico che sociale negli ultimi anni anche a causa dell'allarmante mole di dati accumulati a riguardo. Nonostante queste evidenze una grossa fetta di popolazione nega i cambiamenti climatici e minimizza la responsabilità dei comportamenti umani in questo processo. Questo scetticismo deriva in parte dalla complessità del problema, che incoraggia le persone a fare affidamento su scorciatoie cognitive per comprendere il fenomeno. Gli autori mettono in discussione il ruolo del modello analitico cognitivo riguardo alla conoscenza dei cambiamenti climatici, all'eccesso di fiducia e alla parte politica scelta attraverso i risultati di tre studi. Un primo studio ha dimostrato come un approccio intuitivo comporti un maggior rischio di scetticismo rispetto a un approccio analitico in cui si vanno a controllare l'abilità cognitiva e il livello

di fiducia con cui gli individui considerano le evidenze scientifiche, evidenziando come un approccio cognitivo e la fiducia siano punti cruciali per spiegare lo scetticismo verso i cambiamenti climatici. Un secondo studio ha evidenziato come la conoscenza del clima sia un forte e indipendente predittore dello scetticismo relativamente a un approccio cognitivo. Infine un ultimo studio ha evidenziato come l'approccio cognitivo e la conoscenza dei cambiamenti climatici influenzino meno lo scetticismo nei confronti dei cambiamenti climatici tra i sostenitori dei politici conservatori rispetto ai sostenitori delle forze politiche liberali e moderate suggerendo come un pensiero deliberativo e la conoscenza degli aspetti scientifici dei cambiamenti climatici non siano sufficienti a mitigare lo scetticismo sui cambiamenti climatici tra i conservatori. Gli autori concludono come la strada per l'accettazione dei cambiamenti climatici e delle nostre responsabilità sia piena di ostacoli. Mantenere alto il livello di informazione ed educazione sull'argomento è necessario, ma non sufficiente. Non bastano quantità e qualità di informazioni sull'argomento, ma anche come le persone elaborano le informazioni talora nel tentativo di autodifesa.

° TRÉMOLIÈRE, Bastien; DJERIOUAT, Hakim. Exploring the roles of analytic cognitive style, climate science literacy, illusion of knowledge, and political orientation in climate change skepticism. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101561

4. Stai prestando attenzione? Come le tendenze pro-ambientali si relazionano ai processi attentivi

In un mondo pieno di manufatti, il vivere sostenibile dipende dall'attenzione che le persone pongono ad usare oggetti che siano di beneficio per la sostenibilità ambientale e evitare quelli che invece la danneggiano; partendo da questo presupposto gli autori hanno indagato in due studi se australiani e tedeschi con una forte componente ambientalista prestassero maggiore attenzione ai segnali o agli oggetti che aiutavano o ostacolavano il raggiungimento dell'obiettivo di protezione dell'ambiente. Gli autori inoltre erano interessati a comprendere se la vista dell'oggetto e la base culturale degli individui partecipanti alla ricerca potessero influenzare il processo dell'attenzione. Lo studio ha evidenziato che indipendentemente dalla visione dell'oggetto che attirava l'attenzione dell'individuo, sia gli australiani che i tedeschi che avevano comportamenti pro ambiente erano molto attenti agli oggetti dannosi per l'ambiente quali bicchieri di plastica o automobili, ma non sembravano dare molto attenzione ad oggetti sostenibili per l'ambiente quali le borse riutilizzabili o l'utilizzo di tram. Le conoscenze acquisite attraverso queste indagini secondo gli autori aiutano a comprendere il legame tra l'attenzione e l'obiettivo finale in un contesto ambientale, oltre a comprendere come stimolare e mantenere comportamenti sostenibili; infatti lo studio ha evidenziato che l'attenzione agli stimoli e agli oggetti è guidata dalle tendenze pro ambiente dell'individuo, e che l'attenzione di questi individui è più orientata verso gli oggetti dannosi nei confronti dell'ambiente rispetto a quelli che sono invece di beneficio.

° MEIS-HARRIS, Julia; EYSSEL, Friederike; KASHIMA, Yoshihisa. Are you paying attention? How pro-environmental tendencies relate to attentional processes. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101591

5. Ripuliamo le nostre azioni: interventi psicologici per spegnere i motori e aumentare la qualità dell'aria

In questo studio è riportato un esperimento su larga scala in cui sono stati effettuati interventi psicologici volti a sensibilizzare i conducenti delle auto ferme ai passaggi a livello a spegnere i motori durante le lunghe attese con l'obiettivo finale di migliorare la qualità dell'aria in quella data zona. La ricerca si è svolta in Gran Bretagna nella città di Canterbury. In vicinanza di diversi passaggi a livello erano posizionati messaggi attraverso la segnaletica stradale rivolti ai conducenti di auto, questi messaggi erano stati pensati e formulati in base alle teorie dell'influenza della norma (ovvero le persone sono influenzate dalle norme presenti all'interno di un gruppo e tendono a seguirle, in particolare le norme che sottolineano comportamenti socialmente utili e le norme morali), dell'efficacia del risultato (ovvero il credere che un determinato comportamento possa determinare un risultato positivo) e dell'auto-efficacia (ovvero la facilità di eseguire un comportamento che si percepisce essere sotto il proprio controllo). Una prima rilevazione documentava che solo il 27.2% dei conducenti spegneva il motore durante l'attesa del passaggio del treno e vi era un rilevamento automatico della qualità dell'aria nella zona. Gli osservatori hanno poi registrato il comportamento dei conducenti dopo l'utilizzo di tre differenti segnaletiche: la prima basata sulla norma sociale ovvero "Unisciti agli altri conducenti di Canterbury, spegni il motore vicino al passaggio a livello quando le barriere sono giù"; la seconda basata sull'efficacia del risultato ovvero "Spegni il motore quando le barriere sono giù, potrai così incrementare la qualità dell'aria in questa zona"; la terza basata sull'auto-efficacia ovvero "Pensa a come agisci, quando le barriere sono giù spegni il motore della tua auto" ed hanno osservato che vi era un aumento della percentuale di guidatori che spegnevano il motore durante l'attesa del passaggio del treno. Le percentuali erano diverse a seconda della segnaletica che era stata posta vicino ai passaggi a livello dal 38.7% per la segnaletica basata sulla norma sociale, al 34.1% per quella basata sull'efficacia del risultato, al 29.9% per quella basata sull'auto-efficacia, ottenendo così una riduzione significativa della concentrazione di particolato PM_{2,5} nell'area. Il lavoro ha mostrato come il cambio del comportamento possa indurre un miglioramento della qualità dell'aria ed ha evidenziato un effetto acceleratore per cui il messaggio basato sulla norma sociale aumentava in corrispondenza dell'aumentare del volume del traffico.

° ABRAMS, Dominic, et al. Cleaning up our acts: Psychological interventions to reduce engine idling and improve air quality. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101587

6. Parole non azioni: Narcisismo nazionale, identificazione nazionale e sostegno al greenwashing versus autentiche campagne pro ambiente

Ricerche passate hanno evidenziato che il narcisismo nazionale (ovvero la credenza della superiorità della propria nazione, spesso associata al nazionalismo) ma non l'identificazione alla propria nazione predice il supporto per le politiche anti ambiente e che questo effetto è guidato dal bisogno del narcisismo nazionale di difendere l'immagine del proprio gruppo e/o della propria nazione. Gli autori di questo studio hanno ipotizzato che sebbene i narcisismi nazionali non possano supportare le azioni pro ambiente, essi però sosterebbero la promozione di un'immagine

pro ambiente della loro nazione cioè il cosiddetto greenwashing, ovvero agire per ottenere benefici dal posizionamento green senza comportarsi di conseguenza. Questo è un fenomeno diffuso tra le organizzazioni imprenditoriali volte ad influenzare le scelte dei consumatori, non richiede grandi sostegni finanziari da parte dell'azienda e rafforza però la reputazione di quell'azienda, in quanto appare a favore dell'ambiente da parte del consumatore; quando quest'ultimo scopre che dietro al greenwashing c'è poco di protezione ambientale, spesso l'azienda subisce un crollo nelle vendite e nella reputazione. Il greenwashing nell'ambito della politica non è condannato così prontamente, in quanto tende a soddisfare i bisogni psicologici profondi degli elettori, in particolare quello dell'identità ed è quindi spesso applaudito e può essere utilizzato come collante per il mantenimento di un'immagine del gruppo come forte e riconosciuta, alla base quindi del narcisismo collettivo. Gli autori hanno dimostrato attraverso 5 studi (2.231 partecipanti di campus universitari in Polonia) che gli individui con un alto livello di narcisismo nazionale avevano meno probabilità di sostenere azioni pro ambiente, ma erano più propensi a sostenere campagne di greenwashing, non però quando questo tipo di campagne aveva costi da sostenere. In uno degli studi (n.5) si è osservato che il narcisismo nazionale prediceva il sostegno al greenwashing come strategia politica ed era correlato alla scelta di un'immagine verde della nazione rispetto però alle azioni pro ambiente (ovvero preferivano le parole ai fatti). Gli autori hanno discusso nello studio sulle implicazioni di simili osservazioni per la promozione di azioni a favore dell'ambiente nei diversi gruppi, osservando l'importanza del gruppo nella costruzione di atteggiamenti anti ambiente; la difesa basata sulla nazione è un ostacolo significativo all'introduzione di politiche a favore dell'ambiente in quanto è associata più alla preoccupazione dell'immagine della nazione, che all'azione effettiva a favore dell'ambiente.

° CISLAK, Aleksandra, et al. Words not deeds: National narcissism, national identification, and support for greenwashing versus genuine pro-environmental campaigns. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 74: 101576

Miscellanea

1. ► Per la salute del pianeta e la resilienza umana nei paesi LMIC esiste un potenziale inutilizzato: le donne (vedi approfondimento)

La presenza di donne in organismi decisionali è focale sia per la ripresa che per una transizione verso una società globale più resiliente. Esiste un programma internazionale di tutoraggio per fornire nuove competenze e conoscenze a giovani professioniste su argomenti di salute planetaria, soft skillstraining e one-on-one-guidance per superare le barriere che si interpongono al loro avanzamento di carriera.

° DE PAULA, Nicole, et al. A planetary health blind spot: the untapped potential of women to safeguard nature and human resilience in LMICs. *The Lancet Planetary Health*, 2021, 5.3: e109-e110

Approfondimenti

Potenziale danno neurologico indotto dal manganese in lattanti nutriti con latte di formula: una valutazione del rischio di esposizione

a cura di *Vincenza Briscioli*

Il manganese è un metallo presente nell'aria, nel suolo, nell'acqua e nel cibo; sappiamo che è un nutriente essenziale nella dieta, ma è anche ben noto che a livelli elevati di esposizione ha un ruolo neurotossico. I suoi effetti tossici sono stati documentati in lavoratori esposti all'inalazione del manganese e successivamente nei pazienti che erano sottoposti alla nutrizione parenterale per un lungo periodo a causa di una clearance alterata a livello epatico o per una incidentale ingestione di alte dosi. L'elevata esposizione orale e la vulnerabilità legata all'età fanno dei bambini un gruppo potenzialmente sensibile alla neurotossicità del manganese a causa della immaturità dei meccanismi di assorbimento del manganese a livello intestinale e del fatto che il sistema di escrezione biliare non è pienamente funzionante, determinando così un maggiore carico corporeo per il bambino. In studi epidemiologici è stata notata la presenza di disturbi intellettivi in bambini esposti ad alte dosi di manganese nell'acqua potabile. Ed è stata osservata anche una differenza di genere, con le femmine che risultano più colpite dei maschi. Ad oggi l'Agenzia di Protezione dell'Ambiente negli Stati Uniti (EPA) non ha stabilito un livello di sicurezza del manganese nell'acqua potabile che viene poi utilizzata nella preparazione del latte di formula. Nel 1998 l'EPA ha stabilito per la prima volta che la concentrazione di manganese nell'acqua potabile nell'ambito del sistema pubblico non dovesse superare i 300 µg/l per l'adulto. Nel 2012 il dipartimento per la salute del Minnesota ha stabilito un limite di 100 µg/l nel latte di formula suggerendo che fossero necessari limiti bassi per la sensibilità e la vulnerabilità dei lattanti al manganese e alla sua esposizione. Il Canada recentemente ha suggerito un limite di 120 µg/l nell'acqua potabile e l'OMS ha proposto di abbassare da 400 a 80 µg/l. La mancanza di una regolazione negli Stati Uniti determina una mancanza di dati sulle reali concentrazioni di manganese nell'acqua potabile. I lattini di formula sono utilizzati comunemente negli Stati Uniti (la percentuale di lattanti in allattamento al seno è di circa il 50% fino ai 3 mesi e si riduce al 25% fino ai 6 mesi) e in base alla legislazione americana i lattini di formula hanno un contenuto minimo di manganese pari a 34 µg/l. FDA non ha stabilito un limite massimo di manganese nel latte formulato. Da questi presupposti sono partiti gli autori cercando di determinare le concentrazioni di manganese nell'acqua potabile e nei lattini di formula acquistati negli Stati Uniti con la finalità di integrare le informazioni ottenute al fine di stabilire un rischio specifico per i bambini nutriti con latte formulato rispetto a quelli allattati al seno e per comprendere se nelle famiglie che ricevono acqua potabile con elevate concentrazioni di manganese si evitasse o si filtrasse l'acqua in modo da ridurre la concentrazione e ciò perché vi sono conseguenze nella preparazione del latte adattato con questo tipo di acque potabili. Il manganese è stato misurato in 27 formule di latte adattato, quasi tutte provenienti dall'area del Minnesota con gestione idrica pubblica. La valutazione del rischio ha prodotto stime di esposizione che sono state poi confrontate con una dose di riferimento di origine animale neonatale (RfD). Sono state considerate le possibili differenze di

bio disponibilità. Una indagine ha inoltre valutato le preoccupazioni, il trattamento e l'uso dell'acqua in due comunità cittadine con vari livelli di manganese nell'acqua potabile. I risultati che la ricerca ha ottenuto sono stati che un 10% dell'acqua potabile pubblica del Minnesota aveva livelli di manganese più elevati di 300 µg/l. Le concentrazioni nel latte formulato variavano da 69.8 a 741 µg/l con concentrazioni più elevate nel idrolisato rispetto alla soia e nel latte di soia rispetto al latte vaccino indipendentemente dall'apporto di manganese presente nell'acqua potabile. Gli autori inoltre attraverso una serie di interviste hanno osservato un aumento di consapevolezza nella popolazione circa la pericolosità di elevati concentrazioni nell'acqua potabile di manganese, ma questo non ha però determinato un cambiamento nel consumo della stessa. L'esposizione precoce al manganese può avere effetti di lunga durata sul sistema nervoso. Con questo lavoro gli autori hanno rilevato una eccessiva concentrazione di manganese nei lattini di formula e suggeriscono una maggiore collaborazione tra le agenzie regolatorie dei lattini di formula e dell'acqua potabile (FDA e EPA) al fine di mitigare e valutarne i potenziali rischi.

° SCHER, Deanna P.; GOEDEN, Helen M.; KLOS, Kristine S. *Potential for Manganese-Induced Neurologic Harm to Formula-Fed Infants: A Risk Assessment of Total Oral Exposure. Environmental health perspectives, 2021, 129.4: 047011*

Effetti degli interferenti endocrini sullo sviluppo della mielina e sulle malattie

a cura di *Annamaria Sapuppo e Vincenza Briscioli*

Nel sistema nervoso centrale e periferico, la mielina è essenziale per una conduzione efficiente dei potenziali d'azione. Durante lo sviluppo, gli oligodendrociti e le cellule di Schwann si differenziano e garantiscono la mielinizzazione degli assoni e l'interruzione di questi processi può contribuire ai disturbi del neurosviluppo. Negli adulti, la demielinizzazione può portare a importanti disabilità e le capacità di recupero mediante rimielinizzazione spesso diminuiscono con la progressione della malattia. Tra gli inquinanti chimici ambientali, gli interferenti endocrini sembrerebbero contribuire all'insorgenza di malattie del neurosviluppo e neurodegenerative, interferendo con l'azione della mielina. Ciò comporterebbe a livello clinico disturbi come riduzione delle performance scolastiche, delle capacità attentive e di apprendimento, delle interazioni sociali, ecc. In questo lavoro sono state riassunte tutte le conoscenze relativi a tali sostanze, inclusi diversi inquinanti organici persistenti, come gli eteri, bisfenolo A, triclosan, metalli pesanti (piombo, cadmio, arsenico, mercurio), pesticidi e nicotina, evidenziandone i potenziali effetti nocivi che, in alcuni casi, sono già stati valutati in altri studi anche in caso di esposizione in utero. Inoltre, sono stati inclusi diversi altri modulatori endocrini, compresi i farmaci (flutamide, tamoxifene, fluoxetina, 6-propil-2-tiouracile) e la genisteina fitoestrogenica, alcuni dei quali sono candidati per il trattamento di condizioni demielinizzanti, ma potrebbero anche essere deleteri. Sono stati considerati gli impatti diretti degli interferenti endocrini sulle cellule mieliniche e le loro conseguenze indirette sulla mielina, in particolare sui meccanismi immunitari associati alle condizioni demielinizzanti, con esacerbazione dello stress ossidativo, e le alterazioni ormonali, specialmente a carico del

metabolismo tiroideo e degli steroidi sessuali, coinvolti anch'essi nell'omeostasi della mielina. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per descrivere gli effetti di questi composti e per comprendere ulteriormente i meccanismi sottostanti in relazione al potenziale di interruzione endocrina, specialmente nel caso di esposizione combinate ("cocktails effects"), condizione più vicina alla realtà, in cui si è esposti contemporaneamente a più inquinanti ambientali, con possibili effetti sinergici e non. Sarebbe importante definire anche i valori "safe" di esposizione e i possibili effetti "cumulativi" da prolungata esposizione.

Inquinanti organici persistenti (POP)

Eteri di difenile polibromurato (PBDE): ritardanti di fiamma aggiunti a mobili, involucri elettronici, plastica e circuiti, si accumulano nella catena alimentare e nell'acqua e vengono trasmessi attraverso la barriera placentare e il latte materno. Simili per struttura agli ormoni tiroidei, ne alterano le vie di segnalazione e influenzano il neurosviluppo, potendo provocare ipoplasia della sostanza bianca e del corpo calloso e alterazione di alcune componenti della mielina (proteina Mbp).

Bifenili policlorurati (PCB): tossici ambientali sintetici lipofili usati come isolanti, plastificanti e lubrificanti, pur banditi in molti paesi, si possono ancora trovare nell'acqua, nel suolo e nell'aria e l'uomo può contaminarsi tramite consumo di pesce con possibile passaggio attraverso la placenta e il latte materno. Hanno un'emivita di eliminazione dall'organismo che può raggiungere i 10-15 anni, causando ipotiroxinemia (bassi livelli di T4) e interruzione della mielinizzazione, con conseguenti disturbi neurologici nei neonati da alterazione della sostanza bianca, tra cui ipotonia, disabilità cognitive, disturbi del comportamento, con differenti effetti tra i diversi tipi di PCB. 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD): è considerato il più tossico tra le diossine, generate dalla combustione industriale, che contaminano gli esseri umani tramite l'ingestione di alimenti di origine animale, in quanto si accumulano nei tessuti adiposi. Oltrepassando la barriera placentare, secondo diversi studi, l'esposizione precoce in utero causerebbe deficit motori e cognitivi, alterando anche il sistema di segnalazione degli ormoni tiroidei e sessuali, la formazione della mielina e alcuni meccanismi di immuno modulazione legati ai linfociti T regolatori e ai CD4+.

Sostanze chimiche fenoliche non alogenate

Bisfenolo A: xenoestrogeno sintetico, utilizzato nella produzione di plastiche in policarbonato e resine, è stato ampiamente studiato per i suoi effetti deleteri sul neurosviluppo a seguito di esposizione durante la gravidanza e/o lo sviluppo postnatale, per cui il suo uso è per legge fortemente limitato. Inoltre, oltrepassa la barriera emato encefalica (BBB) ed è ritenuto responsabile di alterazioni comportamentali quali il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). A livello molecolare, BPA esercita principalmente effetti estrogeno-mimetici, anti-androgeni e anti-tiroidei, mediati anche da meccanismi epigenetici, neuroinfiammazione con alterata espressione citochinica ed aumentato stress ossidativo. In vivo, l'esposizione precoce ha inoltre causato una riduzione dell'espressione dell'mRNA di alcune proteine mielina specifiche e della mielinizzazione assonale, specialmente nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo, con ridotta performance cognitiva, specialmente visuo-spaziale, comportamenti sociali alternati, alterata coordinazione e aumento dell'ansia nei ratti. Bisfenolo A diglicidil etere (BADGE): Derivato del BPA,

che si trova nel rivestimento interno delle conserve e delle bevande, sembrerebbe possedere effetti demielinizzanti e di aumentata proliferazione e differenziazione cellulare in senso Th1, ma sono necessari ulteriori studi in merito.

Prodotti chimici fenolici alogenati (HPC)

Triclosan: Il triclosan [5-cloro-2-(2,4-diclorofenossi) fenolo] è un antibatterico utilizzato in prodotti per la cura personale e per la casa. Parecchi studi hanno riportato effetti di disturbo sulla tiroide, inibizione della mielinizzazione e alterazione dei meccanismi di metilazione del DNA, con conseguenti effetti tossici sul neurosviluppo.

Metalli pesanti

Piombo: l'esposizione al piombo si ottiene principalmente attraverso l'ingestione di residui di vernice presenti nella polvere e nel suolo, giocattoli e materiali artistici. Interferisce con l'asse ipotalamo-ipofisi alterando la sintesi di estrogeni e testosterone e ritardando la pubertà, ma anche la crescita mediata dal GH. Inoltre, si accumula a livello cerebrale, provocando riduzione della materia grigia, ipomielinizzazione, tipica in caso di esposizione nelle fasi iniziali del neurosviluppo, e demielinizzazione, più frequente nei soggetti adulti, dovute ad alterata sintesi delle componenti mieliniche, col rischio di disturbi neurologici permanenti (deficit cognitivi e comportamentali) sino all'encefalopatia nei casi più gravi di avvelenamento ("saturnismo"), sembra possa giocare un ruolo come "trigger" nella sclerosi multipla.

Mercurio: il mercurio (Hg), elemento ubiquitario a cui si è esposti tramite il cibo (pesce in particolare), è altamente tossico per la salute umana, soprattutto per il sistema nervoso, urinario e immunitario; si accumula a livello cerebrale, comportando sintomi neurologici, inclusi neuropatia sensoriale, tremori e atassia ("Minamata Disease"), cui corrispondono lesioni della corteccia cerebrale, cervelletto e nervi periferici. Disturbi neurologici simil paralisi cerebrale sono possibili a seguito di esposizione fetale. L'alterazione dei meccanismi immunomodulanti da esposizione cronica in bambini, sarebbe stata recentemente associata alla diagnosi di autismo.

Cadmio: la maggior esposizione si ha attraverso fumo di sigaretta e ingestione di cibo contaminato. È tossico per polmone, rene e ossa, e ha effetti neurotossici, dovuti alla parziale permeabilità al cadmio della BBB durante lo sviluppo (deficit neurocognitivi, malattie neurodegenerative e neuropatie periferiche). Oltre alla citotossicità diretta, che coinvolge lo stress ossidativo, il cadmio interferisce con l'omeostasi del calcio, alterando il metabolismo e la funzione degli ormoni calcitropici, sessuali ("metalloestrogeni") e tiroidei, e può alterare la struttura mielinica, specialmente nelle componenti lipidiche, con ipomielinizzazione e disregolazione immunitaria.

Arsenico: Metallo utilizzato nella produzione di pesticidi, pigmenti, leghe e vernici, a cui siamo esposti attraverso l'acqua contaminata e il pesce. La neurotossicità interessa principalmente le fibre sensoriali periferiche mediante meccanismi di disfunzione mitocondriale, stress ossidativo e apoptosi con conseguente demielinizzazione; inoltre, l'arsenico sembra interferire con i glucocorticoidi, i mineralcorticoidi, il progesterone e i recettori degli androgeni a dosi elevate. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'esposizione precoce all'arsenico è collegata a deficit di memoria e disabilità intellettive, con alterazione delle componenti lipidiche delle fibre mieliniche dose-dipendente, so-

prattutto nella corteccia prefrontale e nel corpo calloso in via di sviluppo.

Pesticidi

Chlorpyrifos: Insetticida organofosforico noto per la sua neurotossicità dovuta all'inibizione della colinesterasi epatica. L'esposizione precoce a basse dosi sembra associata a danni neuronali e gliali e demielinizzazione, con alterazione dello sviluppo cognitivo nei bambini.

Acido 2.4-diclorofenossiacetico (2.4-D): Erbicida, anch'esso responsabile di neurotossicità che si estrinseca mediante ipomielinizzazione, anche dopo esposizione in epoche precoci, secondo quanto evidenziato da studi su animali.

Nicotina

Sostanza chimica psicoattiva presente nel fumo di sigaretta, agisce sui recettori nicotinici dell'acetilcolina, ma è anche un interferente endocrino, a causa della sua attività androgena, con aumento dei livelli di testosterone nelle donne fumatrici, e della sua capacità di interrompere la trascrizione genica reattiva agli estrogeni. L'esposizione al fumo di tabacco in utero è stata associata a ADHD, disturbi della condotta, tossicodipendenza, depressione e autismo, talvolta associati ad alterazioni nella mielinizzazione.

Farmaci

Flutamide: agente anti-androgeno non steroideo usato per il trattamento del cancro alla prostata, pertanto può bloccare gli effetti neuroprotettivi esercitati dal testosterone, tra cui l'azione "riemilizzante" e la "mascolinizzazione" del cervello. Questo farmaco agirebbe anche come interferente endocrino tiroideo indiretto, riducendo i benefici della terapia con tiroxina.

6-propil-2-tiouracile (PTU): Antitiroideo, usato nell'ipertiroidismo, può causare ipotiroidismo e neurotossicità associata ad alterata sintesi delle proteine della mielina (Mbp, Plp1, Mobp) durante il periodo postnatale, specialmente nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, è associato a ridotto volume del corpo calloso.

Tamoxifene: modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, funge da agonista in alcuni tessuti come il cervello e come antagonista in altri come la mammella (terapia del cancro al seno). Per tale azione come interferente endocrino, è in corso di studio come trattamento nelle patologie demielinizzanti. Infatti, sembrerebbe promuovere meccanismi di (ri)mielinizzazione nei ratti in vivo, oltre a mostrare effetto neuroprotettivo mediante un'azione antiossidante, anti-apoptotica, immunomodulante ed antinfiammatoria sul sistema nervoso centrale, mediata dai recettori degli estrogeni.

Fluoxetina: antidepressivo, agisce come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, ma è anche un contaminante ambientale a dosi tossiche, soprattutto nei pesci, agendo come interferente endocrino sul sistema riproduttivo, diminuendo i livelli di estradiolo e mRNA aromatasi, con aumento dell'ormone luteinizzante nelle femmine ed azione simil-estrogenica nei maschi. In un modello murino il farmaco ha portato ad un' "atrofia multisistemica", con perdita di neuroni e mielina, soprattutto nel corpo calloso, nella corteccia frontale e nell'ippocampo, ma dosaggi più bassi avrebbero azione neuroprotettiva nelle patologie demielinizzanti, ancora in fase di studio.

Fitoestrogeni: composti di origine vegetale presenti in un'ampia varietà di alimenti, possono avere azione estrogeno-simile a cau-

sa della loro somiglianza strutturale con il 17 β -estradiolo, potendo alterare il sistema riproduttivo, specialmente in gravidanza e nell'infanzia. Tuttavia, la genisteina dell'isoflavone di soia avrebbe capacità di ridurre la risposta infiammatoria estrogeno-mediata nel contesto di disturbi demielinizzanti come sclerosi multipla.

° NAFFAA, Vanessa; LAPRÉVOTE, Olivier; SCHANG, Anne-Laure. Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *NeuroToxicology*, 2021, 83: 51-68

Per la salute del pianeta e la resilienza umana nei paesi LMIC esiste un potenziale inutilizzato: le donne

a cura di *Laura Todesco*

L'agenda politica del 2020 è stata definita dal COVID-19. Come per la pandemia COVID-19, il degrado ambientale colpisce in modo sproporzionato le persone più vulnerabili della società, in particolare le popolazioni provenienti da contesti a basso reddito e le donne in tutto il mondo. Nel caso dei paesi a basso e medio reddito (LMIC), questo impatto è dovuto alla combinazione di una situazione geografica sfavorevole, per quanto riguarda gli impatti dei cambiamenti climatici, e di una situazione socioeconomica relativamente precaria. Le persone che vivono negli LMIC sono meno in grado di prepararsi e adattarsi agli effetti del cambiamento climatico rispetto a quelle dei paesi ad alto reddito. L'insicurezza alimentare ad esempio è una minaccia maggiore in queste regioni. Il cambiamento climatico e l'inquinamento influenzano la vita delle donne in modo sproporzionato. Le donne hanno anche un tasso di mortalità più elevato per disastri legati al clima rispetto agli uomini. Nonostante il peso di questi impatti, le voci delle donne, in particolare quelle dei LMIC, sono sistematicamente sottorappresentate a tutti i livelli del processo decisionale. Alla Conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici 2019, solo il 21% delle 196 delegazioni erano guidate da donne. Anche le voci dei paesi più vulnerabili sono gravemente sottorappresentate nelle questioni globali generali e nel campo della salute planetaria. Uno studio del 2020 ha mostrato che solo il 17% dei 200 leader di importanti organizzazioni sanitarie mondiali erano cittadini di LMIC. Lo stesso studio ha rilevato che per la salute globale solo il 5% dei leader erano donne di LMIC. È necessario ridisegnare le strutture decisionali esistenti e garantire la rappresentanza delle comunità più utili per costruire un futuro sano per le persone e il pianeta. Questo passaggio non riguarda solamente l'equità, è un'opportunità per attingere al potenziale intellettuale ed economico di più della metà del pianeta, per il quale le porte al processo decisionale e all'attività economica sono spesso sbarrate. Le stime dimostrano che il progresso all'eguaglianza di genere porterebbe un notevole miglioramento economico per l'economia globale. Le autrici rappresentano le donne leader per la salute planetaria, un'impresa sociale che affronta queste esigenze concentrandosi sul sostegno alle donne degli LMIC. Per fornire alle giovani professioniste nuove competenze, conoscenze e reti, è stato creato un programma di tutoraggio, integrato da lezioni su argomenti di salute planetaria, soft skillstraining e one-on-one guidance. Questo approccio si è dimostrato particolarmente prezioso per le donne nell'aiutare a superare le ulteriori barriere all'avanzamento di carriera che incontrano. Va incoraggiata la comunità della salute planetaria,

in particolare quelle dei LMIC, per responsabilizzare le donne a diventare agenti di trasformazione nella salute, nell'ambiente e nei diritti umani. Va richiesto un ulteriore impegno da parte delle organizzazioni sanitarie globali per avere una pari rappresentanza di genere. Questo potenziale inutilizzato delle donne negli LMIC può salvaguardare la natura e migliorare la resilienza umana, entrambi obiettivi fondamentali della comunità sanitaria planetaria.

° DE PAULA, Nicole, et al. A planetary health blind spot: the untapped potential of women to safeguard nature and human resilience in LMICs. *The Lancet Planetary Health*, 2021, 5.3: e109-e110

Glifosato: una revisione della letteratura con particolare attenzione all'infanzia

Vincenza Briscioli

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Il glifosato, un'erbicida di comune impiego, è stato oggetto di ampi dibattiti e gli effetti dell'esposizione allo stesso sono un argomento controverso. Presentiamo qui la sintesi commentata di un recente articolo in cui si ripercorre la storia del composto, gli studi effettuati, i limiti metodologici, le criticità emergenti e le linee di ricerca future

Glyphosate: a review of the literature with particular attention to childhood

Glyphosate, a commonly used herbicide, has been the topic of much debate. Exposure's effects to glyphosate are a contentious topic. It is reported a summary of a recent article describing the history of the compound, the related studies carried out, the methodological limits, the emerging critical issues and the future research lines.

Il glifosato è stato sintetizzato per la prima volta nel 1950 come composto farmacologico, ma la sua attività come erbicida ed essiccante è stata scoperta nel 1970. Venduto per la prima volta nel 1974, da allora è diventato l'erbicida più utilizzato in tutto il mondo. È disponibile in differenti forme chimiche (sale di isopropilammone, sale di ammonio, sale di diammonio, sale di dimetilammone e sale di potassio), viene miscelato con altre sostanze chimiche note come "ingredienti inerti" per costituire erbicidi (nomi noti sono "Roundup" e "RangerPro") che vengono utilizzati sia in agricoltura che nel giardinaggio. Negli Stati Uniti risulta al secondo posto come erbicida utilizzato nel giardinaggio e si calcola che ci siano almeno 750 prodotti che lo contengono. I principali produttori sono rimasti gli Stati Uniti, anche se il brevetto è scaduto nel 2001 e altri paesi tra cui Cina, Australia, India, Gran Bretagna lo stanno producendo [1]. L'uso indiscriminato e diffuso del glifosato ha determinato una selezione di erbe infestanti e resistenti, che rendono necessarie irrigazioni più frequenti a concentrazioni più elevate [2]. Alcuni paesi hanno imposto delle restrizioni legislative al suo utilizzo, come la repubblica del El Salvador o lo Sri Lanka che ne ha limitato l'uso nel 2013 segnalando l'aumento di casi di malattie renali nei lavoratori agricoli e l'aumento di resistenza tra le specie infestanti [2]. In Italia il decreto del ministero della salute del 6 settembre 2016 ha revocato l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari contenenti glifosato a partire dal 22 novembre 2016 e al loro impiego dal 22 febbraio 2017, e ne ha vietato l'uso nelle aree frequentate dalla popolazione, come parchi, giardini, campi sportivi e zone ricreative, cortili ed aree verdi interne a complessi scolastici e strutture sanitarie [3]. Gli individui possono essere esposti al glifosato attraverso il cibo e l'acqua potabile, oltre che in ambito professionale e ambientale. Recenti ricerche suggeriscono che il glifosato ed i suoi metaboliti possono

anche diffondersi con il vento e con l'acqua di erosione. Il glifosato è stato trovato anche nella polvere all'interno di case non agricole, suggerendo che l'esposizione non è solo professionale. Le concentrazioni di glifosato nella popolazione possono essere quantificate misurandolo direttamente o misurando un suo metabolita, l'acido aminometilfosforico (AMPA) [1,2]. Ci sono pochi studi sulla presenza nell'ambiente del glifosato, nonostante il suo ampio utilizzo. Gli studi che hanno ricercato la presenza di questo erbicida nell'aria hanno rilevato concentrazioni variabili tra 0.01 e 9.1 ng/m³ ed in campioni di acqua piovana tra 0.1 e 2.5 µg/L; non ci sono invece studi sulla concentrazione di glifosato nell'ambiente indoor. Nelle acque di falda i valori presentano un'ampia variabilità da 0.02 fino a 31 µg/L a seconda delle nazioni controllate [2]. In una revisione della FDA (Food and Drug Administration) sulla presenza di glifosato negli alimenti negli Stati Uniti si è evidenziato che oltre il 60% del mais e di campioni di soia analizzati avevano residui rilevabili di glifosato e in 28 prodotti a base di cereali per bambini era stato rilevato il glifosato con livelli superiore a 160 µg / L in 26 di essi [1,4]. Nel 2015 lo IARC (Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) ha stabilito che vi erano prove limitate per la cancerogenicità del glifosato nell'uomo, ma sufficienti negli animali da esperimento e lo ha classificato come probabile cancerogeno (gruppo 2A). Ha inoltre stabilito in base a studi condotti in vitro su cellule umane e a studi su animali da esperimento che vi erano prove evidenti che il glifosato fosse dotato di una azione genotossica. Vi era infine una forte evidenza che il glifosato ed il suo metabolita AMPA potessero agire inducendo uno stress ossidativo [2]. Nello stesso anno EFSA (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) dichiarava che "è improbabile che il glifosato rappresenti un rischio cancerogeno per l'uomo" [5] e nel 2016 EPA (Environmental Protection Agency, USA) rivedeva la potenziale cancerogenicità del glifosato e concludeva che "probabilmente non è cancerogeno per l'uomo" basandosi su esposizioni non professionali [6]. La controversia sulla classificazione del glifosato come cancerogeno si basa su diversi aspetti che includono differenze nel peso dato ai risultati degli studi epidemiologici sull'uomo [1]. C'è un limite conoscitivo circa i trends secolari di esposizione al glifosato: il lavoro di Mills et al. del 2017 ha documentato i livelli del glifosato e del suo metabolita AMPA nei partecipanti allo studio "Invecchiare in salute RANCHO BERNARDO", uno studio che era iniziato nel 1972 monitorando 6.629 adulti sopra i 50 anni residenti nella California del sud. Una piccola parte di questa popolazione (112 individui) avevano consegnato dei campioni di urine al mattino a tutte le 5 visite previste dal protocollo tra il 1993 e il 2016, e 100 di essi furono scelti con modalità random per una misurazione del glifosato e dell'AMPA mediante spettrometria di massa. Il limite di rilevamento (LOD) era 0.03 µg/L per il glifosato e 0.04 µg/L per AMPA. Da questa indagine si evidenziava che

la percentuale di partecipanti con glifosato sopra il LOD era aumentata dal 12% (periodo tra 1993-1996) al 70% (periodo 2014-2016). Il livello medio di AMPA era 0.01 µg/L tra il 1993-1996 e 0.29 µg/L tra 2014-2016. Durante lo stesso periodo la percentuale di partecipanti con livelli di AMPA sopra il limite di rilevamento era incrementata dal 5 al 71% [7]. Anche lo studio di Conrad et al. effettuato in Germania utilizzando campioni di urine delle 24 ore di 399 soggetti (provenienti dalla banca dei campioni ambientali tedeschi) ha valutato i trends di esposizione temporale: percentualmente nel 2001 si rilevava una quantità di glifosato in LOQ (livello di quantificazione) pari al 10% che diveniva pari al 57.5% nel 2012 e al 56.4% nel 2013 [8]. Nei lavori di revisione degli studi in letteratura presenti sul glifosato da parte del gruppo di C. Gillezeau et al. [1,9] è emersa la scarsità di dati raccolti oltre alle lacune metodologiche presenti nei diversi studi condotti su individui esposti professionalmente o ambientalmente all'erbicida. Questi studi hanno utilizzato infatti metodiche, misurazioni e approcci differenti nel riportare i loro risultati, rendendo così difficile un lavoro di differenziazione dell'esposizione al glifosato. In particolare sono pochi gli studi che hanno ricercato l'esposizione prima e dopo l'uso di prodotti a base di glifosato; nessuno studio ha preso in considerazione la stagionalità, l'ubicazione, il tipo di raccolto, le modifiche dell'ambiente dove veniva effettuata l'irrigazione. Un altro aspetto critico dei lavori valutati in queste revisioni [1,9] è dato dalla scarsità di misurazioni del metabolita AMPA. Le misurazioni dei residui e dei metaboliti consentirebbero infatti di comprendere meglio la capacità individuale di degradare il composto principale, oltre a rilevare altri sottoprodotti quali appunto AMPA, metabolita che porta con sé problemi riguardanti la sicurezza. Il glifosato non è persistente e presenta una emivita calcolata nelle urine da 5.5 a 10 ore a seconda dei diversi metodi di misurazione e questa è una ulteriore ragione per avere una misurazione dell'AMPA al fine di una stima accurata dei livelli di esposizione. Altra criticità sono i diversi metodi di misurazione tra i diversi studi, i dati recenti sembrano suggerire quale metodo di misura affidabile LC MS/MS (spettrometria di massa tandem) rispetto ad ELISA. La maggior parte degli studi è stata condotta negli Stati Uniti ed in Europa e su campioni di individui limitati con richieste di urine spot ed una tantum. Inoltre grave e preoccupante è l'assenza di studi sui lavoratori delle industrie che producono il glifosato. Nella popolazione generale, sulla base delle informazioni attuali, si osservano livelli medi di glifosato in campioni di urina inferiori a 4 µg / L. Nelle zone in cui viene somministrata l'irrorazione aerea, si hanno concentrazioni urinarie medie nella popolazione fino a 7.6 µg / L [1]. Il riscontro di dosaggi di glifosato nella popolazione non esposta professionalmente simili a quella esposta professionalmente fa ipotizzare che vi siano degli episodi non controllati di possibile alta esposizione al glifosato, e ciò rende le normative attuali irrilevanti per la popolazione che è esposta accidentalmente. Lo studio di Kongtip et al. evidenzia che anche nella popolazione più attenta ad evitare esposizione a tossici, quali le donne in gravidanza, si possono trovare valori di glifosato sierico fino a 189 µg / L [10]. I pochi studi che riportano dati riguardanti i bambini hanno evidenziato che la popolazione infantile presenta valori più elevati di glifosato nei fluidi corporei [1,10]. In tutti gli studi si riscontra la presenza di glifosato nei campioni di urine dei bambini, sia in coloro che vivono in ambienti rurali sia in coloro che non vivono in comunità agricole, con valori eccedenti rispetto agli adulti (quando erano disponi-

bili i valori di confronto). Le ragioni di queste differenze risiedono nel metabolismo dei bambini, nella loro immatura capacità di eliminazione delle sostanze tossiche, nella loro massa corporea e nei comportamenti abituali dell'infanzia quale quello di portare alla bocca tutti gli oggetti. In considerazione della particolare vulnerabilità dei bambini ai tossici ambientali sono necessari ulteriori studi. C. Gillezeau et al. suggeriscono future linee di ricerca che coinvolgano settori ampi della popolazione in diverse aree geografiche, differenziando le fonti di esposizione (professionale, domestica, alimentare). Segnalano l'importanza che il programma NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) del CDC statunitense che valuta lo stato di salute e nutrizionale di adulti e bambini dal 1959 inserisca nel programma di monitoraggio urinario e plasmatico il glifosato e il suo metabolita AMPA, come ha fatto per i pesticidi organofosfati. Il monitoraggio darebbe informazioni circa il rapporto e la variabilità di assorbimento ed eliminazione del glifosato e dell'AMPA correlandole ad una diversa capacità di metabolizzare il glifosato da parte degli individui [1,9]. Da tutto ciò emerge con urgenza la necessità di effettuare nuovi studi per valutare i livelli di glifosato e dei suoi metaboliti tra lavoratori esposti e la popolazione generale con particolare attenzione alle categorie vulnerabili quali quella dei bambini, differenziando le diverse aree geografiche e le fonti di esposizione oltre che le misure di esposizione temporale. Questo lavoro è fondamentale dato l'ampio utilizzo del glifosato a livello mondiale e quindi la grande numerosità della popolazione potenzialmente esposta.

1. Gillezeau C, van Gerwen M, Shaffer R, et al. The evidence of human exposure to glyphosate: A Review. *Environmental Health*. 2019;18(2)
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 112
3. Ministero della Salute, DECRETO 9 agosto 2016. Revoca di autorizzazioni all'immissione in commercio e modifica delle condizioni d'impiego di prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva «glifosate», in attuazione del regolamento di esecuzione (UE) 2016/1313 della Commissione del 1° agosto 2016. (16A06170)
4. U.S. Food and Drug Administration. Pesticide Residue Monitoring Program Fiscal Year 2016 Pesticide Report. 2018.
5. EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. 2015
6. US EPA. Draft Human Health and Ecological Risk Assessments for Glyphosate | Ingredients Used in Pesticide Products
7. Mills PJ, Kania-Korwel I, Fagan J, et al. Excretion of the herbicide Glyphosate in older adults between 1993 and 2016. *JAMA*. 2017;318(16):1610-1
8. Conrad A, Schroter-Kermani C, Hoppe HW, et al. Glyphosate in German adults - time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220(1):8-16.
9. Gillezeau C, Lieberman-Cribbin W, Taioli E. Update on human exposure to glyphosate, with a complete review of exposure in children *Environmental Health* (2020) 19:115
10. Kongtip P, Nankongnab N, Phupancharoensuk R, et al. Glyphosate and Paraquat in maternal and fetal serums in Thai women. *J Agromedicine*. 2017;22(3):282-9.
11. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, et al. Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers. *Environ Res*. 2007b;105(3):307-15.

I neonati late preterm: si conferma la necessità di avere un occhio di riguardo

Mitha A, Chen R, Altman M, et al.

Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35-36 weeks of gestation: a Swedish nationwide population-based study
 J Pediatr 2021;233:43-50. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.02.066

Rubrica *L'articolo del mese*
 a cura di Enrico Valletta

I nati dalla 34° alla 36° settimana di gestazione sono identificati in letteratura con il termine di late preterm (LP) e rappresentano, numericamente, circa i tre quarti dei nati prematuri. Nei confronti dei nati oltre le 37 settimane, i LP hanno un tasso più elevato di mortalità e morbilità e una maggiore necessità di cure mediche. Questo studio Svedese, condotto su una coorte nazionale di neonati nati tra il 1998 e il 2016, si è posto l'obiettivo di analizzare alcuni esiti clinici nei LP di 35-36 settimane confrontandoli con quelli dei nati a termine ulteriormente stratificati per età gestazionale.

Late preterm infants: the need for special attention is confirmed
Infants born at 34 to 36 gestational weeks are identified in the literature with the term of late preterm (LP) and numerically represent about three quarters of premature births. Compared to those born over 37 weeks, LPs have a higher rate of mortality and morbidity and a greater need for medical care. This Swedish study, conducted on a national cohort of newborns born between 1998 and 2016, aimed to analyze some clinical outcomes in LPs of 35-36 weeks by comparing them with those of full-term births further stratified by gestational age.

I nati dalle 34 alle 36 settimane complete di gestazione sono identificati dalla letteratura internazionale con il termine di *late preterm* (LP) e rappresentano, numericamente, la grande parte dei nati prematuri. All'interno di questo gruppo, i nati a 35-36 settimane sono spesso trattati alla stregua dei nati a termine e accolti nelle nursery dei reparti ospedalieri (salvo problemi intercorrenti) pur essendo, per molti versi, fisiologicamente ancora immaturi. Sappiamo, infatti, che nei confronti dei nati oltre le 37 settimane, i LP hanno un tasso più elevato di mortalità e morbilità e una maggiore necessità di cure mediche. Questi dati, tuttavia, non sempre tengono conto che il processo maturativo è un continuum in evoluzione che prosegue anche dalle 37 alle 41 settimane, e così anche tra i LP, quelli di 34 settimane sono più spesso accolti nei reparti di neonatologia rispetto ai neonati di 35-36 settimane. Questo studio Svedese, condotto su una coorte nazionale di neonati nati tra il 1998 e il 2016, si è posto l'obiettivo di analizzare alcuni esiti clinici nei LP di 35-36 settimane confrontandoli con quelli dei nati a termine ulteriormente stratificati per età gestazionale.

Metodi

La casistica è stata tratta dal registro nascite Svedese che racco-

glie oltre il 98% dei nati, incrociandolo con i dati del servizio sanitario nazionale che raccoglie informazioni sulle ospedalizzazioni e sui decessi. Dopo avere applicato alla popolazione totale di 1.982.662 di nati alcuni criteri di esclusione, gli autori si sono concentrati su 1.650.450 neonati dalla 35° alla 41° settimana di gestazione. Il primo esito oggetto di valutazione, la morbilità entro i primo mese di vita, ha preso in considerazione: un basso (0-3) punteggio di Apgar a 5 minuti, la sindrome da aspirazione meconiale (tachipnea transitoria, distress respiratorio o pneumotorace), l'immaturità metabolica (ipoglicemia, ittero), le complicanze infettive (sepsi o enterocolite necrotizzante), le complicanze neurologiche (convulsioni, encefalopatia ipossico-ischemica, infarto o emorragia cerebrale), i traumi da parto e le riammissioni in ospedale entro le prime quattro settimane di vita. Contemporaneamente sono state registrate informazioni di carattere socio-sanitario riguardanti le madri, la gravidanza e le modalità del parto.

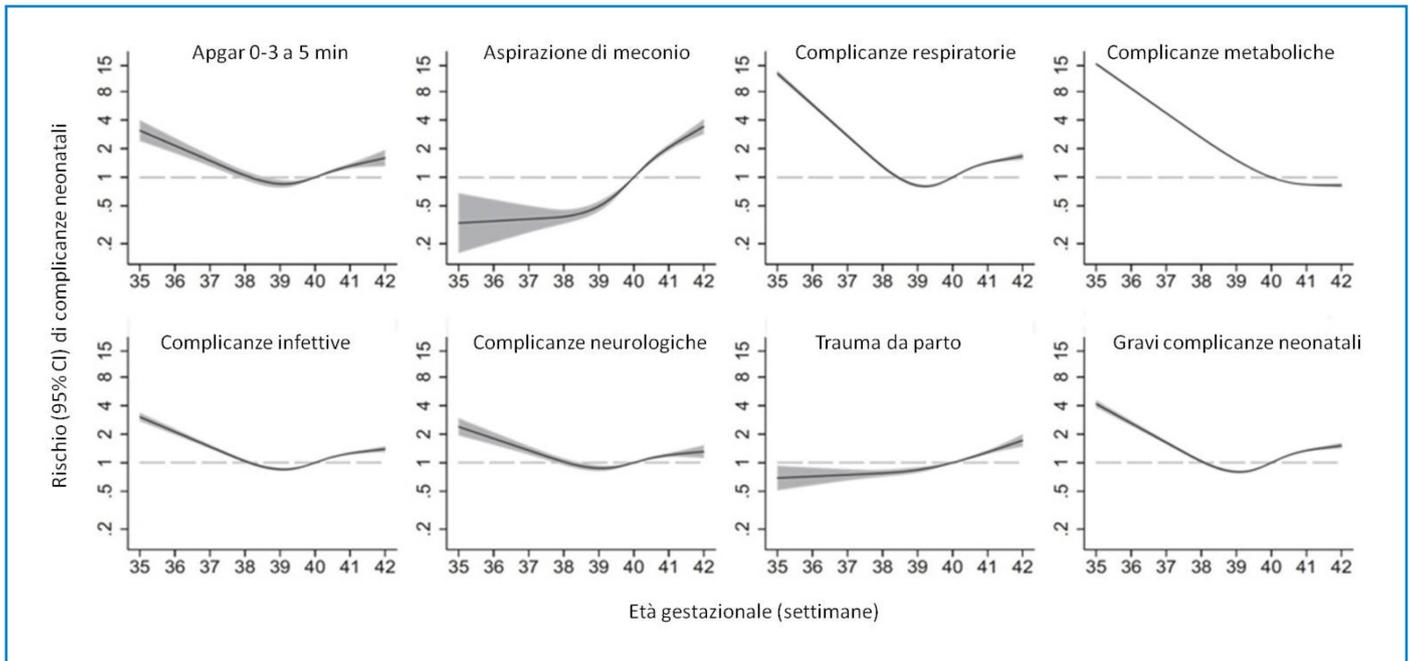
Risultati e discussione

La stratificazione della popolazione è descritta nella **Tabella 1**. Rispetto ai neonati a termine, i LP sono nati più frequentemente da madri con le seguenti caratteristiche: età <25 anni (16.1%), primipare (52.5%), basso titolo di studio, non conviventi (6.5%), obese (BMI ≥30), bassa statura, fumo di sigaretta in gravidanza, diabete, ipertensione, rottura prematura delle membrane e corioamnionite. I LP sono nati più spesso con taglio cesareo (26.5%), hanno un basso peso per l'età gestazionale (<10° centile) (12.2%) e sono prevalentemente maschi (53.1%). I LP presentano anche un maggiore rischio di un basso punteggio di Apgar e di complicanze respiratorie (in particolare, distress respiratorio per i LP di 35 settimane), metaboliche, infettive e neurologiche. Se nati LP e con basso o alto peso per l'età gestazionale, il rischio di problemi postnatali aumenta ulteriormente. Al contrario i LP hanno un minore rischio di sindrome da aspirazione meconiale e di trauma da parto. Come è possibile vedere nella **Figura 1**,

Tabella 1. Composizione della popolazione studiata

Età gestazionale (sett.)	N (%)	Morti entro 28 giorni
35-36	52.178 (3.2%)	199 (0.38%)
37-38	331.315 (20.1%)	280 (0.08%)
39-40	934.233 (56.6%)	372 (0.04%)
41	332.724 (20.2%)	160 (0.05%)

Figura 1. Associazione tra età gestazionale e morbilità neonatale. Il riferimento sono i neonati di 40 settimane



l'andamento del rischio per alcuni esiti ha un'evoluzione continua che si modifica in diversa maniera tra le 35 e le 41 settimane di età gestazionale. In particolare, il rischio di un basso Apgar e di complicanze respiratorie, infettive e neurologiche è più elevato a 35 settimane, si riduce dalla 35° alla 39° settimana e ritorna ad elevarsi dopo la 39° settimana. Il rischio metabolico diminuisce dalla 35° alla 41° settimana, mentre con il crescere dell'età gestazionale sono più frequenti il trauma da parto e l'aspirazione di meconio. La permanenza in ospedale dopo il parto è mediamente di 5 giorni e la frequenza di ricovero successivo entro il 28° giorno è 4.5%, prevalentemente per ittero (27%) e problemi di alimentazione (23%). Gli Autori sottolineano la scala nazionale sulla quale è stato condotto lo studio, fatto che ha permesso di confermare – su una casistica certamente più corposa – gran parte di quanto era già emerso, riguardo ai LP, in studi di minore ampiezza. L'abitudine di accogliere anche i LP nelle nursery, analogamente a quanto avviene per i neonati a termine, potrebbe dare l'impressione a chi se ne prende cura (sanitari e genitori) di avere a che fare con neonati certamente a basso rischio. Questi dati ci dicono che non è (sempre) così. Per alcune variabili è chiaro che esiste un gradiente di rischio che riguarda certamente i LP ma che può estendersi anche ai cosiddetti “early term” - cioè i neonati di 37-38 settimane – rendendo impossibile definire un cut-off di sicurezza prima delle 40 settimane, quando il neonato può dirsi giunto pienamente a termine del suo sviluppo. Ne discende che qualsiasi strategia miri a prevenire il parto prima del termine della gravidanza varrà anche a ridurre il rischio di morbilità neonatale successiva. Si suggerisce, infine, di accogliere i LP in un contesto di cure intermedie, tra la nursery e il reparto di neonatologia – la cosiddetta “family room” - per evitare il distacco dalla madre consentendo, altresì, una più discreta ma effettiva sorveglianza neonatologica.

Commento

I dati italiani disponibili per il 2018 ci dicono che la percentuale dei parti pretermine (<37 settimane) è pari al 6.9% con una

quota di LP (34-36 settimane) pari al 5.1% [1]. In altri termini, i LP rappresentano il 74% di tutti i parti pretermini. Storicamente, grande attenzione è sempre stata rivolta alla piccola (0.9%), ma estremamente impegnativa popolazione dei grandi pretermini (22-32 settimane) e solo più recentemente la letteratura ha preso in esame gli esiti di una prematurità certamente meno rilevante – quella dei LP – ma che non consente di equiparare, dal punto di vista degli esiti, i nati di 34-36 settimane con quelli di maggiore e più fisiologica età gestazionale. Quaderni acp si è interessato più volte di questo argomento già dal 2010 con interventi di ostetrici, neonatologi e psicologi [2-5]. Tutti sono concordi nel rilevare la necessità di mantenere alta l'attenzione su questo gruppo di neonati, sia in termini di prevenzione che di vigilanza sugli esiti organici precoci e di neurosviluppo nei tempi più lunghi. La prevenzione, intesa come adozione da parte della gestante di uno stile di vita che riduca i rischi di un parto pretermine (si confermano critici, anche in questo studio, il fumo di sigaretta, l'obesità, il diabete, l'ipertensione) e da parte degli ostetrici di tutte le misure idonee a protrarre la maturazione intrauterina del feto guadagnando preziose settimane di gestazione. La vigilanza, come suggerito dagli Autori, mettendo in atto modalità assistenziali che salvaguardino la relazione precoce tra madre e neonato ma che mantengano una vigilante attenzione sulle possibili morbilità legate allo stato di prematurità. È importante altresì che questa attenzione si protragga ben oltre il breve periodo ospedaliero del post-parto e che si avvalga della collaborazione delle ostetriche per le visite domiciliari e del Pediatra di famiglia per il follow-up neuro-evolutivo nei primi anni di vita. È stato rimarcato come la promozione dell'allattamento materno sia un elemento critico per questi neonati che rischiano di essere dimessi dalle nursery con tassi di allattamento al seno non solo largamente inferiori a quelli dei neonati a termine, ma anche, paradossalmente, di quelli dei neonati gravemente pretermini per i quali l'investimento degli staff neonatologici è evidentemente molto superiore [5]. Purtroppo, su questo rilevante aspetto lo studio Svedese non è in grado di offrire dati epidemiologici. Certo è che la lettera-

tura riguardante le migliori pratiche nutrizionali e di sostegno dell'allattamento materno nei LP è ancora oggi carente di indicazioni *evidence based*. L'ESPGHAN ha, recentemente, cercato di colmare questa lacuna dando alcune indicazioni di ragionevolezza: le madri dei LP devono ricevere un sostegno all'allattamento professionalmente qualificato, dedicato e prolungato nel tempo e gli stessi tempi di dimissione dall'ospedale devono tenere conto delle loro particolari esigenze e dell'organizzazione delle risorse territoriali; le necessità nutrizionali dei LP possono richiedere l'uso di fortificanti del latte materno, di formule arricchite o di supplementi specifici in relazione all'età gestazionale, al peso alla nascita e alle comorbidità presenti [6]. Anche lo studio del neurosviluppo nei LP, pur essendo ancora nella fase dell'osservazione degli esiti a lungo termine, si trova già di fronte all'interrogativo su quali risorse mettere in campo da questo punto di vista e quanto a lungo. Gli studi di *outcome* indicano che i LP sono a rischio di disabilità neuropsichica, scarso rendimento scolastico, problematiche comportamentali, sociali e di salute [7]. Questi *gap*, anche se modesti, possono avere conseguenze rilevanti per il futuro dei neonati LP e c'è l'esigenza di elaborare percorsi educativi, scolastici e di supporto psicoevolutivo dedicati e ritagliati su misura per i loro bisogni. Nonostante il disegno "nazionale" dello studio Svedese non consenta approfondimenti di dettaglio potenzialmente importanti, tuttavia, i dati ottenuti su una popolazione di tale ampiezza confermano definitivamente la necessità di elaborare strategie assistenziali specifiche per questo ambito di pur lieve-moderata prematurità.

1. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2018.
2. Facchinetti F. Il problema dei "late preterm" visto dall'ostetrico. Quaderni acp 2010;17:112-3.
3. Caravale B, Riccio G, Corchia C. Late-preterm: un gruppo di neonati a rischio per disturbi dello sviluppo cognitivo. Quaderni acp 2014;21:155-61.
4. Biasini A. Late preterm: ancora tante le cose da fare. Quaderni acp 2018;25:3.
5. Biasini A, Farneti M, Stella M, et al. Late preterm "Fase 2": un progetto nella AUSL Romagna. Quaderni acp 2019;26:171-3.
6. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, et al. Feeding the late and moderately preterm infant: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69:259-270. doi: 10.1097/MPG.0000000000002397
7. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med 2019;24:54-59. doi: 10.1016/j.siny.2018.10.002.

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (1° parte)

PARMAPEDIATRIA2021

Diastematomielia: dalla diagnosi pre-natale al follow-up

Claudia Lattanzi ¹, Tiziana D'Alvano ¹, Luca Bernardi ¹, Serena Massa ¹, Lucia Maria Gambini ², Serafina Perrone ²

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Parma
2. UO Neonatologia Parma

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di H. S. A. nata a termine, da taglio cesareo, per pregressa cesarizzazione, dopo gravidanza caratterizzata da diagnosi prenatale all'ecografia e poi alla risonanza magnetica fetale, eseguita nel secondo trimestre, di disrafismo spinale. Non eseguite indagini genetiche (cariotipo ed array-CGH) per volontà dei genitori. Alla nascita, fisiologico adattamento alla vita extrauterina (APGAR al 1'=8 e al 5'=8). All'esame obiettivo clinico si rilevava fossetta pilonidale chiusa, asimmetrica, con evidenza di una piccola escrescenza violacea cutanea in sede sacrale-paravertebrale sinistra, delle dimensioni di circa 5x5 mm (Figura 1). L'ecografia della regione sacrale rilevava una formazione pseudocistica (16x6 mm) nel contesto della corda midollare all'altezza di L1-L2; caudalmente ad essa, si evidenziavano due emicorde distinte con struttura lamellare ad ecogenicità cartilaginea-ossea (DAP 11 mm) in sede intracanalare (Figura 2). La RMN della colonna vertebrale, a circa un mese di vita, mostrava patterns compatibili con disordini della linea mediana dell'integrazione notocordale (split notochord syndrome), del tipo diastematomielia del tipo 1 (Figura 3). Attualmente la neonata ha 5 mesi di vita e non presenta sintomatologia di rilievo. La motricità spontanea è ben rappresentata e regolare, gli arti inferiori non presentano dismetrie e i riflessi osteotendinei sono presenti. Rimane in attesa di intervento neurochirurgico.

Conclusioni

La diastematomielia tipo 1 è una rara malformazione caratterizzata dalla presenza di due emicorde spinali, ognuna con un proprio sacco durale, separate un setto osteocartilagineo rigido. Questa condizione rappresenta il 4-9% delle anomalie congenite del midollo spinale [1]. Tale malformazione è meritevole di follow-up multispecialistico, in particolare modo neurochirurgico e fisiatrico, in quanto frequentemente associato a sintomatologia. Infatti, nonostante i pazienti siano frequentemente asintomatici alla nascita, con la crescita si determina un quadro di 'tethered cord syndrome', che può causare deficit motori e sensoriali agli arti inferiori, disturbi della minzione e deformità della colonna [2].

Corrispondenza

claudial1992@gmail.com

Bibliografia

1. Turgal M, Ozyuncu O, Talim B et. al. Prenatal diagnosis and clinicopathologic examination of a case with diastematomyelia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2013;53(4):163-5.
2. Cheng B, Li FT, Lin L. Diastematomyelia: a retrospective review of 138 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(3):365-72.

Figura 1. Escrescenza cutanea in sede sacrale-paravertebrale sinistra



Figura 2. Ecografia sacrale post-natale



Figura 3. RMN rachide post-natale



Microdelezione del cromosoma 2 in una paziente con CMV congenito

Francesca Cusenza¹, Margherita Gnocchi¹, Giovanni Autore¹, Luciana Abate¹, Lucia Maria Gambini², Sabrina Moretti², Antonio Di Peri², Susanna Esposito³, Serafina Perrone²

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Parma
2. UO Neonatologia, Dipartimento Materno-infantile, Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
3. UO Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-infantile, Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso clinico

Neonata nata a termine da parto eutocico da gravidanza caratterizzata da rallentamento della crescita fetale e sieroconversione materna per CMV nel corso del III trimestre. Fisiologico adattamento alla vita extra-uterina. Peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita adeguati all'età gestazionale. In anamnesi familiare: zia materna affetta da epilessia ed emiparesi non meglio definite. Alla nascita veniva eseguita ricerca di CMV su urine tramite real-time PCR che risultava positiva, quindi ricerca quantitativa di DNA virale su sangue con evidenza di carica elevata (27.807 copie/mL) e conferma dell'infezione congenita da CMV. All'esame obiettivo non venivano riscontrate anomalie cliniche né neurologiche e gli esami ematochimici generali comprensivi di emocromo e funzionalità epato-renale risultavano nella norma. L'ecografia cerebrale eseguita in quarta giornata risultava anch'essa nella norma. Come da protocollo, la neonata veniva inoltre sottoposta a screening uditivo e a valutazione oculistica con fundoscopia, nella norma. A circa 2 mesi di vita riscontro di scarsa iniziativa motoria associata ad ipotonia e scarso controllo della testa. Per il ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio e in considerazione dell'anamnesi familiare veniva richiesta consulenza genetica. Ad approfondimento diagnostico, veniva eseguito prelievo ematico per array-CGH che mostrava

profilo femminile anormale con delezione terminale in eterozigosi a significato patologico in 2q37, anomalia caratteristica della Sindrome brachidattilia-ritardo mentale. Per la conferma di tale condizione veniva eseguita FISH telomerica su sangue ed avviato follow-up clinico, radiologico, neuropsichiatrico infantile e fisiatrico.

Conclusioni

La sindrome da microdelezione 2q37 o sindrome brachidattilia-ritardo mentale è caratterizzata da deficit di sviluppo intellettivo a cui si associano 4° e 5° metacarpo/metatarso più corti, bassa statura, obesità, malformazioni cardiache e/o genitourinarie e/o gastro-intestinali congenite e tumore di Wilms [1]. L'incidenza della specifica delezione è definita rara nella popolazione generale (0,06%) [2] ma la percentuale cresce se vengono sottoposti all'analisi genetica soggetti sindromici che presentano ritardo mentale (10%) [3]. Il segno più precoce e tipico di tale condizione è l'ipotonico (50% dei pazienti) che tende a migliorare nel tempo [4]. Il caso clinico presentato indica l'opportunità e l'appropriatezza dell'approfondimento diagnostico quando un segno o sintomo clinico non è compatibile con la prima diagnosi. Il riconoscimento precoce di una patologia e la successiva conferma diagnostica risulta di fondamentale importanza per programmare un adeguato follow-up ed attuare interventi correttivi.

Corrispondenza

francescacusenza7@gmail.com

Bibliografia

1. Elli FM, de Sanctis L, Madeo B, et al. 2q37 Deletions in Patients With an Albright Hereditary Osteodystrophy Phenotype and PTH Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:604.
2. Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, et al. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet*. 2006;43(6):478-89.
3. Rio M, Molinari F, Heuertz S, et al. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet*. 2002;39(4):266-70.
4. Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(4):357-71.

Sepsi late-onset da Streptococco di gruppo B (GBS)

Serena Orlando¹, Francesca Cusenza¹, Riccardo Di Sario¹, Antonio Di Peri², Mara Corradi², Susanna Esposito³, Lucia Maria Gambini², Serafina Perrone²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli studi di Parma
2. UO Neonatologia, Dipartimento Materno-infantile, Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
3. Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Introduzione

Streptococcus agalactiae (GBS) colonizza spesso la donna gravida asintomatica e può causare gravi infezioni neonatali, sia in seguito a trasmissione verticale che orizzontale. In uno studio epidemiologico retrospettivo condotto in Emilia-Romagna è stato stimato che GBS causa l'11.8% delle late-onset sepsis (LOS) [1,2].

Caso clinico

Una lattante di 37 giorni è giunta alla nostra attenzione per comparsa di febbre da alcune ore associata ad episodi di pianto inconsolabile, vomito (alcuni episodi di aspetto biliare) ed inappetenza, evacuazioni di feci liquide. In anamnesi perinatale: tampone vagino-rettale materno positivo per GBS, per cui veniva effettuato un ciclo completo di profilassi intra-partum con Ampicillina. All'ingresso la bambina mostrava: iporeattività; pianto lamentoso, ma buon tono muscolare e riflessi neonatali presenti; cute pallida con marezza cutanea, fontanella anteriore normotesa; obiettività cardiopolmonare nella norma; addome disteso, meteorico, dolorabile alla palpazione con peristalsi ridotta. Gli esami ematici evidenziavano formula leucocitaria conservata (WBC 9840/uL), valori di PCR nella norma (2.5 mg/L), notevole rialzo della PCT (7.42 ng/mL) ed esame chimico-fisico delle urine negativo. Veniva eseguita ecografia addome con evidenza di diffuso ispessimento delle anse intestinali senza segni di invaginazione e radiografia dell'addome con riscontro di gastrectasia con livello idroaereo (**Figura 4**), risoltasi dopo posizionamento di sondino nasogastrico. Nel sospetto di sepsi, previa raccolta di campioni biologici (sangue, liquor ed urina) per esami colturali, è stata intrapresa terapia antibiotica ad ampio spettro con Ampicillina e Gentamicina. Dopo 48 ore, veniva isolato ceppo GBS sensibile all'Ampicillina su emocoltura, si sospendeva terapia con Gentamicina proseguendo con sola Ampicillina per un totale di 14 giorni di trattamento. La paziente progressivamente mostrava miglioramento delle condizioni cliniche generali e l'emocoltura di controllo risultava negativa.

Conclusioni

La profilassi antibiotica intra-partum riduce drasticamente la sepsi ad insorgenza precoce, ma risulta inefficace per la sepsi tardiva, non eradicando la colonizzazione da GBS materna [2-4]. Il vaccino coniugato contro GBS, attualmente in sperimentazione, rappresenta una promettente strategia per la prevenzione delle sepsi sia precoci che tardive [2].

Corrispondenza

serenaorlando87@gmail.com

Bibliografia

1. Berardi A, Sforza F, Baroni L, et al. Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. *PLoS One*. 2019 Nov 22;14(11):e0225407.
2. Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al. GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e361-8.
3. Berardi A, Guidotti I, Creti R, et al. Two overlapping cluster of group B Streptococcus late-onset disease in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Nov;37(11):1160-1164.
4. Berardi A, Rossi C, Creti R, et al. Group B Streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1099-104.e1.

Gestione di BRUE ed ALTE: applicazione del metodo RAND/UCLA per lo sviluppo di un protocollo locale

Giovanni Prezioso¹, Serafina Perrone², Susanna Esposito¹

1. UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei bambini P. Barilla, AOU Parma

Figura 4. Radiografia dell'addome che mostra marcata gastrectasia con livello idroaereo



2. UOC Neonatologia, Centro Regionale di riferimento SIDS, Ospedale dei bambini P. Barilla, AOU Parma

Obiettivi

Il numero di accessi ospedalieri per “brief resolved unexplained events” (BRUE) ed “apparent life threatening events” (ALTE) è aumentato negli ultimi anni e spesso la loro gestione clinica non è univoca. Lo studio ha l'obiettivo di sviluppare un protocollo locale condiviso tra specialisti ospedalieri e del territorio, attraverso una survey sull'appropriatezza delle scelte in ambito di prevenzione, decision-making, gestione clinica e follow-up dei casi di BRUE e ALTE.

Metodi

Seguendo il metodo di appropriatezza RAND/UCLA, ad un panel selezionato di esperti è stato proposto un questionario anonimo basato su scenari clinici. Ad ogni scenario è stato attribuito un grado di appropriatezza (da 1 a 9). I risultati sono stati poi discussi apertamente in un meeting, a cui seguiva un secondo round del questionario per valutare il livello finale di appropriatezza e di agreement. I dati finali sono stati sintetizzati tramite il software STATA® ed espressi in mediane dei punteggi, medie e deviazioni standard del grado di appropriatezza. È stato, quindi, sviluppato un protocollo che sintetizzasse l'evidenza delle precedenti linee guida [1,2] con l'esperienza clinica del panel.

Risultati

Sono stati arruolati 54 esperti (70% con età < 40 aa) senza alcun drop out al secondo round. Rispetto alle precedenti linee guida americane ed italiane, il panel si è trovato in accordo con la maggior parte delle indicazioni in ambito di prevenzione primaria, prima valutazione in PS, gestione dei casi a basso rischio, criteri di ricovero per i casi ad alto rischio, work up gastroenterologi-

co, neurologico, metabolico, pulsossimetria durante il ricovero e indicazioni per il monitoraggio domiciliare. I maggiori punti di discordanza hanno riguardato l'età limite da considerare ad alto rischio, la gestione clinica del paziente a basso rischio, l'applicabilità dei test infettivologici e la durata del monitoraggio domiciliare.

Conclusioni

La gestione clinica degli episodi di BRUE ed ALTE può essere complessa per il pediatra [3]. Combinando l'evidenza scientifica della letteratura all'opinione degli esperti locali, il metodo RAND ha permesso di sviluppare un protocollo che guidi gli specialisti verso decisioni altamente applicabili e condivise.

Corrispondenza

gprezioso@hotmail.it

Bibliografia

1. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief resolved unexplained events (formerly apparent life-threatening events) and evaluation of lower-risk infants. *Pediatrics* 2016. 144:1.
2. Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, et al. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines 2017. *Ital J Pediatr* 43:1-23.
3. Fu LY, Moon RY. Apparent life-threatening events: An update. *Pediatr Rev* 2012. 33:361-369

Un distress respiratorio ad eziologia rara

Carolina Bariola ¹, Licia Lugli ², Cecilia Rossi ², Katia Rossi ², Maria Chiara Gibertini ³, Luciana Di Pancrazio ³, Alberto Berardi ², Lorenzo Iughetti ⁴

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Azienda Ospedaliera e Universitaria Policlinico di Modena
2. Struttura Complessa di Neonatologia e Nido, Azienda Ospedaliera e Universitaria Policlinico di Modena
3. Struttura Complessa di Radiologia, Azienda Ospedaliera e Universitaria Policlinico di Modena
4. Struttura Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera e Universitaria Policlinico di Modena

Caso clinico

Una bambina nasce a termine da taglio cesareo urgente per alterazioni del tracciato cardio-tocografico e liquido tinto di meconio. Anamnesi familiare silente, non fattori di rischio infettivi perinatali, sierologie materne negative per HSV 1 e 2. Alla nascita discreto adattamento neonatale (Apgar 6 al 1', 8 al 5'), parametri auxologici nella norma. A 30 minuti compare desaturazione progressiva con necessità di intubazione endotracheale. La radiografia del torace mostra opacamento polmonare diffuso con broncogramma aereo (Figura 5), non responsivo a tre dosi di surfattante. Per riscontro di ipertensione polmonare inizia terapia con ossido nitrico inalatorio, sildenafil e epoprostenolo; permane tuttavia insufficienza respiratoria severa con necessità di ventilazione oscillatoria con parametri massimali. Il quadro radiologico polmonare mostra enfisema interstiziale e iper-espansione polmonare; in quarta giornata di vita viene posizionato drenaggio per pneumotorace iperteso. Le colture eseguite sono persistentemente negative per batteri, la sierologia e la biologia molecolare su liquor sono negative per HSV 1, HSV2, HSV

Figura 5. Rx torace all'ingresso in TIN. Opacamento polmonare diffuso con broncogramma aereo

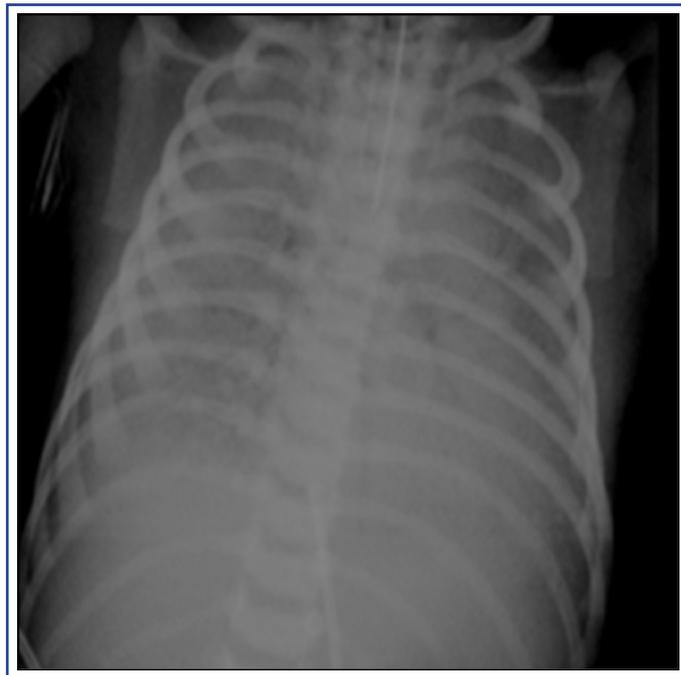


Figura 6. Lesioni vescicolari avambraccio destro ed emitorace sinistro

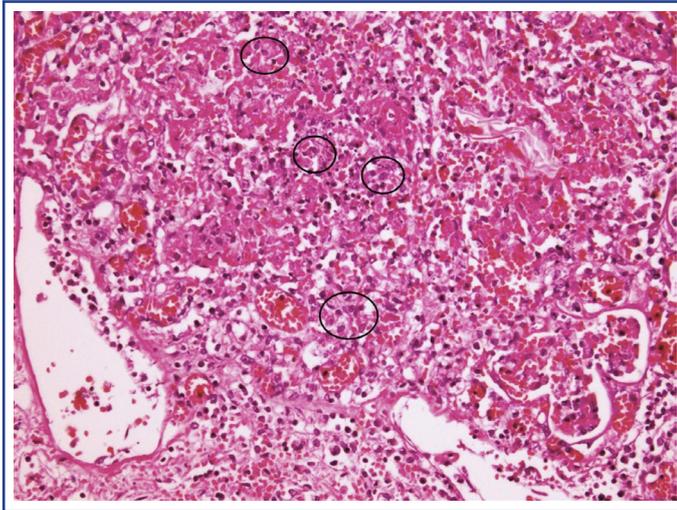


6 e VZV. In 17° giornata compaiono vescicole ad avambraccio destro ed emitorace sinistro, compatibili con lesioni erpetiche (Figura 6). Nella stessa giornata la PCR eseguita su BAL evidenzia positività per HSV-1: viene intrapresa terapia con Acyclovir 60 mg/kg/die, ma la bambina va incontro ad exitus. L'esame istologico polmonare documenta polmonite interstiziale con aree di necrosi emorragica intra-alveolare HSV 1 positiva (Figura 7). La ricerca retrospettiva su Guthrie Card raccolta a 48 ore di vita documenta positività per HSV 1 e la sierologia materna mostra sierconversione due mesi dopo il parto. Entrambi orientano verso un'infezione contratta in utero pochi giorni prima del parto: a posteriori la mamma riporta febbre transitoria 5 giorni prima del parto.

Discussione

La polmonite connatale da HSV 1 e 2 è un'evenienza rara ma

Figura 7. Esame istologico parenchima polmonare. Polmonite interstiziale con aree di necrosi emorragica intra-alveolare, PCR positiva per HSV-1



grave. Dai pochi casi descritti (**Tabella 1**) emergono caratteristiche tipiche: sintomi respiratori non sempre associati a sintomi sistemici, esordio clinico molto precoce, elevato tasso di mortalità [1,2,3,4]. La severità del quadro clinico è probabilmente dovuta alla trasmissione di elevate cariche virali, senza passaggio di anticorpi materni specifici, sul modello della varicella [2]. Nel nostro caso l'assenza di un chiaro intervallo libero alla nascita, la sintomatologia materna non suggestiva e la negatività della sierologia materna in gravidanza hanno comportato ritardo diagnostico con aggravamento dell'outcome.

Conclusioni

In presenza di polmonite severa a esordio precoce con colture batteriche negative bisogna sospettare una infezione da HSV e avviare terapia con Aciclovir fino all'esito delle colture [4].

Corrispondenza

carolinabariola@gmail.com

Bibliografia

1. Berardi A, Lugli L, Rossi C, et al. Neonatal herpes simplex virus. J

Matern Fetal Neonatal Med 2011;24 S1:88-90

2. Berardi A, Gallo C, Lugli L, Guidotti I, Gargano G, Maccio L, Pietrosemoli P, Ferrari F. Fatal pneumonia following maternal HSV-1 viraemia in late pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(14):1694-6

3. Capretti MG, Marsico C, Lazzarotto T, et al. Herpes Simplex Virus infection: misleading findings in an infant with disseminated disease. New Microbiol 2013; 36:307-13

4. Kouadio F, Klinger G. Pneumonia, an unusual initial presentation of Neonatal Herpes Infection. Case Reports in Critical Care. 2019

Diabete materno e neonati: a rischio non solo la glicemia!

Andrea Greco ¹, Giulio Santantonio ¹, Ilaria Boiani ¹, Licia Lugli ³, Alessandra Boncompagni ³, Lorenzo Iughetti ^{1,2}

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

2. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

3. Unità di Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Introduzione

La "segmental spinal dysgenesis" (SSD) è una malformazione spinale congenita complessa rara caratterizzata da agenesia/diagenesia focale di un tratto midollare toraco-lombare, associata a difetti di curvatura della colonna (cifosi o cifoscoliosi) e anomalie vertebrali. L'interessamento delle radici nervose rimane confinato al tratto midollare interessato con conservazione del tratto distale. L'eziopatogenesi non è chiara ma si pensa sia legata a un difetto di formazione della notocorda su cui intervengono fattori teratogeni tra cui il diabete gestazionale materno, farmaci e/o altri tossici. Il coinvolgimento segmentale del midollo spinale nei neonati affetti permette di individuare tre diverse regioni: una posta cranialmente rispetto all'anomalia, in cui il midollo appare regolare e i rapporti tra le strutture anatomiche sono conservati [1]; la regione interessata in cui il midollo appare assottigliato o abbozzato con radici nervose assenti e anomalie vertebrali associate; la porzione distale in cui il midollo spinale può presentarsi normale o rigonfio. La presentazione clinica varia a seconda del livello e dell'estensione della lesione, del grado di cifosi e delle

Tabella 1. Casi di polmonite connatale da HSV 1 e 2

Autore	Sintomi materni	Giorno di esordio	Segni di malattia disseminata	Outcome
Mascola, 1984	Febbre in travaglio	1	No	Decesso
Greene, 1983	Perdite vaginali	5	No	Decesso
Campbell, 1983	No	3	Sì	Sopravvivenza
Knezevic, 2007	No	3	Sì	Decesso
Capretti, 2013	Febbre post-parto	33	Sì	Decesso
Langlet, 2003	No	4	Sì	Decesso
Lissauer, 1984	Febbre 2 giorni prima dle parto	1	Sì	Decesso
Andersen, 1987	No	5	Sì	Decesso
Kouadio, 2019	No	4	No	Decesso
Caso descritto	Febbre 5 giorni prima dle parto	1	No	Decesso
Mortalità 90%, polmonite isolata nel 40% dei casi				

anomalie congenite associate [2]. Infatti, la SSD si può associare ad anomalie cardiache, oculari, gastrointestinali ma soprattutto ortopediche (DCA o piede equino-varo-supinato), vertebrali (stenosi focale del canale midollare, instabilità della colonna, antero-listesi e sublussazione) o genitourinarie (rene a ferro di cavallo, pielectasie/idronefrosi o doppio distretto renale).

Caso clinico

Un bambino nasce a termine da parto spontaneo in gravidanza caratterizzata da accesso tardivo alle cure e diabete gestazionale in insulinoterapia con scarso controllo glicemico. Alle ecografie prenatali riscontro di piede torto bilaterale e anomalie della porzione caudale della colonna vertebrale con scoliosi della II vertebra lombare (da probabile emivertebra) in assenza di anomalie genetiche (cariotipo, CGH array) né di altri difetti strutturali. Alla nascita si confermava presenza di piede equino-varo-supinato bilaterale (Figura 8) associato a cifoscoliosi severa, ipomotilità e rigidità degli arti inferiori in assenza di anomalie muscoloscheletriche del tronco né degli arti superiori. L'associazione delle anomalie vertebrali lombosacrali e degli arti inferiori con il diabete materno ponevano quindi il sospetto di una sequenza da regressione caudale (CRS). Si eseguivano quindi accertamenti volti all'inquadramento diagnostico ortopedico e neuroradiologico (Rx, RMN, TC) con riscontro di antero-listesi di L1 su L3, presenza di abbozzo ipoplasico di L2 e cifosi dorso-lombare per disallineamento vertebrale, con stenosi del canale spinale e compressione midollare; al di sotto della lesione aumento delle dimensioni midollari (Figura 9 e 10) [3]. L'inquadramento diagnostico di completamento ha inoltre evidenziato un quadro di doppio distretto ureterale bilaterale associato a dilatazione delle vie escrettrici. Attualmente il paziente è in follow-up nefrologico, ortopedico, neurochirurgico, neuroradiologico e fisiatrico e, in considerazione della stabilità clinica, si prevede atteggiamento conservativo almeno fino ai 12-18 mesi di vita [4].

Conclusioni

Il diabete materno resta uno dei fattori di rischio più importanti per CRS e SSD ed è quindi un campanello di allarme nella valutazione di neonati con malformazioni muscolo-scheletriche complesse. Nel sospetto di anomalie spinali congenite è fondamentale l'invio ad un centro di terzo livello per un corretto counseling prenatale, un inquadramento diagnostico completo e un follow-up multidisciplinare.

Corrispondenza

andre.greco@hotmail.it

Bibliografia

1. Scott RM, Wolpert SM, Bartoshesky LE et al. Segmental spinal dysgenesis. *Neurosurgery*. 1988 Apr;22(4):739-44. doi: 10.1227/00006123-198804000-00021.
2. Chellathurai A, Ayyamperumal B, Thirumaran R, et al. Segmental Spinal Dysgenesis-"Redefined". *Asian Spine J*. 2019 Apr;13(2):189-197. doi: 10.31616/asj.2018.0076. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30472824; PMCID: PMC6454287.
3. Rossi A, Biancheri R, Cama A, et al. Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol*. 2004;50(2):177-200. doi:10.1016/j.ejrad.2003.10.015
4. Remondino RG, Tello CA, Bersusky ES, et al. Surgical treatment of segmental spinal dysgenesis: a report of 19 cases. *Spine Deform*. 2020 Sep25. doi: 10.1007/s43390-020-00209-y

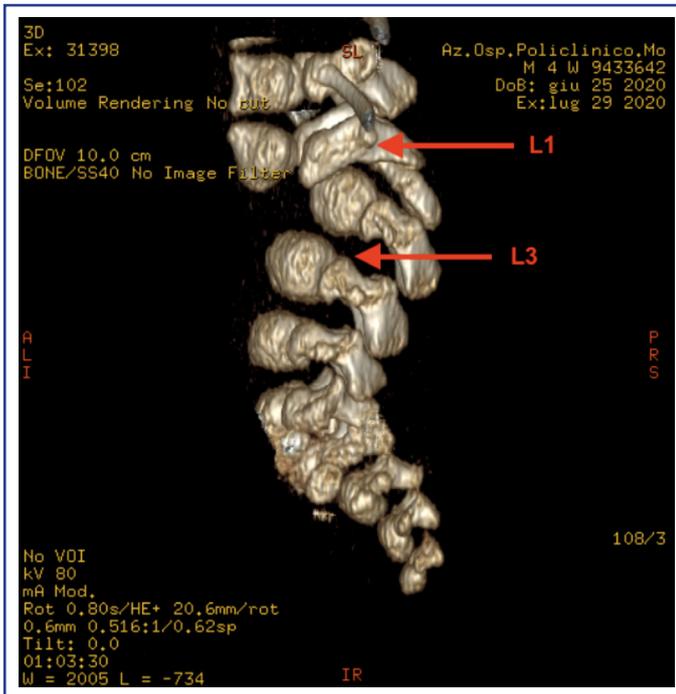
Figura 8. L'immagine mostra l'alterazione ortopedica associata alla "segmental spinal dysgenesis" quale piede equino-varo-supinato bilaterale



Figura 9. Sezione sagittale di RMN del midollo che mostra antero-listesi di L1 su L3, abbozzo ipoplasico di L2 e cifosi dorso-lombare, con stenosi del canale spinale e compressione midollare; al di sotto della lesione aumento delle dimensioni midollari



Figura 10. Ricostruzione 3D della tomografia computerizzata del rachide in cui si evidenzia antero-listesi di L1 su L3 e la cifosi dorso-lombare



Quando non è SIADH... Un caso di Sindrome da Perdita di Sali Cerebrale in Paziente in Chemioterapia

Anna Giulia Lambertini ¹, Simona Rinieri ², Roberta Burnelli ², Agnese Suppiej ¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara, Clinica Pediatrica, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara
2. SSUO Oncoematologia Pediatrica AOU Ferrara

Caso clinico

S. è un ragazzo di 13 anni affetto da linfoma linfoblastico di tipo Early B ALL al IV stadio per SNC. Esordio 8 mesi prima con massa in sede rinofaringea sinistra, estesa alla fossa pterigo-palatina con diffusione perineurale nel canale Vidiano. In trattamento secondo protocollo AIEOP EURO-LB-02. A partire dal giorno +15 della fase di reinduzione (Desametasone, Vincristina, Doxorubicina, Peg-Asparaginasi, e Metotrexate intratecale), presenta insorgenza di poliuria (max 4.8 L/die) associata a polidipsia (max 5.4 L/die), in assenza di fluttuazioni del peso o altra sintomatologia. Condizioni generali sempre buone, stato di idratazione adeguato, parametri vitali a norma (PA < 95°P). Indici di funzionalità epatica, renale, surrenalica, tiroidea nella norma; osmolarità plasmatica e urinaria, BNP, ACE, aldosterone, renina in range; iponatriemia (Na 131 mmol/L), iperazotemia (90 mg/dl), ipernatriuria senza glicosuria e proteinuria. Uricuria aumentata a 7 giorni dall'esordio dei sintomi, uricemia normale.

Discussione

Il dubbio diagnostico in caso di iponatriemia è fra SIADH (Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH) e CSW (Sindrome da Perdita di Sali Cerebrale) (Tabella 2 e 3). Il quadro della SIADH, che in genere si associa ad euvolemia o modesta ipovole-

mia, è determinato da livelli inappropriatamente elevati di ADH che comportano un aumentato riassorbimento renale di acqua. La CSW invece è causata dalla natriuresi - secondaria a ridotto tono simpatico renale o aumento dei peptidi natriuretici - a cui fanno seguito deplezione di volume e bilancio negativo del sodio. La terapia di elezione nella SIADH è la restrizione idrica, nella CSW è necessaria l'integrazione di acqua e sodio. Sono numerosi i parametri che si possono valutare per la diagnosi differenziale tra SIADH e CSW: (I) la determinazione dello stato volumico (particolarmente complessa basandosi solo sulla clinica); (II) la rapida normalizzazione dell'ipouricemia e della frazione di escrezione dell'acido urico che si osserva dopo la correzione dell'iponatriemia nella SIADH, (III) la frazione di escrezione del Na e del Cl (aumentate nella SIADH), (IV) i livelli di ematocrito, urea e albumina che possono essere aumentati nella CSW ed (V) i livelli di renina plasmatica, aldosterone e BNP [1]. Di maggior aiuto nella pratica clinica è la valutazione della risposta dell'ADH alla somministrazione di soluzione salina isotonica:

- nella CSW la deplezione di volume costituisce uno stimolo per la secrezione di ADH maggiore rispetto all'effetto inibitorio dell'iposmolarità: ne risulta ADH elevato. La somministrazione di soluzione salina isotonica risolve l'ipovolemia ed elimina lo stimolo per la secrezione di ADH: otteniamo aumento della diuresi, con urine iposmolari e aumento della natriemia.

- Al contrario la somministrazione di soluzione salina isotonica non migliora la natriemia nella SIADH, a causa della disregolazione nella secrezione dell'ormone [2].

Conclusioni

Il nostro paziente è stato trattato con integrazione idro-salina con risoluzione completa del quadro a due settimane dall'esordio. Possiamo quindi concludere, considerata la risoluzione della iponatriemia con la somministrazione di soluzioni isotoniche e la persistenza dell'iper-uricuria a 2 settimane, per una CSW verosimilmente secondaria alla Vincristina, motivo per cui le dosi successive sono state ridotte al 50% e al 75% rispettivamente [3]. Per escludere una localizzazione cerebrale causativa è stata eseguita una RMN cerebrale, che non ha evidenziato lesioni di recente insorgenza.

Corrispondenza

lmbngl@unife.it

Bibliografia

1. Oh JY, Shin JI. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: similarities and differences. *Front Pediatr*. 2015 Jan 22;2:146. doi: 10.3389/fped.2014.00146. PMID: 25657991; PMCID: PMC4302789.
2. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. High Prevalence of Renal Salt Wasting Without Cerebral Disease as Cause of Hyponatremia in General Medical Wards. *Am J Med Sci*. 2018 Jul;356(1):15-22. doi: 10.1016/j.amjms.2018.03.020. Epub 2018 Apr 7. PMID: 30049325.
3. Jeon YJ, Lee HY, Jung IA, Cho WK, Cho B, Suh BK. Cerebral salt-wasting syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in adolescents: 3 case reports. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Dec;20(4):220-5. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.220. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26817009; PMCID: PMC4722162.
4. Nelson Textbook of Pediatrics, 21th Ed 2019.

Tabella 2. Cause di iponatriemia [da fonte bibliografica 4, modificata]

Iповolemica (Perdita di Na>H ₂ O)		Euvolemica (moderato eccesso di volume extracellulare)	Iповolemica	
Perdite renali (Na urinario >20 mEq) Terapia: soluzione fisiologica	Perdite extra-renali (Na urinario <10 mEq) Terapia: soluzione fisiologica	(Na urinario >20 mEq) Terapia: restrizione idrica	Stati edemigeni (Na urinario <10 mEq) Terapia: restrizione idro-salina e diuretici	Insufficienza renale (Na urinario >20 mEq) Terapia: restrizione idro-salina e dialisi
- Prematurità - Fase poliurica post-NTA Diuretici (tiazidici, dell'ansa, osmotici) - Diabete - Diuresi post-obstruttiva - Sindrome da perdita di Sali cerebrale - Nefropatia da perdita di sali	- Gastrointestinali (vomito, diarrea) - Cutanee (sudore, ustioni) - Terzo spazio (pancreatite, peritonite, ascite, essudati)	- SIADH - NSIAD - Desmopressina - Ipotiroidismo - Deficit di glucocorticoidi - Intossicazione da acqua	- Insufficienza cardiaca congestizia - Cirrosi - Sindrome nefrosica - Sepsi	- Acuta - Cronica

Tabella 3. Parametri clinici per differenziare SIADH e CSW [da fonte bibliografica 4, modificata]

Parametri clinici	SIADH	Perdita di sali cerebrale
Sodio sierico	↓	↓
Escrezione urinaria	Normale o ↓	↑
Sodio urinario	↑	↑↑↑
Stato del volume intravascolare	Normale o ↑	↓
Livello di vasopressina	↑	↓

Bozza frontale, pensa male!

Daniela Nisticò ¹, Luisa Cortellazzo Wiel ¹, Irene Berti ², Lorenzo Calligaris ², Marco Rabusin ², Alessia Saccari ², Egidio Barbi ^{1,2}, Valentina Kiren ²

1. Università degli Studi di Trieste

2. IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Caso clinico

Una bambina di 3 anni, precedentemente sana, è stata valutata presso il nostro ambulatorio di dermatologia per la presenza da 3 settimane di una tumefazione frontale destra. La lesione era dura, non dolente, non fluttuante, non pulsante, di circa 3x3 cm, era aumentata di dimensioni nelle ultime due settimane e la pelle sovrastante era violacea. All'ecografia si evidenziava una lesione sottocutanea solida, iperecogena, con segnale doppler potenziato, senza coinvolgimento del piano osseo sottostante, associata a linfadenopatia sottomandibolare e cervicale omolaterale. L'ecografia dell'addome e la radiografia del torace erano normali. La radiografia del cranio escludeva un danno osseo osteolitico. Gli esami ematici mostravano leucocitosi isolata (16.600/mm³: neutrofilo 10.800, linfociti 3.700, monociti 880, eosinofili 1.000) con indici di flogosi negativi e LDH, ferritina e NSE in range per età. Nell'ipotesi di un'infezione della cute, veniva avviato

un ciclo di amoxicillina-clavulanato per via orale. Dieci giorni dopo, la bambina veniva condotta presso il nostro Pronto Soccorso per febbre alta e forte dolore alla schiena: la lesione cutanea era ulteriormente aumentata di dimensioni nonostante la terapia antibiotica. Agli esami ematici la leucocitosi era in aumento (25.000 cellule/mm³: neutrofilo 13.000, linfociti 6.790, monociti 3.910, eosinofili 1.000) con PCR leggermente elevata (41 mg/L). Nel sospetto di un sarcoma granulocitico, veniva eseguito uno striscio di sangue periferico dove veniva riscontrata la presenza del 47% di blasti simil-monocitici. Tuttavia, all'aspirato midollare emergeva una predominanza di blasti linfoidi e l'immunofenotipo confermava la diagnosi di leucemia linfoblastica acuta common B. È stato quindi avviato il trattamento con la prefase steroidea e la tumefazione si è completamente risolta al giorno 8. Con il termine leucemia cutanea s'intende l'infiltrazione di blasti linfoidi o mieloidi nell'epidermide, nel derma o nei tessuti sottocutanei. Può manifestarsi come petecchie, porpora, macule, papule, chiazze, placche o noduli, coinvolgendo principalmente la testa e gli arti inferiori. La leucemia cutanea è più comunemente associata alla leucemia mieloide acuta, e, in questo caso, è specificamente chiamata sarcoma mieloide, sarcoma granulocitico o leucemia mieloide acuta extramidollare [1]. Tuttavia, è descritta anche in associazione alla LLA. [2]. Sebbene generalmente concomitante o preceduta da segni e sintomi sistemici, la leucemia cutanea può anche raramente rappresentare il primissimo segno di presentazione [3]. La diagnosi differenziale di una tumefazione sottocutanea in età pediatrica include malattie infettive (morbo di Pott), vascolari (linfangiomi), ematologiche (emofilia), neoplastiche (istiocitosi a cellule di Langerhans, neuroblastoma) e formazioni cutanee (cisti epidermoide/dermoide e pilomatrixoma). Uno striscio di sangue periferico, l'aspirato midollare ed eventualmente la biopsia cutanea devono essere sempre eseguiti nel sospetto di leucemia cutanea. Nel nostro caso, la presenza di una lesione sottocutanea, invariata nonostante il trattamento antibiotico, e la discrepanza tra leucocitosi e indici di flogosi, suggerivano una neoplasia ematologica.

Corrispondenza

danielanistic@yahoo.it

Bibliografia

1. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Kenneth B, Xu ML, Seropian SE, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev.* 2020 Oct 30;100773.
2. Corina E, Bs A, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, Huang JT, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:658–63.
3. Tousifullah M, Gupta AK, Meena JP, Seth R. B cell acute lymphoblastic leukaemia presenting with isolated soft tissue tumours: the non-myeloid sarcoma. *BMJ Case Rep.* 2019;10–2.

Un episodio di monoparesi in una bambina con diagnosi di disturbo della glicosilazione di tipo Ia... stroke o stroke-like, questo è il dilemma!

Giulia Dal Canto ¹, Emanuela Turco ², Susanna Esposito ^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Parma, Università degli studi di Parma; 2 Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini “Pietro Barilla”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso clinico

S., una bambina di 6 anni con diagnosi di disturbo congenito della glicosilazione di tipo Ia (anche noto come PMM2-CDG), giungeva alla nostra attenzione per insorgenza di monoparesi dell'arto superiore sinistro. Sono state eseguite una TC cranio urgente, negativa per eventi vascolari acuti, e una RM encefalo, che mostrava riduzione della diffusività nelle aree corticali peri-/post-rolandiche a destra. Veniva, inoltre, eseguito un EEG che non rilevava anomalie epilettiformi. Agli esami laboratoristici si riscontravano ridotti livelli di proteina C (64%). Alla luce dei risultati riportati, veniva intrapresa una terapia antiaggregante con ASA (5 mg/kg/die). Dopo 6 giorni, la paziente ha presentato un episodio di iporeattività e deviazione laterale dello sguardo. Venivano eseguiti una TC encefalo, che non mostrava nuove alterazioni, e un EEG, che escludeva uno stato epilettico non-convulsivo. L'episodio si è risolto spontaneamente in poche ore. In seguito, S. ha mantenuto buone condizioni cliniche generali, con graduale e completo recupero della motilità dell'arto. Alla RM encefalo di controllo è stata riscontrata la normalizzazione delle anomalie precedentemente segnalate a livello peri/post-rolandico a destra e una sfumata alterazione del segnale in sede talamo-capsulare destra. Durante il follow-up S. ha proseguito la terapia con ASA e non ha presentato disturbi.

Discussione

La PMM2-CDG è la più comune patologia congenita della N-glicosilazione, dovuta alla ridotta attività dell'enzima fosfomannomutasi 2 (mutazione del gene PMM2). Il fenotipo è caratterizzato da una variabile combinazione di ritardo psicomotorio, retinopatia, disfunzioni renali, epatiche, cardiache, coagulopatia, atassia, ipotonia assiale [1]. Il decorso neurologico può essere complicato da eventi acuti vascolari (trombotici o emorragici), parossismi epilettici ed eventi definiti “stroke-like” (SLE). La base fisiopatologica degli SLE non è nota ed è stato ipotizzato il coinvolgimento di alcuni fattori: i) alterazioni della coagulazione

[2]; ii) fenomeni di natura epilettica [3]; iii) anomalie dei canali del calcio (CaV2.1) [4]. Nel caso della nostra paziente, il risultato degli esami eseguiti in acuto non permetteva di differenziare uno stroke da uno SLE. I controlli clinici e la RM encefalo a distanza hanno mostrato la risoluzione del quadro, a sostengono di una diagnosi di SLE. Sebbene le linee guida per la gestione della PMM2-CDG non indichino uno specifico trattamento per gli SLE, la somministrazione di antiaggreganti o anticoagulanti dovrebbe essere considerata caso per caso [1]. In quello riportato, sono state riscontrate delle alterazioni trombofliche (proteina C ridotta). Alla luce di questo risultato e del quadro neuroradiologico, veniva intrapresa una terapia antiaggregante, che la bambina sta proseguendo come profilassi secondaria. Ulteriori studi sono necessari per chiarire la fisiopatologia degli SLE e individuare possibili terapie mirate.

Corrispondenza

giu.dalcanto@gmail.com

Bibliografia

1. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *J Inher Metab Dis.* 2019;42(3):577.
2. Arnoux JB, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol Genet Metab.* 2008 Apr;93(4):444-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.006. Epub 2008 Feb 21.
3. Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, et al. Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):e768-72.
4. Izquierdo-Serra M, Martínez-Monseny AF, López L, et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 22;19(2):619.

L'astenia vien di sera

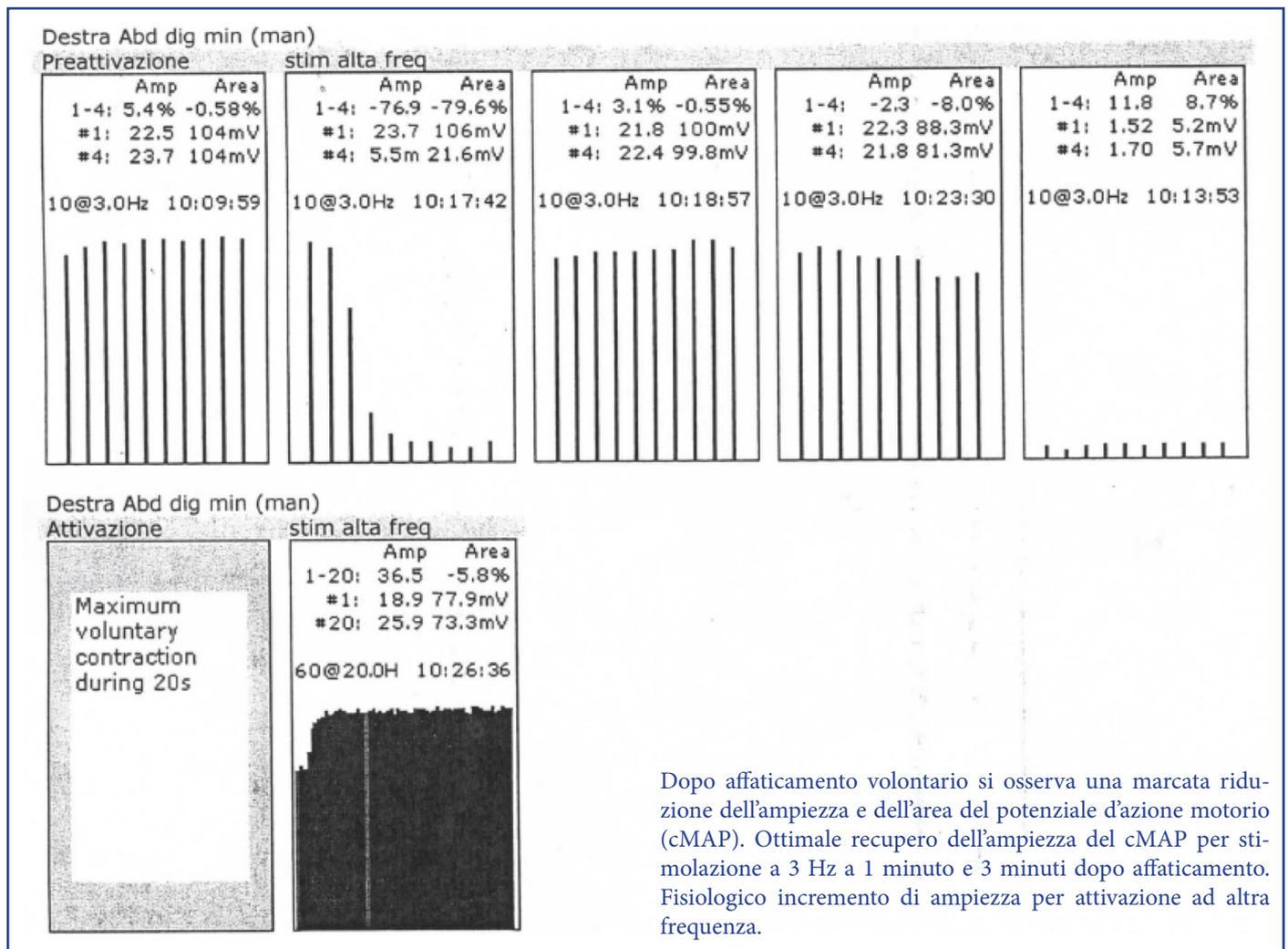
Cinelli Giulia ¹, Valeri Lara ¹, Elisabetta Spezia ², Patrizia Bergonzini ², Lorenzo Iughetti ^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia;
2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena

Caso clinico

Una bambina di 13 anni, giungeva presso l'ambulatorio di neuropsichiatria per disfagia, debolezza muscolare e rinolalia da circa un anno, con peggioramento dei sintomi alla sera. La valutazione logopedica mostrava difficoltà nelle prassie orobuccali soprattutto in diadococinesi. All'EON presentava facies amimica, difficoltà a sorridere, difficoltà nell'apertura completa del cavo orale, rinolalia, difficoltà nella chiusura degli occhi e al mantenimento del Mingazzini. Gli esami strumentali (RMN encefalo+midollo cervicale ed EEG) risultavano nella norma. Agli esami ematici si riscontrava positività degli autoanticorpi anti-Ach-R, negativi gli anti-MuSK (chinasi-muscolo specifica). Nel sospetto di “Miastenia Gravis Giovanile” (JMG) iniziava terapia con Piridostigmina (15 mg/kg/die) associata dapprima a immunoglobuline ev (400 mg/kg/die per 5 giorni), poi a Prednisone (1 mg/kg/

Figura 11. Test di stimolazione ripetitiva: stimolazione del nervo ulnare, registrazione muscolo ADM. Stimolazione a 3 e 10 Hz basale, affaticamento volontario contro resistenza per almeno 60 secondi, seguita da stimolazione a 3 Hz immediata, a 1 minuto e 3 minuti dall'attivazione volontaria, stimolazione ad alta frequenza a 20 Hz.



Dopo affaticamento volontario si osserva una marcata riduzione dell'ampiezza e dell'area del potenziale d'azione motorio (cMAP). Ottimale recupero dell'ampiezza del cMAP per stimolazione a 3 Hz a 1 minuto e 3 minuti dopo affaticamento. Fisiologico incremento di ampiezza per attivazione ad altra frequenza.

die), con buona risposta. La RMN torace escludeva la presenza di timoma. Lo studio elettrofisiologico con stimolazione nervosa ripetitiva (Figura 11) mostrava anomalie della conduzione della placca neuromuscolare a livello pre-sinaptico compatibili con la patologia. La Juvenile Myasthenia Gravis (JMG), definita come myasthenia gravis in soggetti al di sotto dei 18 anni, è una malattia autoimmune causata da autoanticorpi diretti contro l'AChR e la chinasi muscolo-specifica (MuSK), componenti della giunzione neuromuscolare [1]. La clinica è variabile, esistono forme con minimi sintomi oftalmici, forme sistemiche che interessano la muscolatura scheletrica con debolezza e affaticabilità, fino alle crisi miasteniche con insufficienza respiratoria. La sintomatologia può essere fluttuante, ma tipicamente migliora al mattino o dopo il riposo. L'incidenza è 1.0 - 5.0 casi per milione. In presenza di sospetto clinico devono essere eseguiti test diagnostici di conferma (anticorpi anti AchR, anti-MuSK ed EMG con stimolazione nervosa ripetitiva o a singola fibra). Esistono diverse strategie terapeutiche (Figura 12) (inibitori dell'acetilcolinesterasi, immunosoppressori, plasmaferesi, immunoglobuline ev) [2,3,4]. L'esito del trattamento mostra una marcata riduzione dei sintomi e una buona qualità della vita per la maggior parte dei pazienti. Il nostro caso rappresenta un esordio "atipico" e in-

sidioso di JMG a partenza dal distretto orobuccale, la risposta alla terapia è stata buona, con negativizzazione degli anticorpi anti Ach-R a cinque mesi dall'inizio della terapia e remissione della sintomatologia.

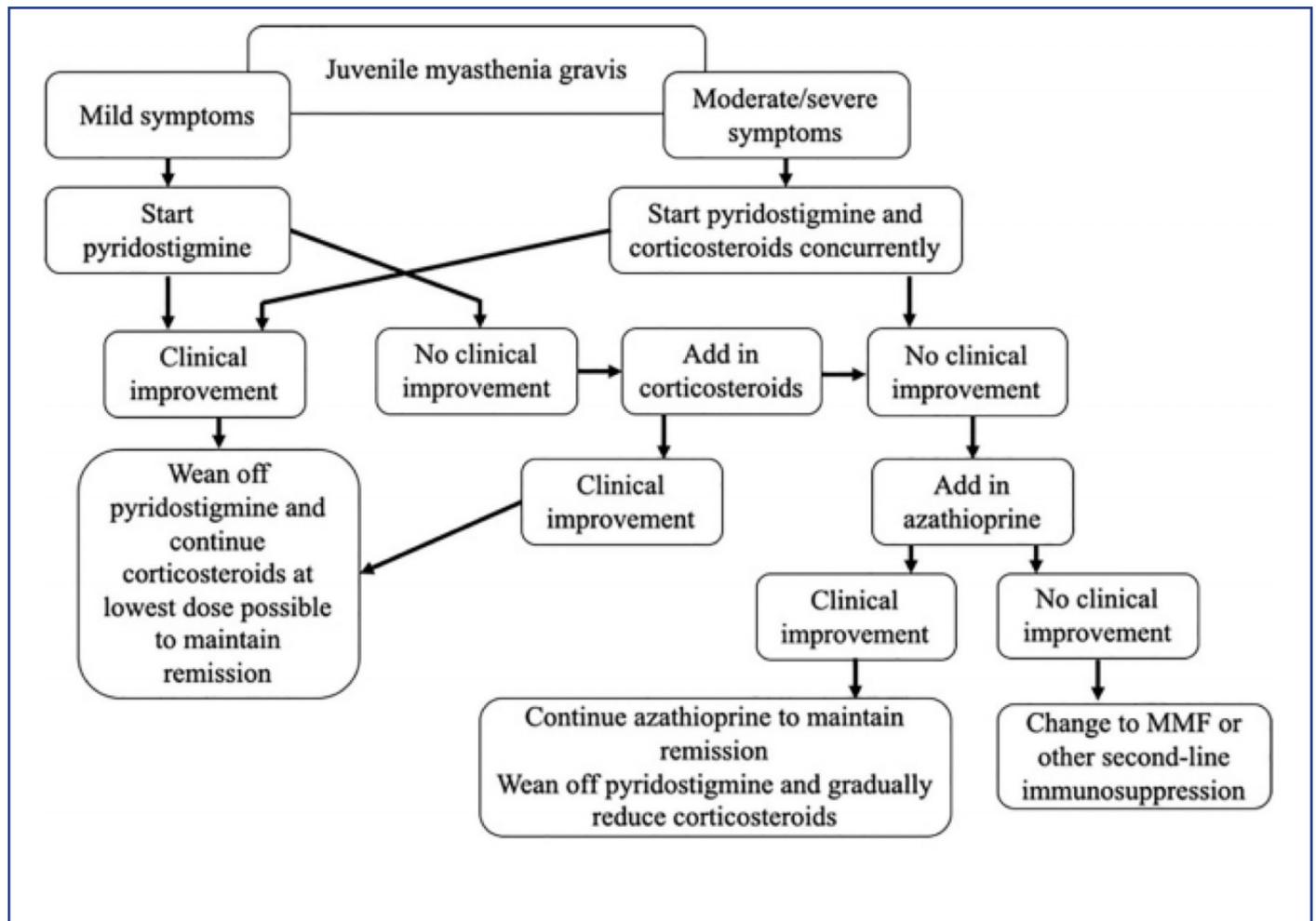
Corrispondenza
g.cinelli@virgilio.it

Bibliografia

- O'Connell K, Ramdas S and Palace J (2020) Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Front. Neurol.* 11:743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743
- Jason H. Peragallo, MD*, † Pediatric Myasthenia Gravis *Semin Pediatr Neurol* 24:116-121 C 2017 Elsevier
- Jastrzębska A, Jastrzębski M, Ryniewicz B, et al. Treatment outcome in juvenile-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019 May;59(5):549-554. doi: 10.1002/mus.26445. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30734335.
- Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. Il ruolo della timectomia nel trattamento della miastenia grave giovanile: una revisione sistematica. *Pediatr Surg Int.* 2017 Jun; 33 (6): 683-694. doi: 10.1007 / s00383-017-4086-3. Epub 2017 11 aprile. PMID: 28401300.

Figura 12. Approccio farmacologico nella JMG.

From: O'Connell K, Ramdas S and Palace J (2020) Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Front. Neurol.* 11:743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743



Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Nicoletta Cimadamore e Luigi Paladin



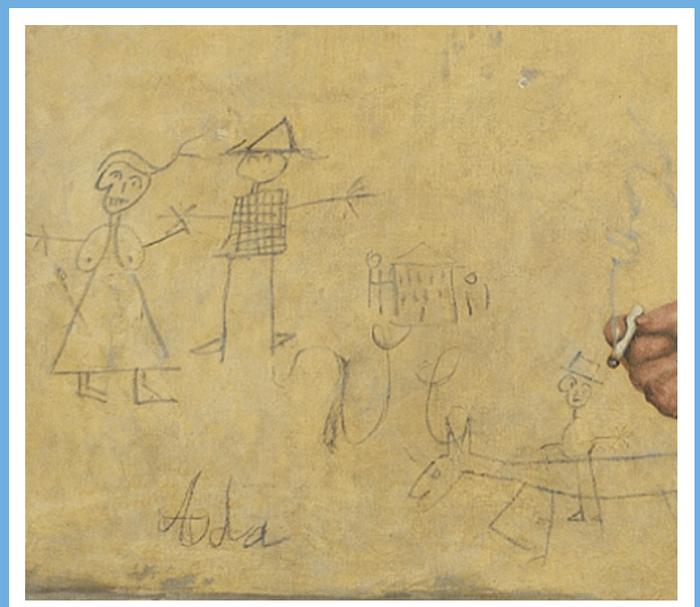
Vittorio Matteo Corcos, *Ritratto di Yorick*, 1889, olio su tela, 199 x 138 cm, Livorno, Museo Civico Giovanni Fattori

“All'amico Yorick – Genn° 89 / V. Corcos”; “Se l'uomo qui dipinto al naturale / Non è giovin, grazioso ed alto e snello, / se ne accusi il pennello: / Non ci ha colpa, per Dio, l'originale”, dedica, data e firma sul dipinto.

Il signore ritratto nel 1889 da Vittorio Matteo Corcos (1859-1933) è il livornese Pietro Coccoluto Ferrigni (1836-1895), noto con lo pseudonimo di “Yorick figlio di Yorick”, avvocato, scrittore e giornalista appassionato di arte e teatro, famoso anche per la sua indole ironica e sagace. Senza dubbio una delle personalità più note e bizzarre dell'Ottocento labornico. Il soprannome era stato scelto ispirandosi allo scrittore britannico Laurence Stern, che si firmava, appunto, Yorick; ed è proprio l'ironia, forse, il tratto distintivo di questo inconsueto ritratto. Di Vittorio Matteo Corcos abbiamo già avuto occasione di parlare a proposito del dipinto *La morfinomane* (*The addict*), del 1899 (Pagine elettroniche di Qacp 2017; 24(4):ni.1), pittore raffinatissimo e acutissimo, dotato di uno stupefacente virtuosismo tecnico, formatosi tra l'Italia e la Francia. Vale la pena riprenderlo, esplorando questa volta un capolavoro della ritrattistica riformista di fine Ottocento, contraddistinto da un personalissimo iperrealismo.

“Yorick figlio di Yorick” passeggia in una strada cittadina, con disinvoltura; il ritratto di Corcos riflette in modo straordinario l'aspetto esuberante e monumentale dell'amico scrittore. La strada costeggia un palazzo dal muro sporco, ed è su questo muro che invito a porre l'attenzione. A sinistra si riconoscono alcuni disegni infantili firmati con mano incerta “Ada”: una casetta al centro tra un cavaliere e un omino e una donnina che si tengono per mano. A destra campeggia la scritta “Se l'uomo qui dipinto al naturale, Non è giovin, grazioso ed alto e snello, se ne accusi il pennello: Non ci ha colpa, per Dio, l'originale”. Ada, lo sappiamo, era il nome della figliastra di Vittorio Matteo Corcos. Sappiamo che in quegli anni i disegni infantili incontrarono un interesse senza precedenti, come attesta la conferenza organizzata nel 1885 dallo storico dell'arte Corrado Ricci su *L'arte dei bambini* e la successiva pubblicazione di un approfondimento sul tema. È questo il titolo del breve ma denso saggio, frutto di una ricerca sulla grafica infantile intrapresa da Ricci a soli 25 anni, dato alle stampe dalla Casa Editrice Zanichelli nel 1887. Sono le prime pionieristiche incursioni del disegno infantile nell'arte dell'Ottocento, e per questo ancor più interessanti e importanti; tra le prime a sostenere una precoce attrazione del bambino verso la qualità visiva delle cose.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it



Vittorio Matteo Corcos, *Ritratto di Yorick*, 1889, particolare

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Che cosa vedo?

Vedo un signore tutto “nero”: cappotto baffi e cappello, con la sigaretta in mano che pare passeggiare in città. La figura nera colpisce subito lo sguardo, all’inizio non riesci a definire i particolari ma invita lo sguardo a cercarli. Allora si nota il profilo perfettamente tratteggiato sormontato dai baffi all’insù vagamente civettuoli, il cappello ben calzato sul capo, l’espressione del volto forse seria e poi il capotto con la tasca e taschino, la sigaretta quasi abbandonata fra le dita con un leggero filo di fumo grigio. E ancora la figura nera contrasta con i colori caldi giallo ocra del muro, e di nuovo il mio sguardo indaga e scopre dei “graffiti” contemporanei. Disegni da bambino a fianco del nero signore. Stupendi! La finestra perfettamente disegnata con le tendine grigie e di nuovo provo a cercare con lo sguardo per vedere cose c’è dietro i vetri... ma scopri che non c’è la trasparenza che ti aspetteresti. Infine vedo l’alternarsi e la perfetta sintonia dei colori freddi e caldi: il nero, varie sfumature di giallo, marrone e grigio che danno piacere allo sguardo.

Che cosa sento?

All’inizio del mio guardare la figura maschile e nera non catturava la mia simpatia. Troppo serio! Ma guardandolo con più attenzione ho scoperto che aveva l’aria sorniona e ironica. Ho pensato a Maigret di Gino Cervi (forse lo ricorda un po’...) o un Jean Gabin con i baffi, ho immaginato l’andatura dell’attore francese e il sentimento si è trasformato in simpatia. Poi, come uno scrigno che si apre, dal giallo luminoso del muro sono apparsi i graffiti (che non avevo visto subito). Che meraviglia e che gioia i disegni fatti da un pittore vero! Un tuffo nella mia infanzia (una volta si vedevano spesso sui muri oggi molto meno...), un senso di semplicità e innocente trasgressione. Ma ho anche pensato a che bello stratagemma usato dal pittore: i disegni a mo’ di bambino per aggiungere ironia al dipinto. Ho sentito la voglia di sorridere, trasgredire e prendere un po’ in giro gli altri. Riguardo Yorick ora pare sorridere sotto i baffoni. Sì nella vita bisogna ridere un po’, ma proprio tutti i giorni un po’!

Nicoletta Cimadamore

Pediatra di famiglia

nicolettacimadamore59@gmail.com

Cosa ci vedo? Cosa sento?

Ma dove guarda Yorick?

Due sono le parti del dipinto che sono oggetto di attenzione: il volto di profilo e i disegni infantili. Per il resto la finestra lascia intravedere immagini sfuocate e l’abito di Yorick è cromaticamente monotono, poco dettagliato e segnala principalmente la funzione di rinchiudere un corpo consistente, ben piantato e robusto. Furtivo appare l’occhio che sbircia verso il pittore, o meglio verso l’osservatore. L’occhio guardingo, dinamico e in parte ironico, controlla tutto il campo d’azione, va oltre la rappresentazione, cerca il contatto con chi lo sta osservando quasi a suggerire di non lasciarsi ingannare dalle apparenze. L’occhio suggerisce di non fidarsi di quello che l’osservatore sta cogliendo al primo sguardo.

Pare dirci: *Io (Yorick) e il pittore siamo compari, tacitamente con-*

cordi, e vi indichiamo di non fidarvi né di noi due né di quello che vedete o vi sembra di cogliere. Non vogliamo imbrogliarvi, osserverte bene i particolari che ci sono.

L’allerta percettiva è rinforzata anche dalla scritta del pittore Vittorio Matteo Corcos che in termini compiaciuti attribuisce l’effetto percepito alla mano lasciata libera: *Se l’uomo qui dipinto al naturale, Non è giovin, grazioso ed alto e snello, se ne accusi il pennello: Non ci ha colpa, per Dio, l’originale”.*

La monumentalità dell’uomo, l’immobilismo statico, la possenza del profilo, la padronanza fisica, i colori cupi del cappotto, la bombetta perfettamente curata, i baffi d’autorità contrastano fortemente con la luminosità dello sfondo sul quale si intravedono gli ingenui, semplici disegni infantili di Ada, solo apparentemente in secondo piano. Sento puzzo di inganno, desiderio di confondere, sottesa metacomunicazione volta a comunicare di non lasciarsi ingannare dalle apparenze. Se così non fosse la possente autorità di Yorick come potrebbe accordarsi con i non casuali disegni infantili in secondo piano che sollecitano una rivisitazione concettuale dell’intera opera? Confesso che più ci penso e più mi arrovello su una possibile seconda lettura che potrebbe prospettare un diverso punto di vista. E se tutto fosse un inganno del pittore Vittorio Matteo Corcos che decide di invertire i piani di lettura dell’opera e di porre in secondo piano il messaggio principale a dispetto del protagonista? Quasi a voler dire che quello che conta veramente non è la matura presenza di Yorick, messo in evidenza per dovere contrattuale, ma i più dinamici e naturali disegni infantili. La prima età è libera da schemi, si esprime con immediatezza, non può essere ingabbiata da finzioni di facciata e stereotipi. I disegni della bambina raccontano di un uomo e di una donna (ben connotata sessualmente), di una casa e di un cavaliere in arrivo: quasi una storia, forse ben nota ai protagonisti.

Luigi Paladin

Formatore per bibliotecari, NpL Brescia
gigipaladin@gmail.com