

In questo numero:

Novembre - Dicembre 2021 / Vol. 28 n.6

Newsletter pediatrica pag. n. 1

Migliorare la comunicazione in ambulatorio riduce la prescrizione degli antibiotici per le infezioni respiratorie: i risultati di un RCT

Documenti pag. d.1

Le linee guida OMS sulla gestione del dolore cronico nei bambini

Ambiente & Salute pag. a&s.1

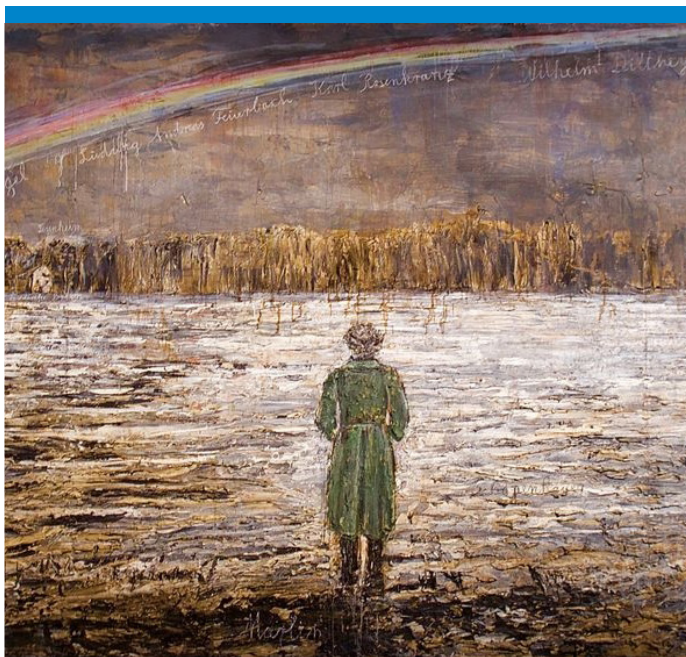
Ambiente e Salute *News* (n. 11, Settembre-Ottobre 2021)

L'articolo del mese pag. am.1

Di meno è meglio: misurare la temperatura durante i bilanci di salute non fa bene al bambino

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (4° parte) - "Parmapediatría2021", 19-20 febbraio 2021



Anselm Kiefer, *Die Deutsche Heilslinie* ("La linea della salvezza tedesca"), (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Migliorare la comunicazione in ambulatorio riduce la prescrizione degli antibiotici per le infezioni respiratorie: i risultati di un RCT
- n.2 Timpanostomia o Trattamento Medico per la gestione dell'Otite Media Acuta Ricorrente? Un RCT non mostra differenze significative
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (settembre-ottobre 2021)

Documenti

- d.1 Le linee guida OMS sulla gestione del dolore cronico nei bambini
Commento a cura di Patrizia Elli

Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 11, set.-ott. 2021)

L'Articolo del Mese

- am.1 Di meno è meglio: misurare la temperatura durante i bilanci di salute non fa bene al bambino
Commento a cura di Costantino Panza

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (4° parte)
"Parmapediatría2021", 19-20 febbraio 2021

Narrare l'immagine

- ni.1 Anselm Kiefer, Die Deutsche Heilslinie ("La linea della salvezza tedesca"), 2012-2013
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di Giacomo Toffol, Maddalena Marchesi

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 6, 2021)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Improving communication in the office reduces the prescription of antibiotics for respiratory infections: the results of an RCT
- n.2 Tympanostomy or Medical Treatment for the management of recurrent acute otitis media? One RCT shows no significant differences
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions September-October 2021

Documents

- d.1 WHO guidelines on the management of chronic pain in children
Comment by Patrizia Elli

Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

Article of the month

- am.1 Less is more: measuring body temperature during well child visits is not good for the child
Comment by Costantino Panza

Telling the image

- ni.1 Anselm Kiefer, Die Deutsche Heilslinie ("La linea della salvezza tedesca"), 2012-2013
Description by Cristina Casoli
Impression of Giacomo Toffol, Maddalena Marchesi

Migliorare la comunicazione in ambulatorio riduce la prescrizione degli antibiotici per le infezioni respiratorie: i risultati di un RCT

Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, et al.

Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness

Pediatrics. 2020;146(3):e20200038

Una comunicazione efficace con i genitori in ambulatorio permette di ridurre le prescrizioni antibiotiche inappropriate nelle cure primarie per le infezioni delle alte vie respiratorie (ARTI). In questo RCT americano con cuneo graduale, di buona qualità metodologica, il programma di formazione a distanza 'DIALOGUE AROUND RESPIRATORY ILLNESS TREATMENT' (DART QI), permette una riduzione complessiva del 7% della probabilità di prescrizione di antibiotici per ARTI tra il periodo basale e post-intervento.

Improving communication in the office reduces the prescription of antibiotics for respiratory infections: the results of an RCT

Effective communication with parents in the clinic can reduce inappropriate antibiotic prescriptions in primary care for upper respiratory tract infections (URTI). In this American RCT with a gradual wedge of good methodological quality, the distance training program 'DIALOGUE AROUND RESPIRATORY ILLNESS TREATMENT' (DART QI), allows an overall reduction of 7% in the probability of prescribing antibiotics for URTI between the baseline period and post-surgery.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

RCT con cuneo graduale (Stepped Wedge Clinical Trial (**Glossario**)) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un programma di insegnamento a distanza DART QI, nella riduzione della prescrizione di antibiotici durante le visite per infezioni respiratorie.

Popolazione

19 poliambulatori pediatrici con 57 pediatri (da 1 a 6 pediatri per studio) in 9 stati americani appartenenti a due gruppi di ricerca pediatrica ambulatoriale (AAP Pediatric Research in Office Settings; North Shore University Health System) assegnati in modo casuale a 4 gruppi che hanno ricevuto in tempi diversi i 3 moduli dell'intervento per migliorare la prescrizione degli antibiotici nelle infezioni delle vie respiratorie.

Intervento

I medici hanno ricevuto l'intervento DART QI attraverso 3 moduli di programma contenenti:

- tutorial online e webinar su strategie di comunicazione eviden-

ce based e indicazioni per la prescrizione di antibiotici;

- video con vignette di richiamo;

- rapporti di feedback sulla prescrizione di antibiotici individualizzati nell'arco di 11 mesi.

Controllo

Il materiale è disponibile **online**, le strategie comunicative proposte sono sintetizzate nel **Box 1**.

Il gruppo di controllo è stato rappresentato dagli stessi medici arruolati e randomizzati e il confronto è stato fatto prima, durante i diversi moduli e al termine dell'intervento per tutti i gruppi che lo hanno ricevuto (**Glossario**).

Outcome/Esiti

Outcome primario: totale dei tassi di prescrizione di antibiotici per tutte le visite per ARTI (otite media acuta, bronchite, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori per i bambini da 6 mesi a 11 anni senza l'uso recente di antibiotici nell'ultimo mese e senza diagnosi associata di patologia batterica).

Outcome secondario:

1. tassi di prescrizione per visita per ARTI virali;

Glossario

Stepped Wedge Clinical Trial

Uno studio a cuneo graduale (o Stepped Wedge Clinical Trial - SWT) è un tipo di studio randomizzato controllato (o RCT strutturato) per ridurre i bias quando si testano nuovi trattamenti o interventi. In un RCT tradizionale, una parte dei partecipanti all'esperimento viene assegnata simultaneamente e casualmente a un gruppo che riceve il trattamento (il "gruppo di trattamento") e un'altra parte a un gruppo che non lo fa (il "gruppo di controllo"). In un SWT tutti o la maggior parte dei partecipanti ricevono il trattamento con una diversa modularità. Lo SWT comporta la raccolta di osservazioni durante un periodo di riferimento in cui nessun gruppo è esposto all'intervento. Successivamente, a intervalli regolari, o moduli, un gruppo o una serie di gruppi viene randomizzato per ricevere l'intervento e tutti i partecipanti vengono nuovamente misurati. Questo processo continua fino a quando tutti i gruppi non hanno ricevuto l'intervento. Infine, un'altra misurazione viene effettuata dopo che tutti i gruppi hanno ricevuto l'intervento. Questo tipo di disegno è particolarmente utile negli studi pragmatici. Inoltre, di solito gli SWT richiedono una dimensione del campione più piccola per rilevare gli effetti poiché sfruttano i confronti sia tra che all'interno del gruppo.

2. tassi di prescrizione per visita per faringite;
3. prescrizione di antibiotici di seconda linea per otite media acuta AOM;
4. prescrizione di antibiotici di seconda linea per faringite da streptococco;
5. prescrizione di antibiotici di seconda linea per sinusite.

Tempo

Da novembre 2015 a giugno 2018. L'intervento è iniziato in momenti diversi nei 4 gruppi tra gennaio e giugno 2017 e si è concluso 11 mesi dopo; il periodo di controllo di base considerato è stato da novembre 2015 all'inizio dell'intervento nel 2017; il periodo post-intervento considerato è stato a seconda del gruppo di randomizzazione di 2-8 mesi (novembre 2017- giugno 2018).

Risultati principali

Nelle 72.723 visite ARTI valutate nel periodo di studio riguardanti 29.762 pazienti, il 39.5% delle quali associata a una prescrizione antibiotica, è stata rilevata una diminuzione del 7% della probabilità di prescrizione di antibiotici per ARTI complessiva tra il periodo basale e post-intervento (aRR 0.93; IC 95% 0.90, 0.96). Il massimo effetto dell'intervento è stato raggiunto durante il secondo modulo con una riduzione delle prescrizioni del 16%

(IC 95% 12%, 19%). Qualsiasi prescrizione di antibiotici è diminuita nelle ARTI virali (aRR 0.60; IC 95% 0.51, 0.70). La prescrizione di antibiotici di seconda linea è diminuita per la faringite streptococcica (aRR 0.66; IC 95% 0.50, 0.87) e la sinusite (aRR 0.59; IC 95% 0.44, 0.77) ma non per l'otite media acuta (aRR 0.93; IC 95% 0.83, 1.03).

Conclusioni

Il programma di insegnamento a distanza DART QI è efficace nel ridurre la prescrizione di antibiotici durante le visite per ARTI e la sua diffusione potrebbe avere effetti benefici consentendo una diminuzione significativa di prescrizioni antibiotiche improprie. Gli autori stimano che a livello nazionale, negli USA, questo intervento comporterebbe una riduzione annuale di 1.5 milioni di prescrizioni antibiotiche pediatriche per ARTI.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica del 2014 degli studi che hanno valutato la comunicazione tra genitore e pediatra durante visite per malattie acute ha incluso 13 studi, 7 su ARTI e 6 su bambini con qualsiasi malattia. L'analisi ha rilevato che la comunicazione del genitore si è concentrata sulle sue preoccupazioni per il bambino

Box 1

Strategie comunicative efficaci per ridurre la prescrizione antibiotica per ARTI

[modificato da: DART (DIALOGUE AROUND RESPIRATORY ILLNESS TREATMENT) <https://www.uwimtr.org/dart/>]

Il modo di comunicare dei genitori influenza fortemente le prescrizioni antibiotiche: se il medico percepisce che il genitore vuole l'antibiotico è più probabile che lo prescriba anche se non necessario. Utilizzare strategie di comunicazione efficace permette di evitare questo.

Come riconoscere l'aspettativa genitoriale di prescrizione antibiotica in una visita ambulatoriale per ARTI

L'aspettativa genitoriale di una prescrizione antibiotica influenza il modo di comunicare dei genitori durante la visita.

È importante osservare come avviene la presentazione del problema sanitario del figlio. L'aspettativa genitoriale può essere:

- esplicita: quando il genitore nomina una possibile diagnosi (ad es bronchite).
- implicita: quando il genitore descrive i sintomi in un modo che implica una diagnosi specifica (ad es. scolo nasale mucopurulento verdastro) oppure afferma che qualcun altro in famiglia o a scuola ha ad esempio la faringite streptococcica o la sinusite.

Come gestire in modo efficace l'aspettativa genitoriale di una prescrizione antibiotica

Ci sono tecniche di comunicazione che possono avere successo in queste aspettative:

1. *Parlare con il genitore per rivedere ciò che si è trovato alla visita medica del bambino*, ad es. "l'obiettività cardio-polmonare è nella norma, le orecchie non presentano segni di otite, la gola è arrossata ma non ci sono placche, il naso è ostruito e c'è secrezione mucosa".
2. *Riferire al genitore una diagnosi certa*, ad es. "Suo figlio ha il raffreddore".
3. *Strutturare le raccomandazioni terapeutiche partendo da una raccomandazione negativa che escluda l'antibiotico, seguita da una prescrizione positiva per ridurre i sintomi*, ad es. "Per il raffreddore l'antibiotico non serve perché non aiuterebbe il bambino a migliorare (raccomandazione negativa alla terapia); ci sono, però, molte cose che si possono fare per alleviare i sintomi come alzare il capo con un cuscino mentre il bambino dorme per migliorare lo scolo nasale e diminuire la tosse notturna e offrire spesso acqua da bere per fluidificare il muco (raccomandazione positiva)". I genitori infatti si sentono frustrati quando il medico dice che non è necessaria alcuna terapia (ad es. "È un raffreddore, non serve una terapia, guarirà spontaneamente") poiché la loro aspettativa è di ricevere informazioni su come trattare i sintomi del bambino per farlo stare meglio; quindi è importante che il medico non abbia un atteggiamento comunicativo che tende a minimizzare il problema. Negare una terapia aumenta la richiesta di un piano terapeutico; se il medico rimanda la decisione su cosa fare inizia una negoziazione impropria medico/genitore. Questa situazione aumenta la probabilità di una prescrizione impropria e, inoltre, aumenta la durata della visita forzando il medico a rispiegare perché l'antibiotico non è necessario. Quando il medico combina la prescrizione che nega l'antibiotico seguita da una raccomandazione positiva che riduca i sintomi si ottiene una bassa incidenza di prescrizioni improprie, ed è presente una associazione con un'alta soddisfazione genitoriale e una riduzione dei tempi di visita.
4. *Fornire al genitore un piano terapeutico contingente*, cioè consigliare al genitore che se nei giorni successivi il bambino non migliorasse può ricontattare il medico, per telefono o ritornando in ambulatorio e la terapia potrebbe cambiare. La disponibilità del medico a una rivalutazione aumenta significativamente il grado di soddisfazione del genitore.

e sulla necessità di informazione, mentre la comunicazione del medico si è concentrata sulla diagnosi e sul trattamento. Durante gli scambi di informazioni, i genitori spesso cercano di giustificare la necessità della visita, mentre i medici usano un linguaggio che tende a minimizzare il problema, si genera quindi un mismatch comunicativo. Nel contesto delle ARTI, una serie di comportamenti comunicativi dei genitori sono stati interpretati dai medici come indicanti un'aspettativa di prescrizione antibiotica, tuttavia, la maggior parte erano ambigui e potevano anche essere interpretati come preoccupazione o richiesta di ulteriori informazioni. La percezione dell'aspettativa per gli antibiotici spesso ha cambiato il processo decisionale clinico nella negoziazione medico-genitore. Gli autori concludono che ai medici delle cure primarie dovrebbe essere offerta una formazione sulla comunicazione [1]. Uno studio inglese del 2016 degli stessi autori ha analizzato le dinamiche comunicative nell'ambulatorio del pediatra durante una visita per ARTI. Il modo in cui i medici di solito comunicano una diagnosi di ARTI virale avviene attraverso un linguaggio che tende a minimizzare il problema percepito dai genitori. Anche se il pediatra informa il genitore che gli antibiotici non sono efficaci contro i virus, se non offre una risposta concreta al problema portato dal genitore, ad esempio indicando una terapia di supporto per il controllo dei sintomi di ARTI, il genitore non modifica le sue convinzioni in materia di antibiotici e necessità di consultazione del medico. Spesso la modalità di comunicazione del medico porta il genitore a convincersi che gli antibiotici sono necessari per malattie più gravi e quindi a richiederne la prescrizione anche implicitamente per paura che si generi nel figlio un problema di salute importante. I genitori capiscono poco i concetti legati all'antibiotico-resistenza mentre comprendono meglio la necessità di ridurre prescrizioni inutili, anche se alcuni credono che la necessità di ridurre le prescrizioni antibiotiche dipenda dal fatto che c'è un razionamento delle risorse e non per l'inutilità e l'eventuale danno di una terapia antibiotica inappropriata [2]. Uno studio condotto nella regione Emilia-Romagna nel 2009 ha evidenziato che, nelle visite per ARTI, sebbene i pediatri non ritengano importante l'aspettativa dei genitori rispetto alla prescrizione antibiotica, questo è un determinante cruciale della prescrizione, risultando il secondo fattore più fortemente associato (OR = 12.8; IC 95% 10.4, 15.8) dopo l'otorrea. Per quanto riguarda i clinici l'incertezza diagnostica è ciò che viene percepito essere il fattore più importante che porta a prescrivere un antibiotico nelle ARTI, mentre per quanto riguarda i genitori i più importanti fattori identificati, potenzialmente associati alla sovraprescrizione, sono la mancanza di conoscenza delle ARTI e degli antibiotici (il 41% dei 1029 genitori ha indicato i batteri come un possibile causa del comune raffreddore), e la propensione a cercare cure mediche per infezioni banali (48% di 4.352 bambini visitati nell'ambulatorio del pediatra, presentavano solo sintomi di raffreddore comune). L'ampio divario che esiste tra determinanti percepiti e reali della prescrizione di antibiotici può promuovere l'uso eccessivo di antibiotici [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio dimostra che anche in ambito pediatrico, la combinazione di un intervento che associa formazione online sulle strategie di comunicazione insieme alla formazione per la pre-

scrizione antibiotica appropriata, basate su prove di efficacia, insieme ai report individualizzati sulle prescrizioni effettuate dai singoli clinici è efficace per ridurre le prescrizioni antibiotiche per ARTI nei bambini.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è uno studio pragmatico a cuneo graduale a coorte chiusa e presenta buona qualità metodologica. È stata discussa la potenza dello studio. Sono state utilizzate l'ITT e l'analisi multivariata che ha tenuto conto di variabili precedentemente associate a un maggior impiego degli antibiotici. È stata fatta una analisi per sottogruppi distinguendo chi aveva completato tutto l'intervento rispetto a chi ne aveva effettuato solo una parte. Gli autori segnalano che due medici hanno lavorato in gruppi randomizzati in blocchi diversi ma poiché l'intervento è individuale questo non dovrebbe aver alterato significativamente l'esito dello studio. Inoltre è stato monitorato un possibile effetto Hawthorne (**Glossario 2**). Il fatto che non siano state registrate particolari variazioni nel numero di ARTI batteriche registrate prima e dopo l'intervento suggerisce che i medici non hanno modificato la diagnosi per giustificare una eventuale terapia antibiotica. Il periodo di follow-up considerato al termine dell'intervento di 2-8 mesi non è breve ma occorrerebbe verificare in tempi più lunghi se l'effetto si mantiene o se può essere utile un rinforzo a distanza.

Esiti: rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è sovrapponibile a quella che accede nei nostri ambulatori. Come in USA anche in Italia è presente un'iperprescrizione di antibiotici. Il rapporto OSMED (AIFA) sull'uso dei farmaci in Italia nel 2020 conferma che, nonostante la riduzione registrata nel 2020 a causa della bassa incidenza di infezioni respiratorie favorita dal periodo di lock-down, gli antifettivi per uso sistemico si confermano la categoria terapeutica a maggiore prevalenza prescrittiva in età pediatrica (475.6 per 1.000 bambini nel 2020 contro 1.013/1.000 bambini del 2019), con l'associazione amoxicillina/acido clavulanico che risulta comunque essere il farmaco più prescritto della categoria (183 prescrizioni per 1.000 bambini).

Tipo di intervento: potrebbe essere utile e applicabile nel nostro contesto. La fruibilità individuale in asincrono online da parte di ciascun clinico e il fatto che è una formazione breve (alcune ore di formazione in tempi frazionati) rappresentano un punto di forza dell'intervento. Attualmente, per nostra conoscenza, nel nostro Paese non sono stati attuati interventi di formazione sulla strategia comunicativa con l'obiettivo di ridurre la prescrizione antibiotica. Alcune regioni italiane come l'Emilia-Romagna e il Piemonte hanno attuato con beneficio percorsi di sorveglianza dell'appropriatezza prescrittiva che hanno permesso di ridurre nel tempo le prescrizioni antibiotiche. In Piemonte il tasso di prescrizione di antibiotici è passato da 931 a 689 ogni mille bambini dal 2012 al 2018, con un 34% complessivo di bambini in terapia, con amoxicillina + acido clavulanico come molecola più prescritta (420 prescrizioni/1.000 bambini nel 2018) [4]. In Emi-

lia-Romagna le prescrizioni antibiotiche si sono ridotte dal 2005 al 2017 e successivamente sono nuovamente lievemente aumentate nel biennio 2018-2019, per poi dimezzarsi nel 2020. La riduzione complessiva dal 2005 al 2019 è stata del 37%: da 1.307 a 822 ogni 1.000 bambini (402/1.000 nel 2020), con un 41% di bambini nel 2019 che hanno ricevuto almeno un antibiotico [5,6], valori quindi ancora lontani da quelli desiderabili di alcuni paesi europei come i Paesi Bassi in cui solo il 15% della popolazione pediatrica riceve annualmente almeno una prescrizione antibiotica, con un rapporto amoxicillina/amoxicillina + ac. clavulanico superiore a 4 [7]. In Emilia-Romagna nel 2019 la molecola più prescritta è risultata essere l'amoxicillina, con un rapporto prescrittivo amoxicillina/amoxicillina + ac. clavulanico di 1.5 che è leggermente peggiorato nel 2020 diventando di 1.3. Una formazione sulle strategie comunicative da utilizzare in ambulatorio potrebbe integrarsi ai feedback sulle prescrizioni individuali per migliorare ulteriormente l'appropriatezza prescrittiva riducendo prescrizioni antibiotiche per ARTI virali.

1. Cabral C, Horwood J, Hay AD et al. How communication affects prescription decisions in consultations for acute illness in children: a systematic review and meta-ethnography. *BMC Fam Pract.* 2014; 15: 63.
2. Cabral C, Ingram J, Lucas PJ et al. Influence of Clinical Communication on Parents' Antibiotic Expectations for Children With Respiratory Tract Infections. *Ann Fam Med.* 2016 Mar; 14(2): 141-147
3. Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, et al. the "Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]" Regional Group Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project *BMC Pediatr.* 2009; 9: 69.
4. Ravaglia A, Guala A, Gnani R, et al. Prescrizione di antibiotici in Pediatria tra il 2012 e il 2018 in Regione Piemonte. *Medico e Bambino* 2019; 38:575-580.
5. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, et al. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2019 - Agenzia sanitaria e - sociale regionale (regione.emilia-romagna.it)
6. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, et al. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2020 - Agenzia sanitaria e -sociale regionale (regione.emilia-romagna.it)
7. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011;96(6):590-5.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Maria Teresa Bersini, Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Sandra Mari, Alessandra Massari, Manuela Musetti, Luisa Mustaccio, Costantino Panza.

Glossario 2

Effetto Hawthorne

L'effetto Hawthorne è il miglioramento dei risultati che si determina quando si entra a far parte di una ricerca ma che non è duraturo nel tempo. Per evitare che questo confonda i risultati può essere utile che anche il gruppo di controllo riceva un minimo intervento e non soltanto sia osservato.

Timpanostomia o Trattamento Medico per la gestione dell'Otite Media Acuta Ricorrente?

Un RCT non mostra differenze significative

Hoberman A, Preciado D, Paradise JL, et al.

Tympanostomy tubes or medical management for recurrent acute otitis media

N Engl J Med 2021;384:1789-1799

Le indicazioni al posizionamento dei tubi timpanostomici nei bambini con otite media acuta (OMA) ricorrente non sono uniformi, anche a causa dei risultati contrastanti dei precedenti studi clinici, spesso gravati da limiti metodologici. Questo studio, di buona qualità metodologica, ha randomizzato 250 bambini americani di età 6-35 mesi con OMA ricorrente al posizionamento di tubi di timpanostomia, versus trattamento medico. Nell'analisi intention to treat il tasso di episodi di OMA nel follow-up non si è ridotto significativamente con il posizionamento di tubi di timpanostomia rispetto al trattamento medico. La significatività di questo risultato è indebolita dal fatto che il 45% dei 121 bambini randomizzati nel gruppo di trattamento medico è stato sottoposto a timpanostomia (19 per scelta dei genitori e 35 per fallimento terapeutico). L'analisi per protocol non ha contribuito a chiarire il risultato, in quanto la dimensione del campione era molto inferiore a quella inizialmente calcolata per rilevare una differenza. Inoltre non si sono verificate differenze sostanziali tra i due gruppi per la distribuzione di frequenza degli episodi di OMA, la percentuale degli episodi classificati come gravi, la resistenza antimicrobica negli isolati da campione respiratorio, gli effetti avversi. Attualmente quindi la timpanostomia non risulta vantaggiosa rispetto al trattamento medico nell'OMA ricorrente, e sono necessari nuovi studi di buona qualità metodologica.

Tympanostomy or Medical Treatment for the management of recurrent acute otitis media? One RCT shows no significant differences

The indications for the placement of tympanostomy tubes in children with recurrent acute otitis media (AOM) are not uniform, also due to the conflicting results of previous clinical studies, often burdened by methodological limitations. This study, of good methodological quality, randomized 250 American children aged 6-35 months with recurrent AOM to placement of tympanostomy tubes, versus medical treatment.

In the intention to treat analysis, the rate of AOM episodes in the follow-up did not significantly reduce with the placement of tympanostomy tubes compared to medical treatment. The significance of this finding is weakened by the fact that 45% of the 121 children randomized to the medical treatment group underwent tympanostomy (19 by parental choice and 35 by treatment failure). The per protocol analysis did not help to clarify the result, as the sample size was much smaller than that initially calculated to detect a difference. Furthermore, there were no substantial differences between the two groups for the frequency distribution of AOM episodes, the percentage of episodes classified as serious, antimicrobial resistance in the respiratory sample isolates, adverse effects. Currently, there-

fore, tympanostomy is not advantageous compared to medical treatment in recurrent AOM, and new studies of good methodological quality are needed to explore this comparison again.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Determinare con un RCT se il posizionamento di tubi di timpanostomia, rispetto al trattamento medico, determini nei 2 anni successivi una maggior riduzione del tasso di ricorrenza di otite media acuta (OMA) nei bambini di età 6 - 35 mesi con una storia di OMA ricorrente.

Popolazione

250 bambini di età 6 - 35 mesi con almeno 3 episodi di OMA in 6 mesi, o almeno 4 episodi in 12 mesi, di cui almeno 1 nei 6 mesi precedenti, e almeno uno confermato da un clinico dello studio. **Criteri di esclusione:** pregresso intervento di timpanostomia, adenoidectomia o tonsillectomia, malattia cronica o anomalia congenita con aumento del rischio di otite media (es. palatoschisi), otite media con effusione bilaterale da almeno 3 mesi, o ipoacusia neurosensoriale. Lo studio è stato condotto in 3 centri ospedalieri in USA.

Intervento

129 bambini sono stati allocati al posizionamento di tubi di timpanostomia, generalmente entro 2 settimane, con inserzione bilaterale di tubi tipo Teflon Armstrong.

Controllo

121 bambini sono stati allocati a ricevere trattamento medico (terapia antibiotica degli episodi con amoxicillina-clavulanato al dosaggio di 90 mg/kg/die - 6.4 mg/kg/die per 10 giorni) con l'opzione di timpanostomia in caso di fallimento terapeutico.

Outcome/Esiti

L'esito principale era il numero medio di episodi di otite media acuta per bambino/anno (tasso) durante il successivo follow-up di 2 anni.

Esiti secondari:

- percentuale di bambini con fallimento terapeutico;
- tempo al primo episodio di otite media acuta;

- distribuzione di frequenza degli episodi;
- percentuale di episodi classificati come probabilmente gravi;
- giorni cumulativi per anno di otorrea dal tubo;
- altri sintomi di otite media acuta, o trattamento antimicrobico sistemico;
- la comparsa di diarrea (definita da protocollo) o dermatite da pannolino;
- resistenza antimicrobica negli isolati nasofaringei e faringei durante il follow-up;
- qualità di vita del genitore e del bambino correlata all'otite media acuta;
- soddisfazione del genitore per il gruppo di trattamento;
- uso di altri prodotti medici e non medici.

Definizione di fallimento terapeutico:

- *nei bambini del gruppo controllo*: ricorrenza di OMA con la frequenza inizialmente richiesta per l'ingresso nello studio e conseguente indicazione alla timpanostomia, o posizionamento dei tubi timpanostomici su richiesta dei genitori;
- *in tutti i bambini*: trattamento antimicrobico sistemico per lunghi periodi, otorrea persistente, otite media con effusione, perforazione della membrana timpanica, diarrea da antibiotici, ospedalizzazione correlata a otite media acuta, o reazione imprevista all'anestesia.

Tempo

Lo studio è stato realizzato tra dicembre 2015 e marzo 2020. I bambini sono stati seguiti per 2 anni con controlli ogni 8 settimane e all'occorrenza nel caso di sintomi suggestivi per OMA.

Risultati principali

Nell'analisi principale, intention-to-treat, il tasso (\pm SE) di episodi di otite media acuta per bambino/anno in 2 anni era di 1.48 ± 0.08 nel gruppo con timpanostomia e di 1.56 ± 0.08 nel gruppo in trattamento medico ($p=0.66$). Poiché il 10% dei bambini nel gruppo timpanostomia non è stato sottoposto al posizionamento dei tubi e il 16% dei bambini nel gruppo trattamento medico è stato sottoposto al posizionamento dei tubi su richiesta dei genitori, è stata condotta un'analisi per-protocol che ha fornito rispettivamente i tassi di 1.47 ± 0.08 e 1.72 ± 0.11 . Tra gli esiti secondari nell'analisi principale i risultati erano misti. A favore del posizionamento dei tubi erano il tempo di insorgenza del primo episodio di OMA (in media 4 mesi nel gruppo dei sottoposti a timpanostomia e 2 in quello in trattamento medico), vari riscontri clinici correlati all'episodio, e la percentuale di bambini con fallimento terapeutico. A favore del trattamento medico era il numero cumulativo di giorni con otorrea. Tra gli outcome che non hanno mostrato differenze sostanziali c'erano: distribuzione di frequenza degli episodi, percentuale di episodi classificati come gravi, e la resistenza antimicrobica negli isolati da campione respiratorio. Non sono risultate differenze statisticamente significative per gli effetti avversi valutati (diarrea, dermatite da pannolino, eventi avversi severi), i portatori di drenaggi timpanici presentavano un rischio relativo di otorrea dal drenaggio 2.5 volte superiore al gruppo in trattamento medico.

Conclusioni

Nei bambini di età 6 - 35 mesi con OMA ricorrente, il tasso di

episodi di otite media acuta nel follow-up di 2 anni non è risultato significativamente inferiore con il posizionamento di tubi di timpanostomia rispetto al trattamento medico.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane ha valutato rischi e benefici del posizionamento di tubi di timpanostomia nei bambini con OMA ricorrente. Sono stati inclusi 5 RCT (805 bambini) con rischio di bias alto o non chiaro, condotti prima dell'introduzione della vaccinazione pneumococcica nei programmi nazionali. In nessuno degli studi è stata eseguita contestualmente anche adenoidectomia. Le evidenze, di qualità bassa o molto bassa, mostrano che i bambini sottoposti a timpanostomia presentano meno rischio di avere ricorrenza di OMA rispetto a quelli seguiti con monitoraggio attivo o con placebo, ma la grandezza dell'effetto è modesta, circa 1 episodio in meno in 6 mesi, e un effetto ancora minore in 12 mesi. La bassa qualità significa che i risultati vanno interpretati con attenzione, poiché gli effetti reali potrebbero essere sostanzialmente differenti. Non è stato accertato che la timpanostomia sia più efficace della profilassi antibiotica. Il rischio di perforazione timpanica persistente dopo l'inserzione dei tubi era basso [1]. Non sono stati pubblicati nuovi studi randomizzati controllati dopo questa revisione. Steele ha condotto una metanalisi per sintetizzare le evidenze di efficacia della timpanostomia nei bambini con otite media cronica effusiva e con otite media acuta ricorrente; è stato incluso un totale di 147 articoli, tra cui anche studi non randomizzati, sia prospettici che retrospettivi. Solo 8 pubblicazioni (7 RCT e 1 studio non randomizzato) riguardavano bambini con OMA ricorrente e mostravano, con evidenza molto limitata, un minor numero di episodi dopo la timpanostomia. Non è stata eseguita una metanalisi per il piccolo numero degli studi, la molteplicità degli interventi e l'eterogeneità degli esiti riportati [2].

Che cosa aggiunge questo studio

Non aggiunge ulteriori elementi di valutazione a una già evidenziata debole superiorità della timpanostomia rispetto all'intervento medico nella prevenzione della OMA ricorrente; tale dato necessita di essere ribadito in studi robusti, impostati e condotti rigorosamente dal punto di vista sia metodologico sia clinico.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: corretto. La lista di randomizzazione è stata generata in modo centralizzato; il gruppo di assegnazione è stato rivelato dopo l'arruolamento per l'impossibilità di mantenere la cecità. La diagnosi di OMA durante lo studio è stata eseguita con criteri validati e il trattamento standardizzato. L'83% ha completato il follow-up a 2 anni; non sono descritti i persi. L'analisi è stata realizzata per intention to treat, tuttavia a causa delle numerose deviazioni dal protocollo è stata eseguita un'analisi per protocol su un numero di pazienti inferiore a quello inizialmente stabilito per evidenziare una differenza di almeno il 33% per l'esito principale. La diagnosi di OMA ricorrente si è basata sulla definizione delle linee guida 2013 dell'American Academy of Pe-

diatrics (AAP) in cui si precisa che i singoli episodi dovrebbero essere ben documentati; in realtà gli autori si sono assicurati solo che almeno uno degli episodi di OMA fosse stato confermato da un medico dello studio. Più di 1/3 (91/250) dei casi arruolati era nella fascia di età 6-11 mesi, in cui potrebbero essere incompleti i criteri di OMA ricorrente.

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti. Discutibile la scelta di interpretare come fallimento terapeutico il posizionamento dei tubi timpanostomici su richiesta dei genitori.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal National Institute on Deafness and Other Communication Disorders dall'University of Pittsburgh Clinical and Translational Science Award, dal National Center for Research Resources, ora presso il National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health. Il Dr. Hoberman ha azioni di Kaizen Bioscience per uno strumento di supporto alla diagnosi di otite media, e detiene il brevetto di una sospensione orale di amoxicillina-clavulanato con licenza a Kaizen Bioscience. Il Dr. Martin ha ricevuto parcella di consulenza da Merck. Non sono riportati altri potenziali conflitti di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: verosimilmente rappresentativa di quella italiana.

Tipo di intervento: è disponibile e realizzabile in Italia, tuttavia, mentre negli USA la timpanostomia è l'intervento più frequentemente eseguito nei bambini dopo l'età neonatale, in Italia prevale un atteggiamento più conservativo. L'aggiornamento 2019 delle linee guida italiane afferma che il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (raccomandazione positiva debole).

1. Venekamp RP, Mick P, Schilder AGM, et al. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 May 9;5(5):CD012017

2. Steele DW, Adam GP, Di M, et al. Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis. Pediatrics. 2017;139(6):e20170125.

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.

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (settembre-ottobre 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 settembre e ottobre 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 settembre-ottobre 2020 (Issue 9-10, 2021)

1. Mass drug administration for malaria
2. Pharmacotherapy for trichotillomania
3. Interventions in outside-school hours childcare settings for promoting physical activity amongst schoolchildren aged 4 to 12 years
4. Silicone gel sheeting for treating hypertrophic scars
5. Sulthiame monotherapy for epilepsy
6. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis
7. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI
8. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy
9. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and healthcare outcomes
10. Interventions for intermittent exotropia
11. Physiological track-and-trigger/early warning systems for use in maternity care
12. Non-pharmacological interventions for stuttering in children six years and younger
13. Strategies to improve smoking cessation rates in primary care
14. Whole-cell pertussis vaccine in early infancy for the prevention of allergy in children
15. High-dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic cell transplantation for children, adolescents, and young adults with first recurrence of Ewing sarcoma
16. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19
17. Phototherapy for atopic eczema
18. Antibiotics for the treatment of COVID-19
19. Avoidance of bottles during the establishment of breastfeeds in preterm infants
20. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
21. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma

22. Colchicine for the treatment of COVID-19
23. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants
24. Preconception risk assessment for thalassaemia, sickle cell disease, cystic fibrosis and Tay-Sachs disease
25. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children
26. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings
27. Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis

Interventi per la exotropia intermittente: l'occlusione sembra il più efficace

Yi Pang et al

Interventions for intermittent exotropia

The Cochrane Library, 2021

Aggiornamento di una precedente revisione del 2013 che include sei trial clinici randomizzati (RCT) (4 USA, 1 Turchia, 1 India). Lo scopo è quello di verificare l'efficacia dei vari trattamenti, conservativi o chirurgici, in soggetti di età tra uno e dieci anni con exotropia intermittente, individuare i criteri per l'indicazione chirurgica e se il risultato del trattamento può variare in relazione ad età e tipo di disturbo. Gli studi selezionati presentano un elevato rischio di performance bias dato dalla mancanza di mascheramento del trattamento somministrato, a pazienti ed operatori. Vi è inoltre una elevata eterogeneità che ha limitato la possibilità di metanalisi. Per due RCT è stato possibile condurre una metanalisi, essi comparano l'intervento di occlusione (249 bambini) con la sola osservazione oculistica periodica (252 bambini). L'occlusione risulta più efficace, con alto grado di evidenza, nel migliorare l'allineamento nella fissazione per vicino (differenza media (MD) -2.23, IC 95% -4.02, -0.44) e lontano (MD -2.00, IC 95% -3.40, -0.61), misurata con i prismi ed il cover test alternato. Scarsa invece è la differenza per la stereoacuità nella fissazione da vicino e nessuna significativa differenza per la stereoacuità da lontano, la fusione motoria e la qualità di vita. Per quanto riguarda i vari tipi di interventi chirurgici un risultato significativo (livello di evidenza moderato) si ricava da un RCT riguardante 197 bambini e che compara la recessione bilaterale dei retti laterali con la recessione unilaterale. La recessione bilaterale apporterebbe un piccolo miglioramento nell'allineamento sia nella fissazione da vicino che da lontano.

Trattamento non farmacologico della balbuzie in età prescolare

Åse Sjøstrand et al

Non-pharmacological interventions for stuttering in children six years and younger

The Cochrane Library, 2021

La balbuzie interessa l'11% dei bambini dai quattro anni di età. La revisione intende stabilire l'efficacia, a breve e lungo termine, di interventi non farmacologici per la balbuzie in termini di esito nel linguaggio, attitudini comunicative, qualità di vita e potenziali effetti avversi in bambini in età prescolare. Ricerca inoltre la relazione tra esiti degli interventi ed alcune variabili pre-test dei bambini (età, sesso, QI, severità e durata della balbuzie). La ricerca bibliografica ha individuato 4 RCT (2 Australia, 1 Nuova Zelanda, 1 Germania) in cui viene comparato il Programma Lidcombe con un gruppo di controllo in lista di attesa. Il programma prevede la frequenza di un centro di logopedia dove i genitori vengono istruiti su come condurre il trattamento con il loro bambino a domicilio. Degli esiti indagati gli studi offrono risposta solo al cambiamento nel linguaggio. Il Programma Lidcombe ridurrebbe la frequenza della balbuzie (sillabe ripetute) a 12 e 16 settimane e a 9 mesi nei bambini trattati comparati con quelli in lista di attesa in tutti e quattro gli studi, il grado di evidenza è però basso. In uno studio, con grado di evidenza moderato, si dimostra che il programma sarebbe inoltre in grado di migliorare l'efficienza del linguaggio (numero di parole, sillabe per minuto). Questi risultati vanno interpretati con cautela. Diversi sono infatti i limiti degli studi. Il Programma prevede una durata di trattamento di 1-2 anni e in nessuno degli studi il follow-up è di tale durata. Solo uno studio avrebbe riportato dati di un follow-up adeguato, ma non è possibile nessuna conclusione per i tanti persi tra i controlli. Il rischio complessivo di bias è inoltre elevato.

Gli anticorpi monoclonali nel trattamento di COVID-19

Nina Kreuzberger et al.

SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19

The Cochrane Library, 2021

Si tratta di una revisione che riguarda i dati iniziali di 6 RCT pubblicati entro giugno 2021, il cui scopo principale è quello di verificare efficacia e sicurezza della terapia a base di anticorpi monoclonali nei casi di COVID-19, confrontando tale tipo di trattamento con altra terapia, placebo o nessun intervento. Gli autori sono interessati a condurre questa revisione preliminare vista la scarsità delle possibilità di terapia farmacologica per la COVID-19. Al momento della ricerca gli studi selezionati risultavano infatti tutti ancora in corso e prevedevano di essere completati tra luglio 2021 e dicembre 2031. Gli esiti indagati sono la mortalità per tutte le cause a 30 e 60 giorni, il miglioramento clinico, la qualità di vita, il ricovero ospedaliero, gli eventi avversi comuni e gravi. La revisione riguarda in totale 17.495 soggetti. Quattro studi riguardano l'uso domiciliare degli anticorpi monoclonali in soggetti di età media tra 42 e 53 anni. Essi prendono

in considerazione un singolo tipo di trattamento o combinazioni di essi: bamlanivimab (N = 465), sotrovimab (N = 868), regdanvimab (N = 307), bamlanivimab/etesevimab (N = 1035) e casirivimab/imdevimab (N = 799). Due studi sono condotti in ambito ospedaliero e riguardano un singolo trattamento con bamlanivimab (N = 314) ed una combinazione con casirivimab/imdevimab (N = 9785). I risultati sono per il momento poco confortanti. Il grado di evidenza è basso negli studi di soggetti trattati a domicilio e basso-medio in quelli condotti in soggetti ricoverati. Mancano dati per alcuni esiti, come la mortalità a 30 o 60 giorni, la qualità di vita o il miglioramento delle condizioni cliniche. Inoltre la frequenza di alcuni esiti è molto bassa, fatto che rende molto imprecisa la valutazione. Tutti questi elementi non permettono di trarre alcuna conclusione. Sarà necessario attendere che vengano portati a termine gli studi esaminati e pubblicati i dati degli altri 36 studi in corso.

Trattamento antibiotico per COVID-19 negli adulti: i risultati di una living review

Maria Popp et al.

Antibiotics for the treatment of COVID-19

The Cochrane Library, 2021

Si tratta di una revisione sistematica aggiornata di continuo, incorporando nuovi dati probanti man mano che diventano disponibili. Lo scopo è quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di antibiotici, con proprietà antivirali ed antinfiammatorie, nel trattamento dei pazienti con COVID-19. La revisione ha individuato 11 studi che riportavano dati sugli esiti indagati (mortalità, severità della malattia e durata, effetti avversi, aritmie, qualità di vita). Pubblicati entro il 14.06.2021, per un totale di 11.281 soggetti di età superiore ai 18 anni (età media 54 anni), tutti riguardano l'azitromicina confrontata con placebo o trattamenti standard. Sette studi riguardano pazienti ospedalizzati con quadri da moderati a severi di COVID-19 e quattro pazienti trattati a domicilio. Nel gruppo di pazienti ricoverati dai risultati si ricava con ampia certezza che tale antibiotico ha scarso o nullo effetto sulla mortalità per tutte le cause a 28 giorni (RR 0.98; IC 95% 0.90, 1.06) comparata con i trattamenti standard. Con certezza moderata si evidenzia invece scarso o nullo effetto su peggioramento clinico o mortalità a 28 giorni, su miglioramento a 28 giorni e su eventi avversi gravi, su aritmia cardiaca quando comparata con placebo o trattamenti standard. Nel gruppo di pazienti trattati a domicilio i dati sono meno significativi. Solo con evidenza di bassa qualità si può affermare che l'azitromicina ha scarso o nullo effetto sulla mortalità per tutte le cause a 28 giorni, su ricovero ospedaliero e risoluzione dei sintomi a 14 giorni. Gli autori concludono affermando che da tale revisione con certezza si ricava che il rischio di morte nei soggetti ricoverati non è ridotto dal trattamento con azitromicina.

Evitare l'uso del biberon in fase iniziale favorisce l'allattamento al seno nei neonati pretermine

Elizabeth Allen et al.

Avoidance of bottles during the establishment of breastfeeds in preterm infants

The Cochrane Library, 2021

La revisione vuole rispondere alla domanda se l'uso del biberon, in fase iniziale, nei neonati pretermine di madri che intendono attuare l'allattamento al seno, può interferire con il successo di tale pratica. Sono stati individuati sette trial (1.152 bambini pretermine), condotti per lo più in paesi con alto livello economico in cui vengono utilizzate delle modalità di nutrizione con presidi diversi dal biberon. Si tratta di studi di piccole dimensioni e due a rischio di attrition bias. In 5 studi il neonato pretermine è stato alimentato mediante una tazza, in uno si è usato un tubo ed in uno un nuovo tipo di tettarella che permette una modalità di suzione simile a quella che avviene con il seno. L'evitare l'uso del biberon sembra favorire l'allattamento al seno esclusivo o parziale alla dimissione con una evidenza di qualità moderata (RR 1.11, IC 95% 1.06, 1.16). Probabilmente, sempre con evidenza di qualità moderata, ne favorisce anche la persistenza a tre mesi dalla dimissione (RR 1.56, IC 95% 1.37, 1.78) e con evidenza di qualità bassa a sei mesi (RR 1.64, IC 95% 1.14, 2.36). Delle tre modalità indagate quella più efficace sembra essere l'uso della tazza.

Fattori che influenzano l'esitazione o il rifiuto da parte di genitori e di chi si occupa di bambini nei confronti delle vaccinazioni

Sara Cooper et al.

Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis

The Cochrane Library, 2021

Revisione che completa altre revisioni della Cochrane Library riguardanti l'efficacia di interventi volti ad aumentare il tasso di copertura vaccinale in età pediatrica. Degli studi pubblicati entro il 3.06.2020, 27 vengono inseriti nell'analisi. Essi sono stati condotti in aree geografiche diverse (6 Africa, 7 Americhe, 4 Sudest asiatico, 9 Europa, 1 Pacifico occidentale), in zone sia rurali che urbane ed i vari livelli economici sono rappresentati.

L'analisi individua numerosi e complessi fattori che possono influenzare la visione e la pratica vaccinale nei genitori. Gli autori tentano di fare una sintesi pratica e li raggruppano in quattro aree tematiche:

1. Idea generale di salute e malattia e conseguente comportamento.
2. Influenza dei gruppi sociali di appartenenza. Il condividere idee e comportamenti rafforza il senso di appartenenza ad un gruppo.
3. Idee politiche, preoccupazioni e fiducia (o sfiducia) nei programmi vaccinali.
4. Esperienza personale con i servizi di vaccinazione e con gli operatori sanitari.

Partendo da questi risultati gli autori individuano due possibili aree concettuali che potrebbero aiutare a capire i possibili percorsi che portano all'esitazione / rifiuto vaccinale per i bambini:

1. "Logica neoliberale": riguarda soprattutto i genitori di paesi ad alto livello economico. Essi considerano la salute e le decisioni che la riguardano come fattori individuali. Sono esclusivamente personali la valutazione del rischio, il senso di responsabilità e le scelte conseguenti. I programmi di vaccinazione basati su un rischio collettivo e su un concetto di salute pubblica, vengono vissuti in modo conflittuale.

2. "Esclusione sociale": riguarda in particolare genitori di paesi a basso-medio livello economico. Per essi pesa l'esperienza di esclusione sociale, la difficoltà di accesso a servizi sanitari che sono peraltro di bassa qualità, fatti che si ripercuotono sulla fiducia nei confronti della parte pubblica. Il rifiuto di vaccinare i propri figli diventa una forma di resistenza oppure un modo per indurre un cambiamento o per evitare il disagio creato dalle vaccinazioni in termini di costo, perdita di tempo e stress.

Gli autori concludono che queste conoscenze potrebbero costituire una base per lo sviluppo di interventi che siano in accordo con le norme, le attese e le preoccupazioni degli utenti.

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 OMS sulla gestione del dolore cronico nei bambini

Commento a cura di Patrizia Elli

Pediatra

Responsabile medico ADI minori

Fondazione Maddalena Grassi - Milano

La premessa alle ultime Linee Guida OMS per il trattamento del dolore cronico del bambino è che *“il dolore cronico nel bambino è un importante problema di salute pubblica e causa primaria di morbidità nei bambini con un impatto negativo sul loro sviluppo emozionale, fisico e sociale”*.

Sono focalizzate sugli interventi fisici, psicologici e farmacologici per il trattamento del dolore cronico primitivo e secondario in bambini da 0 a 19 anni.

Come già riportato nella edizione precedente del 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44540>), nel mondo da un quarto a un terzo dei bambini sperimentano dolore cronico con statistiche differenti tra nazioni ad alto e basso livello economico. Questa elevata incidenza con le innumerevoli conseguenze negative sullo sviluppo del bambino a breve e lungo termine, rende conto dell'attenzione che l'OMS dedica al problema. Anche l'aspetto economico, sebbene la letteratura riguardante l'infanzia sia scarsa, è rilevante: il dolore cronico è una delle condizioni mediche più dispendiose per le società occidentali poiché non solo i bambini che presentano questo problema utilizzano più frequentemente le strutture sanitarie ma anche i loro genitori subiscono importanti ripercussioni economiche. Le precedenti Linee guida OMS del 2012 affrontavano nel dettaglio la classificazione, la diagnosi, la misurazione e la terapia farmacologica del dolore persistente. L'importante novità introdotta sul piano terapeutico era l'eliminazione del 2° step che prevedeva l'uso di oppioidi deboli (codeina, tramadolo) in considerazione della loro scarsa efficacia e sicurezza nei bambini, riportata in letteratura. Le Linee guida 2020 confermano questa indicazione e i contenuti della precedente edizione ma dedicano maggior spazio all'indicazione di quelle che devono essere le *best practice* cui attenersi per il trattamento del dolore cronico nel bambino. Viene ancora rilevata, nonostante le precise indicazioni date nell'edizione 2012, una scarsità di studi di buona qualità. Viene indicata la necessità di maggiori studi sull'efficacia e la sicurezza delle terapie fisiche, psicologiche e farmacologiche. Per queste ultime sono necessari studi di farmacocinetica nei bambini e viene denunciata l'assenza totale di studi di efficacia e sicurezza, sia a breve che a lungo termine, degli oppioidi.

Gli aspetti principali cui gli Stati membri e gli operatori sanitari dovranno attenersi per l'applicazione delle raccomandazioni alle singole realtà sono:

- considerare il trattamento del dolore non solo un problema biomedico ma usare un approccio biopsicosociale che quindi tenga conto sia del bambino che della sua famiglia, del contesto sociale e culturale in cui vive. Va quindi assicurato un approccio interdisciplinare e multimodale con personale formato sui vari aspetti

della terapia del dolore così concepita: valutazione, diagnosi e trattamento sia del dolore primario che delle cause del dolore secondario, abilità comunicative nei confronti di bambini di diverse età, dei loro genitori e care givers;

- il trattamento, qualunque esso sia, deve essere personalizzato al singolo bambino e ai valori culturali della sua famiglia e alle risorse della medesima;

- promuovere e facilitare un ruolo attivo del bambino e della famiglia nella condivisione delle scelte terapeutiche fornendo tutte le informazioni necessarie per decisioni consapevoli.

Particolare attenzione è data all'aspetto, già accennato nella precedente edizione, dell'uso degli oppioidi. Qui vengono meglio definite le strategie di intervento denominate *opioid stewardship* che riguardano l'approvvigionamento, la conservazione, la prescrizione e l'uso degli oppioidi oltre allo smaltimento di quelli

Guidelines on the management of chronic pain in children

non usati. Alle strategie indicate devono attenersi sia gli operatori sanitari che le famiglie, i caregiver e i programmatori e decisori politici. Diversi studi dimostrano che c'è un aumento delle prescrizioni e un uso errato degli oppioidi tra adulti e adolescenti americani associato a un conseguente abuso. Viene sottolineato il *“paradosso mondiale di: troppo ma non abbastanza”* ovvero è stato calcolato che il 75% della popolazione mondiale non ha accesso o ha un accesso molto basso agli analgesici oppioidi mentre il 17% (Canada, USA, Europa) consuma il 98% degli approvvigionamenti di morfina. Inoltre circa il 98% dei bambini che muoiono con patologie che richiedono cure palliative e terapie del dolore appartiene a paesi in via di sviluppo che, come si è visto, hanno scarsissimo accesso a queste terapie.

Nonostante la rigorosa metodologia di analisi della letteratura che ha preso in considerazione tre revisioni riguardanti, la prima, i dati quantitativi sull'efficacia dei tre interventi fisico, psicologico e farmacologico, la seconda, gli studi qualitativi che valutavano la fattibilità e l'accettazione degli interventi da parte dei bambini, della famiglia e dei caregiver, la terza, gli studi di valutazione dell'impatto economico dei trattamenti del dolore cronico del bambino, le sei raccomandazioni di fatto si riducono ad un accordo di opinioni tra esperti a causa dei livelli di evidenza genericamente bassa. Sono molti gli aspetti carenti della ricerca in questo ambito e la sensazione è che, nonostante le indicazioni già poste nelle ultime linee guida, poco sia stato fatto.

In assenza di studi scientifici in grado di produrre raccomandazioni forti, linee guida come questa rischiano di non aggiungere molto a quanto già in atto nella pratica quotidiana.

Rimane il merito di creare attenzione al problema e di sollecitare comunque i decisori politici ad assicurare che venga rispettato il fondamentale diritto umano di accesso alle cure per il dolore.

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

Questo numero di Ambiente e salute news esce a breve distanza da due eventi significativi: la COP26 che si è svolta a Glasgow a novembre 2021 con un risalto mediatico inversamente proporzionale ai risultati, e una iniziativa di supporto alla stessa, Ride for Their Lives initiative che ha portato pediatri e operatori di salute internazionali in bicicletta da Londra a Glasgow per ribadire che anche i comportamenti individuali sono indispensabili per proteggere il nostro pianeta per il futuro dei nostri bambini, e che è necessario che la classe medica si mobiliti molto di più in questa direzione. Questo concetto è stato ribadito ancora una volta dagli autori e lettori del BMJ, come si vede in questa dichiarazione: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/10/24/we-must-protect-our-planet-for-our-childrens-future/>. La nostra presunta impotenza di fronte alla complessità dei cambiamenti climatici può essere superata attraverso la consapevolezza di ciò che sappiamo e che possiamo mettere in pratica, e questa convinzione sta a sostegno anche di questa rubrica: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/10/24/the-climate-crisis-how-do-we-show-we-care/>. Come nei numeri precedenti riassumiamo qui sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate, tra cui numerosi sono proprio quelli relativi al cambiamento climatico e all' inquinamento atmosferico. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Settembre e Ottobre 2021.

Environment and health news

This issue of Ambiente e salute news comes out shortly after two significant events: the COP26 which took place in Glasgow in November 2021 with media coverage inversely proportional to the results, and a support initiative, Ride for Their Lives initiative which led pediatricians and international health workers on bicycles from London to Glasgow to reiterate that individual behaviors are also indispensable to protect our planet for the future of our children, and that it is necessary for the medical profession to mobilize much more in this direction. This concept was reiterated once again by the authors and readers of the bmj, as seen in this statement: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/10/24/we-must-protect-our-planet-for-our-childrens-future/>. Our alleged powerlessness in the face of the complexity of climate change can be overcome through awareness of what we know and what we can put into practice, and this belief also supports this column: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/10/24/the-climate-crisis-how-do-we-show-we-care/>. As in the previous issues, we summarize here briefly the main articles published in the monitored journals, among which numerous are precisely those relating to climate change and air pollution. This issue is based on the systematic review of the September and October 2021 publications.



Ambiente e Salute News

Indice

:: Cambiamento climatico

1. Cambiamento climatico e disuguaglianze di salute nell'infanzia: revisione di revisioni
2. Temperature ambientali in gravidanza e peso alla nascita: un'indagine sulle finestre di suscettibilità

:: Inquinamento atmosferico

1. Impatto sulla salute respiratoria dei combustibili da biomassa da legno e da carbone. Un'analisi di popolazione su 475.000 bambini in 30 paesi a reddito medio-basso
2. ► Esposizione al black carbon e livelli di FeNO (frazione di ossido nitrico esalato) nelle scuole di New York
3. Rischi per la salute legati all'esposizione indoor nelle auto: un'analisi in 10 città
4. ► L'esposizione precoce all'inquinamento atmosferico si associa ad un incremento del rischio di asma. Uno studio di coorte svedese
5. Esposizione prenatale al PM_{2,5} e ai suoi componenti chimici e crescita ponderale fino ai sei anni in bambini cinesi
6. La funzione polmonare in bambini affetti da asma diminuisce in associazione a specie chimiche di particolato (PM_{2,5}): uno studio giapponese
7. ► L'esposizione prenatale a particolato ultrafine incrementa l'incidenza di asma

:: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Uso domestico dei pesticidi durante i primi periodi dello sviluppo e rischio di tumori delle cellule germinali testicolari nell'età adulta: uno studio nazionale francese caso controllo
2. Breve rassegna su esposizione prenatale ai pesticidi e disturbo dello spettro autistico
3. Modifiche nell'esposizione a sostanze chimiche in un gruppo di donne di origine latina con il passaggio da detergenti convenzionali a prodotti "green": studio di un intervento
4. ► Nuova fonte di esposizione agli esteri organofosfati: le mascherine contro il COVID-19
5. Studio pilota caso controllo su esposizione gestazionale alle sostanze perfluoralchiliche e difetti cardiaci congeniti
6. Esposizione al nitrato presente nell'acqua potabile e rischio di cancro nei bambini danesi
7. Finestre critiche della neurotossicità del fluoro in bambini canadesi
8. Esposizione a pesticidi e rischio di leucemia infantile: una revisione sistematica e una meta-analisi

:: Campi elettromagnetici

1. Immunità e campi elettromagnetici

:: Devices digitali

1. L'esposizione eccessiva agli schermi impatta sulla qualità del sonno e sulla facilità di addormentarsi nei bambini in età prescolare

:: Ambienti naturali

1. ► Una revisione sistematica su natura e salute dei bambini
2. Passeggiate nella natura contro farmaci: una sperimentazione randomizzata controllata in bambini con deficit di attenzione ed iperattività
3. Gli ambienti verdi in vicinanza delle scuole sembrano ridurre il rischio di deficit visivi nei bambini e adolescenti cinesi

4. Aree verdi residenziali e metilazione del DNA
5. Vivere vicino a spazi di gioco all'aperto migliora la salute mentale e comportamentale dei bambini, soprattutto nelle situazioni a basso livello socioeconomico
6. Spazi verdi residenziali e sviluppo dei bambini: risultati limitati di uno studio di coorte canadese

:: Psicologia ambientale

1. Un test interculturale su adattamento al clima e mitigazione climatica
2. L'onere dell'azione: come la responsabilità ambientale è influenzata dallo stato socioeconomico
3. Evitamento, razionalizzazione e rifiuto: strategie di auto-protezione nei confronti del problema del cambiamento climatico correlano negativamente con comportamenti pro-ambiente.
4. ► La sensazione positiva legata al riciclo può farci sprecare di più

:: Miscellanea

1. Inquinamento olfattivo da fonti industriali e salute umana: una revisione sistematica ed una meta-analisi
2. Esposizioni multiple nella prima infanzia e funzione cognitiva infantile

► 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 Briccioli, 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.

Cambiamento climatico**1. Cambiamento climatico e disuguaglianze di salute nell'infanzia: revisione di revisioni**

Il cambiamento climatico rappresenta una minaccia significativa per la salute globale e i bambini costituiscono una categoria particolarmente vulnerabile. Lo scopo di questo studio è quello di fare una revisione, nell'ambito delle revisioni già pubblicate, riguardo la forza delle evidenze e i meccanismi attraverso i quali il cambiamento climatico e le sue conseguenze aggravano le disuguaglianze di salute in età pediatrica (0-18 anni). In particolare sono state analizzate tre differenti dimensioni: disuguaglianza all'interno dello stesso paese, disuguaglianza tra differenti paesi (paesi a reddito alto e paesi a reddito medio-basso) e specifiche zone geografiche di residenza. Sono state analizzate 23 revisioni, pubblicate tra il 2007 e Gennaio 2021 ed è stato trovato che, nonostante sia riconosciuto il ruolo del cambiamento climatico quale fattore amplificante le disuguaglianze di salute dei bambini, la maggior parte degli studi presenti in letteratura è di tipo descrittivo, mentre gli studi di tipo quantitativo sono limitati. Sono emerse disuguaglianze sociali, geografiche e intergenerazionali.

In alcune revisioni si propone che la limitata capacità di mitigare gli effetti negativi del cambiamento climatico nei paesi a reddito medio-basso, per scarsità di risorse economiche e strutturali, sia causa di disuguaglianza di salute in età pediatrica. Sono necessari ulteriori studi anche sull'impatto psicologico del cambiamento climatico nei bambini più grandi.

° ARPIN, Emmanuelle, et al. *Climate Change and Child Health Inequality: A Review of Reviews*. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.20: 10896

2. Temperature ambientali in gravidanza e peso alla nascita: un'indagine sulle finestre di suscettibilità

Questo studio retrospettivo ha analizzato l'associazione tra l'esposizione a temperature estreme (freddo estremo o caldo estremo) durante la gravidanza e la crescita fetale in 624.940 bambini nati a termine in Israele tra il 2010 e il 2014. I percentili di temperatura sono stati categorizzati a seconda della zona climatica per l'intera durata della gravidanza e anche considerando i singoli trimestri e le settimane gestazionali (SG). Il peso neonatale è stato utilizzato come indicatore della crescita fetale. È emerso che le temperature estreme durante tutta la durata della gravidanza sono associate a pesi medi alla nascita più bassi. Tale dato è stato osservato per tutti e tre i trimestri ma l'associazione è risultata più significativa nel terzo. Inoltre, l'esposizione al caldo estremo sembra avere maggior effetto rispetto all'esposizione al freddo estremo. In dettaglio, l'esposizione al caldo sembra più significativa tra le 3 e le 9 SG e tra le 19 e le 34. Per quanto riguarda il freddo, il maggior effetto sembra verificarsi nel terzo trimestre, in particolare intorno alla 36° SG. Dallo studio dunque è emerso che l'esposizione a temperature estreme durante la gravidanza, in particolare al caldo, si associa a una ridotta crescita fetale, in particolare in determinate finestre temporali di suscettibilità. È forse un altro esempio di quanto il riscaldamento globale potrà negativamente influenzare la nostra vita?

° BASAGAÑA, Xavier, et al. *Low and High Ambient Temperatures during Pregnancy and Birth Weight among 624,940 Singleton Term Births in Israel (2010–2014): An Investigation of Potential Windows of Susceptibility*. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.10: 107001

Inquinamento atmosferico**1. Impatto sulla salute respiratoria dei combustibili da biomassa da legno e da carbone. Un'analisi di popolazione su 475.000 bambini in 30 paesi a reddito medio-basso**

L'OMS segnala che il 45% delle morti nel mondo per infezioni respiratorie acute (IRA) nei bambini sotto i 5 anni sono attribuibili all'inquinamento domestico dell'aria, che è associato strettamente all'utilizzo di combustibili a biomassa solida per il riscaldamento delle abitazioni. L'introduzione di norme legislative più restrittive sulla produzione e sull'acquisto di carbone da legna potrebbe comportare conseguenze indesiderate quali un maggior utilizzo di combustibili a biomassa legnosa, che potrebbero aumentare i danni alla salute e all'ambiente. Vi sono poche evidenze riguardanti i rischi alla salute correlati all'uso del carbone o della legna. Questo studio mette a confronto il rischio di IRA e gravi IRA tra i bambini sotto i 5 anni, che vivono in ambienti do-

mestici alimentati da biomassa solida da carbone o da legna in 30 paesi a reddito medio-basso. La raccolta è stata effettuata in più banche di dati sanitari e demografici in 30 paesi, ottenendo così un campione di 475.089 bambini residenti in ambienti domestici dove vi era l'utilizzo di biomasse solida da legna o da carbone. Gli esiti sono stati raccolti attraverso un report materno dei sintomi respiratori (tosse, respiro corto e febbre) presenti nelle due settimane precedenti il rilevamento con una differenziazione tra IRA (tosse e respiro corto) rispetto a IRA grave (tosse, respiro corto e febbre). I dati sono stati analizzati mediante metodi di regressione logistica multivariabile e sono stati effettuati aggiustamenti del livello individuale, domestico, regionale e del paese per fattori confondenti quali quelli demografici, sociali e di salute. Sono stati osservati aumenti del rapporto di probabilità (RP o Odds Ratio) per febbre (AOR: 1.07; 95% CI: 1.02–1.12) nei bambini che vivevano in ambienti domestici in cui veniva utilizzata la legna rispetto al carbone. Non è stata osservata alcuna associazione con il respiro corto (AOR: 1.03; 95% CI: 0.96–1.10), tosse (AOR: 0.99; 95% CI: 0.95–1.04), IRA (AOR: 1.03; 95% CI: 0.96–1.11) o IRA severa (AOR: 1.07; 95% CI: 0.99–1.17). Nelle aree rurali si è osservata una associazione tra respiro corto e la cottura con legna (AOR: 1.08; 95% CI: 1.01–1.15). È stato osservato un aumento della OR in Asia (AOR: 1.25; 95% CI: 1.04–1.51) e nei paesi dell'Africa orientale (AOR: 1.11; 95% CI: 1.01–1.22). I risultati mostrano che vi è un incremento del rischio di IRA tra i bambini sotto 5 anni asiatici e dell'Africa orientale che vivono in ambienti domestici in cui è utilizzata la legna rispetto al carbone. Queste osservazioni hanno notevoli implicazioni per la comprensione dell'esistenza di impatti sulla salute nell'utilizzo di biomassa da legna rispetto al carbone e possono essere rilevanti per le restrizioni legislative esistenti sul carbone.

° WOOLLEY, Katherine E., et al. *Comparison of Respiratory Health Impacts Associated with Wood and Charcoal Biomass Fuels: A Population-Based Analysis of 475,000 Children from 30 Low-and Middle-Income Countries*. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.17: 9305

2. ► Esposizione al black carbon e livelli di FeNO (frazione di ossido nitrico esalato) nelle scuole di New York

Nelle scuole localizzate in zone ad elevato traffico automobilistico, esistono livelli di esposizione all'inquinamento atmosferico tali da comportare un peggioramento dell'infiammazione delle vie aeree. La scuola rappresenta il luogo dove i bambini trascorrono buona parte del tempo della loro giornata. L'aria che respirano durante la permanenza in tale ambiente dipende anche dalla vicinanza della scuola a strade ad alta intensità di traffico. Diversi studi hanno già dimostrato che l'inquinamento atmosferico determina uno stato di infiammazione delle vie aeree e un aumento di asma nella popolazione pediatrica. Nella metropoli di New York nel 2011 il traffico automobilistico è stato considerato la principale causa di produzione di black carbon, pertanto negli studi epidemiologici viene considerato come indicatore di inquinamento stradale. L'obiettivo di questo studio era di determinare l'associazione tra i livelli personali di particelle di carbonio rilevati a scuola e i livelli di infiammazione delle vie aeree calcolati tramite FeNO in bambini in età scolare. Sono stati studiati 114 bambini tra i 9 e i 14 anni tra Marzo 2012 e Agosto 2015. È stata monitorata la concentrazione di particelle di carbonio in 2 periodi dell'anno a distanza di 6 mesi. Agli stessi bambini è stata

misurata la frazione di ossido nitrico esalato. I risultati di questo studio hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra l'esposizione al particolato di carbonio nelle ore scolastiche e l'infiammazione polmonare. Inoltre dallo studio è emerso che questa correlazione è ancora più evidente nei bambini atopici senza asma. L'esposizione alle particelle di carbonio in ambiente non scolastico non è risultata associata ad un aumento dell'infiammazione polmonare calcolata come FeNO. Questo studio sottolinea come l'esposizione ad aria inquinata durante l'orario scolastico sia un fattore determinante della salute delle vie respiratorie in età infantile. Sono auspicabili pertanto interventi mirati a migliorare la qualità dell'aria all'interno delle scuole per garantire ai bambini di poter godere di un migliore stato di salute.

° JUNG, Kyung Hwa, et al. *Personal Exposure to Black Carbon at School and Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide in New York City*. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.9: 097005

3. Rischi per la salute legati all'esposizione indoor nelle auto: un'analisi in 10 città

L'ambiente dell'abitacolo dell'auto contribuisce in modo significativo all'esposizione quotidiana all'inquinamento di chi la utilizza ogni giorno, ma gli studi che focalizzano l'attenzione sull'esposizione all'interno dell'auto sono rari. Questo studio mira a valutare il rapporto esistente tra livelli di inquinamento indoor nell'abitacolo dell'auto e indicatori socioeconomici quali: il prezzo del carburante, il PIL specifico per città, la densità stradale, il valore statistico della vita (VLS un indicatore economico utilizzato per quantificare il beneficio di evitare una fatalità ovvero un compromesso tra ricchezza e mortalità), la spesa sanitaria e le perdite economiche derivanti dall'esposizione a PM_{2,5} in dieci città: Dhaka (Bangladesh); Chennai (India); Guangzhou (Cina); Medellin (Colombia); Sao Paulo (Brasile); Cairo, (Egitto); Sulaymaniyah (Iraq); Addis Abeba (Etiopia); Blantyre (Malawi); e Dar-es-Salaam (Tanzania). I livelli di inquinamento indoor nell'abitacolo sono stati raccolti tramite contatori di particelle laser portatili. I rilevatori su tutte le strade cittadine hanno mostrato concentrazioni alte di PM_{2,5} e dosi inalate sproporzionatamente elevate. Con la sola eccezione di Guangzhou, i dati misurati in tutte le città hanno mostrato una diminuzione percentuale della lunghezza del tempo di esposizione in concomitanza ad un aumento del PIL e del VSL. I livelli di esposizione sono risultati indipendenti dai prezzi del carburante nella maggior parte delle città. La maggior spesa sanitaria correlata all'esposizione al PM_{2,5} in auto è stata stimata per le città di Dar-es-Salam (81.6 ± 39.3 µg m⁻³), Blantyre (82.9 ± 44.0) e Dhaka (62.3 ± 32.0) con una stima dei decessi per 100.000 pendolari in automobile all'anno di 2.46 (2.28–2.63), 1.11 (0.97–1.26) e 1.10 (1.05–1.15), rispettivamente. In contrapposizione una modesta spesa sanitaria e un minor numero di decessi per 100.000 pendolari in automobile all'anno sono stati stimati per le città di Medellin (23 ± 13.7 µg m⁻³), San Paolo (25.6 ± 11.7) e Sulaymaniyah (22.4 ± 15.0). Gli autori hanno riscontrato che un PIL inferiore è associato a maggiori perdite economiche a causa della spesa sanitaria conseguente all'inquinamento atmosferico nella maggior parte delle città, sottolineando una discrepanza socioeconomica. Questa valutazione dei parametri sanitari e socioeconomici associati all'esposizione al PM_{2,5} in auto mette in evidenza l'importanza di implementare soluzioni plausibili per ridurre l'utilizzo dell'auto

e avere un impatto positivo sulla salute e sulla qualità della vita delle persone in queste città.

° KUMAR, Prashant, et al. Potential health risks due to in-car aerosol exposure across ten global cities. *Environment international*, 2021, 155: 106688

4. ► L'esposizione precoce all'inquinamento atmosferico si associa ad un incremento del rischio di asma. Uno studio di coorte svedese

Gli autori partono dal presupposto che l'asma è una malattia complessa ed eterogenea ed è una delle malattie croniche più comuni nei bambini. L'esposizione all'inquinamento atmosferico nella prima infanzia e in generale nei bambini può influenzare l'eziologia dell'asma, ma non ci sono dati chiari in letteratura su quali siano gli inquinanti specifici coinvolti nella patogenesi dell'asma e quali le finestre di esposizione importanti. Anche la rilevanza dello stato economico (SES) non è chiara. In questo studio è stata quindi valutata una popolazione proveniente dai dati del registro di tutte le nascite nell'area metropolitana di Stoccolma fra il 2006 e il 2013, ed è stata valutata l'esposizione al Black carbon (BC), al particolato fine ($PM_{2.5}$), al carbonio organico elementare (pOC) degli aerosol organici secondari (SOA) e del potenziale ossidante nella zona di residenza, considerando i valori medi durante tutta la gravidanza, nel primo anno di vita e nei primi tre anni di vita. Per definire gli esiti dell'esposizione sono stati utilizzati i registri nazionali svedesi e sono state considerate le diagnosi di asma in ospedale durante i primi sei anni di vita. I risultati hanno evidenziato un aumento del rischio di sviluppare asma infantile in associazione con l'esposizione a $PM_{2.5}$, pOC e SOA durante i primi tre anni di vita rispettivamente del 1.06 (IC al 95%: 1.01–1.10), 1.05 (IC al 95%: 1.02–1.09) e 1.02 (IC al 95%: 1.00–1.04). L'esposizione durante la vita fetale o il primo anno di vita non è risultata associata al rischio di sviluppare asma e anche l'esposizione ad altri inquinanti non è risultata significativamente associata ad un aumento del rischio. Infine l'aumento del rischio di sviluppare asma associato all'esposizione a $PM_{2.5}$ e ai componenti BC, pOC e SOA è risultato maggiore nelle aree con SES inferiore. I dati ottenuti suggeriscono quindi come l'esposizione all'inquinamento atmosferico durante i primi tre anni di vita possa aumentare il rischio di sviluppare asma nella prima infanzia con una possibile maggiore vulnerabilità all'inquinamento atmosferico tra i bambini con SES basso. Lo studio è stato effettuato in un'area metropolitana con una qualità dell'aria relativamente alta, questi risultati sottolineano ancor di più i possibili danni alla salute legati all'inquinamento atmosferico anche a bassi livelli di concentrazione.

° OLSSON, David, et al. Early childhood exposure to ambient air pollution is associated with increased risk of paediatric asthma: An administrative cohort study from Stockholm, Sweden. *Environment International*, 2021, 155: 106667

5. Esposizione prenatale al $PM_{2.5}$ e ai suoi componenti chimici e crescita ponderale fino ai sei anni in bambini cinesi

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'esposizione prenatale ai $PM_{2.5}$ e ai suoi componenti chimici e il peso dei bambini dalla nascita ai 6 anni di età. L'esposizione è stata valutata durante tutti e tre i trimestri di gravidanza a Shan-

ghai, Cina. Sono state coinvolte nello studio 1.084 coppie madre-figlio considerando i dati di esposizione ai $PM_{2.5}$ e almeno una misurazione di peso e altezza. Sono stati inoltre calcolati altri parametri seguendo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (come il Weight-for-Length, WLZ, il BMI-for-Age, BMIz, e il Weight-for-Age, WAZ). I dati riguardanti l'esposizione al $PM_{2.5}$ e ai suoi componenti (carbone organico OC, carbone nero BC, ammonio NH_4^+ , nitrato NO_3^- , solfato SO_4^{2-} e polvere SOIL) sono stati misurati grazie a un rilevatore satellitare. Dallo studio è emerso che sussiste un'associazione tra l'esposizione a massa totale di $PM_{2.5}$, OC, BC, NH_4^+ , NO_3^- e SO_4^{2-} durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e ridotti valori di WLZ, BMIz e WAZ a 1, 4 e 6 anni di età nei bambini maschi. Inoltre è stata rilevata un'associazione tra l'esposizione a massa totale di $PM_{2.5}$, NH_4^+ , NO_3^- durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e un incremento di WLZ, BMIz e WAZ nelle bambine alla nascita. In queste bambine non è stata rilevata alcuna associazione a 1 e 4 anni e un'associazione inversa ai 6 anni. Dunque l'esposizione al $PM_{2.5}$ e ai suoi componenti si associa a un peso ridotto nei bambini da 1 ai 6 anni, a un peso aumentato alla nascita nelle bambine e a un peso ridotto nelle bambine a 6 anni. Tale esposizione è quindi in grado di interferire con il peso dei neonati e questi effetti perdurano nel tempo.

° SUN, Xiaowei, et al. Prenatal exposure to residential $PM_{2.5}$ and its chemical constituents and weight in preschool children: A longitudinal study from Shanghai, China. *Environment International*, 2021, 154: 106580

6. La funzione polmonare in bambini affetti da asma diminuisce in associazione a specie chimiche di particolato ($PM_{2.5}$): uno studio giapponese

L'esposizione a breve termine al particolato ambientale (PM) è uno dei principali fattori che aggrava l'asma preesistente inducendo l'infiammazione delle vie aeree. A livello globale la riaccutizzazione di asma attribuibile all'esposizione a breve termine a $PM_{2.5}$ (particolato $\leq 2.5 \mu m$ di diametro aerodinamico), rappresenta il 4-9% delle visite annuali in pronto soccorso. I componenti chimici delle miscele di PM variano in base all'area, alla stagione, alle diverse caratteristiche delle fonti di emissione. Nagasaki, situata nella parte più occidentale del Giappone, si trova in una posizione dove la concentrazione di $PM_{2.5}$ è relativamente bassa. Tuttavia occasionali aumenti delle concentrazioni di $PM_{2.5}$ sono legati a particolari fenomeni atmosferici, che trasportano polveri inquinanti asiatiche. Scopo dello studio è stato valutare se i cambiamenti della funzione polmonare nei bambini con asma fossero associati con aumento totale di $PM_{2.5}$ e dei suoi elementi nelle aree urbane di Nagasaki in Giappone. Si tratta di uno studio pluriennale su 73 bambini asmatici (60.3% maschi; età media 8.2 anni). Nelle primavere 2014-2016 sono stati raccolti valori di picco espiratorio auto-misurato (PEF) due volte al giorno e confrontati con una serie di dati di misurazione di $PM_{2.5}$ totale e dei suoi elementi. È stato creato un modello lineare per analizzare le associazioni a breve termine tra PEF e $PM_{2.5}$, aggiustandolo per fattori confondenti individuali e variabili nel tempo. I PEF mattutini sono risultati associati negativamente a livelli più elevati di solfato ($-1,61 L / min$; IC 95%: $-3.07, -0.15$) nella città di Nagasaki e carbonio organico (OC) ($-1.02 L / min$; IC 95%: $-1.94, -0.09$) nella città di Isahaya. Inoltre sono emersi dati correlati ad un peggioramento dell'asma, con maggiori probabilità di grave

riduzione della PEF al mattino per concentrazioni crescenti di solfato (odds ratio (OR) = 2.31; IC 95%: 1.12, 4.77) e ammonio (OR = 1.73; IC 95%: 1.06, 2.84) nella città di Nagasaki e OC (OR = 1.51; IC 95%: 1.06, 2.15) nella città di Isahaya. L'aumento significativo dei derivati chimici si registrava nei giorni di correnti atmosferiche provenienti dalla Cina nord-orientale. Questo studio mette in evidenza i differenti effetti delle frazioni di $PM_{2.5}$ sulla funzione polmonare dei bambini asmatici nelle aree urbane, sottolineando ancora una volta l'importanza della prevenzione e della protezione dall'inquinamento atmosferico soprattutto nei bambini.

° KIM, Yoonhee, et al. Respiratory function declines in children with asthma associated with chemical species of fine particulate matter (PM_{2.5}) in Nagasaki, Japan. 2021

7. ► L'esposizione prenatale a particolato ultrafine incrementa l'incidenza di asma

Le particelle ambientali ultrafini (UFP; con un diametro aerodinamico < 0.1 µm) possono esercitare una tossicità maggiore rispetto ad altri componenti dell'inquinamento a causa della loro maggiore capacità ossidativa e della loro capacità di traslocare a livello sistemico. Le particelle di black carbon, che sono tipicamente ultrafini, possono persino accumularsi sul lato fetale della placenta. Nonostante l'impatto potenziale delle UFP su popolazioni sensibili, solo l'Unione Europea le regola in parte: solo le particelle filtrabili maggiori di 23 nm, prodotte dai veicoli. Anche questo studio conferma che UFP e $PM_{2.5}$ non sono associati tra loro e che UFP sono meglio correlate con le fonti locali, incluso il traffico veicolare. Ciò fornisce ulteriore supporto probatorio che la legislazione $PM_{2.5}$ offre una protezione ridotta dall'inquinamento atmosferico legato al traffico e che la politica deve affrontare direttamente la riduzione delle UFP o almeno non aumentarle inavvertitamente (ad esempio, una maggiore efficienza del carburante può creare più UFP). Ci sono prove crescenti, da studi su animali, sugli effetti dell'esposizione a UFP in utero riguardo lo sviluppo e le successive malattie, ma fino ad ora, ci sono relativamente pochi studi sull'uomo. Gli studi che esaminano le associazioni tra esposizione prenatale a UFP e asma infantile sono scarsi. Lo studio di Wright et al costituisce la prima analisi dell'evidenza dell'esposizione prenatale a UFP sull'incidenza di asma in una futura coorte di nascita negli Stati Uniti. L'obiettivo dello studio era quello di utilizzare le stime dell'esposizione giornaliera a UFP per identificare le finestre di suscettibilità dell'esposizione prenatale a UFP correlata all'asma nei bambini. Sono stati utilizzati i dati di due coorti —ACCESS (Asthma Coalition on Community, Environment and Social Stress) e PRISM (Programming of Intergenerational Stress Mechanisms). Nello studio sono state incluse 376 coppie madre-bambino, con neonati con almeno 37 settimane di gestazione. L'esposizione giornaliera all'UFP durante la gravidanza è stata stimata utilizzando un modello di previsione della concentrazione del numero di particelle con risoluzione spaziotemporale. Sono stati utilizzati modelli bayesiani di interazione della distribuzione del ritardo per identificare le finestre di suscettibilità per esposizione a UFP ed esaminare se le stime degli effetti variassero in base al sesso. L'incidenza dell'asma è stata determinata alla prima segnalazione di asma (3.6 ± 3.2 anni). Le covariate includevano età materna, istruzione, razza e obesità; sesso infantile; biossido di azoto (NO₂) e temperatura media durante la gestazione; e

inoltre esposizione postnatale all'UFP. Il 18.4% dei bambini ha sviluppato asma. Gli autori hanno evidenziato che l'esposizione all'UFP durante la gravidanza aumentava notevolmente il rischio di asma sia per i maschi (OR, 3.37; 95% IC, 1.55-7.06) che per le femmine (OR, 2.56; 95% IC, 1.15-5.11). Hanno concluso che l'esposizione prenatale a UFP è stata associata allo sviluppo di asma nei bambini, indipendentemente dall'NO₂ ambientale correlato e dalla temperatura. Auspicano che i risultati vadano a beneficio della ricerca futura e dei responsabili politici per l'apporto di normative appropriate per ridurre gli effetti negativi delle UFP sulla salute respiratoria dei bambini.

° WRIGHT, Rosalind J., et al. Prenatal Ambient Ultrafine Particle Exposure and Childhood Asthma in the Northeastern United States. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, ja.

° BEAMER, Paloma I.; LOTHROP, Nathan. Before the First Breath: Prenatal Ultrafine Particulate Exposure and Incident Asthma. 2021

Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Uso domestico dei pesticidi durante i primi periodi dello sviluppo e rischio di tumori delle cellule germinali testicolari nell'età adulta: uno studio nazionale francese caso controllo

I tumori delle cellule germinali testicolari (TGCT) sono i tumori più frequenti nei giovani uomini nei paesi ricchi e il loro tasso di incidenza è raddoppiato in tutto il mondo negli ultimi 40 anni. Le esposizioni ai pesticidi nelle fasi precoci di vita potrebbero aumentare il rischio di TGCT. Questo studio mira a stimare il rischio di TGCT negli adulti associato all'uso di pesticidi domestici da parte dei genitori durante i primi periodi di sviluppo del bambino. Gli autori hanno condotto uno studio caso-controllo su 304 casi di TGCT, di età compresa tra 18 e 45 anni, reclutati in 20 università francesi e 274 controlli abbinati in base all'ospedale e all'anno di nascita. Le madri dei partecipanti hanno fornito informazioni sull'uso domestico di pesticidi da 1 anno prima dell'inizio della gravidanza a 1 anno dopo la nascita del figlio, per il giardinaggio, trattamento di piante da appartamento, animali domestici e controllo dei parassiti su legno e muffe. La prevalenza riscontrata nell'uso domestico di pesticidi è stata del 77.3% per gli insetticidi, del 15.9% per i fungicidi e 12.1% per gli erbicidi. Sebbene non sia stata trovata alcuna associazione con lo sviluppo di TGCT correlato all'uso di insetticidi (OR=1.27, CI=0.80-2.01) o erbicidi (OR=1.15, CI=0.67-2.00), elevati rischi complessivi di TGCT (OR=1.73, CI=1.04-2.87) e del sottotipo non seminoma (OR=2.44, CI=1.26-4.74) sono stati correlati all'uso di fungicidi. Quando sono stati esaminati gli scopi specifici di utilizzo, i fungicidi e/o insetticidi utilizzati per la lavorazione del legno (OR=2.35, CI=1.06-5.20) e l'utilizzo di insetticidi su cani e gatti (OR=1.95, CI=1.12-3.40) sono risultati associati ad un aumento del rischio di TGCT del sottotipo non seminoma. Non è stata invece riscontrata alcuna associazione per il sottotipo seminoma. Gli autori concludono come, pur considerando la possibilità di bias, lo studio fornisce alcune prove di associazione positiva tra uso domestico di pesticidi durante i primi periodi di sviluppo, in particolare per quanto riguarda i fungicidi. Sebbene

sia probabile un bias di richiamo, legato al lungo periodo intercorso fra la raccolta dei dati e l'esposizione, lo studio suggerisce come l'uso domestico di fungicidi e/o insetticidi per la lavorazione del legno e l'uso di insetticidi sugli animali domestici durante i primi periodi di sviluppo della prole possano aumentare il rischio di TGCT in età adulta. Dato l'uso domestico comune di pesticidi in Francia, sarebbero quindi necessarie ulteriori ricerche sul rischio TGCT correlato all'esposizione a pesticidi da più fonti, anche considerando i periodi critici dello sviluppo, compreso quello preconcezionale.

° DANJOU, Aurélie, et al. Domestic use of pesticides during early periods of development and risk of testicular germ cell tumors in adulthood: a French nationwide case-control study. *Environmental Health*, 2021, 20.1: 1-18

2. Breve rassegna su esposizione prenatale ai pesticidi e disturbo dello spettro autistico

Le diagnosi di disturbi dello spettro autistico (ASD) sono rapidamente aumentate a livello globale, probabilmente per il contributo dato anche da fattori ambientali, in aggiunta a quelli genetici. Alcuni studi hanno dimostrato una potenziale associazione tra l'esposizione prenatale o postnatale ai pesticidi e il rischio di sviluppare ASD. Questa review ha esaminato la letteratura disponibile su Medline e Scopus dal 1977 al 2020 relativa alla relazione tra l'esposizione precoce ai pesticidi utilizzati in agricoltura, come organoclorurati, organofosfati e piretroidi, e l'insorgenza di ASD nell'infanzia, trovando in totale 7 articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione. In generale, il periodo critico è dato dalla gravidanza, in cui l'esposizione ai pesticidi sembra avere il maggiore impatto sull'insorgenza di ASD nei bambini e l'associazione tra sviluppo di ASD e pesticidi è risultata meno evidente con gli organoclorurati, ma il numero di lavori selezionati è comunque esiguo. Pertanto, riteniamo che in generale i pesticidi dovrebbero essere considerati come fattori di rischio emergenti per l'ASD, ma altri studi dovranno confermare questa ipotesi, tenendo conto di fattori confondenti e modelli statistici validati.

° MIANI, Alessandro, et al. Autism Spectrum Disorder and Prenatal or Early Life Exposure to Pesticides: A Short Review. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.20: 10991

3. Modifiche nell'esposizione a sostanze chimiche in un gruppo di donne di origine latina con il passaggio da detersivi convenzionali a prodotti "green": studio di un intervento

Questo studio ha valutato in 50 donne l'esposizione a sostanze chimiche durante le comuni pulizie domestiche eseguite con detersivi abituali e la modifica di questa esposizione con l'uso di prodotti 'green' per le pulizie, nella settimana successiva. Sono stati analizzati 47 componenti volatili (come formaldeide e acetaldeide) e semivolatili (come ftalati) ritenuti sospetti cancerogeni, tossici sul sistema riproduttivo o endocrino secondo l'Office of Environmental Health Hazard Assessment 2020 e il The Endocrine Disruption Exchange 2018. I campioni d'aria sono stati raccolti con un sistema di monitoraggio indossato dalle addette alla pulizia durante i lavori di pulitura di bagno e cucina, effettuati per 30 min totali. I risultati hanno dimostrato una significativa riduzione di molte sostanze a rischio per cancerogenesi e

interferenze endocrine (cloroformio, benzene e acetaldeide) con l'utilizzo di detersivi green, tuttavia la concentrazione di alcune molecole è aumentata. Le molecole aumentate con prodotti green erano sostanze utilizzate come fragranze profumate e sospettate di essere interferenti endocrini, (celestolide e galaxolide), e cancerogeni (il terpene beta mircene), nonostante fossero naturali. I ricercatori consigliano pertanto l'utilizzo di detersivi green, possibilmente senza profumi o detersivi fatti in casa con sostanze naturali associati ad una adeguata ventilazione dei locali durante le pulizie. Da sottolineare che non esiste una legislazione specifica per la definizione dei prodotti green, i ricercatori hanno verificato le etichette dei prodotti "green" utilizzando database disponibili per i consumatori e provenienti da Enti di Protezione ambientale. Inoltre, nonostante le sostanze studiate siano note per causare danni per la salute, non esiste una soglia di sicurezza che ne regola la presenza nei detersivi. È stato difficile reperire prodotti green senza profumi. Possibili bias di questo studio sono il limitato numero dei partecipanti e le pulizie limitate nel tempo e nella tipologia.

° HARLEY, Kim G., et al. Changes in Latina women's exposure to cleaning chemicals associated with switching from conventional to "green" household cleaning products: the LUCIR intervention study. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.9: 097001

4. ► Nuova fonte di esposizione agli esteri organofosfati: le mascherine contro il COVID-19

Sulla base di una stima dell'OMS ogni mese per la gestione della pandemia sono necessarie 89 milioni di mascherine in ambiente sanitario e 129 miliardi di mascherine per la popolazione. Le mascherine facciali monouso sono prodotte da polimeri come poli-propilene, poliuretano, poli-acrilonitrile, polistirene, policarbonato, polietilene. Questi polimeri contengono una serie di composti chimici, come plastificanti e ritardanti di fiamma alcuni dei quali, come gli esteri organofosfati è noto siano tossici per la salute umana. Gli autori di questo studio hanno analizzato per la prima volta il contenuto di esteri organofosfati (OPE) in diversi tipi di dispositivi chirurgici, autofiltranti (KN95, FFP2 e FFP3) e mascherine di comunità utilizzate per la prevenzione del COVID-19. Gli OPE sono stati rilevati in tutti i campioni di mascherine, anche se in quantità molto variabili da un minimo di 0.02 a un massimo di 27.7 µg/maschera, con le concentrazioni medie più alte ottenute per le mascherine autofiltranti KN95 (11.6 µg/maschera) e le più basse per quelle chirurgiche (0.24 µg/maschera). Sono stati rilevati dodici dei 16 OPE testati. È stato analizzato il rischio di inalazione di OPE che è sempre risultato inferiore ai livelli soglia, sia per quanto riguarda il rischio carcinogenico che non, facendo così supporre che l'uso di maschere facciali sia sicuro per quanto riguarda la contaminazione da OPE. Tuttavia, data la vasta gamma di OPE osservate in diverse maschere, si può concludere che alcune (ad esempio quelle di comunità) siano meno contaminate da OPE rispetto ad altre (es. KN95). Per quanto riguarda l'inquinamento ambientale invece bisogna tenere in considerazione come lo smaltimento di miliardi di mascherine facciali in tutto il mondo aggiunga la contaminazione ambientale da OPE ai già notevoli livelli di microplastiche e additivi tossici. Questo impatto è ovviamente ridotto dall'uso di mascherine di comunità riutilizzabili, che hanno anche un minor costo economico per l'utente.

° FERNÁNDEZ-ARRIBAS, J., et al. COVID-19 face masks: A new source of human and environmental exposure to organophosphate esters. *Environment international*, 2021, 154: 106654

5. Studio pilota caso controllo su esposizione gestazionale alle sostanze perfluoroalchiliche e difetti cardiaci congeniti

Lo studio ha analizzato l'associazione tra l'esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) durante la gravidanza e il rischio di insorgenza di difetti cardiaci congeniti (CHDs). È stato condotto uno studio caso-controllo su una coorte di 11.578 neonati. Sono stati comparati i rapporti di probabilità (OR) di esposizione agli PFAS di 158 casi con CHD e 158 controlli non affetti da malformazioni. Casi e controlli sono nati nello stesso ospedale e sono stati accoppiati considerando l'età materna (+/- 5 anni) e la parità. Sono state determinate le concentrazioni di 27 PFAS a livello del sangue periferico materno e a livello del cordone ombelicale prima e durante il parto. È risultato che l'esposizione materna all'isomero ramificato dell'acido perfluorottano solfonato (6m-PFOS) e all'acido perfluorodecanoico (PFDA) è associata a un rischio aumentato e statisticamente significativo di difetti del setto cardiaco. Inoltre, l'esposizione al PFOS lineare e all'acido perfluoro-n-dodecanoico (PFDoA) è associata a difetti troncoconali. Tali risultati suggeriscono che alcuni PFAS sono associati a un rischio aumentato di sviluppare difetti cardiaci congeniti; avrebbero dunque un potere teratogeno. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare questi dati e per analizzare anche altri composti, tra cui gli PFAS più recentemente introdotti.

° OU, Yanqiu, et al. Gestational exposure to perfluoroalkyl substances and congenital heart defects: A nested case-control pilot study. *Environment International*, 2021, 154: 106567

6. Esposizione al nitrato presente nell'acqua potabile e rischio di cancro nei bambini danesi

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'esposizione al nitrato, contaminante presente nell'acqua potabile, e l'aumento del rischio di tumori infantili. È stato condotto uno studio caso-controllo che ha coinvolto 1.219.140 bambini danesi nati tra il 1991 e il 2015 con una diagnosi di leucemia (n. 596), linfoma (n. 180) o tumori del sistema nervoso centrale (CNC) (n. 310) prima dei 15 anni di età. Approssimativamente 100 controlli sono stati selezionati e accoppiati ad ogni caso considerando la data di nascita e il sesso. La misurazione del nitrato nell'acqua pubblica è stata considerata per stimare l'esposizione preconcezionale, prenatale e postnatale. Sono state considerate anche alcune variabili come il peso alla nascita, l'urbanizzazione, l'educazione materna, l'impiego, il salario, il fumo e l'età dei genitori. Dallo studio non è emersa un'associazione tra l'esposizione al nitrato e il rischio di leucemia o di linfoma. Tuttavia è emersa un'associazione tra la categoria di esposizione ai nitrati più alta (>25 mg/L) durante il periodo preconcezionale, prenatale e postnatale e il rischio di tumori del sistema nervoso centrale.

° STAYNER, Leslie T., et al. Exposure to nitrate from drinking water and the risk of childhood cancer in Denmark. *Environment International*, 2021, 155: 106613

7. Finestre critiche della neurotossicità del fluoro in bambini canadesi

L'esposizione precoce al fluoro durante le prime fasi dello sviluppo cerebrale è stata associata a deficit del QI, ma il periodo in cui i bambini sono più sensibili è ad oggi sconosciuto. Gli autori in questo lavoro hanno valutato gli effetti delle concentrazioni di fluoro sui punteggi del QI analizzando le finestre di esposizione prenatale e postnatale. Sono state valutate le esposizioni ripetute di 596 coppie madre-figlio reclutate tra il 2008 ed il 2011 da uno studio di coorte canadese MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals). Il fluoro è stato misurato nelle urine (mg/L) raccolte dalle donne durante la gravidanza e nei loro bambini tra 1.9 e 4.4 anni. Gli autori hanno stimato l'esposizione al fluoro dei neonati (mg/giorno) utilizzando la concentrazione di fluoro nell'acqua e la modalità di alimentazione (allattamento vs alimentazione con formula) nel primo anno di vita. Le capacità cognitive sono state valutate a 3-4 anni utilizzando la "Wechsler Preschool an Primary Scale of Intelligence-III" *. L'associazione tra l'esposizione al fluoro e la performance QI (PIQ) differiva significativamente tra le tre finestre di esposizione. La più forte associazione tra fluoruro e QI si è evidenziata con l'esposizione durante la finestra prenatale, (B = -2.36, 95% CI: -3.63, -1.08); l'associazione è risultata anche significativa con l'assunzione di fluoro nel primo anno di vita (B = -2.11, 95% CI: -3.45, -0.76), mentre è risultata più debole durante la prima infanzia (B = -1.51, 95% CI: -2.90, -0.12). Valutando il sesso dei bambini l'associazione tra fluoro e QI differiva significativamente nelle tre finestre di esposizione; nei maschi l'associazione è risultata più forte durante la finestra di esposizione prenatale (B = -3.01, IC 95%: -4.60, -1.42), mentre tra le femmine, l'associazione più forte è stata evidenziata durante la prima infanzia (B = -2.71, IC 95%: -4.59, -0.83). L'esposizione al fluoro non è risultata significativamente associata al QI verbale in nessuna finestra di esposizione. Gli autori concludono chiedendosi se i risultati ottenuti possano far riflettere sulla questione che una diminuzione delle capacità cognitive nei bambini valga il beneficio che fornisce l'ingestione di fluoro consigliata in gravidanza e nella prima infanzia. Lo stesso CDC sconsiglia l'uso di integratori di fluoro durante la gravidanza, essendo l'effetto preventivo sulla carie soprattutto topico e a eruzione avvenuta. L'alternativa comune per ridurre al minimo il rischio di carie dentale in gravidanza include ridurre lo zucchero, l'assunzione e l'uso di fluoruri topici. Questi risultati indicano quanto sia importante bilanciare i rischi di esposizione al fluoro durante lo sviluppo precoce del cervello con il suo potenziale beneficio di prevenzione della carie, soprattutto per le donne in gravidanza e neonati e nei paesi in cui viene erogata acqua fluorata.

° FARMUS, Linda, et al. Critical windows of fluoride neurotoxicity in Canadian children. *Environmental Research*, 2021, 111315

8. Esposizione a pesticidi e rischio di leucemia infantile: una revisione sistematica e una meta-analisi

Nonostante l'abbondanza di prove epidemiologiche riguardanti l'associazione tra esposizione ai pesticidi e esiti avversi per la salute, compresa la leucemia infantile acuta (AL), l'evidenza rimane ancora inconcludente e intrinsecamente limitata da difficoltà nella valutazione dell'esposizione. Gli autori di questo studio hanno eseguito una ricerca bibliografica di studi peer-reviewed,

pubblicati fino a gennaio 2021, senza restrizioni linguistiche. Sono stati identificati 55 studi ammissibili (48 caso-controllo e 7 coorti) da oltre 30 paesi con più di 200 diverse esposizioni a pesticidi (160.924 partecipanti in totale). Gli odds ratio riassuntivi (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati derivati da meta-analisi stratificate di effetti casuali per tipo di esposizione ed esito, popolazioni esposte e finestra di esposizione. Sono stati valutati anche l'eterogeneità e gli effetti di piccoli studi. L'OR complessivo per l'esposizione ambientale materna ai pesticidi (a lungo termine) durante la gravidanza e AL è risultato di 1.88 (IC 95%: 1.15-3.08), raggiungendo 2.51 per la leucemia linfoblastica acuta (LLA; IC 95%: 1.39-4.55). L'analisi per sottotipo di pesticidi ha evidenziato un aumento del rischio di esposizione per gli erbicidi (OR: 1.41, IC 95%: 1.00-1.99) e gli insetticidi (OR: 1.60, IC 95%: 1.11-2.29) durante la gravidanza. Nel complesso, le associazioni erano più forti per l'esposizione materna durante la gravidanza rispetto all'esposizione infantile. Per le esposizioni professionali o miste, parentali e specificamente paterne, l'esposizione ai pesticidi è stata significativamente associata ad un aumentato rischio di AL (OR_{parentale}: 1.75, IC 95%: 1.08-2.85; OR_{paterno}: 1.20, IC 95%: 1.07-1.35). L'evidenza epidemiologica, supportata da studi meccanicistici, suggerisce che l'esposizione ai pesticidi, principalmente durante la gravidanza, aumenta il rischio di leucemia infantile, in particolare tra i neonati.

° KARALEXI, Maria A., et al. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 2021, 117376

Campi elettromagnetici

1. Immunità e campi elettromagnetici

Nonostante sia stata spesso analizzata in letteratura, la problematica degli effetti dei campi elettromagnetici (CEM) sugli organismi viventi rimane ancora una questione per lo più irrisolta. Ad oggi, le evidenze scientifiche risultano incoerenti e i risultati dei diversi laboratori difficilmente confrontabili. Gli effetti biologici osservati in laboratorio dipendono non solo dalla tipologia di CEM applicati, ma anche da molti altri fattori come il sistema biologico o ambientale testato come modello. In un organismo vivente qualsiasi agente esterno con la capacità di causare effetti immuno-modulatori può indebolire o aumentare la risposta del sistema immunitario. Gli autori di questa revisione hanno focalizzato la loro attenzione sui CEM come possibile fattore esterno che possa modulare l'immunità innata e/o adattativa. Considerando i database esistenti, sono stati analizzati gli effetti biologici causati dai campi elettromagnetici in laboratorio su particolari tipologie di cellule immunitarie, coinvolte a loro volta in diversi tipi di risposta immunologica. Gli autori concludono come attualmente sia estremamente difficile individuare un meccanismo intracellulare che potrebbe svolgere un ruolo determinante nella modulazione della vitalità e/o della funzionalità dei vari tipi di cellule immunitarie dopo l'esposizione a CEM. La maggior parte dei risultati ottenuti in condizioni sperimentali per i vari parametri di CEM non consente un confronto per la difformità metodologica fra i vari laboratori. Nonostante ciò la maggior parte degli studi ha evidenziato che:

1. non esiste un meccanismo fisico e/o biologico di azione uni-

voco dei CEM.

2. Mancano prove conclusive degli effetti genotossici dei CEM.
3. Vanno tenuti in considerazione i risultati riguardanti alcuni effetti intracellulari dei CEM come la modulazione dell'espressione genica, il livello di proteine da shock termico, le alterazioni della superficie della membrana cellulare e la morfologia cellulare, gli effetti sulle vie di trasduzione del segnale, sull'omeostasi degli ioni e sul livello di stress ossidativo.
4. Si sono evidenziati significativi effetti biologici sinergici in seguito all'esposizione simultanea ai campi elettromagnetici con altri stimoli cellulari (ad esempio farmacologici).
5. La risposta all'esposizione ai CEM di diverse tipologie di cellule immunitarie differisce in modo dipendente dal tipo di CEM.
6. Sono necessari ulteriori studi sulle colture di cellule immunitarie per continuare a comprendere meglio il potenziale rischio di esposizione ai campi elettromagnetici.
7. L'influenza dell'esposizione ai CEM sull'immunità innata risulta interessante nel contesto degli studi sul processo di invecchiamento.

° PISZCZEK, Piotr, et al. Immunity and electromagnetic fields. *Environmental Research*, 2021, 111505

Devices digitali

1. L'esposizione eccessiva agli schermi impatta sulla qualità del sonno e sulla facilità di addormentarsi nei bambini in età prescolare

Il sonno è ormai riconosciuto come necessario per una buona salute; in questo studio si analizza il rapporto tra la qualità del sonno e la durata di esposizione a uno schermo. 1.700 bambini hanno partecipato a questo studio, fornendo informazioni riguardo la stanchezza giornaliera, la difficoltà nell'addormentarsi e la qualità del sonno. I dati hanno evidenziato una stretta correlazione tra l'utilizzo di schermi retroilluminati e i disturbi del sonno, in particolare, nelle fasce di popolazione Ispanica e Nera, dove l'utilizzo di schermi è significativamente maggiore rispetto ad altre etnie. Questo report conferma l'associazione già studiata tra utilizzo di schermi e qualità del sonno nella popolazione pediatrica.

° WALLER, Nicole A., et al. Screen time use impacts low-income preschool children's sleep quality, tiredness, and ability to fall asleep. *Child: Care, Health and Development*, 2021

Ambienti naturali

1. ► Una revisione sistematica su natura e salute dei bambini

Il gioco quotidiano all'aperto e la frequentazione degli spazi aperti sono pratiche incoraggiate dalla comunità pediatrica internazionale e in particolare dall'American Academy of Pediatrics. Le prove esistenti sull'influenza della frequentazione degli ambienti naturali sulla salute dei bambini non sembrano però chiare. Partendo da questo presupposto gli autori hanno valutato sistematicamente le evidenze scientifiche e la letteratura riguardanti la relazione tra il contatto con la natura e la salute dei bambini. La review è stata effettuata utilizzando PubMed, Cumulative Index

to Nursing and Allied Health Literature, PsychInfo, ERIC, Scopus e Web of Science nel febbraio 2021. Sono stati identificati 10.940 studi, di cui 296 sono stati inclusi nella review. I risultati hanno mostrato come le evidenze più forti sulla correlazione fra esposizione ad ambienti naturali e salute dei bambini riguardassero gli spazi verdi residenziali (n = 147, 50%). In particolare la ricaduta maggiore sulla salute dell'esposizione ad ambienti naturali è risultata a favore dell'attività fisica (n = 108, 32%) e della salute cognitiva, comportamentale o mentale (n = 85, 25%). Le tipologie di esposizione alla natura e gli esiti e comportamenti sulla salute sono risultati eterogenei. Il rischio di bias di selezione è risultato da moderato ad alto per tutti gli studi. La maggior parte degli studi analizzati erano trasversali (n = 204, 69%), limitando la possibilità di valutare oggettivamente il nesso di causalità. Gli autori concludono come la letteratura attuale sostenga una relazione positiva tra il contatto con la natura e la salute dei bambini, in particolare per quanto riguarda l'attività fisica e la salute mentale, entrambe priorità di salute pubblica.

° FYFE-JOHNSON, Amber L., et al. *Nature and Children's Health: A Systematic Review*. *Pediatrics*, 2021, 148.4

2. Passeggiate nella natura contro farmaci: una sperimentazione randomizzata controllata in bambini con deficit di attenzione ed iperattività

Recenti studi epidemiologici hanno dimostrato che l'esposizione ad ambienti naturali può sostanzialmente ridurre il rischio di sviluppare deficit dell'attenzione e iperattività nell'infanzia. Taylor e Kuo nel 2009 (<https://doi.org/10.1177/00139160121972864>) hanno presentato un importante studio che ha dimostrato come il camminare in ambienti naturali potesse incrementare le capacità cognitive di bambini con ADHD, attraverso un processo conosciuto come recupero dell'attenzione; il loro studio sembrava dimostrare un effetto simile a quello ottenuto dai trattamenti farmacologici, ma nessun studio fino ad ora ha tentato di replicare gli effetti descritti rispetto al trattamento farmacologico in condizioni sperimentali. In questa ricerca gli autori ci presentano uno studio randomizzato controllato che ha valutato gli effetti dell'esposizione ad ambienti naturali (versus costruiti) e il trattamento farmacologico (versus placebo) sulle performance attentive. I partecipanti erano 24 con età media di 10.5 anni ed hanno sperimentato 4 combinazioni di trattamento (ambiente naturale e farmaci; ambiente naturale e placebo, ambiente artificiale e farmaci; ambiente artificiale e placebo) in quattro sessioni casuali. Gli autori hanno riscontrato attraverso i modelli lineari che vi erano incrementi nell'accuratezza, velocità e mantenimento della risposta quando era utilizzato il farmaco e non hanno trovato incrementi dopo esposizione ad ambienti naturali. I risultati così ottenuti non supportano quelli di Taylor e Kuo.

° STEVENSON, Matt P., et al. *Nature walks versus medication: A pre-registered randomized-controlled trial in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 77: 101679

3. Gli ambienti verdi in vicinanza delle scuole sembrano ridurre il rischio di deficit visivi nei bambini e adolescenti cinesi

I deficit visivi in bambini e adolescenti stanno diventando un problema di salute in tutto il mondo e particolarmente nelle

regioni Asiatiche. Attualmente circa un quinto della popolazione mondiale è affetto da miopia, e questa percentuale arriva fino all'80-90 % degli studenti delle scuole superiori in molti ambienti urbani. I deficit visivi hanno origine multifattoriale e dipendono sia da fattori genetici che ambientali, ma molte evidenze sostengono l'ipotesi che questi ultimi abbiano un ruolo predominante. Il tempo trascorso davanti gli schermi e il poco tempo trascorso all'aperto sono fra le possibili cause di queste patologie. In aggiunta diversi studi di coorte hanno evidenziato una correlazione tra esposizione a NO₂ e Black Carbon e miopia. La frequentazione degli spazi verdi, sia per la capacità di ridurre nei bambini e ragazzi il tempo destinato agli schermi, sia per la possibilità di vivere in ambienti con minor concentrazione di inquinanti, potrebbe essere un fattore in grado di ridurre il rischio di miopia. Gli autori di questo studio si sono posti l'obiettivo di valutare se la presenza di spazi verdi attorno alle scuole correlava con la prevalenza della disabilità visiva e dei livelli di acuità visiva negli studenti cinesi e se le eventuali associazioni rilevate potessero essere spiegate da un ridotto inquinamento atmosferico. Lo studio ha esaminato 61.995 bambini e adolescenti (età tra 6 e 18 anni) che frequentavano 94 scuole in sette province della Cina. L'esposizione al verde è stata valutata utilizzando l'indice di vegetazione della differenza normalizzato (NDVI) e l'indice di vegetazione aggiustato per il suolo (SAVI). Le medie annuali di PM₁ e biossido di azoto (NO₂) sono state valutate utilizzando sistemi di rilevazione automatica. I risultati di questo studio rivelano associazioni tra la maggior presenza di spazi verdi e minori probabilità di disabilità visiva (OR=0.95; Intervallo di confidenza al 95% (CI): 0.93, 0.97). Queste associazioni sembrano in gran parte mediate dalle concentrazioni dei due inquinanti atmosferici misurati. Le conclusioni degli autori suggeriscono che una maggior concentrazione di aree verdi nei pressi delle scuole potrebbe ridurre il rischio di disabilità visiva, probabilmente in parte a causa della riduzione di PM₁ e NO₂ in queste aree. Ulteriori studi longitudinali con una valutazione più precisa degli spazi verdi saranno necessari per confermare questi risultati.

° YANG, Bo-Yi, et al. *Greenness Surrounding Schools and Visual Impairment in Chinese Children and Adolescents*. *Environmental health perspectives*, 2021, 129.10: 107006

4. Aree verdi residenziali e metilazione del DNA

La modificazione epigenetica è un importante processo biologico attraverso il quale i fattori ambientali influenzano la salute umana regolando l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA; esistono tre tipi principali di modificazioni epigenetiche: la metilazione del DNA, l'RNA non codificante e le modificazioni dell'istone. Ad oggi, i potenziali impatti del verde circostante sulle modificazioni epigenetiche umane rimangono in gran parte sconosciuti. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra il verde circostante e la metilazione del DNA nell'intero genoma e se le associazioni potessero essere modificate da variazioni genetiche (background genetico). Sono stati utilizzati i dati provenienti dal AMDTSS (Australian Mammographic Density Twins and Sisters Study) ovvero uno studio gemellare e familiare, originariamente istituito per indagare sui fattori genetici, ambientali e di stile di vita che determinano la densità mammografica, un fattore di rischio del cancro al seno. Gli autori hanno valutato la metilazione del DNA sul sangue di 479 donne australiane, di cui 66 monozigoti, 66 gemelle dizigoti

e 215 sorelle, utilizzando il kit “array HumanMethylation450 BeadChip” (Illumina). Le aree verdi sono state valutate nel range di 300m, 500m, 1000m o 2000 m intorno alle residenze dei partecipanti, utilizzando gli indici di vegetazione Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) e Enhanced Vegetation Index (EVI). Le associazioni tra il livello di metilazione del dinucleotide citosina-guanina (CpG) e NDVI o EVI sono state aggiustate per età, istruzione, stato civile, stato socioeconomico, fumo, proporzione del sottotipo cellulare e cluster familiare. Gli autori hanno evidenziato come il verde circostante alla residenza fosse associato alla metilazione del DNA di molti loci nel genoma umano tra le donne australiane e come questa associazione possa essere modificata da variazioni genetiche. I risultati permettono di approfondire la nostra comprensione dei benefici per la salute conseguenti alla presenza di vegetazione nell'area circostante alla residenza in una prospettiva epigenetica, dato rilevante da considerare nelle scelte e nella programmazione di misure di sanità pubblica.

° XU, Rongbin, et al. Residential surrounding greenness and DNA methylation: An epigenome-wide association study. *Environment International*, 2021, 154: 106556

5. Vivere vicino a spazi di gioco all'aperto migliora la salute mentale e comportamentale dei bambini, soprattutto nelle situazioni a basso livello socioeconomico

Gli autori partono dal presupposto che gli spazi di gioco all'aperto urbani migliorino la salute dei bambini. Tuttavia, ci sono poche prove empiriche sull'impatto degli spazi di gioco all'aperto sulla salute mentale e comportamentale dell'infanzia. Per colmare questa lacuna, in questo studio sono state valutate le associazioni tra la vicinanza residenziale agli spazi di gioco all'aperto e la prevalenza di disturbi mentali e comportamentali. Si è inoltre analizzato se queste associazioni differiscano a seconda dello stato socio economico (SES) individuale e dell'area di residenza. Si tratta di uno studio trasversale che ha incluso 151.110 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni, visitati nel corso del 2014 nei centri di assistenza sanitaria di base pubblici a Barcellona (Spagna). I dati demografici e le informazioni sugli eventuali disturbi mentali e comportamentali di ogni bambino sono stati valutati per il periodo 2005-2014. I disturbi mentali e comportamentali diagnosticati presi in considerazione sono stati:

1. disturbo dell'umore; nevrotico, stress-correlato e somatoforme;
2. disturbi dello sviluppo psicologico;
3. disturbi comportamentali ed emotivi;
4. disturbi mentali.

È stata analizzata la vicinanza della residenza dei bambini in un range di 300 m agli spazi di gioco all'aperto complessivi, agli spazi di gioco con aree verdi all'aperto e ad una varietà di spazi di gioco all'aperto anche senza aree verdi. I risultati hanno evidenziato come la residenza vicino a spazi di gioco all'aperto proteggesse i bambini dai disturbi dello sviluppo psicologico, in particolare si è registrato un tasso inferiore di prevalenza di tali disturbi pari al 4% (95% CI: 1.7) per la residenza vicino a spazi di gioco all'aperto, pari sempre al 4% (95% CI: 1.7) per spazi di gioco con aree verdi all'aperto e al 5% (95% CI: 2.9) per spazi di gioco all'aperto diversi, anche senza aree verdi. La maggior parte delle associazioni si sono riscontrate complessivamente in tutta la popolazione arruolata, anche se più pronunciate nelle aree a

basso SES. Gli autori concludono che la vicinanza residenziale agli spazi di gioco all'aperto è protettiva per salute mentale e comportamentale dei bambini, soprattutto per quelli che vivono in aree a basso SES.

° PÉREZ-DEL-PULGAR, Carmen, et al. The relationship between residential proximity to outdoor play spaces and children's mental and behavioral health: The importance of neighborhood socio-economic characteristics. *Environmental Research*, 2021, 200: 111326

6. Spazi verdi residenziali e sviluppo dei bambini: risultati limitati di uno studio di coorte canadese

La presenza di spazi verdi residenziali sembra migliorare lo sviluppo infantile grazie ad una riduzione degli effetti negativi sullo sviluppo causati dal traffico automobilistico. Queste sono le conclusioni degli autori di uno studio di coorte canadese basato su 27.372 nati a Vancouver tra il 2000 ed il 2005. Gli autori sono partiti dalla constatazione che l'esposizione allo spazio verde è associata a un miglioramento dello sviluppo infantile, ma che le dinamiche alla base di questa relazione non sono state ancora sufficientemente comprese. Pertanto si sono proposti di valutare se questa associazione sia mediata dalla riduzione dell'inquinamento atmosferico e acustico legati al traffico. Lo sviluppo psicologico e neurologico dei bambini è stato valutato dagli insegnanti all'età di 5-6 anni sulla base di uno strumento di sviluppo precoce (Early Development Instrument, EDI) ed il punteggio di questo test (valori compresi tra 0 e 50) è stato usato dagli autori come variabile di esito primaria. La presenza di spazi verdi residenziali si è basata sull'analisi di immagini satellitari Landsat ed è stata stimata come la media dei valori percentuali annui di vegetazione entro 250 m dai codici postali residenziali dei partecipanti. Il traffico automobilistico è stato stimato sulla base delle concentrazioni di biossido di azoto (NO₂) e particolato fine (PM_{2.5}), e del livello di rumorosità ambientale. Sono state considerate le seguenti variabili confondenti: sesso dei bambini, età materna, numerosità della famiglia, livello socio economico del quartiere di residenza. I risultati degli autori dimostrano che ogni aumento del 10% della vegetazione percentuale nei pressi della residenza è associato a un aumento di 0.16 punti (IC 95% 0.04-0.28; p = 0.0073) nel punteggio EDI totale, indicando solo piccoli miglioramenti nello sviluppo della prima infanzia. Gli autori hanno stimato che il 97.1% (IC 95% 43.0-396.0), il 29.5% (12.0-117.0) e il 35.2% (17.9-139.0) dell'associazione tra esposizione al verde ambientale e sviluppo era mediato rispettivamente da riduzioni di NO₂, PM_{2.5} e rumore. Lo studio farebbe supporre che l'effetto dell'esposizione agli spazi verdi sullo sviluppo dei bambini sia abbastanza limitato, almeno in relazione agli indicatori scelti dagli autori, ma comunque sempre positivo. Ulteriori studi, a detta degli stessi autori, sono necessari per confermare questa ipotesi.

° JARVIS, Ingrid, et al. Assessing the association between lifetime exposure to greenspace and early childhood development and the mediation effects of air pollution and noise in Canada: a population-based birth cohort study. *The Lancet Planetary Health*, 2021, 5.10: e709-e717.

Psicologia ambientale

1. Un test interculturale su adattamento al clima e mitigazione climatica

Gli autori partono dal presupposto che esistono due strategie, entrambe essenziali, mirate a ridurre i rischi associati ai cambiamenti climatici: adattabilità e mitigazione. Un certo numero di studi esistenti tuttavia suggerisce che le due strategie potrebbero influenzarsi negativamente a vicenda: l'adattarsi ai cambiamenti climatici potrebbe ridurre gli sforzi di mitigazione e viceversa. Gli autori hanno esaminato questa ipotesi analizzando cinque studi sperimentali condotti in quattro paesi (totale N = 4.800) e utilizzando l'analisi bayesiana per valutare la forza del supporto empirico per tali effetti. Gli autori non hanno trovato alcuna prova di una possibile interferenza fra strategie di mitigazione climatica e adattamento ai cambiamenti. Al contrario hanno evidenziato alcuni risultati, anche se piuttosto deboli, che mostrerebbero come l'attenzione preventiva alle misure di adattabilità aumenti la successiva tendenza della popolazione a impegnarsi in comportamenti atti alla mitigazione dei cambiamenti climatici; è probabile che questi effetti siano guidati da un aumento della preoccupazione per le conseguenze dei cambiamenti climatici. Sembrerebbe quindi che offrire opzioni di adattamento della popolazione ai cambiamenti climatici possa aumentare la tendenza a mettere in atto comportamenti volti a mitigare gli stessi.

° URBAN, Jan; VAČKÁŘOVÁ, Davina; BADURA, Tomas. Climate adaptation and climate mitigation do not undermine each other: A cross-cultural test in four countries. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 77: 101658

2. L'onere dell'azione: come la responsabilità ambientale è influenzata dallo stato socioeconomico

È ormai diventato un imperativo morale pensare ad azioni sostenibili in considerazione dei sempre maggiori danni che il cambiamento del clima sta producendo. Ma la forza degli obblighi morali al fine di incoraggiare azioni sostenibili tra le persone può variare a seconda della loro posizione sociale. Gli autori hanno studiato in 3 ricerche (per un totale di 614 partecipanti) come gli obblighi morali variano in funzione dello stato socioeconomico (SES). Ai partecipanti era proposta una valutazione dei propri obblighi e di quelli delle altre persone ad impegnarsi in comportamenti sostenibili, attraverso vignette in cui venivano mostrate diverse azioni sostenibili con costi differenti e in cui erano mostrati personaggi impegnati nelle azioni con diverso stato socioeconomico. I risultati hanno evidenziato che la percezione della responsabilità morale diminuiva in quei casi in cui la sostenibilità richiedeva un sacrificio monetario, in modo particolare quando i partecipanti erano individui con stato socioeconomico basso, mentre le persone con uno status socioeconomico elevato sono considerate avere più obblighi morali ad agire sostenibilmente. Gli autori sottolineano la necessità di ulteriori ricerche visto il divario esistente tra pensiero ed azione, è infatti cruciale capire quanto le convinzioni morali scoperte in questa ricerca si traducano in azioni tangibili. Le future ricerche quindi dovrebbero orientarsi a comprendere come gli obblighi morali percepiti si traducano poi in comportamenti sostenibili, considerando che le persone spesso sono restie a comportamenti sostenibili per il loro alto costo e che alcune persone si astengono dai comporta-

menti virtuosi in quanto hanno già avuto in passato comportamenti pro-ambiente.

° LERNER, Mira; ROTTMAN, Joshua. The burden of climate action: How environmental responsibility is impacted by socioeconomic status. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 77: 101674

3. Evitamento, razionalizzazione e rifiuto: strategie di auto-protezione nei confronti del problema del cambiamento climatico correlano negativamente con comportamenti pro-ambiente

Questo articolo effettua una revisione della letteratura e crea una 'Scala per l'auto-protezione' nei confronti del tema cambiamento climatico (CSPS, Climate Self protection Scale) per misurare e rendere quantificabili le strategie psicologiche di auto-protezione rispetto al problema legato al cambiamento climatico. Sono infatti diffusi i comportamenti di rifiuto, negazione e non accettazione delle implicazioni di questo problema, proprio come meccanismi inconsapevoli di auto-protezione. Sono stati valutati due studi, nel primo 354 persone hanno risposto ad un questionario e sono stati identificate 5 strategie di auto-protezione: razionalizzazione del proprio coinvolgimento, evitamento, rifiuto di accettare la severità dell'impatto personale, rifiuto di accettare la severità dell'impatto globale del problema, negazione della colpa. Nel secondo gruppo di persone studiate (n=453) veniva verificata la validità della scala basata su questi 5 comportamenti. Dai risultati dello studio i 5 parametri risultavano globalmente collegati tra loro (a parte l'evitamento e la negazione della colpa) e potevano essere catalogati come strategie interpretative della realtà e di rifiuto delle implicazioni di un problema. Queste strategie di comportamento apparivano correlate positivamente al sesso maschile e ad orientamenti politici di destra e negativamente a diversi indicatori pro-ambiente. In considerazione di questi dati, i ricercatori propongono di utilizzare questa scala in futuri studi per valutare l'approccio psicologico delle persone e le strategie di auto-protezione in merito ai cambiamenti climatici.

° WULLENKORD, Marlis Charlotte; REESE, Gerhard. Avoidance, rationalization, and denial: defensive self-protection in the face of climate change negatively predicts pro-environmental behavior. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 77: 101683

4. ► La sensazione positiva legata al riciclo può farci sprecare di più

Gli autori hanno condotto tre esperimenti per valutare se alcune iniziative pro-riciclo potessero condurre in realtà ad un aumento dello spreco globale e quindi a un danno ambientale. Ipotizzano infatti che il fatto di partecipare ad iniziative di riciclaggio possa far percepire psicologicamente l'azione come positiva e quindi incentivare i consumi, rendendo il progetto pro-ambiente di fatto meno sostenibile. Nel primo studio, a 302 partecipanti venivano offerti dei biscotti, dopo averne mangiati a sazietà i partecipanti potevano scegliere se buttarli o conservarli per altre persone portandoli al piano superiore. Per buttarli erano disponibili per un gruppo un cestino 'rifiuti generici', per un secondo gruppo un cestino 'organico' e per un terzo gruppo un cestino 'rifiuti organici compostabili da riutilizzare per bio-combustibile'. Dai risultati si evince che gli sprechi di cibo erano maggiori per il gruppo che aveva a disposizione il cestino per rifiuti da

convertire a bio-combustibile. Nel secondo studio è stata fatta un'intervista a 209 ragazzi (età media 22 anni) sulle sensazioni che avevano in merito al conservare o buttare (e in questo caso, nei diversi cestini) il cibo dello studio 1. Dai risultati si riscontra che la sensazione di buona azione, legata all'atto del riciclaggio per bio-combustibile, rende meno intensi gli sforzi atti a limitare gli sprechi, nonostante i ragazzi sappiano come questa sia l'opzione più responsabile nei confronti dell'ambiente. Nel terzo studio veniva proposto a 209 studenti di provare una nuova bevanda, assaggiandola da bicchiere in vetro o da bottiglia in plastica. Un gruppo poteva avere un cestino per plastica da riciclare in nuovi abiti, l'altro gruppo aveva un cestino indifferenziato. La scelta della bottiglia in plastica è stata maggiore nel gruppo che disponeva del cestino per plastica riciclabile. Nell'intervista alla fine del test i ragazzi hanno riferito sentimenti positivi in merito alla scelta della plastica da riciclare, nonostante il bicchiere in vetro fosse comunque la scelta migliore per l'ambiente. Gli autori pertanto vogliono sottolineare come nei progetti legati al riciclaggio di rifiuti con produzione di nuovi oggetti (bio-combustibile, vestiti riciclati) vada sempre reso noto alla popolazione che l'azione migliore nei confronti dell'ambiente rimane comunque evitare di produrre rifiuti, la sensazione di compiere una buona azione riciclando infatti può paradossalmente portare a produrre più rifiuti.

° VAN DOORN, Jenny; KURZ, Tim. *The warm glow of recycling can make us more wasteful*. *Journal of Environmental Psychology*, 2021, 77: 101672

Miscellanea

1. Inquinamento olfattivo da fonti industriali e salute umana: una revisione sistematica ed una meta-analisi

Obiettivo degli autori di questa revisione sistematica è stato valutare l'associazione tra esposizione di breve durata residenziale o professionale all'inquinamento olfattivo da fonti industriali e esposizione a lungo termine con lo stato di salute della popolazione esposta. La revisione è stata condotta su Medline, EMBASE e Scopus nell'aprile 2021. Come esposizione è stata considerata la percezione di odore nell'ambiente proveniente da fonti industriali da parte di popolazione residente vicino alla fonte o da parte dei lavoratori. Sono stati presi in considerazione gli esiti di salute per i quali esisteva una plausibilità biologica, come respiro sibilante e asma, tosse, cefalea, nausea e vomito (esiti primari). Sono stati inclusi anche sintomi legati allo stress e agli stati d'animo. Sono risultati eleggibili per questa revisione 30 studi, principalmente trasversali (n = 23). Solo uno studio ha analizzato l'esposizione di bambini (a scuola) e 2 studi hanno analizzato i lavoratori. 5 studi hanno riportato gli effetti dell'odore su dati di laboratorio o ne hanno valutato gli esiti clinici. Gli allevamenti intensivi (alimentazione degli animali) e i siti di smaltimento dei rifiuti erano le fonti industriali più comuni. Gli odds ratio complessivi nella popolazione esposta rispetto a quella non esposta erano 1.15 (IC 95% 1.01-1.29) per il mal di testa (7 studi), 1.09 (95% CI da 0.88 a 1.30) per nausea/vomito (7 studi) e 1.27 (95% CI da 1.10 a 1.44) per tosse/catarro (5 studi). Nel complesso, il corpo delle prove è stato influenzato da un rischio di bias decisamente alto nell'esposizione e nella valutazione dei risultati poiché la maggior parte

degli studi ha utilizzato informazioni auto-riferite. Gli autori sottolineano come le associazioni riscontrate, seppur auto riferite, con cefalea, tosse/catarro e nausea/vomito abbiano una plausibilità biologica. Un altro meccanismo plausibile da un punto di vista biologico riguarda lo stress e la preoccupazione che inducono reazioni psicosomatiche come quella muscolare cronica di tensione, mal di testa, disturbi del sonno. Inoltre i prodotti chimici responsabili dell'odore possono causare irritazione laringea con rischio maggiore di tosse/catarro ed irritazione degli occhi e del naso; anche le esacerbazioni dell'asma possono essere correlate a questa irritazione legata all'odore, seppure le prove di questa correlazione siano limitate. Questa revisione conferma in conclusione la forte associazione tra odore e disturbi biologicamente plausibili nella popolazione esposta.

° GUADALUPE-FERNANDEZ, Victor, et al. *Industrial odour pollution and human health: a systematic review and meta-analysis*. *Environmental Health*, 2021, 20.1: 1-21

2. Esposizioni multiple nella prima infanzia e funzione cognitiva infantile

Questo studio si è proposto di valutare le associazioni tra una vasta gamma di esposizioni ambientali prenatali e infantili e la capacità cognitiva dei bambini. Sono state valutate 1.298 coppie madre-figlio di sei coorti di nascita europee (età dei bambini 6-11 anni) Tra le esposizioni misurate segnaliamo inquinamento atmosferico, ambiente costruito, meteorologia, spazi naturali, traffico, rumore, sostanze chimiche e stili di vita. Sono stati valutati i seguenti domini cognitivi: l'intelligenza fluida (raven's Coloured Progressive Matrices test, CPM), l'attenzione (Attention Network Test, ANT) e la memoria di lavoro (attività N-Back). L'assunzione di alimenti biologici per bambini è risultata associata a punteggi più elevati di intelligenza fluida (CPM) (beta = 1.18; IC 95% = 0.50, 1.87) e punteggi più elevati di memoria di lavoro (N-Back) (0.23; 0.05, 0.41). L'assunzione di fast food infantile (-1.25; -2.10, -0.40), l'affollamento domestico (-0.39; -0.62, -0.16), e il fumo di tabacco ambientale infantile (ETS) (-0.89; -1.42, -0.35), sono stati tutti associati a punteggi CPM più bassi. Inoltre l'esposizione a PM_{2.5} indoor è stata associata a punteggi N-Back più bassi (-0.09; -0.16, -0.02). Questo studio suggerisce che l'alimentazione infantile sfavorevole, l'affollamento familiare, l'inquinamento dell'aria interna e l'esposizione al fumo di tabacco si associano negativamente e trasversalmente alla funzione cognitiva.

° JULVEZ, Jordi, et al. *Early life multiple exposures and child cognitive function: A multi-centric birth cohort study in six European countries*. *Environmental Pollution*, 2021, 117404

Di meno è meglio: misurare la temperatura durante i bilanci di salute non fa bene al bambino

Dang R, Patel AI, Marlow J, et al.

Frequency and Consequences of Routine Temperature Measurement at Well-Child Visits

Pediatrics. 2021 Dec 13:e2021053412

Rubrica **L'articolo del mese**

a cura di Costantino Panza

Un recente studio retrospettivo ha rilevato il rischio di prescrivere accertamenti e terapie inutili al bambino in caso di misurazione della temperatura in occasione del bilancio di salute. L'articolo del mese discute sulla necessità di offrire ai bambini percorsi clinici basati sulla evidence-based medicine.

Less is more: measuring body temperature during well child visits is not good for the child

A recent retrospective study found the risk of prescribing unnecessary tests and therapies to the child in case of routine fever measurement during the well child visit. The article of the month discusses the need to offer clinical pathways based on evidence-based medicine.

Background

I bilanci di salute sono un'attività fondamentale nell'ambulatorio pediatrico e impegnano gran parte del tempo di cura del pediatra. Le attività principali che si svolgono durante un bilancio di salute sono l'attività clinica, gli screening e le guide anticipatorie. Sebbene siano disponibili raccomandazioni per l'esecuzione dei bilanci di salute non ci sono precise regole per l'esecuzione delle visite e dei test da somministrare.

Scopi

Analisi della frequenza di misurazione della temperatura corporea di routine in occasione dei bilanci di salute pediatrici.

Metodi

Studio di coorte retrospettivo attraverso l'analisi dei bilanci di salute tra il 2014 e il 2019. Valutazione dei dati delle visite di bambini sani dalle cartelle cliniche elettroniche in una rete di 24 cliniche di cure primarie pediatriche affiliate alla Stanford University attraverso una analisi di regressione multivariata per determinare la relazione tra temperatura corporea e tipo di intervento.

Risultati

La misurazione della temperatura è stata eseguita in 155.527 bilanci di salute su 274.351 (58.9%). Alcuni studi pediatrici (16 su 24) hanno misurato la temperatura in oltre il 90% delle visite. La prescrizione di antibiotici era più frequente (OR 1.21) e i test diagnostici erano meno utilizzati (OR 0.76) negli studi pediatrici che praticavano la misurazione di routine (OR aggiustato per

età, etnia e modalità di assicurazione medica). In particolare, la febbre è stata rilevata in 270 casi (0.2% su 155.527 visite), 47 (17.4%) delle quali sono state classificate come probabile febbre accidentale. La prescrizione di antibiotici e i test diagnostici erano più comuni nelle visite con probabile febbre accidentale vs visite senza febbre (7.4% vs 1.7%; 14.8% vs 1.2%) e i vaccini sono stati posticipati nel 50% dei bambini con febbre accidentale.

Conclusioni

Nella pratica clinica statunitense la misurazione della temperatura corporea avviene in quasi il 60% delle visite dei bambini sani. Il profilo danno-beneficio di questa pratica richiede una attenta rivalutazione.

Commento

Nonostante non ci siano linee guida evidence-based che indichino l'utilità di misurare la temperatura corporea di routine a tutti i bambini che accedono all'ambulatorio pediatrico per il bilancio di salute, la gran parte dei pediatri americani in realtà ha scelto per questa pratica di screening. In assenza di indicazioni, di sintomi o segni di infezione o infiammazione, il rischio che la temperatura misurata sia alterata in modo accidentale e non per patologia aumenta considerevolmente e di conseguenza aumenta l'inevitabile intervento del medico: il bambino è inserito in un percorso diagnostico-terapeutico molto spesso inutile e a possibile rischio di danno. Le conseguenze di questo comportamento sono state confermate dai risultati dell'interessante studio retrospettivo di Rebecca Dang e coll.: esami diagnostici e trattamenti antibiotici inutili sulla base di una enorme quantità di dati estrapolati dalle cartelle cliniche elettroniche. La differenza di rischio assoluto nelle prescrizioni di antibiotici negli ambulatori che praticavano la misurazione della temperatura era dello 0.3%, ossia erano prescritte 3 terapie antibiotiche aggiuntive ogni 1.000 bilanci di salute. Una piccola quantità aggiuntiva per un ambulatorio ma, calcolando il numero di visite di controllo globali, la stima è di oltre 150.000 possibili prescrizioni di antibiotico aggiuntive all'anno negli Stati Uniti. Inoltre, a questi bambini erano rinviate le sedute vaccinali con la conseguenza di un ritardo nel calendario vaccinale. Considerato il periodo pandemico che stiamo attraversando, un ritardo ingiustificato della seduta vaccinale anticovid oggi può essere non esente da pericolose conseguenze per il bambino e la sua famiglia. Infine, l'eccessivo zelo nel proporre la misurazione della temperatura a un bambino che non si rivolge al pediatra per una sintomatologia infettiva insegna

ai genitori a preoccuparsi anche quando non ci sono motivi per esserlo. Ancora oggi molti genitori vivono la presenza di febbre come una fobia, un sintomo preoccupante che deve essere prontamente eliminato. La misurazione della temperatura nel bambino sano rischia di modellizzare il comportamento genitoriale, ossia rafforzare la preoccupazione per la febbre e richiedere trattamenti antifebbrili da parte dei genitori quando invece fino a una temperatura di 39°C i bambini non avrebbero bisogno di antipiretici e, soprattutto, questi farmaci non modificherebbero il decorso della malattia [1].

Molta pratica clinica è probabilmente ancora svolta in modo tradizionale, ossia seguendo una consuetudine di comportamenti che non si appoggiano su linee guida basate su una lettura critica degli studi scientifici pubblicati sulle riviste peer-review, ma su linee guida interiorizzate dal medico, definite anche Mindline; queste linee guida personali, non dichiarate, si rafforzano e si internalizzano a partire dalla consultazione di letteratura grigia, dal confronto delle esperienze tra professionisti, attraverso la discussione con gli opinion leader, i pazienti, gli informatori scientifici e da altre fonti di conoscenza in gran parte implicite o basate sulla formazione accademica e sulla propria esperienza (Figura 1) [2,3]. Essere consapevoli della necessità di mettere in discussione il proprio operato, misurare l'efficacia delle routine a cui siamo abituati da anni o decenni dovrebbe essere il primo passo per correggere la pratica clinica in modo da offrire ai pazienti gli screening o le pratiche di diagnosi e cura realmente efficaci. Su questo argomento sta lavorando da anni un movimento trasversale a tutte le specialità mediche, Choosing Wisely, che ha come scopo la promozione del dialogo tra medici e pazienti aiutando i pazienti a scegliere un'assistenza che sia: a) supportata da prove di efficacia, b) non duplicativa di altri test o procedure già ricevuti, c) libera da effetti dannosi, d) veramente necessa-

ria (<https://www.choosingwisely.org/>). In Italia Choosing Wisely è sostenuta da Slow Medicine, una associazione che ha diversi scopi tra cui sviluppare e diffondere una visione della cura sobria, rispettosa e giusta (<https://choosingwiselyitaly.org/>). Choosing Wisely ha prodotto molte indicazioni evidence based per ridurre interventi diagnostici o terapeutici non utili o a rischio di danno per il paziente. Anche l'ACP, così come altre associazioni pediatriche, ha partecipato alla stesura di indicazioni che hanno come motto "Fare di più non significa fare meglio" (Tabella 1). Ridurre le pratiche di cura inutili se non dannose è una necessità per ridurre le inequità di cura; ad esempio nelle cure primarie pediatriche stiamo ancora prescrivendo troppi antibiotici con una preferenza per quelli di seconda scelta [4]. È necessario che il pediatra riesamini in modo radicale la propria routine; per fare questo occorre non rimanere da soli ma confrontarsi tra colleghi su specifici temi utilizzando il linguaggio della evidence-based medicine, attraverso una formazione attiva secondo il modello del journal club o attraverso percorsi di audit clinico [5].

1. Powell K. Fever. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007:1084–1086
2. Gabbay J, le May A. Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines?" Ethnographic study of knowledge management in primary care. BMJ. 2004;329(7473):1013
3. Wieringa S, Greenhalgh T. 10 years of mindlines: a systematic review and commentary. Implement Sci. 2015 9;10:45
4. Panza C. Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità. Pagine elettroniche di quaderni acp 2017;24(6):am.1
5. Finale E, Guala A. Audit clinico: quali sforzi e quali strumenti per migliorare la pratica clinica? Quaderniacp 2015; 22(2):79-82

Figura 1. Mindline, linee guida non dichiarate, rafforzate e internalizzate a partire principalmente dall'interazione tra i professionisti e gli opinion leader, i pazienti, gli informatori scientifici, brevi letture e da altre fonti di conoscenza in gran parte implicite

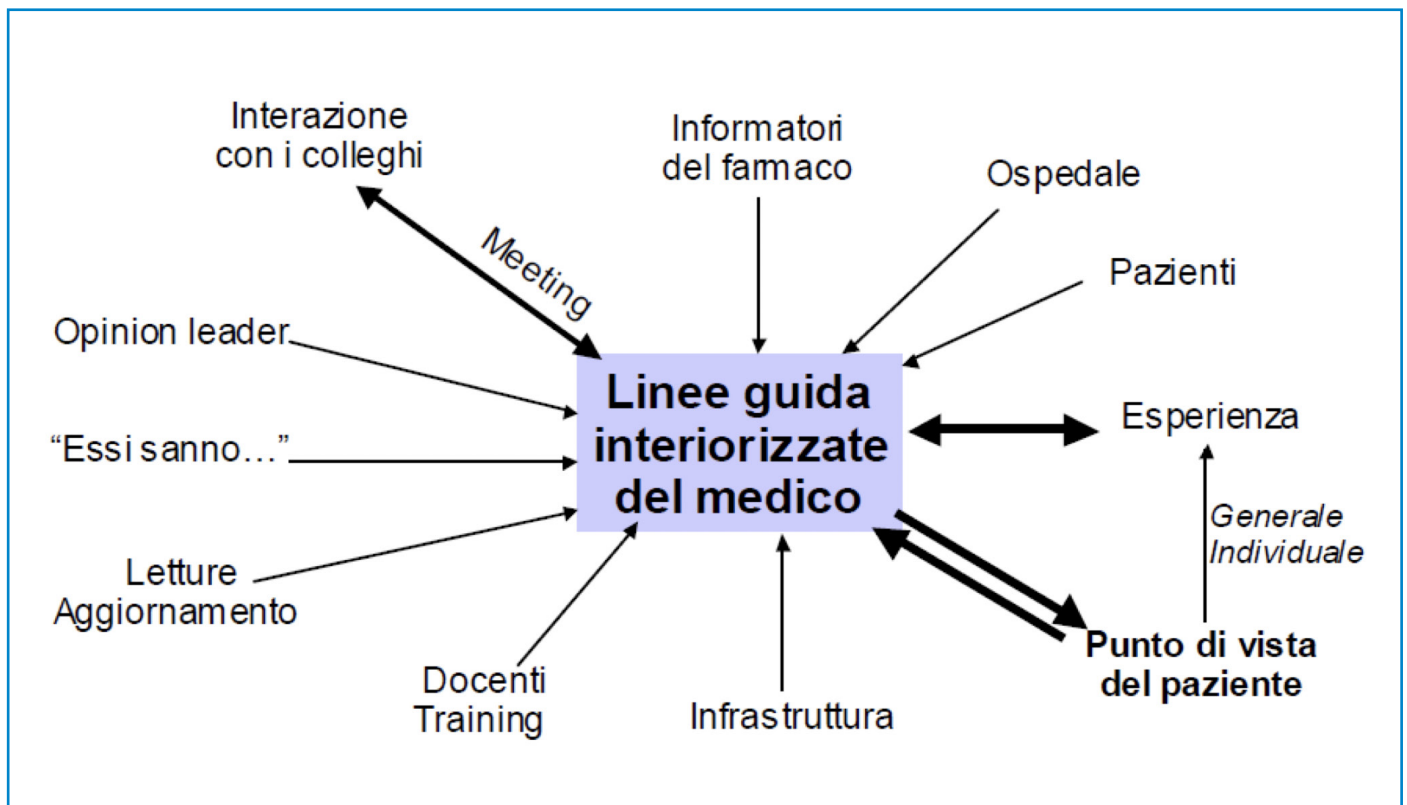


Tabella 1. Alcune raccomandazioni di Choosing Wisely Italia definite in collaborazione con alcune società scientifiche pediatriche

- Evitare l'uso abituale dei cortisonici inalatori nelle flogosi delle prime vie respiratorie dei bambini.
- Non somministrare ai/alle neonati/e formula o liquidi diversi dal latte materno nelle prime settimane di vita, in assenza di indicazioni mediche.
- Non prescrivere antibiotici nelle patologie acute delle vie respiratorie presumibilmente virali in età pediatrica (otiti, sinusiti, faringiti, bronchiti)
- Non effettuare Rx torace per la diagnosi e il follow up di polmonite non complicata nel bambino.
- Non prescrivere farmaci (anti H2, inibitori di pompa protonica e procinetici) nel reflusso gastroesofageo (RGE) fisiologico, che non compromette la crescita e non si associa a segni o sintomi sospetti di malattia da RGE. Informare e supportare i genitori.
- Non somministrare farmaci a base di salmeterolo nella crisi d'asma del bambino.
- Non eseguire la TC del torace nel bambino senza un preciso quesito clinico.
- Evitare di diagnosticare e gestire l'asma nel bambino senza l'impiego della spirometria
- Non prescrivere farmaci (per aerosol e/o sistemici) in caso di Bronchiolite.
- Non trattare sistematicamente una febbre, in assenza di altri sintomi. Se si decide di trattare, fare ricorso a dosaggi appropriati, evitando l'uso combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene.

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (4° parte)

PARMAPEDIATRIA2021

“Una passeggiata sfortunata”

Salvatore Neri ¹, Elena Pellacani ¹, Sante Lucio Cantatore ^{1,2}, 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

Caso clinico

Paziente di 12 anni, condotta tramite elisoccorso per morso di animale non noto su caviglia sinistra, mentre camminava a piedi scalzi in località montuosa. Mai vaccinata. All'esame obiettivo paziente vigile e collaborante, addome trattabile ma diffusamente dolente; si riscontrava dolore, edema ed ecchimosi a livello della caviglia sinistra dove apparivano visibili due fori da verosimile morso di vipera. Restante obiettività nella norma. In considerazione del raccordo anamnestico si eseguiva immunoprofilassi attiva e passiva anti-tetano, si impostava terapia antidolorifica (Paracetamolo 15 mg/kg ogni 6 ore), steroidea (Betametasona 0.2 mg/kg/die) e antibiotica (Ceftriaxone 50 mg/kg/die). Agli esami ematici riscontro di leucocitosi neutrofila (14.73 migl./mmc), anemia (8.3 g/dl), lieve piastrinopenia (190 migl./mmc) ed alterazione del profilo coagulativo (P.T. Ratio 1.6, a.P.T.T. Ratio 1.31, Fibrinogeno 94 mg/dl, D-Dimero 560 ng/ml). Si richiedeva inizialmente siero anti-vipera, tuttavia, come da accordi con CAV di Pavia, in considerazione del quadro sintomatologico e laboratoristico lieve, si soprassedeva alla somministrazione del siero. Ai successivi controlli laboratoristici risultava progressiva normalizzazione dell'emocromo con peggioramento del valore del D-Dimero (6.460 ng/ml) pertanto, si impostava terapia con Eparina 4.000 U. Si proseguiva terapia precedentemente impostata fino a progressiva scomparsa dei segni di flogosi nella regione coinvolta e dimissione in benessere della piccola in settimana

giornata di degenza.

Discussione

Le vipere sono i principali serpenti velenosi presenti in Italia, il loro morso rappresenta un'emergenza medica che può portare alla morte in poche ore se non adeguatamente trattata. Ciò a causa del loro veleno ricco di neurotossine, cardiottossine, enzimi proteolitici ed emolitici [1]. Alcune caratteristiche della lesione, come la presenza di due fori più ampi e profondi distanti circa 6-8 mm tra loro, possono far sospettare il morso di vipera; la presenza del segno dell'intera arcata dentaria deve far sospettare morso di altro serpente, generalmente non velenoso (Figura 1) [2]. La sintomatologia può variare a seconda della specie coinvolta, della sede, della profondità del morso e della quantità di veleno iniettata. I principali segni e sintomi sono rappresentati da dolore, edema, ecchimosi, fascicolazioni, astenia, confusione mentale, vomito, diatesi emorragica, ipotensione e shock. Un'adeguata classificazione della sintomatologia è essenziale per orientare le scelte terapeutiche e definire la prognosi (Tabella 1). La terapia è basata sul supporto delle funzioni vitali e dalla somministrazione del siero anti-vipera; quest'ultima è riservata unicamente ai pazienti con sintomi locali severi o con segni di coinvolgimento sistemico (grado \geq II) [3].

Bibliografia

- Warrell, D. A. (2010). Snake bite. *The Lancet*, 375(9708), 77–88.
- A.A. Occhipinti, E. Barbi. Saper distinguere un morso di serpente. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2020;23(1):7-9
- Pietrangiolillo Z, Frassoldati R, Leonelli V et al. Compartment syndrome after viper-bite in toddler: case report and review of literature. *Acta Biomed*. 2012 Apr;83(1):44-50. PMID: 22978057

Corrispondenza

s.neri@studenti.unisa.it

Figura 1. Tipologie di morso di serpente. Tratto da nota informativa Regione Lazio

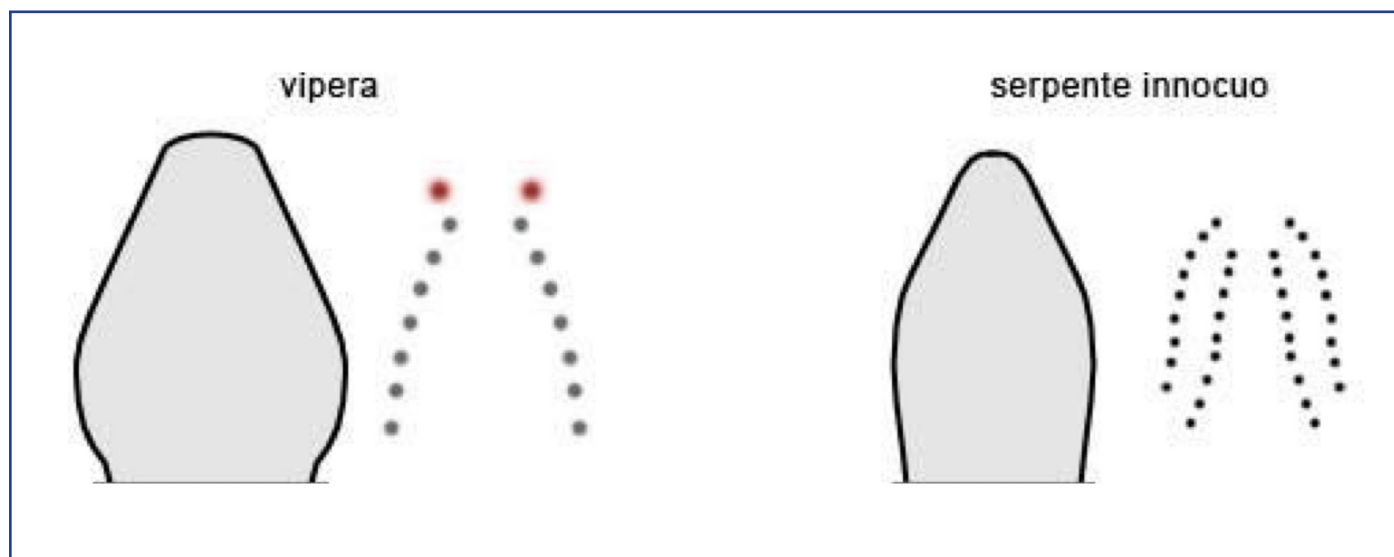


Tabella 1. Grado di severità del morso di vipera. Tratta da Pietrangiolillo Z et al. [3]

Severità	Morso senza iniezione di veleno Grado 0	Lieve Grado I	Moderata Grado II	Severa/Molto severa Grado III/IV
Segno di morso	+/-	+	+	+
Dolore	Nessuno	Moderato	Severo	Severo
Edema	Nessuno	Minimo (0-15 cm)	Moderato (15-30 cm)	Severo (> 30 cm)
Eritema	Nessuno	+	+	+
Ecchimosi	Nessuno	+/-	+	+
Segni e sintomi sistemici	Nessuno	Nessuno	Lievi	Moderati/Severi
Test di coagulazione	Normali	Normali	Alterati, senza sanguinamento	Alterati con sanguinamento

Occhio all'EBV!

Erica Passini ¹, Valentina Spaggiari ¹, Ilaria Frabboni ¹, Federico Bonvicini ², Francesca Felici ², Alessandro De Fanti ², Lorenzo Iughetti ¹

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

2. Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, Unità Operativa di Pediatria

Background

La mononucleosi è una patologia infettiva causata dal virus EBV. Le infezioni primitive da EBV sono rare nel primo anno di vita, ma piuttosto frequenti nella prima infanzia. Molto spesso nei bambini più piccoli la patologia non si manifesta con i sintomi classici (febbre, faringodinia, linfadenopatia, astenia), ma in maniera aspecifica [1]. Raramente l'infezione da EBV può esordire con edema palpebrale e periorbitario, espressione di dacrioadenite acuta mono o bilaterale. (Tabella 2) [2]. La patogenesi di questo fenomeno è probabilmente dovuta a un'infiltrazione delle ghiandole lacrimali da parte di linfociti attivati da EBV. Inoltre l'incidenza di dacrioadenite acuta da EBV è probabilmente sottostimata, in quanto non in tutti i casi di dacrioadenite viene presa in considerazione la possibile associazione con EBV. Il ruolo della terapia anti infiammatoria nella dacrioadenite da EBV tutt'ora non è ben definito; in letteratura non vi è infatti univocità circa l'utilizzo topico o orale dei corticosteroidi [3].

Caso clinico

Un bambino di 3 anni, condotto presso il nostro PS pediatrico per edema palpebrale bilaterale (Figura 2), febbre, marcata astenia e ridotto appetito. I sintomi erano insorti da una settimana, prima solo edema palpebrale, poi a distanza di cinque giorni comparsa di febbre ed astenia. All'esame obiettivo il paziente si presentava in buone condizioni, edema palpebrale bilaterale e lieve iperemia congiuntivale, faringe iperemico con essudato tonsillare bilaterale, linfadenomegalia laterocervicale bilateralmente, di consistenza teso-elastica e mobile sui piani sottostanti. Non edemi in altre sedi. Gli esami ematici mostravano leucocitosi linfocitica, incremento delle transaminasi (ALT 163 U/l), del valore di LDH (757 U/L) e lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 1.93 mg/dl). Il bambino veniva quindi ricoverato e si impostava reidra-

Tabella 2. Manifestazione oculari riscontrabili in corso di infezione da EBV

Manifestazioni oculari riscontrabili in corso di infezione da EBV
· Fotofobia
· Lacrimazione
· Dacrioadenite
· Dacriocistite
· Congiuntivite
· Cheratite o cheratocongiuntivite
· Uveite
· Coroidite
· Retinite
· Oftalmoplegia
· Papillite
· Esoftalmo
· Secchezza lacrimale

Figura 2. M. all'esordio


Tabella 3. Diagnosi differenziale di edema palpebrale e periorbitario

Diagnosi differenziale di edema palpebrale e periorbitario	
Cause locali	Cause sistemiche
<ul style="list-style-type: none"> - Traumi - Agenti chimici - Infezioni batteriche (orzaiolo, calazio, congiuntivite, tracoma, sinusite acuta, ascesso dentario) - Infezioni da EBV/HSV/CMV/Adenovirus - Allergie - Farmaci - Punture di insetti - Ostruzione del dotto naso-lacrimale - Neoplasie locali - Trombosi del seno cavernoso 	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie (angioedema ereditario) - Endocrinopatie (M. Basedow, mixedema) - Patologie autoimmuni - Edemi generalizzati (sindrome nefrosica, glomerulonefrite acuta, epatopatie, cardiopatie, sindromi protitodisperdenti) - Neoplasie sistemiche (leucemie, linfomi) - Amiloidosi - Sarcoidosi

tazione endovenosa, terapia steroidea orale con betametasona (0.15 mg/kg/die) e terapia topica antibiotica a livello oculare con tobramicina collirio. La sierologia eseguita a circa 5 giorni dai sintomi ha mostrato IgM ed IgG anti-VCA positivi, mentre sono risultati negativi gli anticorpi IgG anti-EBNA e gli anticorpi eterofili, permettendoci di porre diagnosi di mononucleosi acuta da EBV. Nel nostro caso la diagnosi di mononucleosi infettiva è stata indotta dalla comparsa, a poca distanza dall'esordio dell'edema palpebrale, di un corteo sintomatologico caratteristico per mononucleosi. Di fronte ad un bambino con edema palpebrale e periorbitario quindi, dopo aver escluso altre cause indagabili (Tabella 3), è importante tenere a mente EBV come possibile agente eziologico, essendo molto diffuso in questa fascia di età e facilmente diagnosticabile con test sierologici. In letteratura è spesso riportata la scarsa specificità degli anticorpi eterofili; nei bambini di età inferiore ai quattro anni in particolare sembrerebbero fornire spesso falsi negativi.

Bibliografia

1. Luzuriaga K, Sullivan J. Infectious Mononucleosis. The New England Journal of Medicine (2010) May 27; 326(21): 1993-2000.
2. Puntorieri E., Postorino A, Di Bartolo CE et al. Esordio di mononucleosi infettiva con edema periorbitale e palpebrale Italian journal of Medicine (2012) 6, 227 - 230.
3. Rhem MN, Wilhelmus KR, Jones DB. Epstein Barr virus dacryoadenitis. Am J Ophthalmol 2000; 129 (3): 372-5.

Corrispondenza

erica.passini11@gmail.com

Ritenzione urinaria acuta e massa pelvica?

Pensa all'ematocolpo!

Ilaria Boiani ¹, Mattia De Agostini ¹, Branislava Cosic ¹, Federico Bonvicini ², Alessandro De Fanti ^{1,2}, Lorenzo Iughetti ¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. Pediatria, IRCCS ASMN, Reggio Emilia
3. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Caso clinico

Una ragazza di 14 anni, veniva inviata alla nostra clinica da altro PS periferico per accertamenti in riscontro di massa sovrapubica associata a ritenzione urinaria acuta e dolore ipogastrico. La ragazza riferiva disuria da due settimane, peggiorata fino all'impossibilità alla minzione spontanea. Non ancora riferito menarca. Presso il PS periferico eseguiti esami ematici, nella norma (Tabella 4), ed ecografia addome che mostrava globo vescicale e massa iperecogena di 9x9cm, solida, non vascolarizzata, occupante lo spazio retrovescicale, il Douglas e dislocante le anse intestinali. Una valutazione chirurgica escludeva l'iniziale sospetto di fecaloma ed evidenziava, in anoscopia, impronta anteriore ab estrinseco sul canale anoretale, in assenza di rettorragia. Si posizionava catetere vescicale e si procedeva a centralizzare la paziente. All'arrivo la paziente presentava intensa dolorabilità alla palpazione profonda dei quadranti addominali inferiori associata a massa teso-elastica palpabile in sede ipogastrica. Si richiedeva visita ginecologica con ecografia pelvica trans-addominale che poneva sospetto di ematocolpo; per intensa dolorabilità evocata alla mobilizzazione della paziente non risultava possibile eseguire l'esplorazione vaginale e si poneva indicazione a eseguire tale procedura in sedazione. In sala operatoria si confermava il sospetto di ematocolpo da imene imperforato: si procedeva a incisione della membrana con fuoriuscita di 700 cc di sangue mestruale e coaguli. La ragazza ha presentato regolare decorso post-operatorio ed è stata dimessa con regolare ripresa della minzione spontanea. L'imene imperforato è una rara anomalia congenita dell'apparato genitale femminile con incidenza variabile tra lo 0.05% e lo 0.1% [1]. La maggior parte dei casi è sporadica. È caratterizzata da completa occlusione dell'ostio vaginale da parte della membrana imenale che provoca amenorrea primaria, dolore pelvico per compressione del plesso sacrale [4]

Tabella 4. Esami ematici eseguiti presso il PS Periferico

Esami ematici eseguiti presso PS Periferico	
- Leucociti	7.04 migl/mmc (v.n: 4.00 - 10.00)
- Neutrofilo	50%
- Hb	13.5 g/dl (v.n: 12.5 - 15.5)
- Piastrine	261 migl/mmc (v.n: 150 - 450)
- P.T.	12.2 sec (v.n: 10-14)
- a.P.T.T.	28.5 sec (v.n: 23-35)
- PCR	< 0.01 mg/dL (v.n: < 0.5)

e ritenzione di sangue mestruale, che può raccogliersi a livello vaginale (ematocolpo) (Figura 3) o uterino (ematometocolpo). Il riscontro di ematocolpo in presenza di imene imperforato è tipico di adolescenti non ancora mestruate che presentano improvvisa ritenzione urinaria associata ad addominalgia pelvica [2,3]. Solitamente vi è completa assenza di sintomatologia fino al menarca. La diagnosi è clinica, attraverso l'ispezione dei genitali esterni con riscontro di imene integro, bluastro e bombato. Tuttavia, l'ecografia addome è un esame utile a confermare la presenza di massa cistica pelvica (ematocolpo) (Figura 4) [1]. Il trattamento è chirurgico e consiste nell'imenectomia o imenotomia [1]. In conclusione, l'ematocolpo andrebbe sospettato ogni qualvolta ci si trovi di fronte ad adolescenti non ancora mestruate che presentano ritenzione urinaria acuta associata a dolore addominale. In questi casi è sempre indicato eseguire ecografia addome e valutazione ginecologica [2,3].

Bibliografia

1. Keum Hwa Lee, Ji Sun Hong, Hyuk Jun Jung et al., "Imperforate Hymen: A Comprehensive Systematic Review", Journal of clinical Medicine, 2019
2. Cem Dane, Banu Dane, Murat Erginbas et al., "Imperforate hymen-a rare cause of abdominal pain: two cases and review of the literature" Journal of pediatric and adolescent gynecology, 2007
3. Lee G.H, Lee Mi-Jung, Young Sik Choi et al., "Imperforate Hymen Causing Hematocolpos and Acute Urinary Retention in a 14-Year-Old Adolescent", Childhood kidney disease, 2015
4. "Casi indimenticabili in Pediatria ambulatoriale", Medico e Bambino, 2007

Corrispondenza

boiani.ilaria@gmail.com

Trattamento con anticorpi monoclonali anti IgE in pazienti con allergia alimentare particolarmente severa resistenti all'induzione orale di tolleranza

Vanessa Migliarino, Sarah Contorno

Università degli Studi di Trieste

Obiettivi

Valutare l'efficacia dell'associazione dell'omalizumab all'immunoterapia orale (OIT) in un gruppo selezionato di pazienti con allergia grave al latte vaccino, che avevano già fallito un precedente tentativo di desensibilizzazione.

Metodi

Abbiamo selezionato i pazienti che avevano sospeso l'OIT e che, tra le comorbidità, presentavano un'asma moderata o severa: a questi è stato proposto l'avvio della terapia con omalizumab, col duplice scopo di migliorare il controllo dell'asma e valutare l'andamento della tolleranza nei confronti del LV. In regime di ricovero abbiamo rivalutato lo stato dell'allergia al LV e del controllo dell'asma. I pazienti che hanno tollerato meno di 10mL di LV puro al TPO, sono stati inclusi nello studio e gli è stato somministrato omalizumab. Dopo 8 settimane di trattamento con omalizumab (durante le quali non è stata somministrata alcuna dose di latte), i pazienti sono stati nuovamente ricoverati per valutare la modificazione della dose massima tollerata al TPO

Figura 3. Aspetto ecografico tipico dell'ematocolpo (tratto da Cem Dane et al.)

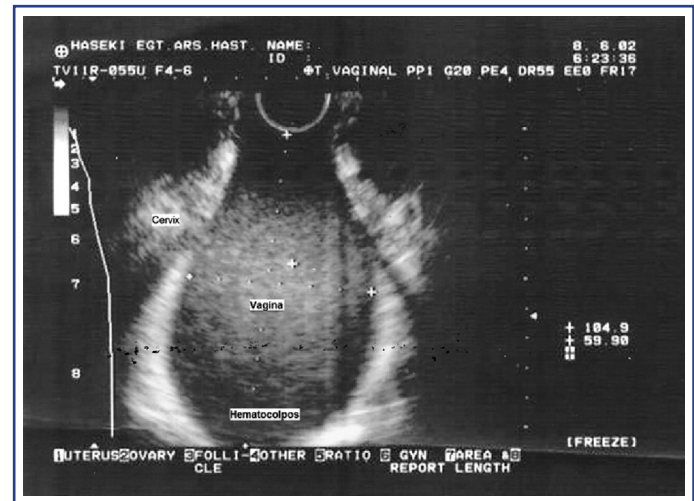
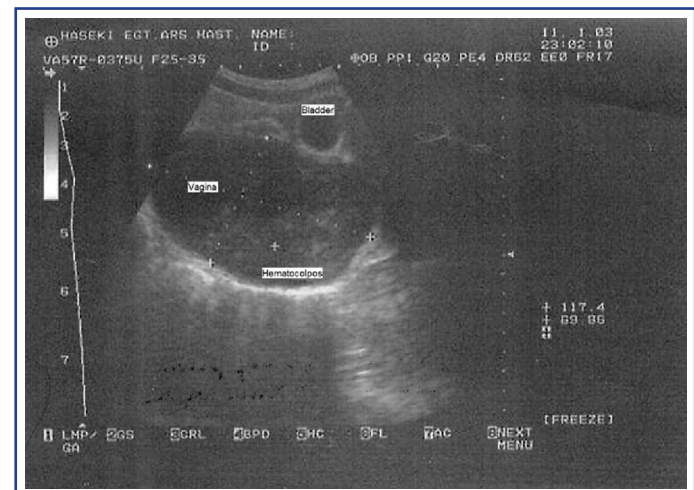


Figura 4. Aspetto ecografico tipico dell'ematocolpo (immagine tratta da Cem Dane et al.)



prima e dopo avvio del farmaco. Successivamente, hanno proseguito a domicilio (per 12 mesi totali), la somministrazione di omalizumab e l'assunzione del LV, partendo dall'ultima dose tollerata al momento della dimissione e aumentando gradualmente. Dopo 11 mesi la dose di LV è stata prudenzialmente ridotta e tale dose di latte poi mantenuta invariata fino alla 12° e ultima dose di farmaco e successivamente fino al controllo presso la nostra struttura, dopo circa 2 mesi dall'ultima dose del farmaco. In tale occasione è stato eseguito in ambiente protetto un aumento della dose di latte, che il paziente poi continuerà ad assumere a domicilio, aumentando gradualmente la dose secondo il protocollo che utilizziamo usualmente nell'OIT per LV (in assenza cioè del trattamento con omalizumab).

Risultati

Data l'esiguità del campione (4 pazienti), non è stato possibile eseguire delle valutazioni statistiche, per cui ci siamo limitati a valutare il raggiungimento dei diversi obiettivi in ogni singolo paziente, confrontando i risultati ottenuti prima e dopo l'avvio dell'omalizumab. Con questa limitazione, possiamo affermare che l'associazione dell'omalizumab all'OIT sembrerebbe efficace anche nei pazienti con allergia grave al latte. Il confronto tra le

dosi massime di latte tollerate al TPO prima e dopo l'avvio dell'omalizumab vengono riportate nella **Tabella 5**.

Conclusioni

L'omalizumab sembrerebbe efficace, anche nei pazienti con allergia severa al LV, nell'aumentare la quota di latte tollerata, sia al TPO che durante la fase domiciliare dell'OIT, e nel ridurre le reazioni presentate dai pazienti, con un miglioramento della qualità di vita. Per tale motivo riteniamo sia corretto proporre questo trattamento ai pazienti che hanno fallito l'OIT classica. Tuttavia il follow-up è limitato nel tempo ad un periodo massimo di sette mesi, pertanto non possiamo ancora esprimerci con sicurezza sull'andamento della tolleranza nel tempo.

Corrispondenza

v.migliarino@libero.it

Meglio un uovo cotto oggi, che una allergia domani!

Andrea Trombetta ¹, Laura Badina ², Elisa Panontin ¹, Egidio Barbi ^{1,2}, Irene Berti ²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Trieste
2. IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste

Introduzione

L'allergia all'uovo rappresenta una delle più comuni allergie in età pediatrica. La reattività all'uovo varia ampiamente in ragione del tipo di cottura, e circa l'80% dei bambini con allergia primaria all'uovo misurata tramite test di scatenamento con uovo crudo, è in grado di tollerare l'uovo cotto [1]. L'approccio più comune negli anni passati è consistito nella dieta di eliminazione sino alla risoluzione spontanea, più o meno frequente. Tuttavia, esistono dati riportati in letteratura che suggeriscono che l'assunzione di uovo cotto in matrice di frumento (oral immunotherapy- OIT) nei bambini con allergia all'uovo senza risoluzione spontanea possa accelerare la risoluzione dell'allergia stessa, migliorando la qualità di vita e la tolleranza stessa di questa condizione [2]. Tuttavia, la rilevanza dell'introdurre uovo cotto in questa categoria di pazienti ed il ruolo della matrice di frumento sono ancora oggi oggetto di discussione [3].

Obiettivi

Abbiamo misurato le differenze nell'andamento dei dosaggi di immunoglobuline nei bambini con allergia all'uovo trattati con OIT, misurando gli anticorpi per uovo crudo, proteine termolabili come l'ovalbumina e termostabili come l'ovomucoide.

Metodi

Abbiamo sviluppato un protocollo per i bambini con allergia all'uovo, che prevede un test di scatenamento con uovo cotto mediante assunzione di dosi crescenti di Pavesini, con successiva introduzione dello stesso per un anno in caso di assenza di sintomi o di sintomi compatibili con l'assunzione a dosi crescenti dello stesso, per poi testare l'uovo crudo dopo un anno previa individuazione di una dose sicura mediante test di scatenamento all'uovo crudo. Le immunoglobuline sono state misurate in 86

Tabella 5. Confronto tra le dosi massime di latte tollerate al TPO prima e dopo avvio di omalizumab. Quantità di latte espressa in mL

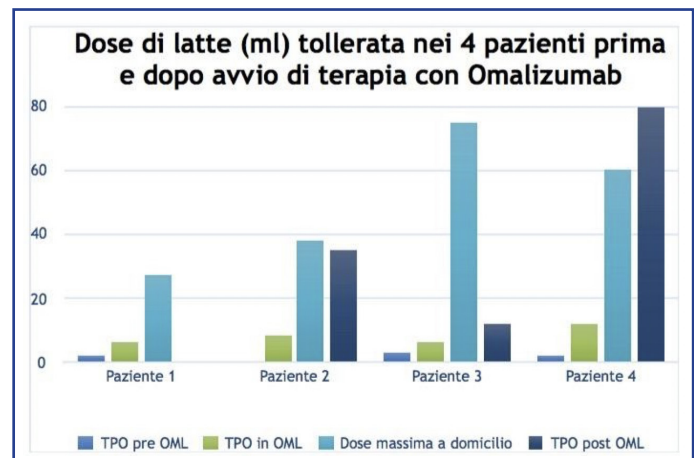
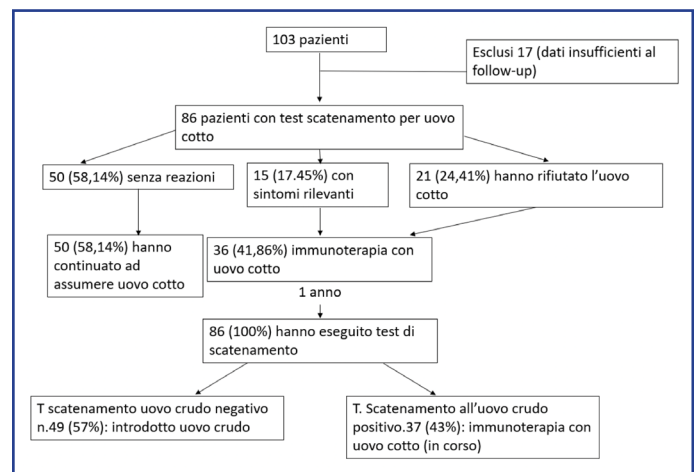


Figura 5. Protocollo per bambini con allergia all'uovo



bambini al momento del test di scatenamento per uovo cotto (T0), dopo un anno dall'introduzione dell'uovo cotto (T1) e dopo un anno dall'introduzione dell'uovo crudo (T2) (**Figura 5**).

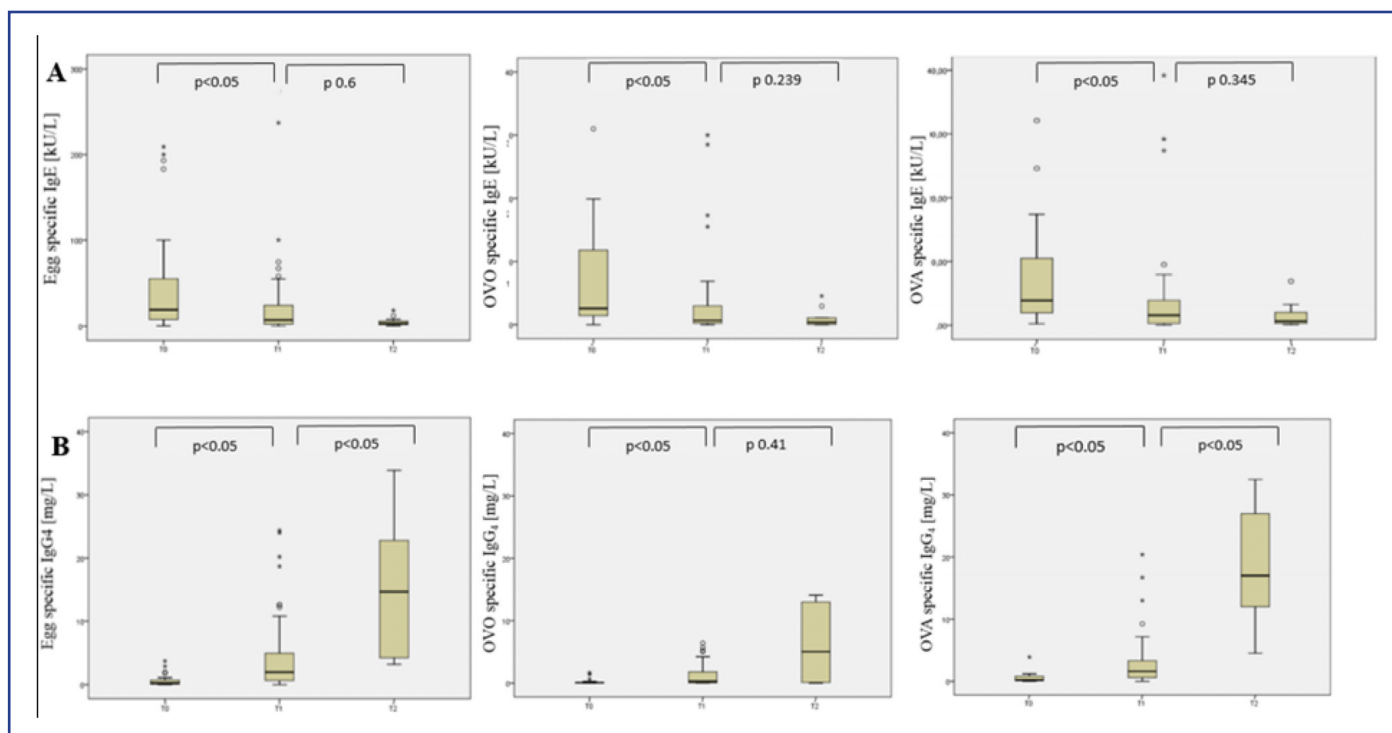
Risultati

Alla diagnosi, 50 su 86 pazienti (58.14%) non hanno reagito al test di scatenamento con 6 g di uovo cotto, mentre 17 (17.44%) hanno presentato sintomi lievi o moderati. 21 su 86 (24.41%) hanno interrotto il test non per reazioni allergiche ma per rifiuto del bambino ad ingerire i biscotti. Al momento dell'esecuzione del test di scatenamento con uovo crudo, 49 di essi (il 57%) hanno introdotto l'uovo crudo nella loro dieta visto il raggiungimento della tolleranza. Le immunoglobuline per uovo e suoi componenti sono diminuite significativamente tra T0 e T1, con trend in discesa (non significativo) tra T1 e T2. Allo stesso modo le immunoglobuline IgG4 per bianco d'uovo ed ovomucoide sono aumentate significativamente tra T0 e T1 e T1- T2, con contestuale aumento delle IgG4 per ovalbumina tra T0 e T1 (**Figura 6**). Solo il 17% dei pazienti ha presentato sintomi rilevanti dopo scatenamento per uovo cotto. Tutti sono stati però in grado di introdurli dopo OIT con Pavesini®.

Conclusioni

Questi dati suggeriscono come l'uovo cotto possa accelerare la tolleranza all'uovo crudo nei bambini con allergia all'uovo, in

Figura 6. Andamento al tempo T0, T1 e T2 delle immunoglobuline IgE (A) e immunoglobuline IgG4 (B) per uovo crudo (prima colonna), ovomucoide (seconda colonna) ed ovalbumina (terza colonna).



virtù della sua capacità di rappresentare uno stimolo immunologico quantificabile, in grado di indurre una risposta anticorpale IgG4 misurabile non solo per gli antigeni termolabili come l'ovalbumina, ma anche per quelli termostabili, come l'ovomucoide.

Bibliografia:

1. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 668-676.e2 (2011).
2. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, (2012).
3. Pérez-Quintero O, Martínez-Azcona O, Balboa V, Vila L. Daily baked egg intake may accelerate the development of tolerance to raw egg in egg-allergic children. *European Journal of Pediatrics.* 2020 Apr;179(4):679-682.

Corrispondenza

andreamer91@live.it

Cosa succede ai bambini con Kawasaki da adolescenti e adulti

Tommaso Cozzolino, Emma Acampora, Maria Luisa D'Arco, Carlo Alfaro

U.O.C di Pediatria, OO. RR. Area Stabiese, AslNapoli3sud, Castellammare di Stabia, Napoli

Obiettivi

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite acuta sistemica a

carico delle arterie di medio e piccolo calibro, con particolare aggressività sulle coronarie, che si verifica tipicamente nei bambini < 5 anni. Nella maggior parte dei pazienti ha decorso autolimitante e prognosi benigna, ma può provocare aneurismi coronarici nel 25% dei casi non trattati, e nel 2-3% dei trattati. È descritta in letteratura la possibilità di sviluppare sintomi cardiovascolari tardivi (angina, infarto miocardico, aritmia indotta da ischemia, insufficienza cardiaca congestizia, morte improvvisa) che compaiono solitamente almeno due decenni dopo la malattia acuta [1]. Ciò la rende la principale causa di cardiopatia acquisita nel mondo sviluppato.

Metodi

Durante gli accessi in PS abbiamo valutato mediante anamnesi retrospettiva 15 soggetti (10 maschi e 5 femmine) di età compresa tra 14 e 22 anni che avevano ricevuto diagnosi di MK tra i 9 mesi e i 5 anni. Tutti erano stati trattati con Ig EV durante la fase acuta.

Risultati

Dei pazienti interpellati, 2 stavano ancora proseguendo (dopo circa 10 anni) il follow-up per la iniziale presenza di aneurismi > 6 mm di diametro massimo, senza però presentare segni o sintomi di patologia cardiaca. Degli altri 13, 8 avevano presentato aneurismi dell'arteria coronaria all'epoca della diagnosi, regrediti durante il follow-up a breve termine (2-3 anni), e riferivano di non aver effettuato ulteriori controlli dopo la convalescenza. I restanti 5 non avevano avuto nessuna manifestazione cardiaca. Nessuno dei soggetti ha riferito sequele cardiovascolari o sintomi di sorta correlabili a danno vascolare (follow-up totale circa 10 anni).

Conclusioni

Risulta importante informare i genitori dei bambini che contraggono la MK di monitorizzare la funzionalità cardiaca nel tempo, poiché si ritiene che, anche in caso di guarigione ecografica degli aneurismi, le arterie coronarie a seguito dell'intenso processo infiammatorio durante la fase acuta possano conservare anomalie di architettura che costituiscono un fattore di rischio cardiovascolare [2]. Nei pazienti del nostro studio il follow-up probabilmente è stato troppo breve per evidenziare anomalie.

Bibliografia

1. B. W. McCrindle, A. H. Rowley, J. W. Newburger et al. - Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:e927–e999.
2. F. Yan, B. Pan, H. Sun et al. - Risk Factors of Coronary Artery Abnormality in Children With Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, Sept 2019. doi.org/10.3389/fped.2019.00374

Corrispondenza

t.cozzolino@aslnapoli3sud.it

Linfoadenite acuta... ma non solo!

Mattia De Agostini ¹, Ilaria Boiani ¹, Branislava Cosic ¹, Giovanna Russo ², Sara Fornaciari ², Lorenzo Iughetti ¹, Alessandro De Fanti ²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. Pediatria, IRCCS ASMN, Reggio Emilia

Caso clinico

Un bambino di 4 anni, veniva condotto in PS pediatrico per febbre da circa 24 ore associata a tumefazione dolente laterocervicale sinistra e a parziale rifiuto dell'alimentazione. Anamnesi patologica muta. Alla valutazione si presentava febbrile e in discrete condizioni generali, con unica evidenza di lieve iperemia faringea e pacchetto linfonodale laterocervicale sinistro dolente alla palpazione, senza alterazioni della cute. Si eseguivano esami ematici che mostravano importante leucocitosi neutrofila con rialzo degli indici di flogosi (GB 33.000/mm³, PCR 15.31 mg/dL), per cui si impostava terapia antibiotica endovenosa con Ceftriaxone e Clindamicina associata a terapia antidolorifica e si ricoverava. L'ecografia del collo mostrava voluminose linfoadenomegalie in regione laterocervicale sinistra senza necrocolliquazione; dalle indagini infettivologiche emergeva positività per Adenovirus e VRS A su tampone faringeo; negativi i restanti approfondimenti (test rapido per SBEGA, intradermoreazione di Mantoux e ricerche sierologiche). Durante la degenza segnalato rash al tronco della durata di 24h. Data la scarsa regressione della lesione linfonodale e le sue caratteristiche infiammatorie, veniva avviata terapia con betametasona 0.1 mg/kg/die con risoluzione della linfoadenite ed apiressia. Alla sospensione dello steroide (3 giorni totali) in 8° giornata di ricovero, si assisteva a ripresa della febbre associata ad artralgie diffuse; la ripetizione degli esami ematici mostrava persistenza della leucocitosi neutrofila con rialzo degli indici di flogosi (GB 23.840/mm³, PCR 6.27 mg/dL, VES 104 mm/h) associata a piastrinosi (870.000/mm³),

anemia (8.7g/dL) e aumento delle transaminasi (ALT 60 U/L). Nel sospetto di infiammazione sistemica, si richiedevano indagini strumentali comprensive di ecografia delle anche (versamento bilaterale), RX torace ed ecografia addominale risultate nella norma ed ecocardiografia che evidenziava dilatazione non aneurismatica delle arterie coronarie. Per il quadro di malattia di Kawasaki incompleta è stata intrapresa terapia con IgIV 2 g/Kg, boli di metilprednisolone ev 30 mg/Kg/die ed ASA 50 mg/Kg/die qid, con successiva apiressia stabile e netto miglioramento delle condizioni generali e dei valori ematochimici. Il paziente è stato dimesso con ASA 5 mg/kg/die, steroide orale in decalage e follow-up ecocardiografico. La malattia di Kawasaki incompleta, da sempre una sfida per il pediatra, è una variante della forma classica in cui non essendo soddisfatti i criteri clinici sufficienti [1], ci si avvale dell'ausilio di dati laboratoristici. Nel nostro caso la risposta alla terapia steroidea orale e la successiva comparsa di artralgie hanno ulteriormente ostacolato il percorso diagnostico. In conclusione: in caso di febbre persistente, la presenza di segni clinici suggestivi e le variazioni bioumorali rappresentano i principali strumenti per porre il sospetto diagnostico ed intervenire tempestivamente (Figura 7) [2].

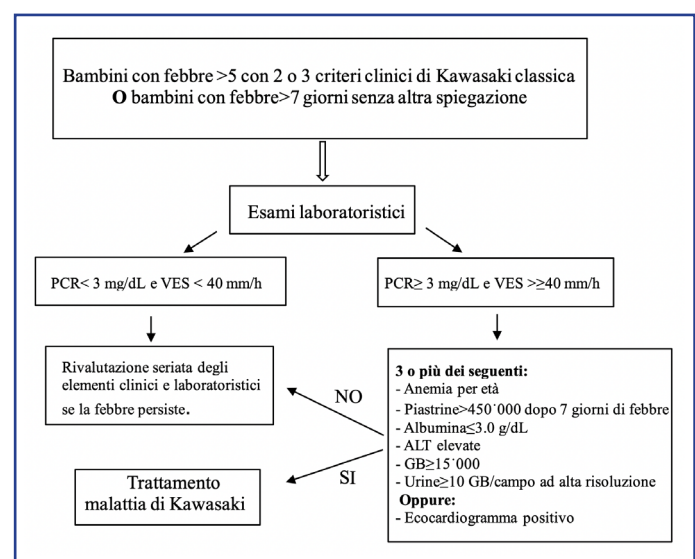
Bibliografia

1. Marchesi et al., "Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase", *Italian Journal of Pediatrics*, 2018.
2. Nienke de Graeff1 et al., "European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease the SHARE initiative", *Rheumatology*, 2019.

Corrispondenza

mattia.deagostini@gmail.com

Figura 7. Gestione in caso di sospetta Malattia di Kawasaki incompleta (adattamento da AHA 2017)



La sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) ai tempi del Covid 19

Branislava Cosic ¹, Ilaria Boiani ¹, Giovanna Russo ², Giulia Zagni², Alessandro De Fanti ², Lorenzo Iughetti ^{1,3}

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

2. U.O. Pediatria, IRCCS ASMN, Reggio Emilia

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

Caso clinico

Una bambina di 1 anno, giungeva in Accettazione Pediatrica per febbre e astenia da 4 giorni associate a recente comparsa di rash cutaneo e iperemia congiuntivale; già in trattamento con amoxicillina da 48 h. Eseguito tampone per Sars-CoV2 8 giorni prima, con esito positivo, per contatto con conviventi affetti da Covid-19

nelle settimane precedenti. La bambina si presentava in discrete condizioni generali con eritema puntiforme ai palmi delle mani e alle piante dei piedi, qualche elemento puntiforme al tronco, iperemia perineale con disepitelizzazione, iperemia congiuntivale non secretiva, iperemia delle labbra e del faringe e restante obiettività nella norma. Gli esami ematici documentavano emocromo nei limiti con associato rialzo degli indici di flogosi (**Tabella 6**); si impostava terapia con ceftriaxone (**Tabella 7**) e si procedeva al ricovero, previa esecuzione di tampone per SARS-CoV2 risultato negativo. In I giornata di ricovero si assisteva a comparsa di edema palpebrale bilaterale e delle estremità ed evoluzione dell'esantema maculare confluyente rosso-violaceo al tronco e agli arti inferiori. Gli approfondimenti laboratoristici mostravano significativo aumento di D-dimero, NT proBNP, IL-6 e trigliceridi, ipoalbuminemia, piastrinopenia (**Tabella 6**) e sierologia positiva per SARS-CoV2 (IgM e IgG). Nel sospetto di MIS-C veniva eseguito ecocardiogramma che rilevava minimo scollamento pericardico non emodinamicamente significativo. In accordo con le

Tabella 7. Terapia eseguita

Terapia immunomodulante	Immunoglobuline (IVIG)	2gr/kg (calcolo basato sul peso ideale) in unica somministrazione in almeno 12 ore
	Metilprednisolone	2 mg/kg/die in 3 somministrazioni con decalage in 3 settimane
Terapia antiaggregante	Acido acetilsalicilico (ASA)	5 mg/kg/die per un totale di 8 settimane di terapia
Profilassi antitrombotica *eseguita per elevazione del D-dimero (≥5 volte al valore normale)	Enoxaparina	1.000 UI per 2 volte al giorno (dosaggio in base al livello di attività anti-X attivato a 4 ore dalla somministrazione di enoxaparina: 0.2 – 0.5 U/mL) fino a valori di D-Dimero < 5 volte il valore normale
Terapie complementari	<ul style="list-style-type: none"> - Copertura antibiotica ad ampio spettro in attesa del risultato delle colture: Ceftriaxone 80 mg/kg - Inibitore di pompa protonica: Omeprazolo 1 mg/kg - Diuretico (Furosemide 1 mg/kg) + bolo di soluzione fisiologica + albumina 20% a 1 g/kg 	

Tabella 6. Esami ematici

Esami ematici	Valori Ingresso	Valori Ricovero 1° giorno	Valori Predimissione
Leucociti (vn 4.00-10.00 x 1.000/μL)	6.64	6.76	27.33
Eritrociti (vn 4.28-5.26 x milioni/μL)	4.45	3.87	4.27
Hgb (vn 10.4-13.7 g/dL)	11.1	9.6	10.3
Piastrine (vn 150-450 x 1.000 μL)	81	77	724
Ferritina (vn 4-204 ng/mL)	-	90	35
Urea (vn 9.0-23.0 mg/dL)	13.4	12	17.3
Creatinina (vn 0.5-1.10 mg/dL)	0.24	0.16	0.23
Albumina (vn 3.20-4.80 g/dL)	-	2.8	4.47
AST (vn 2.0-40.0 U/L)	35	21	38
ALT (vn 4.0-40.0 U/L)	31.0	17	26
D-dimero (vn 10.0-500.0 ng/mL)	-	8.893	658
Fibrinogeno (vn 181.0-384.0 mg/dL)	-	285.0	140
NT proBNP (vn 0 - 125 pg/mL)	-	8.674	137
IL-6 pg/mL (vn 0.0 – 7.0 pg/mL)	-	252.3	-
Trigliceridi (vn <150 mg/dL)	-	263	164
VES (2.0-34.0 mm/h)	-	31.0	-
Proteina C reattiva (PCR) (0.00 – 0.50 mg/dL)	11.87	11.24	0.04
Procalcitonina (0.01 – 0.50 ng/mL)	4.07	4.36	0.06

recenti raccomandazioni veniva avviata terapia con immunoglobuline (IVIG) e metilprednisolone per via endovenosa (Tabella 7), con successiva defervescenza. Effettuata inoltre profilassi antitrombotica con enoxaparina e terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) (Tabella 7). Il follow-up cardiologico non ha mostrato alterazioni di rilievo. Durante la degenza, salvo iniziale tendenza alla formazione di edemi periferici e oliguria (risoltisi con singola somministrazione di cristalloidi e diuretico (Tabella 7), la piccola si è mantenuta in buone condizioni generali con diuresi adeguata. Dato il graduale miglioramento clinico e laboratoristico la bambina è stata dimessa dopo 12 giorni di ricovero in profilassi con ASA e terapia steroidea in decalage. La MIS-C è una sindrome iper-infiammatoria dell'età pediatrica che segue di 2-6 settimane l'esposizione al SARS-CoV2 per la quale vi sono diversi criteri diagnostici (Tabella 8) che comprendono febbre persistente, aumento degli indici di flogosi e disfunzione d'organo (Figura 8). La terapia si fonda sull'utilizzo di farmaci immunomodulanti, terapia di supporto e gestione dello stato pro-coagulativo [1,2].

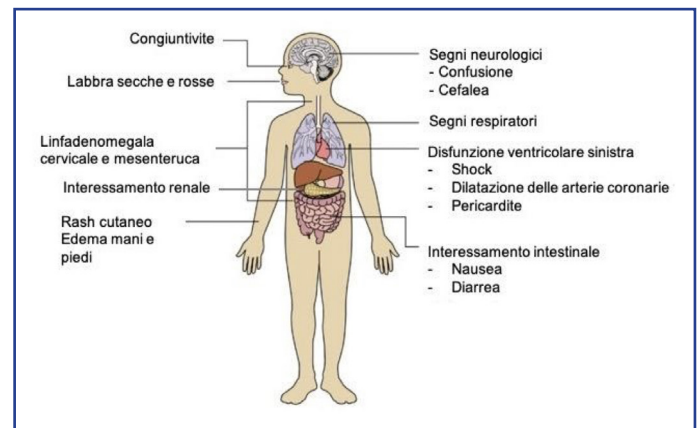
Conclusioni

La MIS-C è una nuova entità clinica emergente in seguito alla diffusione del Sars-CoV2 fenotipicamente simile alla malattia di Kawasaki; può tuttavia discostarsene con casi caratterizzati da prevalente interessamento miocardico o da shock precoce. La sierologia positiva per Sars-CoV2 in presenza di segni suggestivi rende plausibile la diagnosi.

Bibliografia

1. L. A. Henderson et al., "American College of Rheumatology Clinical

Figura 8. Segni della MIS-C (modificato da Z. Belhadjer et al)



Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1," Arthritis Rheumatol., 2020.

2. R. Harwood et al., "A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process," The Lancet Child and Adolescent Health. 2020.

3. World Health Organization, "Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19," May, 15 2020. [Online]. Available: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network., "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." [Online].

Tabella 8. Criteri diagnostici MIS-C

WHO (World Health Organization) [3]	RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health) [2]	CDC (Center for disease and prevention) [4]
<ul style="list-style-type: none"> - Et� 0-19 anni - Febbre ≥ 3 giorni - Due delle seguenti caratteristiche: Rash, congiuntivite non purulenta o infiammazione mucocutanea Ipotensione o shock Disfunzione miocardica, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (incluse alterazioni ecografiche o elevazione della troponina /NT-proBNP) Coagulopatia (PT, APTT, elevazione del D-dimero) Sintomi gastrointestinali acuti - Elevazione degli indici di infiammazione come la PCR, PCT o la VES - Documentata infezione da SARS-CoV2 (PCR, test antigenico o sierologico) O contatto con paziente con COVID 19 - Esclusione di altre cause microbiologiche di infiammazione inclusa sepsi batterica, sindrome da shock tossico stafilococcica o streptococcica 	<ul style="list-style-type: none"> - Bambini (et� non definita) - Febbre persistente (≥ 38.5°C) - Neutrofilia, elevazione della PCR e linfopenia - Disfunzione d'organo (shock, disturbi cardiaci, renali, gastrointestinali o neurologici) CON caratteristiche aggiuntive: - dolore addominale - confusione - congiuntivite - tosse - diarrea - cefalea - linfadenopatia - alterazione delle mucose - sintomi respiratori - faringite - edema dei piedi e delle mani - sincope - vomito - Esclusione di altre cause microbiologiche inclusa sepsi batterica, sindrome da shock tossico stafilococcica o streptococcica ed altre cause infettive di miocardite. 	<ul style="list-style-type: none"> - Et� < 21 anni - Febbre ≥ 38°C per ≥ 24 ore O febbre soggettiva riferita da ≥ 24 ore - Malattia severa che necessit� ospedalizzazione CON ≥ 2 organi coinvolti (cuore, rene, apparato respiratorio, ematopoietico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico) - ≥1 alterazioni dei seguenti valori di laboratorio: ↑PCR, ↑VES, ↑PCT, ↑fibrinogeno, ↑D-dimero, ↑ferritina, ↑LDH, ↑IL-6; neutrofilia, linfopenia e ipoalbuminemia - Infezione recente o in atto per Sars-Cov 2 (PCR, antigenici o sierologico) O contatto con paziente con COVID 19 nelle 4 settimane precedenti - Non altre diagnosi plausibili

Corrispondenza

dr.branislava.cosic@gmail.com

Kawasaki e Sindrome di DRESS: qualche correlazione?

Sara Tagliani, Cristina Malaventura, Agnese Suppiej

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara, Clinica Pediatrica, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Caso clinico

Paziente di 8 anni in terapia con acido acetilsalicilico da 14 giorni per malattia di Kawasaki classica non COVID correlata trattata con immunoglobuline. Si presenta con esantema eritemato-maculo-papulare pruriginoso localizzato a volto, tronco, radice degli arti, superfici palmari e inguine (Figura 9). Rilevati anche linfadenopatia laterocervicale, febbricola, iperemia congiuntivale. Agli esami riscontro di eosinofilia (GB 10.240/mmc E: 2.100/mmc 20%), ipertransaminasemia (ALT 194 U/l), piastrine nella norma (PLT: 367.000/mmc). Indici di flogosi negativi, sierologie non contributive. In base ai dati clinico-laboratoristici si pone diagnosi di Sindrome di DRESS indotta dall'aspirina (Tabella 9): si sospende il farmaco, proseguendo con Clopidogrel e iniziando terapia con antistaminici e steroide endovena (dose piena per 10 giorni poi lento decalage). Si osservano lenta risoluzione dell'esantema con desquamazione, rapida scomparsa di febbricola, (Tabella 10) eosinofilia e ipertransaminasemia. Dall'inizio dello steroide si riscontra leucocitosi neutrofila (GB max 41.000/mmc, N 73%) da verosimile reclutamento e piastrinosi (PLT max 1.120.000/mmc), compatibile con fase subacuta di malattia di Kawasaki, in assenza di blasti allo striscio periferico. Al follow-up mensile progressiva riduzione di leucocitosi e piastrinosi. Il decalage dello steroide è stato proseguito per 3 mesi.

Discussione

La sindrome di DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) è una reazione di ipersensibilità ritardata (2-6 settimane) a farmaci come antiepilettici, allopurinolo, anti-

Figura 9. Esantema all'arrivo in PS pediatrico

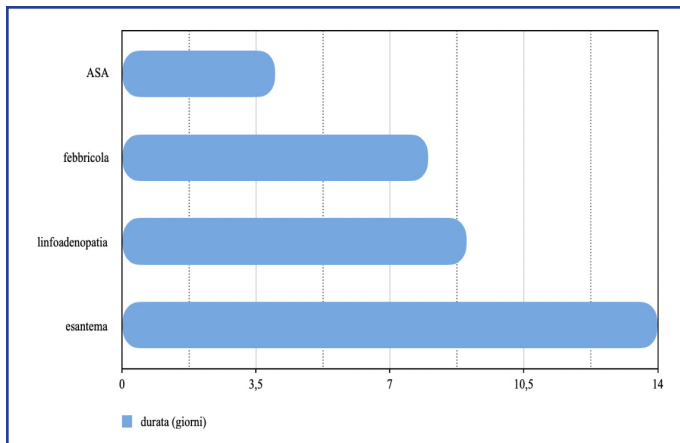


biotici e antivirali, descritta anche per aspirina [1]. La letteratura riporta solo un altro caso dopo Kawasaki [2]. È legata a una predisposizione individuale che in risposta al farmaco provoca una tempesta citochinica diffusa T-cell mediata; talvolta la risposta immunologica determina riattivazione virale (HHV6). I sintomi di più frequente riscontro all'esordio sono esantema cutaneo, febbre o febbricola, linfadenopatia. L'esantema dapprima eritematoso quindi maculo-papulare, inizia dal volto e può progredire fino a eritrodermia. Sono frequenti il coinvolgimento delle mucose, eosinofilia e trombocitopenia all'esordio. La diagnosi è clinica [3] (Tabella 9). L'esantema può persistere per mesi dopo la necessaria sospensione del farmaco sospetto. Le forme senza coinvolgimento d'organo rispondono al trattamento con steroidi topici e antistaminici. Forme più gravi, con coinvolgimento d'organo (fegato, rene, polmone, apparato gastrointestinale i più colpiti) richiedono steroide per via parenterale con lento decalage (3-6 mesi) per evitare riacutizzazioni. Nelle forme refrattarie è possibile trattamento con boli di metilprednisolone, immunoglobuline endovena, anti IL-5 (mepolizumab), anti-IL6R (tocilizumab). Patch test a distanza dall'evento acuto possono confer-

Tabella 9. 3 Criteri diagnostici per sindrome di DRESS [3]

	Bouquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Richiesti per la diagnosi	≥ 3	≥ 3	Tutti i seguenti
Storia		- ospedalizzazione - sospetta relazione con farmaco	- persistenza sintomi almeno 2 settimane dalla sospensione del farmaco
Febbre		≥ 38 °C	≥ 38 °C
Cute	- rash acuto	- rash acuto	- rash maculare a 3 settimane dall' inizio del farmaco
Anomalie ematologiche	Eosinofilia > 1.5 x10 ⁹ /L o linfocitosi atipica	Uno dei seguenti: - eosinofilia - linfocitosi o linfopenia - trombocitopenia	Uno dei seguenti: - leucocitosi - linfociti atipici (>5%) - eosinofilia
Coinvolgimento di altri organi	- linfadenopatia ≥ 2 cm - epatite con transaminasi ≥ 2N - nefrite interstiziale - polmonite interstiziale - cardite	- linfadenopatia ≥ 2 siti - coinvolgimento di almeno 1 organo interno	- linfadenopatia - disfunzione epatica (ALT>100 U/L)
Riattivazione virale			- riattivazione HHV6

Tabella 10. Andamento dei sintomi



mare l'ipersensibilità per il farmaco.

Conclusioni

DRESS aspirina-indotta con screezio epatitico, senza piastrinopenia all'esordio per fase subacuta di Kawasaki.

Bibliografia

1. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan;37(1):124-129. doi: 10.1111/pde.14044. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691347.
2. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jan;60(1):146-9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.044. PMID: 19103366
3. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, Cardinale F, Bernardini R, Crisafulli G, Saretta F, Novembre E. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed.* 2019 Jan 29;90(3-S):66-79. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8167. PMID: 30830064; PMCID: PMC6502175.

Corrispondenza

sara.tagliani@edu.unife.it

Scheletro e intestino: a-MICI di dolore

Elena Giovannelli ^{1,2}, Martina Mainetti ², Lorenzo Mambelli ², Federico Marchetti ²

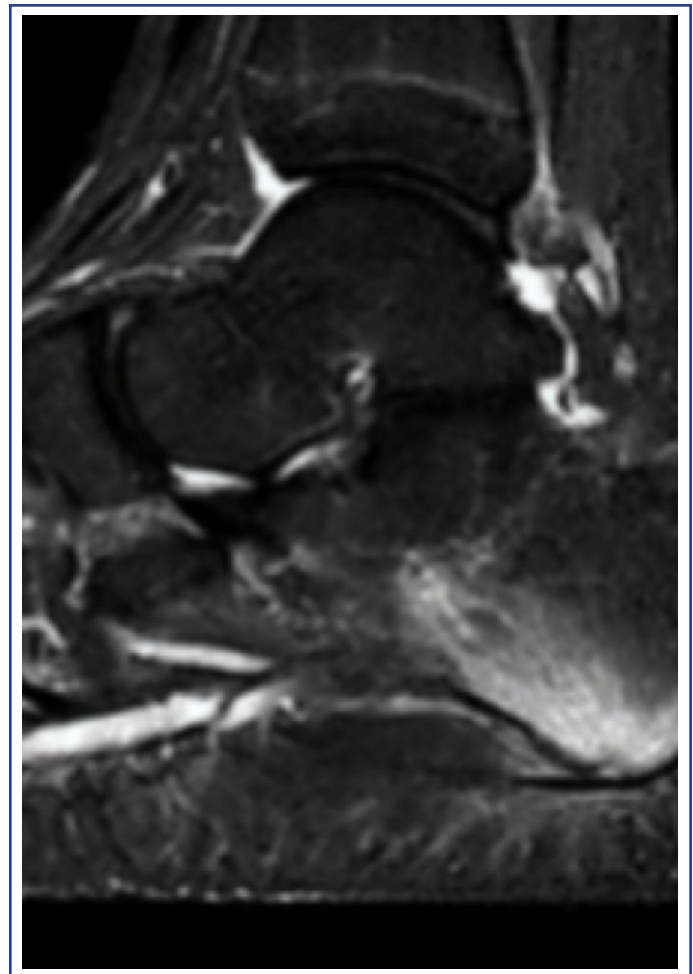
1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

2. Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

Caso clinico

Elena, 10 anni, giunge alla nostra attenzione perchè da oltre 6 mesi lamenta dolori ossei diffusi e difficoltà nella deambulazione. Vista la multifocalità del dolore si esegue una RM total body che effettivamente mostra diverse aree di alterata intensità di segnale, compatibile con edema della spongiosa, per cui viene posta diagnosi di Osteomielite Multifocale Cronica Ricorrente (CRMO). Tra le sedi, una delle più colpite sia dal punto di vista clinico che radiologico, risulta essere il calcagno sinistro (**Figura 10**). Circa un anno dopo Elena torna alla nostra attenzione perché occasio-

Figura 10



nalmente lamenta dolore addominale e presenza di muco nelle feci. Nonostante l'assenza di franca diarrea e di ematochezia, alla luce dell'associazione in letteratura, seppur rara, tra la CRMO e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI, IBD), viene dosata in più occasioni la calprotectina fecale, che tuttavia mostra un'incostante debole positività. Inoltre, vengono effettuate indagini endoscopiche che mostrano l'assenza di lesioni del tratto digestivo superiore a fronte però di un quadro macroscopico di ileocolite aftosa alla colonscopia con ileoscopia retrograda. Nonostante l'aspetto endoscopico facesse propendere per una Malattia di Crohn, dal punto di vista istologico non è stato possibile discriminare tra le forme di MICI, per cui è stata posta diagnosi di Colite non classificata (IBD-U). Visto l'interessamento osseo e addominale, viene intrapresa terapia con salazopirina, inizialmente con beneficio clinico. Dopo 3 anni, rivalutiamo nuovamente la ragazzina a causa di una riesacerbazione della sintomatologia dolorosa ossea, non più controllata dalla salazopirina che Elena comunque confessa di assumere saltuariamente. Vengono eseguiti esami ematici che mostrano un'importante elevazione degli indici di flogosi (PCR 58 mg/l, VES 88 mm, IgG 21 g/l) e dosata la calprotectina fecale che risulta francamente patologica (1.192 mg/g feci). Nonostante tutt'ora la ragazza non lamentasse sintomatologia addominale, nel sospetto di un'attivazione del quadro intestinale, viene ripetuta una colonscopia. Tale indagine mostra multiple erosioni e ulcerazioni di tutto il colon (**Figura 11**) e, all'analisi istologica, emerge un quadro di colite cronica attiva con distorsione dell'architettura delle cripte

ghiandolari e assenza di granulomi. Pertanto si pone diagnosi di Colite Ulcerosa (UC) associata a CRMO e si inizia trattamento con inibitore del TNF- α , con completa negativizzazione degli indici di flogosi dopo solo un mese di terapia. La CRMO è una rara patologia autoinfiammatoria del sistema scheletrico caratterizzata dalla presenza di lesioni ossee asettiche, mono- o multi-focali. Tali lesioni possono associarsi a segni di flogosi locale (tumefazione, dolore, iperemia cutanea, ipertermia) e, talvolta, elevazione dei markers infiammatori. In alcuni casi (10%) il processo infiammatorio interessa anche il tratto gastrointestinale con lo sviluppo di una MICI [1], pertanto l'esecuzione della calprotectina fecale deve essere considerata anche in assenza di sintomatologia gastrointestinale. La terapia della CRMO non è standardizzata e include diverse classi di farmaci: FANS, steroidi, DMARDs, bifosfonati, inibitori del TNF- α [2]. Proprio quest'ultima classe di farmaci può essere considerata la più appropriata quando la CRMO si associa ad una MICI [3].

Bibliografia

1. Hofmann SR, Kapplusch F, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542-554.
2. Zhao Y, Dedeoglu F, Ferguson PJ, et al. Physicians' Perspectives on the Diagnosis and Treatment of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:7694942.
3. Audu GK, Nikaki K, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):586-591

Corrispondenza

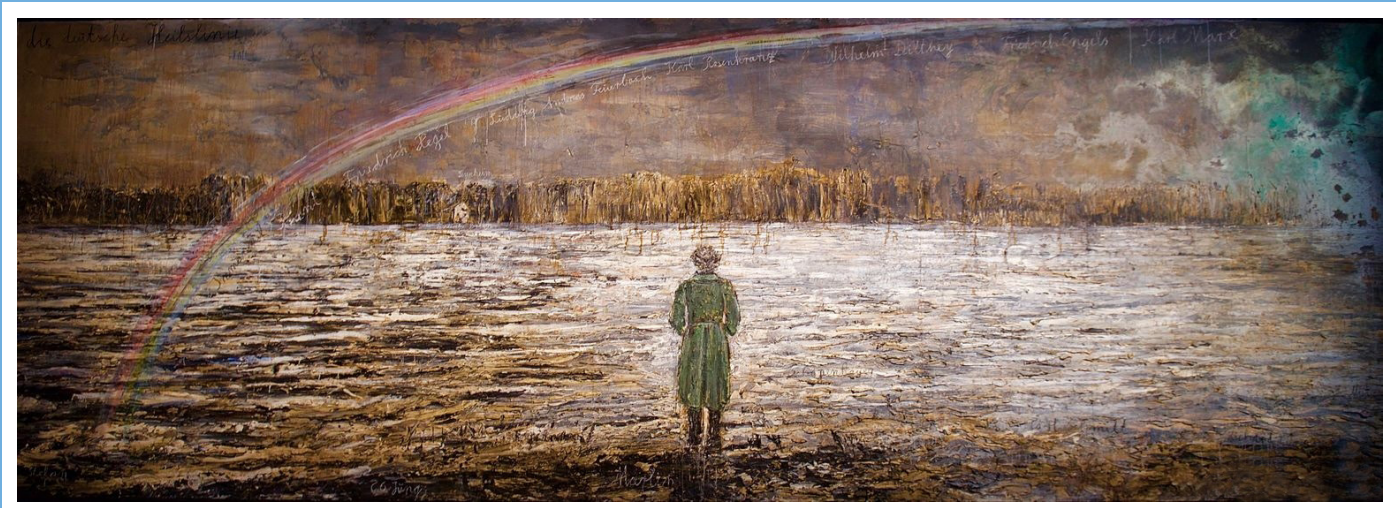
gvnln@unife.it

Figura 11. Colonscopia: multiple erosioni e ulcerazioni di tutto il colon



Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Giacomo Toffol, Maddalena Marchesi



Anselm Kiefer, *Die Deutsche Heilslinie* ("La linea della salvezza tedesca"), 2012-2013, 380 x 1100 cm, olio, emulsione, acrilico, ceralacca e sedimenti di elettrodi su tela, Milano, Hangar Bicocca © Anselm Kiefer; Courtesy Galleria Lia Rumma, Milano/Napoli; Pirelli HangarBicocca, Milano

"Dirò subito che non esiste una definizione di arte, ogni definizione si sgretola non appena viene a contatto con il suo enunciato. L'arte non è mai dove ci aspettiamo, dove speriamo di coglierla. Citando il Vangelo di Giovanni, capitolo 7, aggiungo: là dove si trova non potremo mai raggiungerla" (Anselm Kiefer)

L'artista tedesco Anselm Kiefer (nato a Donaueschingen nel 1945), difficile da classificare o inserire in una specifica tendenza - ha partecipato e partecipa alle più importanti rassegne di arte contemporanea ed è una figura di rilievo nel panorama europeo. Ha intrapreso nel tempo una ricerca varia e complessa che si è espressa in monumentali pitture o installazioni in cui temi antichi, letterari, mitologici, storici, sono interpretati secondo una iconografia decisamente personale. Molta della sua ricerca è indirizzata all'esplorazione della recente storia della Germania che ha interpretato attraverso la sua ideologia e sensibilità. Un'operazione originale e coraggiosa, che vuole riflettere - e far riflettere - sulle responsabilità della sua Nazione e sullo sterminio del popolo ebraico. Un modo molto efficace, mi vien da pensare, di mettere il dito nella piaga. Le suggestioni che nutrono le opere di Kiefer nascono dunque dalla storia e sembrano voler verificare, fino ai limiti estremi, le sorti dell'arte e della cultura in generale. La grande opera illustrata, *Die Deutsche Heilslinie* ("La linea della salvezza tedesca") del 2012-2013, presenta sulla superficie realizzata con una tecnica mista la sagoma di un uomo su un desolato paesaggio di ispirazione romantica. Impossibile non richiamare subito alla mente il *Viandante sul mare di nebbia* (*Der Wanderer über dem Nebelmeer*) di Caspar David Friedrich. Un'unica immagine riconoscibile in uno spazio dove navigano altri segni e forme e dove il loro significato si fa ambiguo e inquietante. Olio, emulsione, acrilico, ceralacca e sedimenti di elettrodi su tela, ricoprono la tela con un impasto a spessore di centimetri costituendo una superficie irregolare con effetti materici. Lungo l'arcobaleno che attraversa l'intera superficie sono trascritti i nomi di alcuni dei più illustri pensatori tedeschi, dall'Illuminismo al XX secolo, da Kant a Marx, protagonisti della

cultura storica del proprio Paese.

L'opera in esame, un'installazione colossale, è stata realizzata da Anselm Kiefer per Pirelli Hangar Bicocca a Milano, originariamente stabilimento Pirelli Ansaldo, oggi riqualificato come spazio polifunzionale di ricerca scientifica, promozione al patrimonio culturale, istruzione universitaria. Un'installazione permanente (*I Sette Palazzi Celesti* 2004-2015), collocata in un container buio e silenzioso di fronte alla quale è difficile rimanere indifferenti. E del resto è lo stesso artista che richiede il coinvolgimento dello spettatore: *"Anche chi non ha la minima idea della filosofia tedesca o della Cabala, può capire il mio lavoro e vederci cose differenti da me. L'artista fa solo metà dell'opera, lo spettatore la completa. L'artista non è solo, il pubblico trasforma le sue opere"* (Anselm Kiefer).

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Come è grande quella città. Sembra vicina, non dista molto, ma sento che non ci riuscirò mai. Non potrò mai oltrepassare questo fiume impetuoso, non raggiungerò mai quel posto così desolato dove forse non sarei nemmeno ben accetto. È così vasta questa distesa d'acqua che sembra continuare a salire, e già mi arriva alle caviglie. E poi piove e tra poco sarà sera... non ce la posso proprio fare. Ho sempre avuto paura dell'acqua del resto, dalla terribile alluvione del '66. Avevo pochi anni ma la ricordo ancora come fosse ieri. Le montagne franavano, i ponti erano crollati, era impossibile uscire di casa, la gente piangeva, e l'acqua e il fango coprivano ogni cosa. Da allora ogni fiume in piena mi paralizza... Sì lo so, basterebbe seguire l'arcobaleno che mi indica la strada, ma siamo seri, come tutti gli arcobaleni anche questo sparirà tra breve, lasciandomi magari a metà del guado. E sicuramente nessuno verrà ad aiutarmi. Ho deciso, non ci proverò nemmeno. Aspetterò che scompaia l'arcobaleno e tra poco, senza nemmeno togliere le mani dalle tasche, mi girerò e tornerò indietro, uscirò dall'acqua e mi metterò al sicuro. In città ci andrà qualcun altro, io resto qui.

Giacomo Toffol

Pediatra, Pederobba (TV)

molteplici svolgimenti e altrettanti sconosciuti finali e che per questo a tratti mi inquieta e mi rassicura. Mi fa stare allerta e riposare lo sguardo a seconda di cosa su cui decido di posarlo: se la distesa di neve, l'orizzonte informe e le nuvole grigie oppure il cappotto verde, la casa, l'arcobaleno, il celeste del cielo. Forse al di là dell'arcobaleno c'è un bambino, una bambina che chiama alla responsabilità della speranza, per loro il protagonista indossa con dignità il cappotto verde e sta in piedi e fissa lo sguardo sull'azzurro dietro le nuvole.

Maddalena Marchesi

Pediatra, Parma

Una mattina d'inverno in un cielo plumbeo un orizzonte vasto. Sento la misura della sproporzione tra l'uomo che osserva e il mondo che ha di fronte. L'orizzonte è nebuloso ma, alla mia vista, in un unico punto più definito: la casa riparata sotto l'arco colorato. Mi scaldo nel cappotto verde di quest'uomo che osserva questa vastità e le sue sfide e seppur sente freddo continua a stare in piedi di fronte a questa vastità. La abbraccia con il pensiero e con lo sguardo, non si arrende, non piega le spalle. Mi scaldo seguendo con gli occhi i colori debolmente brillanti dell'arcobaleno. All'al di là dell'arco cosa ci sarà? Chi ci sarà? Mi piace immaginare che ci sia un altro uomo o una donna, che in maniera speculare al protagonista in verde qui raffigurato, osserva la stessa scena. La vasta distanza che li separa è unita da questo ponte colorato, dal desiderio di essere insieme di fronte alle sfide della vita. Così, soli davanti alla vastità del mondo, desideriamo ponti di luce colorati che accorcino le distanze, che ci conducano a qualcuno o qualcuna, un amico, un compagno, un altro da noi a cui stare di fronte, con il quale affrontare la vita. Gestì di gentilezza brillano come i colori dell'arcobaleno e delicatamente producono un timido squarcio celeste che buca il grigio di questo cielo invernale. Le nuvole passano, l'azzurro rimane. Tornerà la primavera che scioglie la neve? Il verde del cappotto al centro del quadro sembra un presagio propizio. È questa la speranza che fa resistere il solitario protagonista del quadro? Da dove arriva questa speranza? Viene dalla casa che ha abitato un tempo, dove ha ricevuto i primi gesti di cura e in cui ha sperimentato la bellezza, la fatica, il piacere di essere insieme agli altri? Riuscirà a superare la solitudine che lo circonda? Diventerà più nitido l'orizzonte che osserva? Prenderà forma ciò che lo circonda? Riuscirà un passo dopo l'altro a tracciare una strada che lo porti al di là dell'arco? Riuscirà nuovamente o finalmente, per la prima volta, a 'sentirsi a casa'? Sono tante le domande che mi suscita l'immergermi in questo quadro. Domande aperte che aprono a