

In questo numero:

Marzo - Aprile 2022 / Vol. 29 n.2

Newsletter pediatrica pag. n. 2

L'uso precoce dei broncodilatatori nella bronchiolite non ne modifica gli esiti

Documenti pag. d.1

Lesioni cutanee, mucose e degli annessi cutanei da maltrattamento /abuso su persone di minore età Quaderno della regione Emilia-Romagna

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Ambiente e Salute *News* (n. 13, 2022)

L'articolo del mese pag. am.1

Vecchie e nuove miocarditi

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (1° parte) - "Parmapediatria2022", 18-19 febbraio 2022



Concorso fotografico "Noi siamo la natura", (particolare)

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Uno score per identificare il lattante febbrile di età ≤90 giorni con stick urinario anomalo a basso rischio di infezione batterica invasiva (IBI)
- n.2 L'uso precoce dei broncodilatatori nella bronchiolite non ne modifica gli esiti
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (gennaio-febbraio 2022)

## Documenti

- d.1 Lesioni cutanee, mucose e degli annessi cutanei da maltrattamento /abuso su persone di minore età  
Commento a cura di Luciana Nicoli
- d.2 Il libro azzurro per la riforma delle cure primarie in Italia  
Commento a cura di Giorgio Tamburlini
- d.3 Vaccinazione anti-Covid-19 per i bambini di 5/11 anni: riflessioni bioetiche  
Commento a cura di Rosario Cavallo

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 13, 2022)

## L'Articolo del Mese

- am.1 Vecchie e nuove miocarditi  
Commento a cura di Enrico Valletta

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (1° parte)  
"Parmapediatría2022", 18-19 febbraio 2022

**Direttore**  
*Michele Gangemi*

**Coordinatore**  
*Giacomo Toffol*

**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**  
*Stefania Manetti*

**Progetto grafico ed editing**  
**Programmazione web**  
*Gianni Piras*

**Internet**  
La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo:  
[www.acp.it/pagine-elettroniche](http://www.acp.it/pagine-elettroniche)

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

---

## Electronic pages Quaderni ACP index (number 2, 2022)

### ACP Paediatric Newsletter

- n.1 A score to identify the febrile infant aged ≤90 days with abnormal urine stick at low risk of invasive bacterial infection (IBI)
- n.2 Early use of bronchodilators in Bronchiolitis doesn't change outcomes
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions January February 2022

### Documents

- d.1 Skin, mucous membrane and skin adnexa lesions from maltreatment / abuse of minors. Quaderno della Regione Emilia-Romagna  
Comment by Luciana Nicoli
- d.2 The "Blue book" for the reform of primary care in Italy  
Comment by Giorgio Tamburlini
- d.3 Anti-Covid-19 vaccination for children aged 5/11: bioethical reflections  
Comment by Rosario Cavallo

### Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

### Article of the month

- am.1 Old and new myocarditis  
Comment by Enrico Valletta

# Uno score per identificare il lattante febbrile di età $\leq 90$ giorni con stick urinario anomalo a basso rischio di infezione batterica invasiva (IBI)

Velasco R, Lejarzegi A, Gomez B, et al.

**Febrile young infants with abnormal urine dipstick at low risk of invasive bacterial infection**

Arch Dis Child 2021;106:758-63

*Analizzando i dati registrati dal PS di un singolo centro spagnolo di III livello relativi a 662 lattanti in buone condizioni generali, di età  $\leq 90$  giorni con febbre senza segni di localizzazione e stick urine alterato, gli autori hanno calcolato uno score per identificare i lattanti a basso rischio di infezioni batteriche invasive (IBI). L'età ( $\leq 15$  giorni di vita), e i valori ematici di procalcitonina ( $PCT \geq 0,6$  ng/ml) e proteina C reattiva ( $PCR \geq 20$  mg/L) sono risultati fattori indipendenti di rischio di infezione batterica invasiva (RISeuP score). Questo punteggio è stato applicato in modo prospettico a una serie di 449 lattanti arruolati in altri 21 PS e gestiti secondo i protocolli dei singoli centri, per la validazione. I risultati sono sovrapponibili, tuttavia, in assenza di dati relativi al trattamento ricevuto, le conclusioni degli autori in merito alla possibile gestione domiciliare dei lattanti risultati a basso rischio di IBI, necessitano di attenta verifica.*

## **A score to identify the febrile infant aged $\leq 90$ days with abnormal urine stick at low risk of invasive bacterial infection (IBI)**

*Analyzing the data recorded in the emergency room (ER) of one 3<sup>o</sup> level of care Spanish center relating to 662 infants in good general condition, aged  $\leq 90$  days with fever without localization signs and altered urine stick, the authors calculated a score to identify the infants at low risk of invasive bacterial infections (IBI). Age ( $\leq 15$  days of life), and blood values of procalcitonin ( $PCT \geq 0.6$  ng / mL) and C reactive protein ( $CRP \geq 20$  mg / L) were independent risk factors for invasive bacterial infection (RISeuP score). This score was then applied prospectively to 449 infants enrolled in 21 ERs and managed according to the individual centers' protocols, for validation. The results were comparable, however, in the absence of data relating to the treatment received, the authors' conclusions regarding the possible home management of infants at low risk of IBI require careful verification.*

## **Metodo**

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

Sviluppare e validare tramite uno studio osservazionale ambispettivo multicentrico uno score predittivo per identificare con sicurezza quali lattanti febbrili di età  $\leq 90$  giorni in buone condizioni generali, ma con stick urinario patologico, siano a basso rischio di infezioni batteriche invasive (IBI, batteriemia o meningite batterica).

### **Popolazione**

Due gruppi di lattanti febbrili in buone condizioni generali di età  $\leq 90$  giorni, con febbre ( $\geq 38^\circ$  C) senza causa evidente misurata a domicilio e in Pronto Soccorso e con uno stick urinario patologico (esterasi leucocitaria e/o nitriti positivi).

Il "gruppo 1" è stato studiato per la messa a punto dello score e consisteva di 662 lattanti, tratti dal registro dei lattanti febbrili senza segni di localizzazione del PS di un singolo centro spagnolo di III livello; il "gruppo 2" è stato studiato per la validazione dello score ed era costituito da 449 lattanti arruolati in 21 PS (19 spagnoli, 1 svizzero, 1 francese).

*Criteri di esclusione:* trattamento con antibiotico nelle precedenti 72 ore; campione di urine raccolto con sacchetto (ammessa solo la puntura sovrapubica, la cateterizzazione o il mitto intermedio); mancata firma del consenso informato da parte del genitore/tutore; assenza dei valori relativi ai biomarker inclusi nello score (emocromo, procalcitonina, PCR); scadenti condizioni generali rilevate da un medico entro un'ora dall'arrivo in PS; accesso in PS successivo al primo durante lo stesso episodio infettivo; nati pretermine, trattati per iperbilirubinemia di origine non chiara, precedenti ospedalizzazioni, malattie croniche sottostanti

### **Esposizione**

Stick urinario positivo.

### **Outcome/Esiti**

La prevalenza di IBI in lattanti a basso rischio in accordo con lo score RISeuP.

### **Tempo**

Il gruppo di bambini per la messa a punto dello score è stato studiato da settembre 2003 ad agosto 2017. Quello per la validazione da dicembre 2017 a novembre 2019. I pazienti del "gruppo 2" sono stati monitorati con interviste telefoniche per un mese dopo la dimissione.

### **Risultati principali**

Tra i 662 lattanti del "gruppo 1" la percentuale di IBI è stata del 5.2%. Dopo regressione logistica gli autori hanno sviluppato uno score che includeva l'età ( $\leq 15$  giorni di vita), la procalcitonina sierica ( $\geq 0.6$  ng/ml) e la PCR ( $\geq 20$  mg/L) quali fattori rischio. L'assenza di questi tre fattori aveva una sensibilità del 96% (IC

95% 80.5%, 99.3%), un valore predittivo negativo del 99.4% (IC 95% 96.4%, 99.9%) e una specificità del 32.9% (IC 95% 28.8%, 37.3%) per escludere una IBI. Nei 449 lattanti del “gruppo 2”, la percentuale di IBI è stata del 4.9%; la sensibilità, il valore predittivo negativo e la specificità dello score sono stati rispettivamente 100% (IC 95% 87.1%, 100%), 100% (IC 95% 97.3%, 100%) e 29.7% (IC 95% 25.8%, 33.8%).

## Conclusioni

Lo score RISEuP identifica accuratamente i lattanti febbrili in buone condizioni, di età  $\leq 90$  giorni con uno stick urinario anomalo a basso rischio di IBI. Questo score può essere utilizzato quale strumento per selezionare i bambini gestibili a domicilio.

## Altri studi sull'argomento

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2014 [1] e condotto in Spagna su 350 lattanti di età compresa tra 29 e 90 giorni con infezione delle vie urinarie (IVU) confermata indicava a basso rischio di batteriemia quelli che in PS apparivano in buone condizioni cliniche generali e con procalcitonina  $< 0.7$  ng/ml. In presenza di tali criteri, sulla base dei dati emersi, veniva proposta la gestione extraospedaliera dell'IVU. Lo stesso gruppo di ricerca ha pubblicato recentemente on line un ulteriore studio osservazionale retrospettivo [2] per validare i criteri “low-risk” identificati in precedenza. Sono stati inclusi 201 bambini di età compresa tra 29 giorni e 90 giorni con IVU negli anni 2014-2019: 105 (52%) erano di età compresa tra 60 e 90 giorni; 12 hanno sviluppato batteriemia (6%, IC 95% 3.4, 10.1%); 136 (67.7%) rispondevano ai criteri “low risk” e non hanno mai avuto emocoltura positiva. Dei 57 bambini arrivati PS e rinviati a domicilio, 4 (7%) sono stati ospedalizzati in un momento successivo. Pur con i limiti dello studio (condotto in un unico centro, con campione numericamente inferiore allo studio precedente e presenza di bias da selezione), gli autori concludono che le condizioni cliniche generali e il valore di procalcitonina sono da considerare uno score accurato per individuare i bambini con IVU di età  $< 90$  giorni che possono non essere ospedalizzati, purché si garantisca un appropriato e stretto follow-up.

## Che cosa aggiunge questo studio

Si evidenzia la possibilità di utilizzo dello score RISEuP come predittivo di basso rischio di infezione batterica invasiva nei lattanti febbrili, in buone condizioni generali, con stick urinario anomalo. La rilevanza clinica riguarda però una piccola percentuale di bambini che accedono al PS. È necessaria inoltre una ulteriore validazione dello score.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** gli autori definiscono lo studio ambidirezionale; infatti la raccolta dati della coorte di derivazione (gruppo 1) è retrospettiva, con i limiti legati all'accuratezza dei dati raccolti e alla selezione del campione, mentre i bambini della co-

orte di validazione (gruppo 2) sono stati reclutati in modo prospettico da 21 PS e gestiti secondo i protocolli dei singoli centri (non descritti). I dati di follow-up non sono descritti. Tra i punti di forza dello studio ci sono sicuramente la breve durata della febbre prima dell'accesso in PS (5-6 ore in media nei due gruppi, max 14-15 ore) e la buona rappresentazione di bambini in epoca neonatale (20-22%). Infine è importante che la percentuale di bambini inclusi nello studio con la presenza di soli nitriti nelle urine sia estremamente bassa (1.4-2%): le più recenti linee guida sulla diagnosi e il trattamento delle vie urinarie consigliano infatti di valutare con cautela la positività dei soli nitriti (senza leucocituria), in quanto potrebbe essere indicativa di batteriuria e non di IVU [3].

**Esiti:** rilevanti; da sottolineare che gli autori hanno scelto come esito l'infezione batterica invasiva in un lattante febbrile apparentemente senza particolare sintomatologia.

**Conflitto di interesse:** nessuno.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** popolazione studiata e tipo di intervento sono applicabili al nostro contesto. Gli indici infettivi proposti e lo stick urinario sono eseguibili in urgenza nei nostri PS e tale score potrebbe aiutare nell'identificare quei lattanti a basso rischio di infezione batterica grave e inviabili a domicilio. Resta da garantire un adeguato follow-up sul territorio e la comunicazione tra ospedale e territorio dell'esito dell'urinocoltura per confermare la scelta dell'antibioticoterapia.

1. Hernández-Bou S, Trenchs V, Alarcón M, et al. Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):244-7.
2. Hernández-Bou S, Trenchs V, Soler-Garcia A, Caballero M, Ciudad M, Luaces C. Outpatient and oral management is suitable for infants 60-90 days old with urinary tract infections at low risk of bacteremia. *Eur J Pediatr.* 2021 *Eur J Pediatr.* 2022;181(2):671-677.
3. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr* 2020;109:236-247.

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

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Alessandra Sala, Federica Zanetto



# L'uso precoce dei broncodilatatori nella bronchiolite non ne modifica gli esiti

Shanahan K H, Monuteaux M C, Nagler J, et al.

**Early Use of Bronchodilators and Outcomes in Bronchiolitis**

Pediatrics. 2021;148(2):e2020040394

*Un ampio studio multicentrico retrospettivo (446.696 visite in pronto soccorso di bambini con bronchiolite) condotto in ospedali di 3° livello negli Stati Uniti di America ci conferma che l'utilizzo precoce dei broncodilatatori non modifica gli esiti, in particolare non modifica il tasso di ricovero e di ritorno in pronto soccorso, la percentuale di bambini con necessità di ventilazione invasiva e non invasiva e la necessità di ricovero in ambiente intensivo. L'indicazione a non usare questa terapia, suggerita dalle linee guida dell'AAP e parzialmente da una consensus italiana, non sembra ancora entrata nelle abitudini terapeutiche di tutta la pediatria italiana.*

## **Early use of bronchodilators in Bronchiolitis doesn't change outcomes**

*A large retrospective multicenter study (446,696 emergency room visits of children with bronchiolitis) conducted in 3rd-level hospitals in the USA confirms that early use of bronchodilators doesn't change outcomes, it doesn't change the rate of hospitalization and return to the Emergency Department, it doesn't reduce the percentage of invasive and non-invasive ventilation or hospitalization in Intensive Care Unit. The indication not to use this therapy, suggested by the AAP Guidelines and partially by an Italian consensus, does not yet seem part of the therapeutic habits of all Italian pediatricians.*

## **Metodo**

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

Descrivere la tendenza dell'utilizzo dei broncodilatatori nella terapia della bronchiolite nei pronto soccorso e l'associazione con gli esiti, mediante uno studio multicentrico retrospettivo.

### **Popolazione**

Bambini di età inferiore all'anno visitati in pronto soccorso negli USA con diagnosi di bronchiolite secondo i criteri della classificazione internazionale delle malattie (ICD), nona o decima revisione. Sono stati esclusi i bambini con condizioni croniche complesse. I dati dello studio sono stati ottenuti da un database amministrativo (PHIS) che li raccoglieva da 49 ospedali pediatrici di terzo livello degli Stati Uniti. L'età media era di 5 mesi, i maschi erano il 59.9%, i bianchi il 49.9%, i non ispanici il 65.3% e il 71.5% aveva una assicurazione pubblica.

### **Esposizione**

Utilizzo precoce di broncodilatatore somministrato mediante un

nebulizzatore il primo giorno di presentazione in pronto soccorso.

### **Outcome/Esiti**

*Esiti primari:* utilizzo precoce dei broncodilatatori, ricovero, ricovero in terapia intensiva, ritorno in pronto soccorso entro 3 giorni dalla prima visita, utilizzo di ventilazione non invasiva e invasiva.

Gli esiti sono stati confrontati tra gli ospedali definiti ad alto tasso di utilizzo di broncodilatatori e quelli definiti con basso tasso di utilizzo.

### **Tempo**

Dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2018. Il confronto degli esiti tra ospedali ad alto e basso utilizzo dei broncodilatatori è stato calcolato sui bambini visitati tra il 1 gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018.

### **Risultati principali**

Sono state incluse un totale di 446.696 visite in pronto soccorso di bambini con bronchiolite. L'uso dei broncodilatatori è diminuito dal 55.5% al 22.8% tra il 2010 e il 2018, nello stesso periodo di tempo sono diminuiti sia ricoveri ospedalieri dal 34.4% al 33.1% che i ritorni in pronto soccorso entro i 3 giorni dal 5.9 al 5.2, mentre sono aumentati i ricoveri in terapia intensiva dal 2.4% al 4.3%, l'utilizzo della ventilazione non invasiva dall'1.0% al 2.9% e l'utilizzo della ventilazione invasiva dallo 0.7% al 1.5%. L'utilizzo precoce dei broncodilatatori a livello ospedaliero (confronto tra ospedali con uso elevato rispetto a quelli con utilizzo basso) non è stato associato a differenze significative nei ricoveri ospedalieri, ricoveri in terapia intensiva, visite di ritorno in pronto soccorso, utilizzo di ventilazione non invasiva o ventilazione invasiva.

### **Conclusioni**

In questo ampio studio sui bambini di età inferiore all'anno con bronchiolite l'utilizzo della terapia con broncodilatatori è diminuito significativamente dal 2010 al 2018. L'uso precoce dei broncodilatatori a livello ospedaliero non è stato associato ad una riduzione degli esiti, supportando le attuali raccomandazioni dell'AAP di limitare l'uso di routine dei broncodilatatori nella bronchiolite.

## Altri studi sull'argomento

Le linee guida dell'AAP sulla bronchiolite pubblicate nel 2014 raccomandavano di non utilizzare i broncodilatatori nella terapia della bronchiolite (Grado B raccomandazione forte), in quanto nessuno studio clinico ne aveva provato l'efficacia in questa malattia [1]. Sempre nello stesso anno una revisione sistematica Cochrane sullo stesso argomento giungeva alle medesime conclusioni [2]. Anche le linee guida NICE e quella australiana PREDICT del 2019 non raccomandano questa terapia [3,4]. È possibile leggere uno speciale della News Letter su queste tre LG. Dunn e colleghi hanno organizzato uno studio prospettico in un ospedale pediatrico di terzo livello degli Stati Uniti per verificare l'applicazione delle nuove indicazioni sull'uso dei broncodilatatori. Hanno confrontato la proporzione di bambini al di sotto dell'anno con diagnosi di bronchiolite che avevano ricevuto una terapia con broncodilatatori nelle stagioni invernali del 2014 e del 2016, prima e dopo la pubblicazione delle linee guida. Nell'inverno 2015 medici, infermieri e terapisti della respirazione sono stati coinvolti attivamente in un piano d'intervento per migliorare l'appropriatezza delle cure della bronchiolite. Lo studio ha incluso 3834 visite in pronto soccorso e 1.119 bambini ricoverati. Nel pronto soccorso l'uso dei broncodilatatori è diminuito dal 43% al 20%, mentre tra i pazienti ricoverati è sceso dal 18% all'11%. La netta riduzione dell'utilizzo dei broncodilatatori non ha modificato il tasso di ricovero, la durata del ricovero e il ritorno in pronto soccorso dei bambini affetti da bronchiolite [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo ampio studio nazionale conferma che la significativa riduzione dell'uso dei broncodilatatori nella cura della bronchiolite verificatasi dopo la pubblicazione delle linee guida dell'AAP non va ad incidere su esiti quali ricoveri ospedalieri e visite di ritorno in pronto soccorso.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** il punto di forza di questo studio retrospettivo è rappresentato dall'alto numero di visite che vengono prese in considerazione. Questo permette di ottenere risultati significativi anche su piccole variazioni degli esiti. L'attiva collaborazione tra gli ospedali e la Children Hospital Association (CHA) ha permesso di raccogliere in un database amministrativo (PHIS) dati affidabili e di qualità. I limiti principali dello studio sono l'insufficienza di dati per poter quantificare la gravità della malattia e l'inclusione nello studio solo di ospedali di terzo livello, il che limita la possibilità di generalizzare i dati raccolti.

**Esiti:** gli esiti sono rilevanti rispetto all'obiettivo dello studio. L'aumento di ricoveri in terapia intensiva e dell'utilizzo della ventilazione non sono da mettere in correlazione con il ridotto utilizzo dei broncodilatatori bensì con nuove modalità di cura e di valutazione della gravità della malattia che rendono più facile il ricovero in terapia intensiva e l'utilizzo della ventilazione.

**Conflitto di interesse:** gli autori affermano di non avere conflitti d'interesse rilevanti

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** probabilmente la popolazione è sovrapponibile a quella italiana.

**Tipo di intervento:** le linee guida italiane realizzate nel 2015 seppure siano concordi sul fatto che non esistono evidenze sulla efficacia dei broncodilatatori nel trattamento della bronchiolite, lasciano la possibilità al medico di effettuare un tentativo terapeutico con salbutamolo per aerosol soprattutto per i bambini con familiarità per atopia e asma. Tentativo che va sospeso in caso di mancata riduzione della frequenza respiratoria e del distress respiratorio [6]. Uno studio della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha indagato con un questionario rivolto a un campione di pediatri le attitudini diagnostiche – terapeutiche rispetto alla bronchiolite e la concordanza con le linee-guida nazionali. Hanno partecipato 234 pediatri. Le risposte registrate hanno evidenziato, sia in ambito diagnostico che terapeutico, marcate discrepanze con le indicazioni delle linee-guida nazionali, e la necessità di interventi per standardizzare le cure e migliorare la qualità [7]. Non abbiamo trovato altri dati italiani pubblicati sul reale utilizzo dei broncodilatatori e sul miglioramento dell'appropriatezza nel tempo.

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474-502. doi: 10.1542/peds.2014-2742. Erratum in: *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):782. PMID: 25349312.
2. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 17;2014(6):CD001266. doi: 10.1002/14651858.CD001266.pub4. PMID: 24937099; PMCID: PMC7055016.
3. 2019 surveillance of bronchiolitis in children: diagnosis and management (NICE guideline NG9). National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Aug 27.
4. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):42-53. doi: 10.1111/jpc.14104. Epub 2018 Jul 15. PMID: 3000945
5. Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20190306
6. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in new-borns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
7. Manti S, Licari A, Brambilla I, et al. Agreements and controversies of national guidelines for bronchiolitis: results from an Italian survey. *Immun Inflamm Dis*. 2021;1-8. <https://doi.org/10.1002/iid3.451>

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

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Alessandra Sala, Federica Zanetto

# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (gennaio-febbraio 2022)

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 gennaio-febbraio 2022. 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 gennaio-febbraio 2022 (Issue 1-2, 2022)

1. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults
2. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews
3. Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy
4. Sealants for preventing dental caries in primary teeth
5. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke
6. Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years
7. Foot orthoses for treating paediatric flat feet
8. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold
9. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants
10. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets
11. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs
12. Intermittent prophylactic antibiotics for bronchiectasis

## Metilfenidato a rilascio prolungato per il deficit di attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti

Boesen K, et al.

### Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono stati ricercati gli studi che hanno confrontato le formulazioni di metilfenidato a rilascio prolungato a qualsiasi dosaggio versus placebo e altri farmaci per ADHD in adulti con diagnosi di ADHD. Sono stati inclusi 24 studi (5.066 partecipanti, età media 36 anni), di cui 21 valutati per l'outcome della revisione. Gli studi, con una durata media di 8 settimane, sono stati condotti prevalentemente in Nord America ed Europa; 12 studi (76% dei partecipanti) sono stati finanziati dall'industria, e 20 sono stati

classificati ad elevato rischio di bias. Relativamente agli esiti il metilfenidato non ha avuto effetto sulle giornate lavorative perse al follow-up di 13 settimane, mentre ha migliorato i sintomi ADHD auto-risportati. Tra gli esiti secondari il metilfenidato ha avuto un piccolo effetto sul miglioramento della qualità di vita auto-risportata, sui sintomi ADHD rilevati dagli esaminatori, sui sintomi ADHD valutati dai familiari, e un rischio aumentato di qualsiasi effetto avverso. La certezza delle evidenze è stata giudicata molto bassa per tutti gli esiti, principalmente per l'elevato rischio di bias, il breve follow-up e la scarsità di dati comparativi. Tutti gli studi presentavano nel disegno almeno un limite alla trasferibilità dei risultati, per esempio esclusione di partecipanti con comorbidità psichiatriche come depressione o ansia, inclusione solo di partecipanti con una precedente risposta positiva a metilfenidato o a farmaci simili.

## Interventi per il trattamento della tachipnea transitoria del neonato – una panoramica di revisioni sistematiche

Bruschettini M, et al

### Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono state ricercate le revisioni Cochrane sul trattamento della tachipnea transitoria del neonato (TTN) in neonati a termine (> 37 settimane di gestazione) o late preterm (34 - 36 settimane di gestazione) in riferimento agli interventi somministrati entro le prime 48 ore di vita; gli esiti primari erano la durata della tachipnea e la necessità di ventilazione meccanica. Sono state incluse 6 revisioni Cochrane (1.134 neonati arruolati in 18 studi), sul trattamento della TTN in neonati a termine e late preterm, che hanno valutato salbutamolo (7 trials), adrenalina (1 trial), budesonide (1 trial), diuretici (2 trials), restrizione di liquidi (4 trials), e supporto respiratorio non-invasivo (3 trials). La qualità delle revisioni era elevata; la certezza delle evidenze era molto bassa per gli esiti primari, a causa dell'imprecisione delle stime (studi piccoli) e rischio di bias. Per quanto riguarda la durata della tachipnea, salbutamolo può ridurre la durata rispetto a placebo (differenza media (MD) -16.83 ore, 95% intervallo di confidenza (CI) da -22.42 a -11.23, 2 studi, 120 neonati, evidenza di certezza bassa). Nessuna revisione ha confrontato adrenalina o corticosteroidi con placebo rispetto alla durata della tachipnea; una revisione che ha valutato la "tendenza a normalizzazione della frequenza respiratoria" non ha rilevato differenze tra adrenalina e placebo. Di evidenza molto incerta sono risultati: l'effetto dei diuretici rispetto a placebo (MD -1.28 ore, 95% CI da -13.0 a 10.45, 2 studi, 100 neonati), l'effetto della pressione positiva continua (CPAP) in confronto a ossigeno-terapia a flusso libero (MD -21.1 ore, 95% CI da -22.9 a -19.3, 1 studio, 64 neonati); l'effetto della ventilazione nasale ad alta frequenza (NHFV) in confronto a CPAP (MD -4.53 ore, 95% CI da -5.64 a -3.42, 1 studio, 40 neonati); l'effetto della ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) in confronto a CPAP (MD 4.30 ore, 95%

CI da -19.14 a 27.74, 1 studio, 40 neonati). Nessuna revisione ha confrontato la restrizione di liquidi con l'idratazione standard, rispetto alla durata della tachipnea. Per quanto riguarda la necessità di ventilazione meccanica, l'evidenza è molto incerta per l'effetto di salbutamolo rispetto a placebo (rapporto di rischio (RR) 0.60, 95% CI 0.13 - 2.86, differenza di rischio (RD) meno 10, 95% CI da meno 50 a più 30 per 1.000, 3 studi, 254 neonati). È stata trovata un'evidenza di certezza molto bassa anche per l'effetto di adrenalina rispetto a placebo (RR 0.67, 95% CI 0.08 - 5.88, RD meno 70, 95% CI da meno 460 a più 320 per 1.000, 1 studio, 20 neonati); l'effetto dei corticosteroidi rispetto a placebo (RR 0.52, 95% CI 0.05 - 5.38, RD meno 40, 95% CI da meno 170 a più di 90 per 1.000, 1 studio, 49 neonati); l'effetto di restrizione di liquidi rispetto a idratazione standard (RR 0.73, 95% CI 0.24 - 2.23, RD meno 20, 95% CI da meno 70 a più 40 per 1.000, 3 studi, 242 neonati); l'effetto di CPAP rispetto a ossigeno a flusso libero (RR 0.30, 95% CI 0.01 - 6.99, RD meno 30, 95% CI da meno 120 a più 50 per 1000, 1 studio, 64 neonati); l'effetto di NIPPV rispetto a CPAP (RR 4.00, 95% CI 0.49 - 32.72, RD più 150, 95% CI da meno 50 a più 350 per 1.000, 1 studio, 40 neonati); e per l'effetto di NHFV versus CPAP (effetto non stimabile 1 studio, 40 neonati). Sono risultati carenti i dati sui rischi.

### Sigillanti per la prevenzione di carie dentale nei denti primari

Ramamurthy P, et al

#### Sealants for preventing dental caries in primary teeth

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Obiettivo della revisione era valutare gli effetti dei sigillanti rispetto a nessuna o differente sigillatura nella prevenzione delle carie di cavità e fessure sulle superfici occlusali dei molari primari nei bambini e riportare gli effetti avversi e la conservazione dei diversi tipi di sigillanti. Sono stati inclusi 9 studi che hanno randomizzato 1.120 bambini di età 18 mesi - 8 anni all'arruolamento. 3 studi hanno valutato gli effetti di sigillatura versus nessuna sigillatura. A causa delle differenze nel disegno di studio, come età dei partecipanti e durata del follow-up, i dati non sono stati raggruppati. Per i sigillanti a rilascio di fluoro è risultata insufficiente l'evidenza nello sviluppo di nuove lesioni da carie a 24 mesi rispetto ai gruppi di nessun trattamento (1 studio, 85 bambini, 255 superfici dentali). Per i sigillanti a base di vetro ionomero, l'evidenza era dubbia; uno studio ha trovato evidenze insufficienti per una differenza al follow-up tra i 12 e i 30 mesi (OR 0.97, 95% CI 0.63 - 1.49; 449 bambini), mentre un altro con follow-up a 12 mesi ha trovato un ampio effetto positivo dei sigillanti (OR 0.03, 95% CI 0.01 - 0.15; 107 bambini). La certezza di queste evidenze è bassa per i limiti, imprecisione e inconsistenza degli studi. 6 studi (411 bambini randomizzati) hanno confrontato direttamente differenti materiali sigillanti, di cui 4 (221 bambini) hanno fornito dati per l'outcome primario. A causa delle differenze nel disegno di studio, come età dei partecipanti e durata del follow-up, i dati non sono stati raggruppati. L'incidenza di sviluppo di nuove carie è risultata generalmente bassa tra i vari tipi di materiali valutati. La certezza dell'evidenza era bassa o molto bassa. Solo uno studio ha riportato effetti avversi, costituiti da riflesso del conato durante il posizionamento del sigillante. L'insieme dei risultati riflette la fragilità e l'incer-

tezza della base di evidenza e, data l'importanza dell'argomento, richiede prove da studi più robusti.

### Plantari per il trattamento del piede piatto pediatrico

Evans AM, et al.

#### Foot orthoses for treating paediatric flat feet

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono stati ricercati tutti gli studi randomizzati di ortesi del piede (FOs) come intervento per il trattamento del piede piatto pediatrico e valutati i seguenti esiti: dolore, funzione, qualità di vita, successo del trattamento, effetti avversi. Sono stati inclusi 16 studi con 1.058 bambini, di età 11 mesi -19 anni, con piede piatto flessibile in differenti condizioni: asintomatici, artrite giovanile idiopatica (JIA), sintomatici e disturbo dello sviluppo di coordinazione (DCD). L'eterogeneità non ha permesso il raggruppamento dei dati. Sono stati valutati 3 confronti: plantari su misura (CFO) versus calzature; plantari prefabbricati (PFO) versus calzature; CFO versus PFO, nel piede piatto asintomatico e in quello sintomatico (JIA). L'effetto di plantari su misura (alto costo) o plantari prefabbricati (basso costo) rispetto alle calzature, e di plantari su misura versus plantari prefabbricati su dolore, funzione e qualità della vita, è incerto (Evidenza di certezza bassa o molto bassa). Ciò è rilevante per la pratica clinica, data la differenza economica tra CFOs e PFOs. I plantari possono migliorare il dolore e la funzione rispetto alle calzature nei bambini con JIA, con minima differenza tra i costosi CFOs e i generici PFOs. Questa revisione aggiorna la precedente del 2010, confermando che, in assenza di dolore, l'uso di plantari su misura per bambini sani con piede piatto flessibile non è supportato da evidenze, e fornisce conclusioni molto limitate sui plantari nel trattamento del piede piatto pediatrico. Gli autori concludono che l'attenzione deve essere re-indirizzata verso le condizioni pediatriche rilevanti del piede, che causano dolore, limite funzionale, o riducono la qualità della vita, e che le ricerche sul piede piatto asintomatico nel bambino sano dovrebbero essere relegate alla storia, sostituite da un razionale di ricerca orientato ai bambini con patologia indiscussa del piede, come JIA, paralisi cerebrale, piede talo equino varo congenito, trisomia 21 e Charcot Marie Tooth. Futuri aggiornamenti di questa revisione riguarderanno solo condizioni pediatriche rilevanti del piede.

### Associazioni di antistaminici - decongestionanti - analgesici orali per il raffreddore comune

De Sutter AIM, et al.

#### Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Aggiornamento di una precedente revisione del 2012 con l'obiettivo di stabilire l'efficacia di associazioni di antistaminici - decongestionanti - analgesici orali rispetto a placebo o altri controlli attivi (escluso antibiotici) nel ridurre la durata ed alleviare i sintomi (sensazione di malessere, congestione nasale, starnuti e tosse) in bambini e adulti con raffreddore comune. Sono stati



identificati 30 studi (6.304 partecipanti) con 31 confronti di trattamento: placebo in 26 studi e un principio attivo (paracetamolo, clorfenindione + fenilpropanolamina + belladonna, difenidramina) in 6 studi (2 studi avevano controllo sia con placebo che con principio attivo). La maggior parte degli studi ha arruolato adulti; 9 studi hanno incluso bambini, molto piccoli (6 mesi – 5 anni) in 3 studi, e di età 2 – 16 in 5 studi. Uno studio ha incluso adulti e bambini > 12 anni.

#### **Antistaminici – decongestionanti:**

14 studi (1.298 partecipanti). I dati cumulativi di efficacia globale per 6 studi (281 partecipanti nel gruppo trattamento e 284 partecipanti nel gruppo placebo) mostrano odds ratio (OR) di fallimento terapeutico = 0.31 (evidenza di certezza moderata); numero di pazienti da trattare per un ulteriore beneficio (NNTB) = 3.9 (95% CI 3.03 to 5.2). Alla valutazione finale (follow-up: 3 - 10 giorni), il 55% dei partecipanti nel gruppo placebo avevano una risposta positiva rispetto al 70% del gruppo trattamento. Il gruppo attivo ha presentato più effetti avversi rispetto al controllo: 128/419 (31%) versus 100/423 (13%) (OR 1.58, evidenza di certezza moderata).

#### **Antistaminici -analgesici:**

4 studi (1608 partecipanti). 2 studi hanno riportato dati sull'efficacia globale; nel primo studio (290 partecipanti nel gruppo attivo e 292 partecipanti nel gruppo acido ascorbico) l'OR per fallimento terapeutico è risultato 0.33 (evidenza di certezza moderata); NNTB 6.67. Il 43% dei partecipanti nel gruppo controllo e il 70% nel gruppo attivo sono guariti dopo 6 giorni di trattamento. Anche il secondo studio ha mostrato un effetto a favore del trattamento attivo. Non ci sono stati effetti avversi significativamente superiori nel gruppo trattamento rispetto al placebo.

#### **Antistaminici -analgesici -decongestionanti:**

6 studi (1.014 partecipanti). 5 studi hanno riportato dati sull'efficacia globale: i dati complessivi di 2 studi in adulti hanno riportato un'efficacia globale con il trattamento attivo (52%) e placebo (34%) equivalente a una differenza di meno di 1 punto a una scale di 4 o 5 punti; l'OR per fallimento terapeutico era 0.47 (evidenza di certezza bassa); NNTB 5.6. Uno studio in bambini di età 2 - 12 anni, e 2 studi in adulti non hanno evidenziato effetti favorevoli. In uno studio 5/224 (2%) nel gruppo attivo versus 9/208 (4%) nel gruppo placebo hanno riportato effetti avversi. Altri 2 studi non hanno riportato differenze tra i gruppi di trattamento. Le attuali evidenze suggeriscono che le associazioni di antistaminici – decongestionanti – analgesici hanno alcuni benefici generali negli adulti e nei bambini più grandi, che devono essere valutati in rapporto al rischio di effetti avversi. Non c'è evidenza di efficacia nei bambini piccoli. Nel 2005, la Food and Drug Administration ha rilasciato un'avvertenza sugli effetti avversi associate all'uso di preparazioni nasali da banco contenenti fenilpropanolamina.

### **Introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva per prevenire l'enterocolite necrotizzante nei neonati di peso molto basso alla nascita**

Young L, et al.

**Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants**

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Obiettivo della revisione era determinare gli effetti dell'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva sul rischio di enterocolite necrotizzante, mortalità e altre morbidità nei neonati gravemente prematuri o di peso molto basso alla nascita (VLBW). Sono stati inclusi 14 studi per un totale di 1.551 neonati. Bias potenziali erano la mancanza di chiarezza nel metodo di randomizzazione e nascondimento in metà degli studi, e l'assenza di cecità di caregivers o investigatori in tutti gli studi. L'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva è stata generalmente definita come successiva a 4 – 7 giorni dopo la nascita e quella precoce come anteriore a 4 giorni dalla nascita. In 6 studi i neonati (circa la metà di tutti i partecipanti) avevano presentato scarsa crescita intrauterina o redistribuzione circolatoria dimostrata da una velocità del flusso terminale diastolico assente o invertita nell'aorta fetale o arteria ombelicale. La meta-analisi ha mostrato che l'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva può non ridurre il rischio di enterocolite necrotizzante (RR 0.81, 95% intervallo di confidenza (CI) 0.58 - 1.14; RD -0.02, 95% CI -0.04 to 0.01; 13 studi, 1507 neonati; evidenza di certezza bassa) né tutte le altre cause di mortalità prima della dimissione (RR 0.97, 95% CI 0.70 - 1.36; RD -0.00, 95% CI -0.03 - 0.03; 12 studi, 1399 neonati; evidenza di certezza bassa). L'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva può lievemente ridurre il rischio di intolleranza alimentare (RR 0.81, 95% CI 0.68 - 0.97; RD -0.09, 95% CI -0.17 - -0.02; 6 studi, 581 neonati; evidenza di certezza bassa) e probabilmente aumentare il rischio di infezione invasiva (RR 1.44, 95% CI 1.15 - 1.80; RD 0.10, 95% CI 0.04 - 0.15; 7 studi, 872 neonati; evidenza di certezza moderata). Posticipare l'introduzione di alimentazione enterale progressiva oltre i 4 giorni dopo la nascita (rispetto a un'introduzione precoce) può non ridurre il rischio di enterocolite necrotizzante o morte nei neonati gravi prematuri o VLBW, mentre può ridurre lievemente l'intolleranza alimentare e probabilmente aumentare il rischio di infezione invasiva.

*Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri. Potete inviare le vostre osservazioni ai documenti scrivendo a: redazione@quaderniacp.it. Le vostre lettere verranno pubblicate sul primo numero utile.*

## Lesioni cutanee, mucose e degli annessi cutanei da maltrattamento /abuso su persone di minore età. Quaderno della regione Emilia-Romagna

*Commento a cura di Luciana Nicoli*

*Pediatra, Bologna*

*Gruppo ACP "Maltrattamento all'Infanzia"*

Le lesioni cutanee (traumi, contusioni, ferite, ustioni) sono frequenti nei bambini. Il più delle volte causate da un trauma accidentale, sono però presenti nel 90% dei bambini maltrattati in particolare sotto i 4 anni di età. In tali casi possono essere isolate o associate ad altri segni fisici di abuso (fratture, lesioni viscerali) o possono precedere lesioni più severe (lesioni "sentinella"). La diagnosi differenziale tra una lesione da maltrattamento fisico o da trascuratezza grave piuttosto che da altra causa spesso non è semplice: rari i segni patognomonic, frequente la sovrapposizione tra l'aspetto delle lesioni nell'uno e nell'altro caso. Il Quaderno della Regione Emilia-Romagna "**Lesioni cutanee, mucose e degli annessi cutanei da maltrattamento/abuso su persone di minore età**" si pone l'obiettivo di fornire ai professionisti indicazioni e strumenti utili per:

- Sospendere l'abuso come causa della o delle lesioni
- Effettuare una corretta diagnosi differenziale

Dopo una revisione degli articoli pubblicati negli ultimi 20 anni gli autori del Quaderno forniscono nel primo capitolo indicazioni sull'accoglienza e sull'esame obiettivo generale e successivamente trattano singolarmente le contusioni, le ustioni, le lesioni mucose e quelle degli annessi cutanei. Le raccomandazioni derivanti dai contenuti di questi capitoli sono riassunte nelle 13 prime pagine del quaderno. In appendice i Box con le diagnosi differenziali per alcune delle quali gli autori si sono avvalsi della consulenza di colleghi specialisti per settore (dermatologo, oncologo, ematologo, ecc.).

Gli aspetti che mi preme puntualizzare in questa breve presentazione sono i seguenti:

1. porre la massima attenzione alle lesioni cutanee soprattutto dei bambini piccoli: valutare con attenzione se i segni hanno una storia plausibile e se la dinamica riferita è compatibile rispetto allo sviluppo del bambino;
2. oltre all'età e allo sviluppo del bambino forma, sede e presenza di lesioni in diversa fase evolutiva (se il bambino non è autonomo) sono gli elementi da valutare per sospettare un abuso;
3. effettuare sempre un esame obiettivo completo anche alla ricerca di altri segni di possibile abuso, anche pregresso;
4. è opportuna la documentazione fotografica delle lesioni, per completare la descrizione e per mantenere nel tempo il ricordo delle stesse. Il consenso del genitore alle fotografie (tranne se da allegare ad una denuncia all'Autorità Giudiziaria) è sempre necessario: va spiegato che ciò fa parte della normale documentazione da conservare nella scheda/cartella clinica del bambino. Nel caso si verificasse opposizione da parte del genitore presente anche dopo le spiegazioni del sanitario, questi si può consultare



con il Magistrato di turno della Procura ordinaria e/o minorile o, in alternativa, si limiterà ad una descrizione dettagliata delle lesioni, registrando il rifiuto in cartella clinica. Tale opposizione dovrà essere oggetto di riflessione attenta da parte dei sanitari, insieme con il Servizio Sociale;

5. porre attenzione alle LESIONI SENTINELLA: si tratta di ecchimosi localizzate a volto, orecchie, nuca e, talora, cavo orale, in bambini che non si muovono autonomamente, talora osservate casualmente nel corso di una visita, e che non trovano una spiegazione plausibile da parte degli adulti, spesso associate ad altre lesioni occulte più severe (fratture, lesioni viscerali) e/o che possono precedere nel tempo eventi da abuso più gravi, anche fatali. In questi casi va avviata l'indagine psicosociale e attivata la cosiddetta "Sorveglianza attiva";

6. la “SORVEGLIANZA ATTIVA”, consiste in una serie di indagini di laboratorio e strumentali volte a ricercare eventuali lesioni occulte, presenti o pregresse, riconducibili a maltrattamento-abuso: Rx per ricerca fratture occulte soprattutto in bambini di età inferiore a 2 anni (Eco encefalo/TC/ RM) e Fundus Oculi nei bambini sotto i 6 mesi di età, quando le contusioni interessino volto e/o capo, per la ricerca di eventuali lesioni cerebrali conseguenti a trauma cranico da abuso, ecc. Si tratta di scelte molto impegnative rispetto alle quali il rischio è da un lato di trascurare una lesione lieve che può essere spia di lesioni gravi, dall'altro di eccedere in esami diagnostici. Ritengo che di aiuto possa essere l'algoritmo decisionale a pagina 22 (figura II) che, partendo da una lesione in un bambino che non cammina, arriva ad indicare se vi è o meno una forte indicazione a ricercare fratture occulte o se questa indicazione è chiara e assoluta;

7. come per tutte le forme di abuso è necessario effettuare una accurata diagnosi differenziale con lesioni accidentali, lesioni da altra patologia cutanea o da malattia sistemica ad interessamento cutaneo o mucoso, lesioni provocate da credenze e pratiche culturali, popolari, religiose;

8. come per tutte le forme di abuso è utile e necessario il confronto multiprofessionale multidisciplinare e, in qualsiasi momento dell'iter diagnostico, provvedere alla protezione del bambino se c'è la possibilità che si trovi in una condizione di rischio o di forte pregiudizio.

Quello sulle lesioni cutanee è il 5° de “**I Quaderni del professionista della Regione Emilia-Romagna**”.

I suoi autori sono: *Massimo Masi, Stefano Alboresi, Luciana Nicoli, Isa Ruffilli*.

I precedenti quaderni sono:

#### **Quaderno n. 4**

Prevenzione del maltrattamento-abuso nell'infanzia e nell'adolescenza. Fattori di rischio e di protezione, interventi e strumenti.

#### **Quaderno n.3**

Valutazione e recuperabilità del danno evolutivo e delle competenze genitoriali nel maltrattamento dell'infanzia e adolescenza

#### **Numero Speciale**

Violenza di genere. Raccomandazioni per la valutazione clinica e medico-legale.

#### **Quaderno n.2**

Fratture e abuso. Raccomandazioni per il percorso diagnostico.

#### **Quaderno n.1**

Maltrattamento e abuso sul minore. Raccomandazioni per la valutazione clinica e medico-legale.

Tutti i quaderni della collana sono ora raccolti nella pagina del sito dei consultori familiari:

<https://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1462>

*Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri. Potete inviare le vostre osservazioni ai documenti scrivendo a: redazione@quaderniacp.it. Le vostre lettere verranno pubblicate sul primo numero utile.*

## Il libro azzurro per la riforma delle cure primarie in Italia

Commento a cura di Giorgio Tamburlini

Pediatria, CSB Centro per la Salute del Bambino onlus

Non c'è dubbio che si tratta di una lettura consigliabile, per aprire la mente a una serie di concetti a cui siamo tutti poco avvezzi, riannodare i fili di una storia incompiuta, quella della Primary Health Care, e misurarsi con alcune sfide, come quelle della partecipazione dei cittadini alle scelte o quella della formazione permanente.

Detto questo, temo di dover dire che si tratta di un documento non sufficiente a indirizzare la pratica, che sia quella di chi opera nei servizi, o li dirige, o quella di chi si propone di cambiare leggi, norme, organizzazioni: si libra infatti nel cielo senza tenere almeno i piedi in terra, non identifica alcuni punti nodali o li identifica ma non propone soluzioni con sufficiente precisione. Seguo l'indice del documento per comodità espositiva.

**1. Territorializzare le Cure Primarie.** Il titolo in realtà è pleonastico, le cure primarie devono essere e in buona parte sono già territoriali. Si tratta piuttosto di: **a)** rafforzarle con una dotazione adeguata di personale (i numeri qui sono fondamentali: occorre qui indicare quali profili sono necessari per coprire quali funzioni, e tra questi indicare quali figure mediche e quali professionalità non mediche, con un forte investimento su queste ultime se si intende davvero "territorializzare" nel senso di portare i servizi "vicino" ai cittadini; **b)** assicurare un governo competente delle stesse.

**2. Partecipazione della Comunità.** Abbiamo vissuto il fallimento delle forme partecipative propuginate nei decenni trascorsi. Invocare la partecipazione non serve. Si tratta di vedere se si intende il maggiore coinvolgimento consapevole dei singoli, che è responsabilità del professionista o dell'equipe di cui fa parte, ed è tema da affrontare in termini di formazione dei professionisti della salute; oppure il coinvolgimento dei cittadini, delle comunità, nella gestione e nell'indirizzo dei servizi, e allora serve indicare quale sia il livello più adatto (la casa della salute/comunità? Il Distretto? L'Azienda?). Non tutti, per favore

**3. Governance e coordinamento.** Per governare, o anche solo coordinare, occorrono non solo formule ma capacità. Abbiamo una grave carenza di capacità di governo dei servizi di salute, soprattutto a livello territoriale. Dove si formano i dirigenti? Come si selezionano? Non abbiamo percorsi di formazione adeguati (dopo un tentativo della Ministra Bindi - abortito perché qualcuno, temo di dover dire non lontano da alcune ispirazioni politiche che hanno concorso alla stesura di questo documento ha fatto cadere quel governo - di creare una scuola, giustamente concepito come un consorzio di centri dove ci si poteva formare con moduli teorici ma soprattutto con stage pratici) e la selezione avviene fondamentalmente con criteri di appartenenza politica.

**4. Potenziare il distretto sociale e sanitario.** Fondamentale: dove il Distretto esiste non solo come centro amministrativo e burocratico



ma come hub di servizi, idealmente anche come sede delle CdS/C cosiddette "hub" le cose funzionano: l'utente "fa le carte" (e le riceve) nello stesso luogo dove trova anche molti dei servizi fondamentali. Ovvio che qui va sviluppata sempre più l'informatizzazione, anche in termini di telemedicina almeno per alcuni esami, referti, ecc. Ma qui, come sul punto 1, va affrontato il tema cruciale dell'organizzazione e delle modalità contrattuali di MMG e PLS, che non può restare quello attuale, che lascia MMG e PLS liberi di essere monadi disperse e solitarie, ma padrone di fare quello che vogliono, senza monitoraggio, valutazione, confronto. In altra sede ("Senza Confini. Come ridisegnare le cure per l'infanzia e l'adolescenza, integrando i servizi, promuovendo l'equità, diffondendo le eccellenze") abbiamo sostenuto con forza la pediatria di gruppo, vera, sostanziale, supportata da personale sia di segreteria che infermieristico; ma sia che si tratti di incentivare fortemente questo modello, che può essere applicato ad almeno tre quarti se non di più del territorio, sia che si tratti di trovare il modo di adattare la medicina di famiglia alle zone più disperse in termini di popolazione, il contratto va reso molto più



cogente sui requisiti, senza per questo dovere necessariamente arrivare alla dipendenza.

5. Dalla Casa della Salute alla Casa della Comunità. È questo uno dei punti “peggiori” del documento, dove si vuole toccare il cielo senza adeguate basi e tra l'altro anche con concetti a mio avviso errati. Dove si dice ad esempio che la casa della Comunità, differentemente dalla casa della salute (avevamo appena iniziato a fare queste, in solo alcune parti del paese e con ancora molte criticità da risolvere, e già si vuole andare avanti??) deve realizzare l'inclusione, la giustizia sociale, l'equità, si compie un errore ideologico. Questo è compito del territorio del suo insieme, dei diversi settori (sociale, educativo, ambientale, culturale urbanistico)! Perché mai dovrebbe essere una articolazione del sistema sanitario a risolvere i problemi sociali educativi ambientali. Il sistema sanitario deve integrarsi, deve collaborare, deve parlare con gli altri settori, non inglobarne la missione.

6. Domiciliarità e Cure Intermedie. Condivisibile, richiede una continuità tra servizi collocati a diversi livelli e una capacità di dialogo e integrazione. Dipende quindi in buona parte da come si risolvono sia i punti precedenti che il successivo.

7. Formazione e ricerca in Cure Primarie. Ecco un aspetto cruciale. Pensate un po': se tutti i professionisti, sia a livello territoriale che ospedaliero operassero come alcuni che conosco, non occorrerebbe alcun libro azzurro, si farebbe già un buon 80% di quanto è auspicato. Quindi la formazione dei professionisti, quella dei dirigenti e i meccanismi di selezione degli uni e degli altri è aspetto prioritario e cruciale. La questione deve riguardare i centri di alta formazione, che quando si tratta di profili immediatamente professionalizzanti non può essere lasciata solo agli accademici, ovvero la selezione e la composizione dei corpi accademici va rivista tenendo presente quali sono gli obiettivi formativi e le funzioni che si intende svolgere con qualsiasi figura professionale.

Nel complesso, manca un'analisi dei processi e degli step necessari per passare dalla realtà attuale a quanto si prospetta (nella gran parte dei casi giustamente) nel *Libro Azzurro* come modo di essere e filosofia dei servizi. Se dovessi indicare i passi prioritari, sarebbero tre: i percorsi di formazione curricolare, la formazione e selezione dei dirigenti e la modifica sostanziale della contrattualizzazione dei MMG e PLS. Purtroppo sono proprio gli aspetti sui quali la politica ha sacro timore di mettere mano.

*Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri. Potete inviare le vostre osservazioni ai documenti scrivendo a: redazione@quaderniacp.it. Le vostre lettere verranno pubblicate sul primo numero utile.*

## Vaccinazione anti-Covid-19 per i bambini di 5/11 anni: riflessioni bioetiche

*Commento a cura di Rosario Cavallo*

*Pediatra di famiglia, Lecce.*

*Gruppo ACP "Prevenzione malattie infettive"*

Il parere ufficiale del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) sulla vaccinazione anti-Covid-19 della popolazione pediatrica 5-11 anni, vista la autorevolezza della fonte, si candida a rappresentare un orientamento ragionato su un problema emergente intorno al quale si sono sviluppate opinioni molto contrastanti. L'esigenza di avere riferimenti (tecnici, legali, etici) precisi è molto sentita dagli operatori sanitari che più che mai hanno bisogno di trovare punti fermi che consentano di rispondere con serena sicurezza alle domande dei genitori spesso disorientati da una comunicazione sempre più difficile da gestire; temo però che non si sia riusciti a portare fino in fondo questo compito e che anzi, paradossalmente, il documento possa contribuire ad alimentare dubbi e incertezze.

Se infatti viene correttamente richiamata l'attenzione a considerare il beneficio diretto procurato dalla vaccinazione chiarendo che il bambino ha il diritto ad essere vaccinato per la sua propria protezione e non ha il dovere di farlo per quella degli altri, (come correttamente dimostrato dai numeri che evidenziano come in questa fascia di età la letalità e morbosità del virus non sia elevata ma il rischio di effetti vaccinali avversi gravi lo sia nettamente di meno).

Se in aggiunta a questo va considerato il danno, anch'esso da considerare diretto, provocato dal fatto che i bambini sono stati le principali vittime delle limitazioni sociali imposte dalla diffusa circolazione virale (per mesi ci siamo raccontati le mille sfumature della sofferenza psicologica dei bambini a cui è stata limitata la frequenza della scuola e delle varie forme del vivere sociale).

Se è solo la massiccia copertura vaccinale che ci sta faticosamente permettendo lentamente e con difficoltà di riuscire a sopportare, come Società civile, le riaperture proprie del vivere normale.

Se è rilevante il riferimento al coinvolgimento fisico della scuola nella campagna di vaccinazione (ma non vorrei fosse data troppa enfasi al tema perché deve essere normale che tutti i vaccini siano somministrati in posti salubri e possibilmente accattivanti e sarebbe stato più bello vedere un riferimento alla dovuta continuità nel tempo di vaccini somministrati con sicurezza e serenità nelle sedi istituzionali rese tutte salubri e accattivanti).

Se fossimo davvero convinti di tutte queste affermazioni, dovrebbe logicamente derivarne una semplice conclusione: che i danni da virus sono anche in questa fascia di età esorbitanti rispetto ai possibili danni da effetto vaccinale avverso e che siamo determinati a estendere e facilitare l'accesso al vaccino per tutti.

Ma se siamo convinti (e lo siamo) che tutto ciò sia vero e dimostrato, perché confermare l'importanza e direi anzi la necessità di ricevere un prolioso consenso informato scritto di entrambi i genitori? La sua stessa richiesta è vissuta dai genitori come segno di nostra incertezza, indecisione, insicurezza...



Unico esito prevedibile (e ampiamente verificato): esitanza. Capisco che realizzare un atto sanitario sull'organismo di un'altra persona richiede ipso facto che ci sia il consenso di quella persona o nel caso del minore di chi ne ha la responsabilità. Ma se uno dei due genitori non esprime il suo consenso in pratica impone al minore di correre un rischio sanitario evitabile che ripetutamente il CNB giudica molto superiore a quanto potrebbe mai accadere praticando l'atto di vaccinazione. Mi sembra un garantismo a rovescio quello di chi si preoccupa di tutelare una scelta ritenuta fortemente sconsigliabile sul piano delle conoscenze scientifiche attuali. Probabilmente sto affermando una sciocchezza giuridica, ma mi sembra che in un periodo di emergenza sanitaria, alla luce di un parere scientifico chiaro e più volte confermato, sottoscritto dallo specifico Comitato di Bioetica, sarebbe non solo lecito ma anche necessario limitarsi a confermare il diritto alla vaccinazione del bambino che è stato accompagnato nella sede

vaccinale ed ha superato il triage pre-vaccinale (che a sua volta dovrebbe essere molto più sintetico e limitato a indagare solo i pochi motivi di controindicazione e/o precauzione).

Non si capisce infatti cosa si intenda quando si dice che bisogna rimettere ad una riflessione competente del medico concernente la valutazione delle condizioni di salute del bambino e l'informazione completa e chiara ai genitori nell'ambito dell'alleanza terapeutica.

Si potrebbe credere che si voglia insinuare l'esistenza di condizioni di salute del bambino che possono controindicare la vaccinazione quando in pratica l'unica controindicazione vera è rappresentata da una reazione anafilattica a precedenti somministrazioni e qualunque altra condizione patologica è semmai un motivo per ulteriormente rafforzare la raccomandazione.

Nelle altre vaccinazioni non procediamo così; il fatto stesso di portare il bambino a farsi vaccinare è giudicato espressione di un consenso all'atto sanitario. Gli eccezionali casi in cui si verifici un evento avverso grave sono trattati dallo Stato con una certa disponibilità all'indennizzo (in genere in misura più larga del dimostrato) in nome del principio di solidarietà; cosa altro è necessario? Cosa c'è di diverso nel caso del vaccino contro Sars-CoV-2 se non il fatto che avendo dovuto agire in corso di una vera emergenza si dovrebbe semmai essere più indulgenti ad accettare i sempre spiacevoli eventi avversi?

# Ambiente e Salute *News* n.13 gennaio-febbraio 2022

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

La terra non aspetta. Questo il tema della giornata mondiale della terra che è stata appena celebrata (22 Aprile) mobilitando milioni di persone in tutto il mondo. Anche questa rubrica vuole ricordare questo evento sottolineando quanta sia la strada ancora da compiere per garantire un ambiente salubre per tutti. Per salvare la Terra e per salvarSi è necessario mettere in pratica un tema caro ai pediatri, ovvero il “prendersi cura”. L’umanità deve iniziare a prendersi cura della Terra agendo nel quotidiano, ma pensando poi di attuare azioni che coinvolgono l’intera collettività, azioni che stimolino i decisori politici a legiferare nell’ottica del “prendersi cura”, ottica che sottende una responsabilità individuale e collettiva insieme. Dai numerosi articoli recensiti e riassunti in questo numero si evidenzia come molti siano ancora i rischi per la salute dei bambini, a partire già dal periodo prenatale, e come sia importante mettere in atto anche delle strategie individuali per ridurre i rischi. Da questo numero metteremo in risalto in uno specifico box le indicazioni pratiche che ogni medico e ogni persona che si occupa della salute dei bambini e del mondo può mettere in pratica e diffondere. Come nei numeri precedenti vengono riassunti sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate. Tutti gli articoli e gli editoriali ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Gennaio e Febbraio 2022.

## Environment and health

The earth does not wait. This is the world earth day theme which has just been celebrated (April 22) by mobilizing millions of people all over the world. This column also wants to remember this event by underlining how far is still the way to go in order to guarantee a healthy environment for all. To save the Earth and to save oneself it is necessary to put into practice a theme dear to paediatricians: “taking care”. Humanity must begin to take care of the Earth by acting on a daily basis, but at the same time thinking of implementing actions that involve the entire community, actions that stimulate political decision-makers to legislate with a “taking care” perspective that underlies both individual and collective responsibility. From the numerous articles reviewed and summarized in this issue, it is highlighted that there are still many risks to children's health, starting from the prenatal period, and how important it is to implement individual strategies to reduce the risks. Starting from this issue we will highlight in a specific box the practical indications that every doctor and every person who deals with the health of children and of the world can put into practice and disseminate. As in the previous issues, the main articles published in the monitored journals are summarized. All articles and editorials deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a concise comment. This issue is based on the systematic monitoring of January and February 2022 publications.



*La fotografia di questo numero è stata concessa dagli organizzatori del concorso fotografico "Noi siamo la natura"*



# Ambiente e Salute News

## Indice

### :: Cambiamento climatico

1. ▶ Accessi ai pronto soccorso pediatrici negli ospedali americani durante la stagione estiva
2. Salute infantile e danno economico dovute agli incendi boschivi in Portogallo nel 2017

### :: Inquinamento atmosferico

1. Esposizione materna al particolato fine oltre il primo trimestre e anomalie di inserzione del cordone ombelicale
2. Risultati dal progetto ELEFANT: Esposizione materna a particolato fine in periodo preconcezionale e durante la gravidanza e rischio di neonato SGA e LGA
3. Relazione longitudinale tra particolato, controllo metabolico e grave ipoglicemia in bambini ed adolescenti affetti da diabete tipo 1
4. ▶ Concentrazione di NO<sub>2</sub> urbano e asma pediatrica
5. Esposizione al PM<sub>2.5</sub> durante la gravidanza e crescita fetale in Massachusetts
6. Esposizione all'inquinamento atmosferico materno ed infantile e salute mentale/sviluppo psicomotorio nei bambini. Uno studio australiano
7. Esposizione indoor al PM<sub>2.5</sub> e ai metalli: impatto sulla salute nei bambini in età prescolare
8. Gli effetti dell'inquinamento atmosferico da traffico nelle e intorno alle scuole sulla funzione esecutiva e sul rendimento scolastico nei bambini: una revisione

### :: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Consensus italiana sulla gestione clinica e terapeutica della 'Sensibilità chimica multipla' (MCS, Multiple Chemical Sensitivity)
2. ▶ Concentrazioni anticorpali contro tetano e difterite in bambini della Groenlandia vaccinati tra i 7 ed i 12 anni esposti a PFAS con la dieta
3. Esposizione dei bambini a nano e microplastiche. Cosa sappiamo. (Approfondimento)
4. ▶ Pesticidi neonicotinoidi nel liquido cerebrospinale dei bambini
5. Esposizione infantile ai perclorati e ai clorati presenti nel latte materno, latte di formula, alimenti per l'infanzia
6. Esposizione agli ftalati e rischio di sovrappeso e obesità: uno studio caso controllo in Cina

### :: Rumore

1. Rumore da mezzi di trasporto e sonno nel primo anno di vita. Uno studio longitudinale

### :: Ambienti naturali

1. Frequentazione di spazi verdi nella prima infanzia e sviluppo cognitivo

### :: Psicologia ambientale

1. ▶ Quando e come gli atteggiamenti favorevoli all'ambiente si trasformano in comportamenti: il ruolo dei costi, dei benefici e dell'autocontrollo
2. Si possono rompere le abitudini con nuovi comportamenti? Fare il bucato con sapone biodegradabile
3. Gratitudine verso la natura: teoria della sua concettualizzazione, metodologia ed effetti sul comportamento pro-ambiente
4. ▶ Conoscenza, potenziale percepito e fiducia quali determinanti dei comportamenti a basso ed alto impatto ambientale

### :: Miscellanea

1. Esposizioni ambientali e cardiopatie congenite (approfondimento)
2. Uscire dalla crisi: come la ricerca socio ecologica, ambientale e evolutiva sia necessaria per evitare il rischio di future pandemie
3. Valutazione degli effetti / eventi avversi legati al consumo di alimenti geneticamente modificati: una revisione sistematica di studi sugli animali e sull'uomo

### :: Approfondimenti

- Esposizione dei bambini a nano e microplastiche. Cosa sappiamo
- Esposizioni ambientali e cardiopatie congenite

### ▶ Articoli in evidenza

#### 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.

#### Pediatrati per Un Mondo Possibile

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

### Cosa aggiungono questi studi: indicazioni pratiche

- Durante la gravidanza è auspicabile ridurre l'esposizione all'inquinamento atmosferico. Nuovi studi recensiti in questo numero confermano che l'esposizione a particolato fine (PM<sub>2.5</sub>) durante la gravidanza è un fattore di rischio per esiti avversi alla nascita, tra cui nascite pretermine e nascita di bambini piccoli per età gestazionale.
- È importante ridurre al massimo l'esposizione dei bambini piccoli ai prodotti plastici, soprattutto quelli che stanno a contatto con i cibi e le bevande. Una revisione recente conferma che l'assorbimento di micro e nano plastiche nei primi mesi di vita attraverso la dieta può essere molto elevato ed avere conseguenze sulla salute potenzialmente pericolose.
- È importante informare le persone sulle potenzialità dei cambiamenti individuali utili a ridurre le emissioni di gas serra e quindi mitigare il surriscaldamento del pianeta. Una più accurata percezione della potenzialità di mitigazione che i diversi comportamenti possono avere può infatti aiutare i consumatori a ridurre le emissioni, ad esempio mediante il passaggio ad una dieta più sostenibile per l'ambiente, come dimostrato da uno studio svizzero.

## Cambiamento climatico

### 1. ▶ Accessi ai pronto soccorso pediatrici negli ospedali americani durante la stagione estiva.

Le esposizioni a temperature elevate stanno incrementando con il cambiamento del clima. Sono ben documentati gli effetti sulla salute nella popolazione adulta, ma i rischi sulla popolazione pediatrica non sono ben caratterizzati. Gli autori hanno quindi esaminato l'associazione tra alte temperature (da maggio a settembre) e le cause specifiche delle visite nei dipartimenti di emergenza (ED) di bambini ed adolescenti in USA. Questo studio multicentrico su serie temporali ha valutato i dati amministrativi di 3.8 milioni di accessi in ED (popolazione d'età inferiore o eguale ai 18 anni provenienti da 47 ospedali USA, dati raccolti tra il 2016-2018). La temperatura massima giornaliera era stata stimata nella contea dell'ospedale usando un modello spazio temporale. Gli autori hanno utilizzato modelli non lineari (quasi- Poisson) per stimare l'associazione giornaliera massima della temperatura ed il rischio relativo (RR) di visita in ED con aggiustamento temporale. Ed hanno successivamente utilizzato un modello meta-analitico ad effetti casuali per stimare l'associazione cumulativa complessiva. I picchi di caldo erano associati con un rischio relativo di accessi in ED per tutte le cause pari a 1.17 (95% CI: 1.12, 1.21) rispetto alla temperatura minima di morbilità specifica dell'ospedale. Le associazioni erano più evidenti per le visite dovute a malattie correlate al calore quali disidratazione e disturbi elettrolitici (RR=1.83; 95% CI: 1.31, 2.57), enterite batterica (1.35; 95% CI: 1.02, 1.79), otiti medie ed esterne (1.30; 95% CI: 1.11, 1.52). È noto che sia le enteriti di origine batterica, che le otiti possono essere causate da batteri Gram-negativi, che in alcuni contesti sono maggiormente diffusi nei mesi estivi. Nel complesso gli autori hanno stimato che le temperature

al di sopra della temperatura minima di morbilità erano correlate con un 11.8% delle visite in ED per qualsiasi causa e con un 31% di malattie correlate al caldo. I risultati di questo studio offrono importanti suggerimenti per i pediatri: in primo luogo i bambini e gli adolescenti possono presentarsi durante o dopo giornate calde con una varietà di disturbi, che potrebbero non essere intuitivamente collegati al calore, comprese lesioni, infezioni e malattie dell'apparato digerente; in secondo luogo, sebbene le elevate temperature erano fortemente associate alle visite al pronto soccorso durante lo stesso giorno, permaneva però un elevato rischio di visite a ED anche nei giorni successivi (2-3 giorni), sono infatti noti da tempo gli effetti ritardati del calore negli adulti e nei bambini. In terzo luogo, le associazioni tra i giorni ad elevate temperature e la visita al ED non erano limitate ai giorni più caldi ma, piuttosto, erano evidenti in una gamma di temperature della stagione calda. Gli autori hanno osservato un'associazione approssimativamente lineare per le visite ED per tutte le cause rispetto a un'associazione che è cresciuta non linearmente ma in modo più repentino a temperature più elevate per malattie legate al calore ed otite media ed esterna. Questo deve essere preso in considerazione dai pediatri che si prendono cura della salute infantile. I risultati di questo studio devono essere interpretati considerando i continui cambiamenti del clima, la crescente evidenza che il calore rappresenti un rischio sostanziale per i bambini sottolinea la necessità di misure di adattamento più aggressive e suggerisce che il continuo cambiamento climatico avrà importanti implicazioni per la salute e il benessere dei bambini negli anni a venire.

° Aaron S. Et al. Warm Season and Emergency Department Visits to U.S. Children's Hospitals Environmental Health Perspectives 130:1 2022, CID: 017001

### 2. Salute infantile e danno economico dovute agli incendi boschivi in Portogallo nel 2017

Gli incendi boschivi possono rilasciare notevoli quantità di contaminanti tossici che contribuiscono ad una riduzione della qualità dell'aria e possono determinare gravi rischi per la salute. L'obiettivo dello studio è stato quello di comprendere gli effetti sulla salute dei bambini di incendi accaduti nel 2017 in Portogallo rispetto al 2016. È stato stimato l'impatto dell'esposizione a lungo termine delle concentrazioni di PM<sub>10</sub> e al NO<sub>2</sub> associate agli incendi boschivi sulla mortalità post natale, sulla prevalenza delle bronchiti e sulle riacutizzazioni di episodi asmatici con relativi costi associati. L'eccesso di carico sanitario nei bambini attribuibile al PM<sub>10</sub> e al NO<sub>2</sub> è stato calcolato in base ai RR del OMS (HRAPIE). Le emissioni legate agli incendi sono state ottenute dal FINN (Fire Inventory di NCAR). I risultati ottenuti indicano che il fumo degli incendi ha un impatto negativo sulla funzionalità polmonare dei bambini (esposizione al PM<sub>10</sub> casi 648 nel 2017 rispetto a 320 nel 2016; esposizione al NO<sub>2</sub> 40 casi nel 2017 rispetto a 24 casi del 2016) e sulla mortalità post natale (esposizione al PM<sub>10</sub> da 0.2 a 0.4 decessi). I costi sono aumentati nel 2017 di circa 1 milione di euro per tutti gli indicatori sanitari valutati rispetto al 2016.

° Barbosa JV et al. Health and Economic Burden of the 2017 Portuguese Extreme Wildland Fires on Children. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(1):593

## Inquinamento atmosferico

### 1. Esposizione materna al particolato fine oltre il primo trimestre e anomalie di inserzione del cordone ombelicale

Si ritiene che l'esposizione al particolato fine ( $PM_{2.5}$ ) all'inizio della gravidanza potrebbe essere correlata ad una inserzione anomala del cordone ombelicale, tra le possibili anomalie dell'impianto placentare. In questo studio è stata analizzata l'associazione tra l'esposizione al  $PM_{2.5}$  totale e ai suoi componenti chimici nel primo trimestre e anomalie nell'inserzione del cordone ombelicale, che potrebbe comportare esiti avversi alla nascita. Dal database della rete del registro perinatale giapponese, sono stati raccolti i dati su 83.708 donne che hanno partorito in 39 ospedali in 23 aree di Tokyo (2013–2015), analizzando il  $PM_{2.5}$  mediante filtro e misurando le concentrazioni giornaliere di componenti di carbonio e ioni; sono state poi calcolate le concentrazioni medie nel primo trimestre (0–13 settimane di gestazione) per ciascuna donna, utilizzando un modello di regressione logistica multilivello per stimare gli odds ratio (OR) in relazione all'anomala inserzione del cordone. Tra le 83.708 donne (età media al parto = 33.7 anni), la frequenza di inserimento anomalo del cordone ombelicale era del 4.5%, la concentrazione mediana [intervallo interquartile (IQR)] del  $PM_{2.5}$  totale era di 16.1 (3.61)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  e il OR per IQR per  $PM_{2.5}$  totale era 1.14 (intervallo di confidenza 95% = 1.06–1.23). Nei modelli totali aggiustati per  $PM_{2.5}$ , carbonio totale, carbonio organico, nitrato, ammonio e cloruro erano positivamente associati ad un'inserzione anomala. Il carbonio organico era costantemente associato a tipi specifici di inserzione anomala ("inserimento marginale o velamentoso del cordone"), mentre il nitrato mostrava una tendenza minore verso quest'associazione. In conclusione, l'esposizione al  $PM_{2.5}$  totale e ad alcuni dei suoi componenti nel primo trimestre avrebbe aumentato la probabilità di un'inserzione anomala del cordone ombelicale.

° Michikawa T. Et al (2022). Maternal exposure to fine particulate matter over the first trimester and umbilical cord insertion abnormalities. *International journal of epidemiology*, 51(1), 191–201.

### 2. Risultati dal progetto ELEFANT: Esposizione materna a particolato fine in periodo preconcezionale e durante la gestazione e rischio di neonato SGA e LGA

Il Progetto ELEFANT, iniziato nel 2015, segue una coorte di residenti a Tianjin (4a municipalità cinese) con lo scopo di valutare l'impatto dell'esposizione a vari fattori ambientali sulla salute nelle diverse fasi della vita. Baby ELEFANT è parte di tale programma e segue circa 49.000 coppie mamma bambino. Lo studio riguarda 10.916 di queste coppie in cui viene valutata l'associazione tra esposizione al  $PM_{2.5}$ , a partire già dal periodo pre concezionale, e rischio di neonato piccolo per età gestazionale (SGA) e grande per età gestazionale (LGA). In un altro studio, citato dagli autori, sarebbe stata rilevata una associazione tra esposizione materna al particolato e stato infiammatorio uterino con ripercussione sull'esito della gravidanza. Peculiarità dello studio è quella di distinguere l'esposizione in periodi settimanali a partire dalla 12a settimana prima del concepimento sino al termine della gravidanza. Dall'analisi dei dati raccolti, tenuto conto dei possibili confondenti, emerge una associazione positiva tra

aumento di esposizione materna al  $PM_{2.5}$ , calcolato in incrementi di 10  $\text{mcg}/\text{m}^3$ , e rischio sia di neonato SGA che LGA. Sono individuate alcune finestre di maggior suscettibilità. In particolare per quanto riguarda il rischio di un neonato SGA l'associazione si osserva soprattutto tra la 1a e 9a settimana prima del concepimento e la 1a e 2a settimana di gravidanza (SG), con l'associazione più forte nella 5a settimana preconcezionale (HR 1.06; IC 95% 1.03–1.09). Per la condizione di LGA si riscontra una associazione positiva per tutte le 12 settimane del periodo preconcezionale indagato e nelle prime 5 settimane di gravidanza ( $p > 0.05$ ), con l'associazione più forte nella 7a settimana prima del concepimento (HR, 1.10; IC 95%, 1.08–1.12). Lo studio è quindi una ulteriore conferma delle conseguenze dell'inquinamento atmosferico sul prodotto del concepimento ed in più sottolinea l'importanza dello stato di salute e dello stile di vita della donna nel periodo preconcezionale.

° Chen, J., et al (2022). Weekly-specific ambient fine particulate matter exposures before and during pregnancy were associated with risks of small for gestational age and large for gestational age: results from Project ELEFANT. *International journal of epidemiology*, 51(1), 202–212

### 3. Relazione longitudinale tra particolato, controllo metabolico e grave ipoglicemia in bambini ed adolescenti affetti da diabete tipo 1

Studio tedesco che ha voluto esplorare la possibile correlazione dell'esposizione all'inquinamento atmosferico ( $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ ) con la salute dei pazienti diabetici (diabete di tipo 1: T1D) misurando la media annuale dell'emoglobina glicosilata (HbA1c), la dose giornaliera di insulina e il numero di crisi ipoglicemiche gravi. Sono stati studiati i dati dal 2009 al 2018 relativi ad un'ampia coorte, ben 44.383 soggetti di età inferiore a 21 anni affetti da T1D (377 centri diabetologici). Le figure sono esaustive: all'aumentare della concentrazione nell'aria di  $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$  aumenta l'HbA1c e diminuisce leggermente la dose impiegata di insulina (significatività statistica tra il primo quartile di soggetti esposti a basso inquinamento e il quarto quartile di soggetti esposti a maggiore inquinamento). HbA1c media  $PM_{10}$  (Q1: 7.96% [IC 95%: 7.95–7.98], Q4: 8.03% [8.02–8.05], valore  $p < 0,001$ ) e con  $PM_{2.5}$  (Q1: 7.97% [7.95–7.99], quarto trimestre: 8.02% [8.01–8.04],  $p < 0,001$ ). Le variazioni della dose giornaliera di insulina erano inversamente correlate al PM ( $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ : Q1 0.85 UI/kg [0.84–0.85], Q4: 0.83 UI/kg [0.82–0.83],  $p < 0.001$ ). Il dato più significativo sottolineato dagli autori è quello relativo alle crisi ipoglicemiche e al coma ipoglicemico. Dal primo all'ultimo quartile di pazienti esposti a  $PM_{10}$  i quadri di severa ipoglicemia sono passati da una media di 11.2/100 anni paziente (PY) [IC 95%: 10.9–11.5] a 15.3/100 PY [IC 95%: 14.9–15.7],  $p < 0.001$ . Dal primo all'ultimo quartile di pazienti esposti a  $PM_{2.5}$  i quadri di severa ipoglicemia sono passati da una media di 9.9 eventi/100 PY [IC 95%: 9.6–10.2] a 14.2 [IC 95%: 13.9–14.6],  $p < 0.001$ . Dal primo all'ultimo quartile di pazienti esposti a  $PM_{10}$  i quadri di coma ipoglicemico sono passati da una media di 1.9/100 PY [IC 95%: 1.8–2.0] a 3.0/100 PY [IC 95%: 2.9–3.1],  $p < 0.001$ . Dal primo all'ultimo quartile di pazienti esposti a  $PM_{2.5}$  i quadri di coma ipoglicemico sono passati da una media di 1.9 eventi/100 PY [IC 95%: 1.8–2.0] a 2.7 [IC 95%: 2.5–2.8],  $p < 0.001$ . Criticità maggiori dello studio: i dati relativi a  $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$  erano associati al codice postale e non all'abitazione del paziente. Gli autori con-



cludono che i loro risultati confermano l'azione pro infiammatoria del particolato urbano, che entra in causa nel peggioramento del controllo del diabete di tipo 1 nei pazienti di giovane età.

° Lanzinger, S. Et al (2022). Longitudinal relationship of particulate matter and metabolic control and severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Environmental research*, 203, 111859

#### 4. ► Concentrazione di NO<sub>2</sub> urbano e asma pediatrica

Il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), un componente degli ossidi di azoto, è un inquinante atmosferico pervasivo precursore del particolato fine (PM<sub>2.5</sub>) e dell'ozono a livello del suolo, che sono i principali contributori alla mortalità correlata all'inquinamento atmosferico. NO<sub>2</sub> è stato associato anche a esiti avversi diretti per la salute, tra cui l'esacerbazione dell'asma e, secondo studi epidemiologici recenti, l'insorgenza di nuovi casi di asma nei bambini. Le fonti di questo inquinante includono le emissioni del traffico (compresi i veicoli pesanti, medi e leggeri, la navigazione e l'aviazione), le centrali elettriche, la produzione industriale e l'agricoltura. Un recente studio pubblicato su *Lancet* ha stimato in 1.85 milioni (intervallo di incertezza del 95% 0.93-2.80 milioni) i nuovi casi di asma pediatrica attribuibili a NO<sub>2</sub> a livello globale nel 2019. Due terzi di essi si sono verificati nelle aree urbane (1.22 milioni di casi; 95% UI 0.60-1.8 milioni), dove la concentrazione di NO<sub>2</sub> è maggiore rispetto alle zone rurali. Questi valori corrispondono a circa l'8.5% (95% UI 4.3-12.8%) di tutta l'incidenza stimata di asma pediatrica. Nonostante le incertezze e limitazioni che accompagnano sempre questi studi, i risultati mostrano l'importante influenza dell'inquinamento atmosferico correlato alla combustione sulla salute dei bambini nelle città di tutto il mondo. Nei luoghi che hanno programmi efficaci di gestione della qualità dell'aria (ad esempio, negli Stati Uniti e in Europa), le concentrazioni di NO<sub>2</sub> hanno avuto una tendenza al ribasso per decenni, con benefici per la salute respiratoria dei bambini. Anche con questi miglioramenti tuttavia le concentrazioni attuali di NO<sub>2</sub> contribuiscono in modo sostanziale all'incidenza dell'asma pediatrica, evidenziando che la mitigazione dell'inquinamento atmosferico dovrebbe essere un elemento cruciale delle strategie di salute pubblica per i bambini.

° ANENBERG, Susan C., et al. Long-term trends in urban NO<sub>2</sub> concentrations and associated paediatric asthma incidence: estimates from global datasets. *The Lancet Planetary Health*, 2022, 6.1: e49-e58

#### 5. Esposizione al PM<sub>2.5</sub> durante la gravidanza e crescita fetale in Massachusetts

Studi precedenti hanno esaminato l'associazione tra il particolato fine (PM ≤ 2.5 μm in diametro aerodinamico pari a PM<sub>2.5</sub> μm) e la crescita fetale con una risoluzione temporale e spaziale limitata. In questo studio gli autori hanno esaminato l'associazione all'esposizione al PM<sub>2.5</sub> durante la gravidanza e la crescita fetale (utilizzando dati ecografici e peso alla nascita) in una coorte di donne ottenuta da dati registrati presso il centro medico Beth Israel Deaconess nella parte orientale del Massachusetts, USA. Hanno utilizzato i dati ecografici (diametro biparietale (BPD), circonferenza cranica, lunghezza del femore, circonferenza addominale (AC) ed il peso alla nascita) provenienti da 9.446 donne in gravidanza raccolti tra il 2011 ed il 2016. Hanno utilizzato modelli lineari misti per esaminare le associazioni tra il PM<sub>2.5</sub> in

due finestre di esposizione (le prime 16 settimane di gestazione e l'esposizione cumulativa fino alla valutazione della crescita fetale) con scansioni anatomiche (misure ecografiche inferiore alle 24 settimane), scansioni di crescita (misure ecografiche ≥ a 24 settimane), e il peso alla nascita. Vi è poi stato un aggiustamento dei diversi fattori confondenti (caratteristiche sociodemografiche, tendenze nel lungo periodo temporale e variazioni temperature stagionali). I risultati hanno mostrato che una più elevata esposizione al PM<sub>2.5</sub> nelle prime 16 settimane era associata a misure di crescita fetale più piccola, l'associazione era particolarmente forte per BPD, AC e peso neonatale. Queste associazioni hanno implicazioni per la salute durante l'infanzia e per lo sviluppo cognitivo. Le analisi che esaminavano l'esposizione cumulativa al PM<sub>2.5</sub> hanno evidenziato associazioni più deboli. In sintesi una maggiore esposizione gestazionale al PM<sub>2.5</sub> è stata associata a misure di crescita fetale più piccole, a livelli inferiori dello standard nazionale attuale. I risultati di questo lavoro hanno implicazioni di politica sanitaria suggerendo che si debba concentrare gli sforzi sulla riduzione del particolato fine, anche al di sotto dei livelli che attualmente sono considerati sicuri.

° Michael Leung et al. HYPERLINK "<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/EHP9824>"- Exposure to PM<sub>2.5</sub> during Pregnancy and Fetal Growth in Eastern Massachusetts, USA  
*Environmental Health Perspectives* 130:1 CID: 017004

#### 6. Esposizione all'inquinamento atmosferico materno ed infantile e salute mentale/ sviluppo psicomotorio nei bambini. Uno studio australiano

Gli autori partono dal presupposto che l'esposizione precoce all'inquinamento atmosferico sia negativamente associata al neuro sviluppo dei bambini. Lo studio longitudinale che disegnano ha l'obiettivo di esplorare il ruolo di più periodi di esposizione al particolato ambientale con diametro < 2.5 μm (PM<sub>2.5</sub>) e biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) sulle emozioni, sui comportamenti e sullo sviluppo precoce nei bambini fino ai 13 anni. Sono stati utilizzati i dati ricavati dallo studio Mothers and their Children's Health (MatCH), a loro volta estrapolati nel 2016/17 da uno studio longitudinale prospettico (Australian Longitudinal Study on Women's Health). Le stime annuali (dal 1996) dei livelli di esposizione a PM<sub>2.5</sub> e NO<sub>2</sub> sono state ottenute da un modello LUR (land use regression) che prende in considerazione le caratteristiche ambientali e di emissioni dell'aria. La residenza materna in prossimità delle strade è stata utilizzata come misura dell'esposizione all'inquinamento atmosferico legato al traffico. Gli esiti riscontrati nei bambini sono stati problemi emotivi e comportamentali e ritardo nello sviluppo della comunicazione e delle capacità motorie, valutati con appositi questionari. I risultati hanno evidenziato come i bambini con un'esposizione moderata o alta a PM<sub>2.5</sub> rispetto a chi risultava con una bassa esposizione, avevano maggiori probabilità di problemi emotivi, comportamentali e ritardo motorio. L'esposizione dei bambini a livelli moderati di PM<sub>2.5</sub> (5.9-7,1 μg/m<sup>3</sup>) è risultata associata a una probabilità 1.27 maggiore (intervallo di confidenza 95% 1.03, 1.57) di sviluppare problemi emotivi/comportamentali. Associazioni simili sono state inoltre riscontrate per livelli di esposizione moderata a PM<sub>2.5</sub> nel primo anno di vita solo in un modello a due inquinanti (anche con NO<sub>2</sub>) (OR: 1.30; 1.05, 1.60). Tuttavia, non sono emerse prove sufficienti per suggerire che l'esposizione a NO<sub>2</sub> o la residenza entro 200 m dalle strade principali fosse associata



a problemi emotivi/comportamentali o a ritardo dello sviluppo. In conclusione gli autori hanno trovato alcune evidenze isolate di un'associazione fra l'esposizione nell'infanzia al  $PM_{2.5}$  e sviluppo di problemi emotivi/comportamentali e ritardo nelle capacità motorie, ma la maggior parte delle associazioni non è risultata significativa. Ciò ovviamente giustifica la necessità di ulteriori studi sull'argomento.

° Ahmed, S. M. Et al (2022). *Maternal and Childhood Ambient Air Pollution Exposure and Mental Health Symptoms and Psychomotor Development in Children: An Australian Population-Based Longitudinal Study*. *Environment international*, 158, 107003

## 7. Esposizione indoor al $PM_{2.5}$ e ai metalli: impatto sulla salute nei bambini in età prescolare

Gli autori per comprendere meglio la relazione tra la salute dei bambini e la qualità dell'aria indoor hanno misurato le concentrazioni di particolato fine ( $PM_{2.5}$ ) e 11 metalli (arsenico, cadmio, cromo, rame, ferro, manganese, nichel, piombo, antimonio, selenio e zinco) da campioni di aria prelevati sia durante l'inverno che in primavera in locali indoor di asili dell'area urbana e rurale della regione dell'Alta Slesia, Polonia, caratterizzata dall'uso di combustibili fossili per fini energetici. Le stime relative all'inhalazione da parte dei bambini di questi inquinanti e gli effetti sulla salute sono stati valutati separatamente per  $PM_{2.5}$  e metalli. Per stimare potenziali impatti sulla salute dei bambini conseguenti all'esposizione a  $PM_{2.5}$  e componenti metallici, sono stati combinati i tassi di assunzione cumulativi con modelli dose-risposta basati su funzioni. I risultati mostrano come l'impatto sulla salute dei bambini misurato in DALY (la somma degli anni di vita persi per mortalità prematura (Years of Life Lost -YLLs) e degli anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale o di disabilità) conseguente all'esposizione dei bambini a  $PM_{2.5}$  era di 7.5 min/anno, corrispondente a 14  $\mu$ DALY/anno, con una confidenza del 95% e un intervallo (CI): 0.3–164 min/anno, valore circa 10 volte inferiore agli impatti cumulativi dell'esposizione se si considerano i componenti metallici nella frazione  $PM_{2.5}$  dell'aria indoor (mediana 76 min/anno; CI: 0.2–4.5  $\times$  103 min/anno). L'impatto maggiore sulla salute legato all'esposizione ai metalli è risultato causato dall'esposizione al cromo esavalente. Il rischio sia per lo sviluppo di cancro che per gli effetti non cancerosi per il cromo esavalente è risultato di 55 min/anno, corrispondenti a 104  $\mu$ DALY/anno, con IC: da 0.5 a 8.0  $\times$  104 min/anno. L'impatto sulla salute dei bambini è risultato variabile in base alla stagione e alla collocazione dell'asilo in siti urbani o rurali. Lo studio dimostra la necessità di prendere in considerazione la qualità dell'aria negli ambienti interni per valutare l'impatto sulla salute dei bambini e può aiutare a prendere decisioni importanti per ottenere la riduzione della presenza di tali sostanze e il miglioramento della qualità dell'aria indoor.

° Mainka, A., & Fantke, P. (2022). *Preschool children health impacts from indoor exposure to  $PM_{2.5}$  and metals*. *Environment international*, 160, 107062

## 8. Gli effetti dell'inquinamento atmosferico da traffico nelle e intorno alle scuole sulla funzione esecutiva e sul rendimento scolastico nei bambini: una revisione

Questa recensione riassume la letteratura esistente che studia il

rapporto tra i livelli di inquinamento atmosferico legati al traffico dentro e intorno alle scuole e il funzionamento esecutivo nei bambini in età scolare. È stata condotta una ricerca elettronica utilizzando i database dei set di dati Web of Science, Scopus e Education Literature (febbraio 2020). Gli articoli così trovati sono stati valutati in termini qualitativi. Gli autori hanno incluso 9 studi (pubblicati in 13 articoli). I risultati suggeriscono che il particolato interno ed esterno con un diametro di 2.5  $\mu$ m o meno ( $PM_{2.5}$ ) influenza negativamente la funzione esecutiva e il rendimento scolastico e che il biossido di azoto ( $NO_2$ ) interno ed esterno influisce negativamente sulla memoria di lavoro. Le prove degli effetti del particolato con un diametro di 10  $\mu$ m o meno ( $PM_{10}$ ) sono limitate, ma suggeriscono potenziali effetti negativi ad ampio raggio sull'attenzione, sul ragionamento e sui punteggi dei test accademici. L'inquinamento atmosferico dentro e intorno alle scuole influenza la funzione esecutiva e sembra ostacolare la traiettoria di sviluppo della memoria di lavoro. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire l'entità di questi effetti, la loro riproducibilità, le conseguenze per gli effetti futuri ed il loro ruolo all'interno del più ampio contesto dello sviluppo cognitivo

° Gartland N, Aljofi HE, Dienes K, Munford LA, Theakston AL, van Tongeren M. *The Effects of Traffic Air Pollution in and around Schools on Executive Function and Academic Performance in Children: A Rapid Review*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(2):749

## Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

### 1. Concentrazioni anticorpali contro tetano e difterite in bambini della Groenlandia vaccinati tra i 7 ed i 12 anni esposti a PFAS con la dieta

Nei paesi dell'Artico le popolazioni sono esposte a diverse sostanze chimiche ambientali attraverso la dieta ricca di pesce; l'obiettivo degli autori di questo studio è stato quello di esaminare l'associazione tra l'esposizione dei bambini della Groenlandia a contaminanti ambientali e la loro concentrazione di anticorpi vaccinali contro la difterite e il tetano dopo la vaccinazione come indice di competenza immunologica. Lo studio ha incluso dati di un totale di 338 bambini groenlandesi di età tra 7 e 12 anni, esaminati nel periodo 2012-2015. Per ogni bambino è stato determinato il titolo anticorpale contro difterite e tetano e la presenza di contaminanti ematici (PFAS, PCB e mercurio totale). Inoltre, per un sottogruppo i contaminanti ambientali sono stati determinati anche su campioni di sangue della gravidanza. L'associazione tra esposizione ambientale e probabilità di avere concentrazioni di anticorpi al di sotto del livello protettivo è stata valutata con modelli di regressione lineare e logistica. Ogni aumento di 1 ng/mL delle concentrazioni sieriche di acido perfluoroesano solfonico (PFHxS) e acido perfluorottano solfonico (PFOS) è stato associato a una diminuzione rispettivamente del 78% (IC 95%: 25–94%) e del 9% (IC 95%: 2–16%) nelle concentrazioni di anticorpi difterici (l'esposizione ai PCB e a tutti i PFAS risulta quindi associata a una probabilità notevolmente aumentata di avere concentrazioni di anticorpi difterici al di sotto del livello protettivo). Inoltre per ogni aumento di 1 ng/mL delle concentrazioni sieriche di PFHxS, PFOS, acido perfluorononanoico (PFNA) e acido per-

fluorodecanoico (PFDA), le probabilità di non avere livelli protettivi di anticorpi contro la difterite erano aumentate 6,44 volte (IC 95%: 1.51–27.36), 1.14 volte (IC 95%: 1.04–1.26), 1.96 volte (IC 95%: 1.07–3.60) e 5.08 volte (IC 95%: 1.32–19.51), rispettivamente. Non sono state osservate invece associazioni coerenti tra contaminazione materna e la concentrazione di anticorpi vaccinali. Gli Autori concludono come una maggiore esposizione alle sostanze chimiche ambientali nella popolazione artica (esposta tramite il consumo di pesce) sia associata a una diminuzione della concentrazione di anticorpi post vaccinazione e quindi determini una maggiore probabilità di non essere protetti contro la difterite nella popolazione adeguatamente vaccinata. La prevenzione dell'esposizione ai contaminanti nelle popolazioni Arctiche dovrebbe quindi basarsi su avvisi riguardanti i rischi della dieta, ma diventano prioritari sforzi internazionali per ridurre l'uso e la diffusione di contaminanti chimici immuno-tossici per fornire un vantaggio sulla protezione immunologica post vaccinale sul lungo termine.

° Timmermann C.A.G et al. Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children aged 7–12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study, *Environmental Research*, Volume 203, 2022, 111712, ISSN 0013-9351

## 2. ► Esposizione dei bambini a nano e microplastiche. Cosa sappiamo. (vedi approfondimento)

Gli effetti sulla salute dell'esposizione a nano e microplastiche (NMP) (nanoplastiche: da 1 a < 1000nm; microplastiche: da 1 a < 1000 µm) rimangono in gran parte non indagati o sconosciuti. Ad oggi, solo una manciata di studi hanno misurato queste esposizioni su scala umana, arrivando a risultati estremamente diversi. Le stime più recenti variano da poche centinaia a centinaia di migliaia di particelle/die, dimostrando come su questo aspetto fondamentale mancano ad oggi informazioni sicure. Per valutare lo stato delle conoscenze gli autori di questo articolo hanno effettuato ad Aprile 2021 una ricerca bibliografica su Web of Science e Scopus. Tra i risultati più importanti segnaliamo che le microplastiche sono state scoperte nella placenta umana, nel meconio e nelle feci infantili, ma le fonti di queste plastiche risultano difficili da rintracciare. I contaminanti chimici possono essere trasferiti da madre a figlio anche attraverso l'allattamento al seno ma il grado in cui le NMP possono essere trasferite mediante allattamento non è noto. Anche gli impatti sulla salute delle particelle di plastica rimangono poco compresi e complicati dal fatto che le particelle di plastica possono fungere da vettori per un gruppo diversificato di sostanze chimiche altrettanto nocive. Gli autori dello studio concludono in base a quanto già noto che sarebbe fondamentale l'utilizzo del principio di precauzione per guidare l'approccio dei responsabili politici alle NMP e alla salute dei bambini. Le famiglie dovrebbero inoltre adottare misure precauzionali atte a ridurre il rischio quali la riduzione del contatto con la plastica degli alimenti per i bambini, la pulizia regolare a umido della casa e la scelta di prodotti per la cura personale e di materiali da costruzione più sicuri.

° SRIPADA, Kam, et al. A Children's Health Perspective on Nano-and Microplastics. *Environmental Health Perspectives*, 2022, 130.1: 015001

## 3. Pesticidi neonicotinoidi nel liquido cerebrospinale dei bambini

L'esposizione cronica ai pesticidi è stata correlata allo sviluppo di vari disturbi neurologici, tumori solidi del sistema cerebrale oppure leucemie, specialmente per le fasce di popolazione più vulnerabili ovvero donne in gravidanza e bambini. Per questo motivo nel 2017 i relatori delle Nazioni Unite hanno chiesto un nuovo trattato globale per regolamentare ed eliminare gradualmente l'uso di pesticidi pericolosi in agricoltura. Tra i pesticidi, sono particolarmente studiati i neonicotinoidi (NN), sostanze neurotossiche che si legano ai recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs). Essi sono la classe di insetticidi più utilizzata in tutto il mondo. Negli esseri umani i neonicotinoidi (NN) sono stati associati a basso peso alla nascita, malformazioni congenite, disturbo dello spettro autistico, perdita di memoria e tremori. Da studi tossicologici sappiamo che i neonicotinoidi (NN) hanno un effetto citotossico, genotossico, epatotossico, ematotossico, nefrotossico e potenzialmente immunotossico. L'obiettivo di questo studio è stato valutare se i NN erano presenti nel liquido cerebrospinale dei bambini, rappresentando in questo modo un potenziale pericolo per il sistema nervoso centrale, e secondariamente sviluppare un protocollo analitico per misurare la NN nel liquido cerebrospinale infantile. I NN sono stati analizzati in campioni di liquido cerebrospinale, sangue e urina di 14 bambini con età media 8 anni trattati per leucemie e linfomi e punture lombari terapeutiche con metodo cromatografico e spettrometrico. Tutti i campioni di liquido cerebrospinale e plasma sono risultati positivi per almeno un NN. Nove campioni di liquido cerebrospinale e 13 di plasma contenevano più di un NN. Tutti i campioni di urine tranne uno sono risultati positivi per almeno un NN. È stata trovata una relazione lineare statisticamente significativa tra concentrazioni di NN in plasma e urina e concentrazioni di N-desmetil-acetamiprid nel liquido cerebrospinale. I dati dello studio suggeriscono che la contaminazione da più NN non rappresenta un pericolo solo per l'ambiente o la fauna, ma potenzialmente anche per i bambini.

° LAUBSCHER, Bernard, et al. Multiple neonicotinoids in children's cerebro-spinal fluid, plasma, and urine. *Environmental Health*, 2022, 21.1: 1-9

## 4. Esposizione infantile ai perclorati e ai clorati presenti nel latte materno, latte di formula, alimenti per l'infanzia

I perclorati e i clorati sono inquinanti onnipresenti in vari tipi di alimenti, acqua potabile e comparti ambientali. La loro ubiquità ha sollevato grandi preoccupazioni a causa dei loro potenziali effetti negativi sulla funzionalità della tiroide umana. L'assunzione di clorati e perclorati con la dieta è considerata la via predominante per l'esposizione umana, tuttavia, i dati sull'esposizione umana a queste sostanze chimiche in letteratura rimangono limitati, in particolare se consideriamo una popolazione vulnerabile come i bambini. Gli autori in questo studio prendono in considerazione 62 campioni di latte materno, 53 campioni di formula per lattanti, 88 campioni di cibo supplementare per l'infanzia e 50 campioni di acqua di rubinetto raccolti nel sud della Cina misurando i livelli di perclorati e clorati. Gli inquinanti in oggetto sono stati rilevati in oltre il 90% dei campioni valutati. Le concentrazioni mediane di perclorato sono risultate rispettivamente di 0.65 µg/L, 0.61 µg/kg, 0.56 µg/kg e 1.18 µg/L, mentre

le concentrazioni mediane di clorato erano 1.73 µg/L, 2.48 µg/kg, 2.67 µg/kg mentre non era rilevabile nei campioni di acqua. Una valutazione del rischio per la salute riguardo all'esposizione al perclorato e al clorato negli alimenti per l'infanzia campionati nello studio non sembrerebbe aumentare il rischio di effetti negativi sulla salute (tenendo sempre in considerazione che le soglie di rischio sono stimate su adulti). A conoscenza degli autori, questo è il primo studio che indaga simultaneamente l'esposizione al perclorato e clorato in bambini cinesi attraverso l'assunzione di cibo e, anche se i livelli riscontrati sono risultati inferiori alle soglie di tossicità, la presenza di questi inquinanti potenzialmente tireotossici nel latte materno e negli alimenti per lattanti (nonché nell'acqua per quanto riguarda i perclorati) non può che essere uno spunto di riflessione e uno stimolo per ulteriori studi.

° Li, M, et al (2022). *Perchlorate and chlorate in breast milk, infant formulas, baby supplementary food and the implications for infant exposure*. *Environment international*, 158, 106939

### 5. ► Esposizione agli ftalati e rischio di sovrappeso e obesità: uno studio caso controllo in Cina

In campo internazionale si assiste a un crescente interesse per lo studio di interferenti endocrini che potrebbero avere un ruolo nell'epidemia di obesità a cui assistiamo, ma esistono pochi studi sull'associazione fra l'esposizione agli ftalati (PAE) con lo sviluppo di sovrappeso e l'obesità infantile. Gli autori hanno quindi condotto uno studio caso-controllo utilizzando una coorte prospettica di 2.298 bambini cinesi (nella città di Xiamen) di età compresa tra 7 e 13 anni da ottobre 2017 a ottobre 2020. Dopo la prima valutazione 829 bambini sono stati seguiti al follow up (5 visite totali) e di questi è stata raccolta l'urina per la misurazione di sette metaboliti PAEs (MMP, MEP, MBP, MiBP, MEH, MEOHP e MEHHP). I bambini sono stati assegnati al gruppo dei casi (sovrappeso e obesità) o al gruppo dei controlli (peso normale), utilizzando le curve di crescita dell'OMS. I tassi di rilevamento dei bambini per ciascun metabolita PAEs sono risultati del 99.4% per MMP, del 99.4% per MEP, del 99.8% per MBP, del 54.5% per MEHP, dell'84.4% per MEOHP, del 99.9% per MEHHP e del 97.2% per MiBP. La media geometrica delle concentrazioni di PAE, MMP, MEP, MBP, MEHP, MEHHP e MiBP è risultata rispettivamente di 310.085, 34.658, 9.127, 166.347, 7.043, 3.400, 18.571 e 24.093 (ng/ml). La concentrazione totale di PAE totali e quella singola dei sette metaboliti è risultata positivamente associata ai punteggi BMI-z score, ed è risultata più elevata nel gruppo dei casi rispetto a quello dei due gruppi di controllo in ciascuna visita di follow-up. La forza delle associazioni tra esposizione a PAE e sovrappeso e obesità è inoltre risultata specifica per il sesso: il rischio di sovrappeso e obesità è risultato associato all'esposizione a PAE con una relazione dose-risposta, in particolare nelle ragazze. Data l'epidemia di obesità in corso in bambini e adolescenti in Cina (e non solo), i risultati di questo studio forniscono nuove ulteriori prove per esplorare questa opzione come ulteriore meccanismo potenziale per lo sviluppo dell'obesità. Diventa quindi importante rafforzare il messaggio sulla necessità di limitare l'esposizione dei prodotti contenenti PAE tra la popolazione infantile

° Dong, Y, et al. (2022). *Effect of childhood phthalates exposure on the risk of overweight and obesity: A nested case-control study in China*. *Environment international*, 158, 106886

## Rumore

### 1. Rumore da mezzi di trasporto e sonno nel primo anno di vita. Uno studio longitudinale

Durante l'infanzia un sonno adeguato è fondamentale per lo sviluppo fisico e neuro cognitivo. È noto come, sia negli adulti che nei bambini, l'esposizione notturna al rumore sia associata a disturbi del sonno. Tuttavia, non è nota la misura in cui il sonno dei bambini sia influenzato e da cosa. Gli autori di questo lavoro hanno indagato la relazione tra rumore notturno legato ai mezzi di trasporto e comportamento abituale del sonno durante il primo anno di vita. È stata valutata in 144 neonati sani (63 femmine), l'esposizione a rumore notturno a cui erano esposti (ad es. strada, ferrovia ed aereo) modellato sui singoli luoghi di residenza dei bambini. Usando l'actimetria (la misurazione tramite un accelerometro applicato alla caviglia dei movimenti del corpo), gli autori hanno monitorato il pattern di movimento notturno dei bambini per 11 giorni a 3, 6 e 12 mesi di età e ne hanno derivato le caratteristiche di durata, attività e variabilità del sonno notturno, associandole poi all'esposizione ai rumori. I risultati dello studio hanno mostrato come il sonno nei bambini durante il primo anno di vita sia relativamente robusto rispetto al disturbo esterno dovuto al rumore notturno dei mezzi di trasporto. Tuttavia, in particolare nei bambini figli unici, un aumento del rumore notturno da mezzi di trasporto sembrerebbe ridurre la durata del sonno. Ciò suggerisce che un ambiente abitualmente rumoroso può modulare la suscettibilità individuale agli effetti negativi del rumore sul sonno e che l'inquinamento acustico è una possibile variabile in grado di influenzare la modalità di sonno dei bambini.

° Christine Blume et al. *Association of transportation noise with sleep during the first year of life: A longitudinal study*, *Environmental Research*, Volume 203, 2022, 111776, ISSN 0013-9351

## Ambienti naturali

### 1. Frequentazione di spazi verdi nella prima infanzia e sviluppo cognitivo

L'associazione tra la frequentazione di spazi verdi nella prima infanzia e lo sviluppo cognitivo del bambino è studiata in letteratura, ma non ancora ben compresa. Gli autori di questo studio hanno esaminato la possibile associazione fra esposizione al verde nella prima infanzia e sviluppo cognitivo utilizzando i dati del Progetto Viva (n = 857) dal 1999 al 2010. Il Progetto "VIVA" è una coorte prenatale che ha arruolato donne in gravidanza nel periodo 1999-2002 presso l'Atrius Harvard Vanguard Medical Associates nel Massachusetts orientale e poi valutato il neurosviluppo dopo la nascita a circa 3 e 8 anni. È stato stimato il verde residenziale alla nascita e poi circa a 3 e 8 anni utilizzando immagini satellitari con risoluzione di 30 m. Per valutare lo sviluppo cognitivo sono stati somministrati questionari standardizzati sull'intelligenza verbale e non verbale, sulle capacità visivo-motorie e sulla memoria visiva. L'analisi di possibili associazioni fra presenza di verde residenziale nella prima infanzia e sviluppo cognitivo intorno agli 8 anni di vita sono state adattate per età, sesso, razza, reddito, quartiere, stato socioeconomico,



intelligenza materna e livello di istruzione dei genitori. Dai risultati sono emerse relazioni non lineari fra l'esposizione al verde residenziale nella prima infanzia e lo sviluppo cognitivo a 8 anni, con risultati variabili. I risultati sembrerebbero suggerire come l'esposizione al verde nella prima infanzia sia associata a una migliore memoria visiva a 8 anni, dato invariato anche dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti sopra citati. In questo studio non si è rilevata nessun'altra associazione tra esposizione al verde residenziale e sviluppo cognitivo.

° JIMENEZ, Marcia P., et al. Early-Life Exposure to Green Space and Mid-Childhood Cognition in the Project Viva Cohort, Massachusetts. *American Journal of Epidemiology*, 2022, 191.1: 115-125

## Psicologia ambientale

### 1. ► Quando e come gli atteggiamenti favorevoli all'ambiente si trasformano in comportamenti: il ruolo dei costi, dei benefici e dell'autocontrollo

Una parte significativa delle emissioni che contribuiscono all'innalzamento della CO<sub>2</sub> è legata a scelte energetiche individuali, che quindi richiedono dei cambiamenti rapidi e drastici dello stile di vita delle persone. Nonostante ciò la ricerca ambientale non ha dedicato molta attenzione alla complessità che sta alla base del processo decisionale pro ambiente del singolo individuo. Infatti anche se vi è un forte consenso circa il ruolo dell'uomo nell'aver determinato il cambiamento climatico, molte persone non riescono a mettere in pratica ciò che dicono in termini di azioni pro ambiente e la domanda di come superare questo divario rimane ancora senza risposta. Al fine di colmare questa lacuna gli autori di questa ricerca hanno fornito ulteriori elementi conoscitivi sui fattori motivazionali e strutturali alla base dei comportamenti pro ambiente. In primo luogo gli autori si sono affidati ad un nuovo compito che consentiva di quantificare e sperimentare le conseguenze sia a livello ambientale che a livello finanziario, consentendo di riprodurre in una situazione controllata il divario tra l'atteggiamento e l'azione pro ambiente e di dimostrare che il divario è sensibile a fattori legati a singole situazioni. Da un lato gli autori hanno avuto l'obiettivo di verificare la ben nota ipotesi del basso costo (ovvero le persone sono ben contente di mantenere comportamenti pro ambiente quando questi hanno bassi costi per loro), dall'altro hanno cercato di capire se le persone erano disposte ad assumere atteggiamenti pro ambiente quando si rendevano conto dell'elevato beneficio ambientale associato a tale comportamento. Ed infine il loro obiettivo era comprendere e dimostrare che le persone con alti livelli di auto controllo si comportavano coerentemente con gli atteggiamenti pro ambiente rispetto alle persone con basso livello di auto controllo. Lo studio condotto con un numero di partecipanti pari a 1.536, a cui sono stati proposti diversi compiti decisionali che avevano conseguenze sull'ambiente, ha evidenziato che gli atteggiamenti pro ambiente sono predittivi dei comportamenti pro-ambiente quando i costi sono bassi o i benefici per l'ambiente sono elevati. Ha inoltre dimostrato che l'autocontrollo aiuta le persone ad agire mantenendo una coerente azione e suggerendo così che l'autocontrollo è un elemento cruciale per proteggere gli obiettivi pro ambiente di lungo termine; infine gli autori suggeriscono che nelle strategie di mitigazione si tenga in considerazione la

complessità motivazionale e strutturale associata alle decisioni pro ambiente.

° Annika M. Wyss et al. When and how pro-environmental attitudes turn into behavior: The role of costs, benefits, and self-control, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 79, 2022, 101748, ISSN 0272-4944

### 2. Si possono rompere le abitudini con nuovi comportamenti? Fare il bucato con sapone biodegradabile

Questo studio ha cercato di valutare se l'impegno in un comportamento nuovo e insolito, come fare il bucato con noci di sapone biodegradabili, possa interrompere l'abitudine ecologicamente dannosa di usare l'ammorbidente. Lo studio è stato condotto con un lungo esperimento sul campo in cui assistenti ricercatori hanno effettuato visite domiciliari a 183 soggetti inclusi nello studio in quattro occasioni (t0-t3). Secondo il disegno dello studio sono stati effettuati due tipi di intervento: un intervento contestuale (ricevere noci di sapone o meno) e un messaggio persuasivo (utilizzando due tipi diversi di strategie: strategia alfa, volta a persuadere le persone verso un obiettivo concentrandosi sulla sua attrattiva, ad esempio il fatto che le noci siano ecologiche, oppure strategia omega, che mira ad eliminare o ridurre nelle persone la riluttanza al cambiamento con frasi del tipo "non ci crederai, ma..."). I partecipanti sono stati suddivisi in 5 gruppi: con noci e messaggio persuasivo alfa, con noci e messaggio persuasivo omega, senza noci e messaggio persuasivo alfa, senza noci e messaggio persuasivo omega e controlli. I risultati hanno mostrato come le tecniche di persuasione da sole non fossero sufficienti a indurre le persone a usare le noci di sapone. Ricevere noci di sapone insieme a messaggi alfa si sono dimostrati i metodi più efficaci per incoraggiare la riduzione nell'utilizzo dell'ammorbidente, effetto che si è prolungato per almeno due mesi. Gli autori concludono come il coinvolgimento in comportamenti nuovi e insoliti possa aiutare a interrompere vecchi schemi comportamentali talora dannosi.

° Katarzyna Byrka et al. Doing laundry with biodegradable soap nuts: Can rare and novel behaviors break bad habitual patterns? *Journal of Environmental Psychology*, Volume 79, 2022, 101730, ISSN 0272-4944

### 3. Gratitudine verso la natura: teoria della sua concettualizzazione, metodologia ed effetti sul comportamento pro-ambiente

La gratitudine verso la natura per i suoi generosi benefici per l'uomo è un tema comune nelle storie personali e nei rituali culturali, ma questa esperienza emotiva è stata raramente studiata e compresa scientificamente in ambito psicologico. L'autore di questo lavoro cerca di colmare questa lacuna presentando una "teoria della gratitudine alla natura". L'autore parte dalla revisione di quattro studi correlazionali (metodologia di ricerca che in psicologia è volta a indagare la misura in cui due determinati eventi o categorie di eventi sono in relazione tra loro) e di due studi sperimentali che in un certo qual modo supportano la sua teoria e cerca di dimostrare scientificamente come la gratitudine nei confronti della natura possa essere concettualizzata come una forma di gratitudine innescata dai benefici che la natura stessa offre all'uomo. Questo sarebbe supportato da tre ragioni. Innanzitutto, in tutti i lavori esaminati i resoconti aneddotici si ri-



feriscono ad una esperienza che coinvolge l'attribuzione di alcuni benefici alla natura. In secondo luogo, la gratitudine innescata dal beneficio tipicamente motiva la sua esistenza attraverso la reciprocità verso il benefattore, mentre la gratitudine generalizzata no. Terzo, la gratitudine si innesca tipicamente in situazioni che coinvolgono benefici ricevuti, ad esempio, da un'altra persona. Negli studi in cui si è tentata una manipolazione sperimentale della gratitudine nei confronti della natura questa ha avuto qualche effetto comportamentale, ma non robusto. La teoria di Kim-Pong Tam offre quindi nuove intuizioni sulla comprensione delle relazioni degli esseri umani con la natura e possibili risposte alle problematiche ambientali. Sottolineando come l'uomo sia grato alla natura e quindi propenso a rispettarla quando ne comprende i benefici e quali possano essere le potenziali direzioni per l'educazione e la comunicazione in ambito ambientale.

° Kim-Pong Tam. *Gratitude to nature: Presenting a theory of its conceptualization, measurement, and effects on pro-environmental behavior.* *Journal of Environmental Psychology*, Volume 79, 2022, 101754, ISSN 0272-4944

#### 4. ► **Conoscenza, potenziale percepito e fiducia quali determinanti dei comportamenti a basso ed alto impatto ambientale**

Per ridurre l'effetto serra sono necessari cambiamenti nei modelli di consumo delle famiglie verso vie alternative con basse emissioni di carbonio. Una più accurata percezione della potenzialità di mitigazione che i diversi comportamenti possono avere potrebbe aiutare i consumatori a ridurre le emissioni. In questa ricerca gli autori hanno esaminato come i partecipanti valutino correttamente il potenziale di mitigazione dei diversi comportamenti e lo hanno fatto su un campione di 547 partecipanti svizzeri (52% di sesso femminile, età media 46 anni, livello di istruzione universitario 23% del campione, 21% con formazione professionale superiore, 45% diplomati, 5% con formazione superiore completa ed il 2% con scuola dell'obbligo). Hanno così evidenziato che il potenziale di mitigazione di certi comportamenti quali il passaggio ad una dieta più sostenibile è sottostimato, mentre è sopravvalutato il potenziale di mitigazione di altri comportamenti quale l'installazione di lampadine più efficienti. I partecipanti hanno correttamente giudicato che ridurre l'uso dell'auto o evitare voli transatlantici ha un forte aspetto sul potenziale di mitigazione. Dalla differenziazione tra i comportamenti ad alto e basso impatto gli autori hanno trovato che più alti livelli di conoscenza oggettiva prevedevano l'intenzione di impegnarsi in comportamenti di mitigazione ad alto impatto rispetto a comportamenti associati ad un basso impatto ambientale, questo significa che è importante educare le persone sul potenziale di riduzione delle emissioni legate ai comportamenti ad alto impatto ambientale. Hanno riscontrato differenze di genere con le donne maggiormente inclini alla riduzione del consumo di carne rispetto agli uomini e anche differenze tra persone con orientamento politico di sinistra, che mostravano una maggiore conoscenza oggettiva dell'impatto potenziale di mitigazione dei comportamenti rispetto a persone con orientamento politico di destra, soprattutto per i comportamenti ad alto impatto. Inoltre più alto era il potenziale di mitigazione percepito, più alti i livelli di fiducia negli scienziati del clima ed una minore percezione dello sforzo prevedevano la volontà di impegnarsi sia in comportamenti ad alto che a basso impatto ambientale. Gli autori suggeriscono che gli scienziati, vista la fiducia riposta in loro, dovrebbero concentrarsi in termini

di comunicazione al pubblico sui comportamenti il cui potenziale di mitigazione è sottovalutato quali ad esempio il passaggio ad una dieta più sostenibile per l'ambiente. Infine gli autori hanno rilevato che i partecipanti con una forte fiducia nelle azioni del governo erano meno disposti ad assumere comportamenti a basso impatto ambientale, una possibile spiegazione è stata che riponendo fiducia nelle azioni governative ritenevano le proprie ridondanti; questo però non si è evidenziato nei comportamenti con alto impatto ambientale. Questo dato è in contrasto con studi precedenti e per questo motivo gli autori suggeriscono di esplorare meglio nelle ricerche future quali siano le circostanze in cui la fiducia nelle istituzioni politiche diminuisce o accresce la volontà di adottare comportamenti a favore dell'ambiente. Il limite di questo studio è che ha valutato la propensione ad adottare quel dato comportamento a favore dell'ambiente e non il reale comportamento, gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sulla valutazione dei comportamenti reali.

° Viktoria Cologna et al. *Knowledge, perceived potential and trust as determinants of low- and high-impact pro-environmental behaviours.* *Journal of Environmental Psychology*, Volume 79, 2022, 101741, ISSN 0272-4944

## Miscellanea

### 1. ► **Esposizioni ambientali e cardiopatie congenite (vedi approfondimento)**

La cardiopatia congenita (Congenital Heart Disease, CHD) è l'anomalia congenita più comune al mondo, colpisce da 8 a 12 bambini ogni 1.000 nascite a livello globale e causa oltre il 40% dei decessi prenatali. Le sue cause rimangono principalmente sconosciute, solo il 15% dei casi di CHD hanno una determinata causa genetica, e si ipotizza che il 30% dei casi siano associati a fattori ambientali, (alta temperatura, radiazioni, rumori forti, farmaci e fattori biologici, come virus, batteri e parassiti). È stato dimostrato che i fattori ambientali presenti nell'utero dalla seconda alla terza settimana dopo la fecondazione possono influire sullo sviluppo fetale, portando ad anomalie cardiache. Questo studio presenta un aggiornamento delle conoscenze esplorando la complessa relazione tra genetica ed esposizioni ambientali, fondamentale per comprendere la natura multifattoriale dello sviluppo della cardiopatia congenita. Gli autori esaminano in modo ampio e qualitativo l'attuale letteratura sulle esposizioni prenatali materne e paterne e la loro associazione con la CHD. Propongono di utilizzare l'esposoma, come complemento ambientale del genoma, per rivedere tutte le esposizioni ambientali prenatali interne ed esterne e identificare il potenziamento o l'alleviamento della sinergia tra le esposizioni.

° Boyd, R., McMullen, H., Beqaj, H., & Kalfa, D. (2022). *Environmental Exposures and Congenital Heart Disease.* *Pediatrics*, 149(1), e2021052151

### 2. **Uscire dalla crisi: come la ricerca socio ecologica, ambientale e evolutiva sia necessaria per evitare il rischio di future pandemie**

L'implementazione degli approcci One-Health (1) / Eco-Health (2) / Planetary-Health (3) è stata da più parti identificata come

chiave per affrontare le forti interconnessioni tra rischio di pandemie, cambiamenti climatici e perdita di biodiversità e per sviluppare e implementare soluzioni a queste crisi interconnesse. In risposta ai molteplici appelli degli scienziati su questo argomento, gli autori si sono posti sette quesiti e riflessioni riguardanti COVID-19 e malattie infettive emergenti (EID), basandosi su una possibile efficace integrazione di ambiente, ecologia, evoluzione e scienze sociali per anticipare e mitigare meglio le EID. Le esigenze di ricerca proposte riguardano l'ecologia sociale delle infezioni considerando gli agenti patogeni, la loro evoluzione, i determinanti della suscettibilità dell'uomo e degli animali alle infezioni e i fattori umani ed ecologici che accelerano l'emergenza di malattie infettive. I temi affrontati sono stati 1) L'ecologia sociale della SARS-CoV-2 e degli altri agenti patogeni; 2) L'evoluzione e la diffusione di SARS-CoV-2; 3) I determinanti della tolleranza/resistenza e diffusione di SARS-CoV-2 nell'uomo e nelle popolazioni animali; 4) I fattori umani ed ecologici che possono accelerare l'insorgenza di malattie infettive; 5) Le possibili soluzioni all'insorgenza di pandemie e gli approcci alle crisi interconnesse basati sulla natura; 6) Le questioni etiche e filosofiche relative al rapporto tra uomo e natura e le possibili evoluzioni legate al cambiamento; 7) I meccanismi per l'attuazione di profondi cambiamenti per salvaguardare l'ambiente e la salute umana e per ridurre i rischi futuri di EID. In conclusione, per garantire lo sviluppo di ricerche multidisciplinari, interdisciplinari, intersettoriali in modo da rispondere a domande emergenti in relazione al rischio di pandemia correlato al cambiamento ambientale, gli autori propongono la creazione di una rete scientifica e strategica internazionale di scienziati e portatori di interessi volta a collaborare e lavorare per la prevenzione, la preparazione e la risposta al potenziale EID. Gli sforzi di ricerca dovranno poi essere tradotti in soluzioni congiunte per proteggere e ripristinare gli ecosistemi e la biodiversità e salvaguardare la salute umana, anche da potenziali EID. Per raggiungere questi ambiziosi obiettivi a lungo termine, l'istituzione di una rete scientifica e strategica internazionale per la prevenzione, preparazione e risposta agli EID potrebbe aprire la strada a promuovere la necessaria collaborazione trans disciplinare e intersettoriale. Questo lavoro è stato svolto nell'ambito del progetto della Comunità Europea HERA ([www.HERRResearchEU.eu](http://www.HERRResearchEU.eu)), che mira a definire le priorità per un'agenda di ricerca su ambiente, clima e salute in l'Unione Europea adottando un approccio sistemico di fronte al cambiamento ambientale globale.

1. Studio della connessione fra salute umana e salute animale, in genere dei vertebrati
2. Studio in generale dei fenomeni connessi alla biodiversità considerando anche invertebrati, batteri e virus
3. Approccio antropocentrico, che si concentra sullo studio delle minacce alla salute e al benessere del genere umano e sulla sostenibilità dell'intera civiltà umana.

° Destoumieux-Garzón, et al (2022). *Getting out of crises: Environmental, social-ecological and evolutionary research is needed to avoid future risks of pandemics*. *Environment international*, 158, 106915

### 3. ► Valutazione degli effetti / eventi avversi legati al consumo di alimenti geneticamente modificati: una revisione sistematica di studi sugli animali e sull'uomo

Gli Autori hanno condotto una revisione sistematica degli studi

sugli effetti/eventi avversi correlati al consumo di alimenti geneticamente modificati nell'ottica della sicurezza alimentare e per eventuali ricerche future. Hanno visionato 7 banche date elettroniche dal 1° gennaio 1983 al 11 luglio 2020 ricercando studi in vivo su animali e uomo in termini di incidenza di effetti/eventi avversi e consumo di alimenti geneticamente modificati (GM). Due autori indipendentemente hanno identificato gli studi ammissibili, la qualità degli stessi, il tema dello studio, le caratteristiche della popolazione coinvolta nello studio, il tipo di esposizione, i risultati ed i dettagli degli eventi/effetti avversi. Gli autori hanno usato il test del Chi-quadro per comparare i tassi di segnalazione di eventi avversi in articoli finanziati dai produttori di alimenti GM o dal settore governativo o non finanziati. I criteri di inclusione sono stati soddisfatti per uno studio cross over nell'uomo e 203 studi sugli animali provenienti da 179 articoli. La qualità dello studio è stata definita con un alto rischio di bias. Nello studio sull'uomo sono state osservate malattie lievi (infezioni vie respiratorie, urinarie, cefalea, epistassi). In 16 studi sugli animali sono riportati il 59.46% degli eventi avversi gravi. Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista statistico negli articoli finanziati dall'industria del settore GM rispetto al settore governativo o agli articoli che non erano stati finanziati. Gli autori hanno identificato 21 eventi avversi gravi negli studi sugli animali, che potrebbero essere correlati al cibo GM di cui 7 coinvolgevano mais, soia e riso, tutti regolarmente registrati e approvati in quelle regioni/stati. Gli eventi avversi segnalati negli studi sugli animali con possibile rapporto con alimenti GM erano correlati ad un aumento della mortalità, del cancro, dell'infertilità o ad un rallentamento delle reazioni di risposta ed ad anomalie d'organo, gli autori sottolineano la necessità di studi di coorte sul lungo termine per poter comprendere meglio questo tipo di eventi e la loro correlazione con il cibo GM, oltre che studi su popolazione umana e suggeriscono di apporre sulle confezioni di cibo l'etichetta che l'alimento è GM in modo che il consumatore possa scegliere.

° Shen, C. et al. *Evaluation of adverse effects/events of genetically modified food consumption: a systematic review of animal and human studies*. *Environ Sci Eur*34,8 (2022)

## Approfondimenti

### Esposizione dei bambini a nano e microplastiche. Cosa sappiamo

a cura di *Giacomo Toffol*

Gli esseri umani sono costantemente esposti alle nano e microplastiche (NMP), che derivano dalla degradazione nell'ambiente di tutti i prodotti plastici, durante la loro produzione, l'uso e lo smaltimento. Recentemente, le microplastiche sono state scoperte nella placenta umana, nel meconio e nelle feci infantili. Eppure gli impatti dell'esposizione alle particelle di plastica durante i periodi di maggior vulnerabilità come la gravidanza e l'infanzia sono quasi del tutto sconosciuti. Ad oggi, solo una manciata di studi hanno misurato queste esposizioni su scala umana, arrivando a risultati estremamente diversi. Le stime più recenti variano da poche centinaia a centinaia di migliaia di particelle/die, dimostrando come su questo aspetto fondamentale manca-

no ad oggi informazioni sicure. Poco si sa anche dei potenziali effetti delle NMP sulla salute umana. Nel 2019, una revisione sistematica da parte dell'Autorità norvegese per la sicurezza alimentare ha rilevato solo tre studi rilevanti per la salute umana e ha concluso che era impossibile valutare i rischi per la salute delle NMP. Ciò rispecchia le precedenti valutazioni dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare e dell'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura. La gravidanza e l'infanzia sono importanti finestre di vulnerabilità alle sostanze tossiche ambientali. Le esposizioni precoci a sostanze chimiche pericolose, anche in piccole quantità, possono avere un impatto sulla salute umana per l'intera durata della vita. Tuttavia, pochissime ricerche sulle NMP hanno analizzato le esposizioni precoci. Per valutare lo stato delle conoscenze gli autori di questo articolo hanno effettuato ad Aprile 2021 una ricerca bibliografica su Web of Science e Scopus (criteri di inclusione: studi primari su esseri umani o altri mammiferi, nonché articoli di revisione e meta-analisi che includevano NMP in termini di tossicità, pericolo o esposizione). La ricerca ha portato ad identificare ed analizzare 44 articoli, di cui 37 erano articoli di ricerca primari. Gli studi inclusi sono stati pubblicati tra il 1991 e il 2021, con oltre la metà pubblicati nel 2019 o successivamente. Negli articoli di ricerca, l'argomento più comune era l'esposizione a microplastiche, prevalentemente quantificate nell'aria o nei frutti di mare. Solo uno studio si è concentrato su una fonte di esposizione specifica per il bambino, i biberon di plastica. Tutte le altre stime dell'esposizione per i bambini si basavano su ipotesi generiche, quali ad esempio il consumo di alcuni cibi.

### Vie di esposizione

Le materie plastiche sono inevitabili per bambini, neonati e donne incinte in tutto il mondo. La presenza di microplastiche è stata prevalentemente studiata nell'aria, negli alimenti e nelle bevande ma le esposizioni precoci attraverso la placenta e il latte materno non sono ancora state studiate in modo dettagliato. Le microplastiche sono state scoperte nella placenta umana, nel meconio e nelle feci infantili, ma le fonti di queste plastiche risultano difficili da rintracciare. Le microplastiche sono state rilevate in una ampia varietà di alimenti come il pesce, i frutti di mare, il sale, così come nei materiali a contatto con gli alimenti, nell'acqua potabile, nell'aria interna e in quella ambiente. L'assorbimento di NMP da queste fonti in utero e nell'infanzia deve ancora essere studiato. I più piccoli tra i prodotti di degradazione della plastica (<100 µm), possono essere inalati, ma solo quelli con dimensione inferiore a 10 micron possono raggiungere gli alveoli, e la presenza di fibre sintetiche e NMP così piccole negli ambienti non è stata ancora studiata. Le sostanze tossiche a cui una madre è esposta possono passare al feto per via transplacentare durante la gravidanza. Una recente ricerca ha evidenziato la presenza di particelle di microplastica di dimensioni comprese tra 5 e 10 micron nella placenta umana, sia sul lato fetale che materno, nonché sulle membrane corioamniotiche. Tuttavia, la via del trasferimento di NMP nel corpo, nel flusso sanguigno e quindi nella placenta è ancora sconosciuta. I contaminanti chimici possono essere trasferiti da madre a figlio anche attraverso l'allattamento al seno ma il grado in cui le NMP possono essere trasferite mediante allattamento non è noto. Un'ulteriore via di esposizione è l'ingestione. Un bambino può ingerire la polvere contenente NMP nel suo ambiente domestico, come anche da giocattoli e tessuti di plastica che possono essere leccati e ma-

sticati. Anche gli imballaggi in plastica di alimenti per bambini e biberon devono essere considerati potenziali fonti di NMP. Quando agitati con acqua tiepida, i biberon di plastica rilasciano fino a 16 milioni di particelle di microplastiche per litro e la sterilizzazione e l'uso di acqua ad alta temperatura ne aumentano ulteriormente il rilascio. Infine, sebbene la ricerca abbia suggerito una bassa probabilità di esposizione cutanea alle NMP date le proprietà superficiali delle particelle di plastica e le eccellenti proprietà di barriera della pelle adulta non è noto quanto possa essere vulnerabile la pelle dei bambini

### Tossicologia

Anche gli impatti sulla salute delle particelle di plastica rimangono poco compresi. Esistono solo pochi studi che hanno utilizzato modelli animali. Un piccolo numero di studi sugli animali ha messo in evidenza effetti tossicologici delle NMP sul metabolismo, l'equilibrio immunitario materno-fetale e il microbioma, nonché un'induzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione. A rendere ancora più difficili questi studi c'è anche il fatto che le particelle di plastica possono servire come vettori di miscele di sostanze chimiche assorbite su di esse, che ne possono potenziare i possibili effetti nocivi. Gli autori di questa ricerca bibliografica hanno identificato solo uno studio epidemiologico sugli effetti sulla salute a seguito dell'esposizione a NMP nei bambini in un contesto molto particolare. È stato studiato in un ambiente scolastico uno smalto per pavimenti in copolimero acrilato-stirene che ha iniziato a polverizzare dopo che strati di smalto si sono staccati e trasformati in polvere. Gli adolescenti della scuola hanno riportato irritazione agli occhi e alle vie aeree inferiori. L'analisi chimica ha confermato la presenza di monomeri acrilati, che potrebbero essere trasportati su particelle di polvere respirabile del pavimento. Più abbondanti sono in letteratura i dati sulla salute dei lavoratori delle industrie delle materie plastiche. L'esposizione professionale a fibre di plastica e polvere ha causato ad esempio sintomi respiratori e compromissione della funzione polmonare. Le interazioni tra NMP e altre sostanze chimiche rendono impossibile valutare gli impatti sulla salute delle esposizioni alla plastica studiando solo le NMP. Le particelle di plastica possono fungere da vettori per un gruppo diversificato di sostanze chimiche sia utilizzate nella produzione di plastica come ftalati, bisfenoli e ritardanti di fiamma bromurati, sia come sostanze chimiche assorbite nella plastica dall'ambiente [idrocarburi policiclici aromatici (IPA), pesticidi organoclorurati e bifenili policlorurati (PCB)]. Le particelle di plastica possono anche contenere o accumulare metalli come cadmio, zinco, nichel e piombo, aggiunti come coloranti, biocidi o stabilizzanti. Complessivamente, ciò si traduce in un'esposizione a un cocktail di sostanze chimiche e particelle che rimane in gran parte non quantificato e non caratterizzato.

### Le dimensioni del problema nei diversi contesti di vita

I NMP sono contaminanti di interesse emergente che non sono ancora soggetti a un'ampia valutazione del rischio o regolamentazione a livello internazionale. Si stima che il 79% di tutti i rifiuti di plastica prodotti si sia accumulato in discariche o disperso nell'ambiente naturale, mentre il 12% è stato incenerito e solo il 9% riciclato (Nazioni Unite 2021). Le politiche normative per le materie plastiche differiscono drasticamente da un paese all'altro e ciò introduce una grande variabilità nell'esposizione dei bambini. I bambini che vivono in comunità costiere nei paesi in via di

sviluppo sono ad esempio probabili destinatari dell'inquinamento NMP marino e atmosferico generato altrove. I rifiuti pericolosi, come le apparecchiature elettriche ed elettroniche scartate (rifiuti elettronici), esportati dai paesi ad alto reddito nei paesi in via di sviluppo per il riciclaggio o il trattamento dei rifiuti sono una grande fonte di NMP e una grave minaccia per la salute pubblica dei bambini di queste zone. Il consumo di alimenti altamente trasformati continua ad aumentare a livello globale, causando un aumento dell'esposizione dei bambini ai materiali di plastica utilizzati durante tutto il processo di produzione, comprese le attrezzature per la lavorazione degli alimenti, gli imballaggi alimentari e i contenitori monouso. Anche il mercato globale dei biberon si sta espandendo e le bottiglie di plastica dominano ancora questo mercato e sono una fonte nota di NMP.

### Le azioni possibili

Date le incognite che circondano il rischio di esposizioni e gli effetti delle NMP in gravidanza e nell'infanzia, sarebbe fondamentale l'utilizzo del principio di precauzione per guidare l'approccio dei responsabili politici alle NMP e alla salute dei bambini. Dovrebbero essere adottate misure adeguate e proporzionate per ridurre l'esposizione dei bambini alle NMP anche senza una conoscenza completa della portata del rischio. Nel frattempo le famiglie dovrebbero adottare misure precauzionali atte a ridurre il rischio quali la riduzione del contatto con la plastica degli alimenti per i bambini, la pulizia regolare a umido della casa e la scelta di prodotti per la cura personale e di materiali da costruzione più sicuri.

° SRIPADA, Kam, et al. *A Children's Health Perspective on Nano-and Microplastics. Environmental Health Perspectives, 2022, 130.1: 015001*

## Esposizioni ambientali e cardiopatie congenite

a cura di *Angela Pasinato*

La cardiopatia congenita (Congenital Heart Disease, CHD) è l'anomalia congenita più comune al mondo, colpisce da 8 a 12 bambini ogni 1000 nascite a livello globale e causa oltre il 40% dei decessi prenatali. Le sue cause rimangono principalmente sconosciute, solo il 15% dei casi di CHD hanno una determinata causa genetica, e si ipotizza che il 30% dei casi siano associati a fattori ambientali, (alta temperatura, radiazioni, rumori forti, farmaci e fattori biologici, come virus, batteri e parassiti). È stato dimostrato che i fattori ambientali presenti nell'utero dalla seconda alla terza settimana dopo la fecondazione possono influire sullo sviluppo fetale, portando ad anomalie cardiache. Questo studio presenta un aggiornamento delle conoscenze esplorando la complessa relazione tra genetica ed esposizioni ambientali, fondamentale per comprendere la natura multifattoriale dello sviluppo della cardiopatia congenita. Gli autori esaminano in modo ampio e qualitativo l'attuale letteratura sulle esposizioni prenatali materne e paterne e la loro associazione con la CHD. Propongono di utilizzare l'esposoma, come complemento ambientale del genoma, per rivedere tutte le esposizioni ambientali prenatali interne ed esterne e identificare il potenziamento o l'alleviamento della sinergia tra le esposizioni. Gli autori hanno eseguito una ricerca bibliografica in PubMed utilizzando i termini di ricerca "esposoma", "esposizione ambientale", "malattie cardiache congenite" e "difetto cardiaco congenito". I criteri di

inclusione erano studi caso-controllo o basati sulla popolazione, revisioni sistematiche e meta-analisi che esaminavano le associazioni tra esposizioni materne o paterne e l'incidenza complessiva di CHD o di un sottotipo specifico di CHD. Gli articoli sono stati inizialmente selezionati per titolo e abstract; gli articoli preliminarmente idonei sono stati letti in completamento dai revisori per la conferma dell'idoneità. Gli articoli inclusi sono stati pubblicati tra gennaio 1970 e dicembre 2019. Nel 2005, Wild ha coniato il termine "esposoma" come concetto innovativo che include l'esposizione ambientale e le concomitanti risposte biologiche nel corso della vita, a sottolineare l'importanza dello studio dell'esposizione ambientale nel suo complesso rispetto agli effetti sulla salute. Un esposoma completo esiste solo in teoria e include una cronologia completa dell'esposizione ambientale (compresi i fattori dello stile di vita) dal periodo prenatale in poi.

Ci sono 3 domini dell'esposoma:

- I fattori interni sono caratteristiche intrinseche che sono uniche per un individuo, come l'età, la fisiologia e la genetica che influenzano la suscettibilità alle influenze ambientali.
- I fattori esterni specifici includono dieta, occupazione, uso di farmaci ed esposizioni biologiche e fisiche.
- I fattori esterni generali sono costrutti sociali più ampi, come lo stato economico sociale, il livello di istruzione e il quartiere in cui si vive.

Sono stati esaminati diversi fattori di esposizioni esterne generali e specifiche relative alla CHD al fine di identificare le aree che giustificano ulteriori studi per la revisione di potenziali meccanismi che possano spiegare l'insorgenza di CHD.

### Stagionalità

È stato dimostrato che la sindrome del cuore sinistro ipoplastico (HLHS) e la coartazione dell'aorta (CoA) mostrano una stagionalità nell'incidenza.

Per HLHS i mesi di picco di nascita sono quelli estivi, mentre per CoA sono i mesi di aprile e maggio, ma anche altri mesi. Probabilmente sono implicati molteplici fattori ambientali diversi legati alla stagione come variazioni nella nutrizione, esposizione alla luce UV e infezioni virali stagionali.

### Farmaci materni

I risultati sono stati in gran parte incoerenti e non riproducibili. Diverse classi di farmaci sono state studiate come potenziali agenti causali di CHD: antipertensivi, antinfettivi, insulina, farmaci per la fertilità, FANS, anticonvulsivanti, antidepressivi e altre classi di farmaci psicotropi. Il potenziale confondente dovuto alla malattia materna sottostante e il rischio di malattia non trattata rende l'uso dei farmaci materni una esposizione ideale per essere studiata.

### Consumo materno di alcol, tabacco e droghe illecite

La letteratura è stata ampiamente incoerente e la maggior parte delle associazioni positive è stata nella migliore delle ipotesi moderata. Sono state notate associazioni dose-risposta relative all'uso di tabacco e marijuana, consumo di alcol, consumo concomitante di alcol e tabacco, nonché fumo contemporaneo anche del futuro padre. Viene sottolineata l'importanza di misurare la totalità di questi tipi di esposizione prenatale attraverso un quadro esposimetrico globale piuttosto che come singola esposizione.



### Malattia materna

Molta attenzione è stata prestata alla correlazione tra malattia materna cronica e acuta e CHD. Sono state implicate nell'incidenza di CHD diverse malattie acute e croniche: obesità, diabete mellito (DM) di tipo I o II, ipertensione, malattie febbrili acute, disturbi della tiroide, squilibri metabolici (come iperlipidemia o iperomocisteinemia), malattie del tessuto connettivo e disturbi della salute mentale. Anche l'obesità materna ha una relazione dose-risposta con CHD; mancano studi che esaminino l'effetto sinergico dell'obesità con diabete, ipertensione e altri squilibri metabolici o endocrini. La maggior parte degli studi sulla malattia materna non ha differenziato tra malattia trattata e non trattata, oscurando ulteriormente la relazione tra uso di farmaci, cambiamenti fisiopatologici dovuti alla malattia e incidenza di CHD.

### Esposizione materna all'inquinamento atmosferico

Sono stati associati alla CHD, il monossido di carbonio, l'anidride solforosa, l'ossido nitrico e i particolati, specialmente associati alle dimensioni più piccole: particolato < 10 nm di diametro (PM<sub>10</sub>) e/o PM<sub>2.5</sub>. La valutazione dell'esposizione è variabile dalla posizione di residenza materna alla valutazione di test biologici che si basano sulla misurazione diretta dei livelli di esposizione attraverso campionamento placentare e del cordone ombelicale (studio della esposizione al fumo di carbone e di tabacco).

### Esposizione materna a metalli, sostanze chimiche e/o tossine

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il 25% dei disturbi congeniti possa essere attribuito all'esposizione all'inquinamento ambientale. L'esposizione materna ai metalli pesanti, piombo, nichel, arsenico, cadmio e manganese, oltre che ai pesticidi e a solventi chimici organici è stata associata all'incidenza di CHD. Sembra che livelli diversi di esposizione possano conferire un rischio a tipi specifici di CHD. È stata notata una forte interazione sinergica tra l'esposizione all'arsenico e al cadmio, conferendo un'associazione nove volte positiva con CHD, ciò sottolineando l'importanza di studiare il grado e l'interazione delle esposizioni ambientali.

### Fattori paterni

Anche l'esposizione paterna a metalli pesanti (lavori di saldatura, neo ramo dei gioielli, sverniciatura) a radiazioni ionizzanti, a farmaci, tabacco, marijuana e vino correla con l'incidenza di CHD nella loro prole.

### Identificazione del rischio

Data la natura ampia ed eterogenea delle esposizioni ambientali che sono state studiate, la comprensione di quali fattori di rischio siano i più comuni e potenzialmente modificabili diventa fondamentale. Ecco i più significativi:

1. Il binge drinking in tandem con l'uso di sigarette (odds ratio [OR] 12.65, intervallo di confidenza al 95% [CI] 3.54–45.25);
2. Il diabete materno (OR 6.75 [IC 95% 1.85–24.58]);
3. l'esposizione materna a farmaci, comprese le nitrofurantoini (odds ratio aggiustato [OR] 4.2, IC 95% 1.9–9.1), 13 benzodiazepine (OR 5.4, IC 95% 1.5–19.11);
4. l'esposizione a un doppio inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) (OR 4.7, IC 95% 1.74–12.7).

La maggior parte di questi fattori di rischio è modificabile con interventi perinatali, tra cui la perdita di peso e l'eliminazione

delle tossine note, come tabacco e alcol. Il quadro clinico è meno chiaro quando si differenzia tra il rischio di malattia materna e il rischio di farmaci materni per la gestione della malattia.

### Commento

Gli autori hanno esaminato in modo ampio e qualitativo l'attuale letteratura sulle esposizioni prenatali materne e paterne e la loro associazione con la CHD. Hanno proposto di utilizzare l'esposoma, come complemento ambientale del genoma, per rivedere tutte le esposizioni ambientali prenatali interne ed esterne e identificare il potenziamento o l'alleviamento della sinergia tra le esposizioni. Infine sono stati suggeriti percorsi meccanicistici attraverso i quali la suscettibilità allo sviluppo delle CHD può essere indotta dalle esposizioni ambientali prenatali, inclusa l'interazione tra lo sviluppo placentare e cardiaco e la vascolarizzazione interna e la morfologia placentare nelle prime fasi della gravidanza. Si ipotizza un rapporto diretto tra sviluppo placentare e sviluppo cardiaco nelle primissime fasi della gravidanza, un fenomeno chiamato "asse cuore-placentare", che indica uno sviluppo parallelo sia della placenta che del cuore attraverso l'uso di geni e percorsi molecolari comuni, anche se gli esatti meccanismi rimangono sconosciuti. Qualsiasi fattore che possa modificare l'espressione genetica o il percorso molecolare come malattie materne, ingestione di farmaci, esposizione a sostanze chimiche e tossine ambientali e squilibri nutrizionali può svolgere un ruolo nell'interruzione di questi percorsi. Gli autori hanno evidenziato due vie implicate come aventi un'importanza chiave sia nello sviluppo placentare che cardiaco: sono la via Wnt/b-catenina, importante meccanismo di traduzione del segnale cellulare, e la via del metabolismo dei folati. Se l'insulto avviene durante la terza settimana dopo il concepimento vi possono essere alterazioni del segnale intercellulare tale da condurre ad alterazioni della placenta e a difetti cardiaci e valvolari. Finora l'approccio di studio delle esposizioni è stato eseguito non tenendo conto della totalità e della sinergia delle esposizioni materne e paterne. Esistono molteplici aree in cui questi fattori possono influenzare sinergicamente la corretta vascolarizzazione placentare e la successiva crescita e sviluppo fetale. La complessità intrinseca e le risorse necessarie per generare un tale modello completo di "esposoma" sono state delle barriere per la comprensione dei meccanismi che contribuiscono all'incidenza della CHD. Saranno necessari continui progressi nella creazione di una banca di dati da studi epidemiologici per rendere significativi i progressi nello sviluppo di questo modello.

° BOYD, Rebekah, et al. *Environmental Exposures and Congenital Heart Disease. Pediatrics*, 2022, 149.1

# Vecchie e nuove miocarditi

Aljohani OA, Mackie D, Bratincsak A, Bradley JS, Perry JC.

Spectrum of Viral Pathogens Identified in Children with Clinical Myocarditis (Pre-Coronavirus Disease-2019, 2000-2018):

Etiologic Agent Versus Innocent Bystander

J Pediatr. 2022 Mar;242:18-24. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.011

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Enrico Valletta

L'articolo di questo mese ci consente di affrontare un argomento - la miocardite - che si è recentemente riproposto all'attenzione dei pediatri in occasione della pandemia da SARS-CoV-2, sia nella sua forma con danno miocardico acuto che nell'ambito delle manifestazioni infiammatorie sistemiche post-Covid che identificano la MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). È anche l'occasione per analizzare le più frequenti cause virali della miocardite acuta nel bambino, gli elementi distintivi con le miocarditi correlate all'infezione da SARS-CoV-2 e come la MIS-C possa costituire un possibile anello di congiunzione tra la miocardite acuta e la m. di Kawasaki.

## Old and new myocarditis

This month's article allows us to revisit a topic - myocarditis - that has recently come to the attention of pediatricians during the SARS-CoV-2 pandemic, both in its form with acute myocardial damage and as part of the post-Covid systemic inflammatory manifestations that identify MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). It is also an opportunity to analyze the most frequent viral causes of acute myocarditis in children, the distinctive elements with myocarditis related to SARS-CoV-2 infection and how MIS-C may represent a possible link between acute myocarditis and Kawasaki disease.

## Introduzione

La miocardite acuta (MA) nel bambino è sostenuta nella maggior parte dei casi da agenti virali nel corso di infezioni respiratorie o gastrointestinali. Adenovirus ed enterovirus (coxsackie B, in particolare) sono i più frequenti, ma anche epatite B e C, EBV, CMV, HHV-6, echovirus, HIV, varicella, VRS, virus influenzali A/B e parainfluenzali. La miocardite si manifesta con sensazione di malessere, mialgie e febbre, elevazione del peptide natriuretico cerebrale (BNP) e della troponina e con alterazioni elettrocardiografiche (tachiaritmia, segni di ischemia, blocco atrioventricolare completo). Il gold standard diagnostico è la biopsia endomiocardica che è, peraltro, raramente proponibile in età pediatrica e si ricorre, quindi, più frequentemente, all'ecocardiografia e alla risonanza magnetica del cuore (RMc).

## Obiettivi e metodi

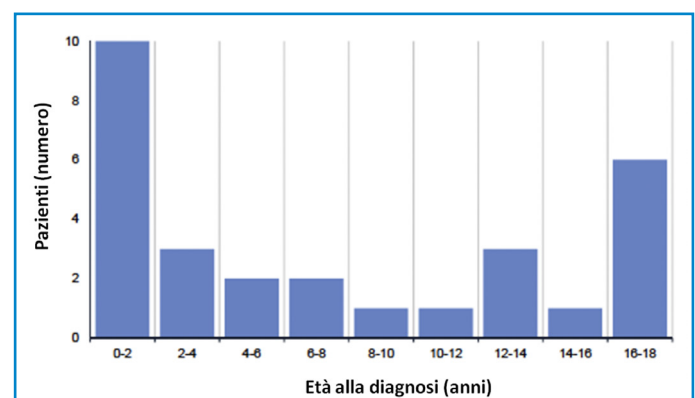
Questa revisione della casistica di un Centro californiano di terzo livello prende in esame le MA in pazienti di età inferiore a 18 anni osservate in era pre-Covid dal 2000 al 2018, avendo come obiettivi l'analisi degli agenti virali ritenuti responsabili e l'esito

to della malattia. Quest'ultimo era definito come "favorevole" se non c'era stato ricorso alla circolazione extracorporea (ECMO) con sostanziale guarigione alla dimissione, ovvero "critico" se si era dovuto utilizzare l'ECMO, se il paziente era stato sottoposto a trapianto di cuore o se era deceduto.

## Risultati e conclusioni

Tra i 29 pazienti individuati, la maggioranza (62%) erano maschi e la distribuzione per età di tipo bimodale con due picchi nella prima infanzia e nell'adolescenza (Figura 1). Il 62% aveva riportato almeno un sintomo cardiotoracico (dolore, shock cardiogeno, insufficienza cardiaca acuta, arresto cardiaco, blocco atrioventricolare completo), il 31% sintomi respiratori e il 7% sintomi gastrointestinali. Anomalie ECG erano presenti nel 93% dei soggetti, e circa la metà (52%) di questi aveva una frazione di eiezione (FE) moderatamente (30%-55%) o gravemente (<30%) ridotta. I virus identificati come possibili agenti causali in 23/29 pazienti erano i seguenti: rhinovirus, influenza A/B, VRS, coronavirus, parvovirus B19, coxsackie B5, adenovirus, enterovirus e parainfluenza tipo 2. Nel 72% dei pazienti si è avuta guarigione completa con normalizzazione della FE. I bambini di età < 2 anni hanno avuto un decorso più complicato ( $p=0.004$ ) così come quelli affetti dal virus dell'influenza A/B ( $p=0.052$ ). Un terzo ha avuto necessità di supporto farmacologico inotropo, 3/29 sono stati sottoposti ad ECMO, 3/29 a trapianto e 2/29 sono deceduti (1 con VRS e 1 con influenza A/B). Fattori di rischio significativi per un decorso "critico" sono stati la giovane età, il sesso femminile, una ridotta FE e un BNP particolarmente elevato all'esordio e al picco; tutti i soggetti con decorso "critico" avevano una troponina all'esordio  $>0.05$  ng/ml. Il dolore toracico era presente solo

Figura 1. Distribuzione per età dei 29 pazienti con diagnosi di miocardite



nel 45% dei casi (nella miocardio-pericardite post-vaccino con mRNA per SARS-CoV-2 il dolore toracico è pressoché una costante) e nel 38% dei bambini prevalevano sintomi extra-cardiaci che possono fuorviare da una diagnosi corretta e tempestiva [1]. Le ricerche virali, condotte con metodologie diverse (PCR, ELISA e sierologia) hanno messo in evidenza una varietà di agenti virali potenzialmente responsabili di miocardite assai più ampia di quanto noto in passato. Naturalmente, non è stato possibile escludere che qualcuno di questi virus fosse semplicemente un commensale intercorrente e non realmente patogeno e non si è rilevata alcuna correlazione tra i virus individuati e il decorso della MA. Si conferma, tuttavia, la potenziale pericolosità della MA nel bambino: se è vero che la mortalità è bassa, la gravità è estremamente variabile con un rischio di trapianto nel 9-19% dei bambini e il non improbabile ricorso all'ECMO prima della guarigione o nell'attesa del trapianto stesso [2-6]. Non di minore conto sono le limitazioni dell'attività fisica e sportiva che è generalmente sconsigliata per i 3-6 mesi successivi, ferma restando la normalizzazione della funzione cardiaca e dei valori biochimici, nonché una valutazione personalizzata degli esiti accertati con la RMc post-miocardite [7].

### Commento

Negli ultimi due anni, il SARS-CoV-2 ha riproposto il tema della miocardite declinandolo in almeno tre scenari clinici ben identificabili: quello dell'infezione acuta (COVID-19), quello della miocardite successiva alla vaccinazione, e quello della sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C).

#### Le "nuove" miocarditi

Miocardite in corso di COVID-19. Fino dai primi mesi della pandemia è apparso chiaro che il SARS-CoV-2 – almeno negli adulti – aveva un forte tropismo non solo per il sistema respiratorio, ma anche per quello cardiovascolare con elevata (28%) incidenza di miocardite e di danno cardiaco acuto [8,9]. Nonostante il quadro clinico complessivo fosse notoriamente meno grave nei bambini, sono ben presto emerse analoghe segnalazioni anche in età pediatrica [10-12]. Nel marzo-aprile 2020 vengono segnalati 5 bambini positivi per SARS-CoV-2 con febbre, sintomi gastrointestinali, rash, congiuntivite e segni di interessamento cardiaco acuto in un contesto clinico di infiammazione sistemica ed elevazione degli enzimi cardiaci [12]. In misura variabile presentavano alterazioni dell'ECG, ipocinesie e riduzione della FE cardiaca, tachicardia e necessità di ricovero in terapia intensiva. In tutti i casi la guarigione è stata completa in pochi giorni. Quadri ancora più complessi sono possibili in un contesto di infezione acuta da SARS-CoV-2 che esordisce con sintomi prevalentemente gastrointestinali (addominalgia, nausea, vomito) e si associa a grave miocardite, importante compromissione della funzione cardiaca (FE 27%) e turbe del ritmo fino all'arresto cardiaco [10]. In quest'ultimo caso descritto è rilevante segnalare la copresenza dell'adenovirus e del SARS-CoV-2 e l'esito comunque favorevole grazie al supporto rianimatorio e alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa, divenute poi elemento fondamentale anche del trattamento della MIS-C. Alla base del danno miocardico acuto si è supposto ci fosse un effetto citopatico diretto di SARS-CoV-2 attraverso l'interazione con il recettore per ACE2 sulle cellule miocardiche e/o un meccanismo lesivo indiretto conseguente all'iperproduzione

di citochine infiammatorie indotta dalla risposta immunologica al virus stesso. Rispetto alle miocarditi scatenate da altri virus, il danno in corso di infezione da SARS-CoV-2 appare complessivamente più limitato e ad esito generalmente favorevole, con minore necessità di supporto inotropo, ma con un maggiore incremento degli indici di infiammazione [13].

#### Miocardite dopo vaccinazione per SARS-CoV-2

Ad Aprile del 2021 emergono le prime segnalazioni di problemi cardiaci in adolescenti e giovani adulti successivamente alla vaccinazione per SARS-CoV-2 con vaccino a mRNA [14,15]. Si trattava di un possibile raro effetto avverso, non ancora segnalato al momento della registrazione e successivamente evidenziatosi, verosimilmente in seguito al grande numero di dosi somministrate in tutto il mondo. La maggior parte dei casi riguardava adolescenti e giovani adulti (12-24 anni) che avevano ricevuto la seconda dose del vaccino. Il fenomeno, rilevato in alcuni ampi studi di popolazione in diversi Paesi (Israele, USA, Danimarca) si caratterizzava per: 1) un danno miocardico acuto, con edema prevalente e funzione sostanzialmente preservata; 2) una significativa elevazione degli enzimi cardiaci; 3) una spiccata predilezione per il sesso maschile; 4) un decorso clinico non grave e ad esito favorevole [16-19]. Il meccanismo del danno miocardico si ipotizza possa essere di tipo autoimmune indotto dal mimetismo molecolare tra le proteine della cellula miocardica e le proteine virali sintetizzate dopo la vaccinazione con mRNA e dalla conseguente risposta anticorpale. Alternativamente – e in analogia a quanto già detto riguardo all'infezione da SARS-CoV-2 – il danno miocardico potrebbe essere causato direttamente dall'aggancio della proteina spike prodotta dal mRNA vaccinale al recettore ACE2 sulle miocellule cardiache.

#### Miocardite e MIS-C

All'aprile 2020 risalgono le prime osservazioni di un'anomala ricorrenza di bambini ricoverati per una sindrome simil-Kawasaki con uno stato di grave shock infiammatorio. Alle segnalazioni europee si aggiungono ben presto ulteriori casistiche nord-americane fino a configurare il quadro infiammatorio sistemico post-COVID che noi oggi conosciamo con l'acronimo di MIS-C [20]. Nell'ambito di un interessamento multiorgano, le complicanze a carico del miocardio e del sistema coronarico appaiono prevalenti e caratterizzanti questa sindrome in almeno il 70-80% dei bambini con MIS-C [21]. Le manifestazioni cardiologiche sono diverse – miocardite, coronaropatia, aritmie, anomalie di conduzione – e su una scala di gravità molto ampia fino all'insufficienza cardiaca e allo shock severo e rapidamente evolutivo. Recenti dati italiani indicano un coinvolgimento cardiaco nel 71% dei casi di MIS-C, con un quadro clinico-strumentale di miocardite nel 27%, di insufficienza cardiaca nel 16% e di shock e/o ipotensione nel 19% dei pazienti [22]. Troponina e BNP risultano elevate ed è indicato un pannello di indagini che include ECG, ecocardiogramma e RMc. Il danno coronarico, secondario all'iperinfiammazione e alla vasculite, è presente nel 13-26% dei casi di MIS-C, maggiormente nei maschi e nei bambini con coinvolgimento mucocutaneo e congiuntivale. La prognosi è generalmente buona con una graduale risoluzione delle lesioni nell'arco di un mese. La funzione ventricolare è variamente compromessa nel 30-50% dei pazienti con segni biochimici e strumentali di interessamento infiammatorio a livello di endocardio, miocardio e pericardio. Una riduzione della FE è rinvenibile nel 34-50%



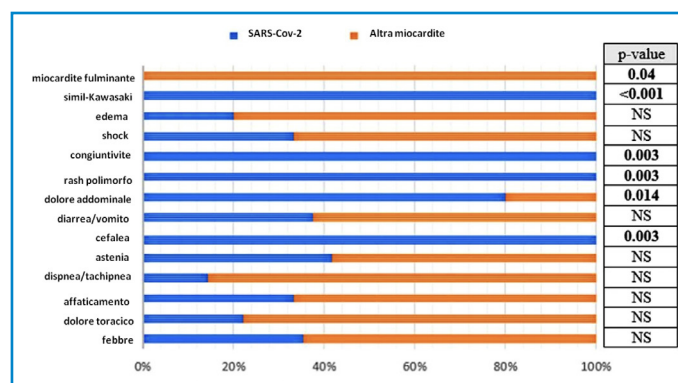
dei bambini con MIS-C. Anche in questi casi la prognosi è, nella maggior parte dei casi, favorevole.

### SARS-CoV-2, tra le miocarditi virali e la m. di Kawasaki

Il coinvolgimento del miocardio nell'infezione da SARS-CoV-2 sembra differenziarsi sostanzialmente da quello delle classiche miocarditi virali e, allo stesso tempo, pur avvicinandosi nella sua forma più sistemica – la MIS-C – alla MK, mantiene alcune evidenti caratteristiche distintive da quest'ultima. Le manifestazioni cliniche della miocardite nel bambino sono molto variabili, potendo risultare pressoché asintomatica o, al contrario, dare quadri di grave insufficienza cardiaca o di morte improvvisa. Nella miocardite correlata a SARS-CoV-2 sono frequenti i sintomi addominali fino all'addome acuto, il rash polimorfo e la congiuntivite bilaterale che suggeriscono uno stato infiammatorio sistemico più vicino alla MK che alla MA virale (Figura 2)[13]. Anche l'entità del danno miocardico è solitamente maggiore nella MA, così come più lenta è la risposta alla terapia e più elevato il rischio di miocardite fulminante. D'altra parte, rispetto alla MK, la MIS-C colpisce bambini più grandi e con una più elevata frequenza di sintomi neurologici e gastrointestinali, di shock e di miocardite [23]. Il quadro complessivo della miocardite in corso di SARS-CoV-2 – le cui manifestazioni più eclatanti e riconoscibili si possono cogliere nella MIS-C – costituirebbe, per alcuni, l'anello di congiunzione tra la MA virale, rispetto alla quale mostra un quadro infiammatorio più marcato e una prognosi più favorevole del danno cardiologico, e la MK nei cui confronti mostra segni di atipicità clinica ed una maggiore frequenza di miocardite [13,24,25]. L'ipotesi avanzata è che la MIS-C possa rientrare nello spettro della MK piuttosto che rappresentarne un'entità clinica separata e che la MK sia da considerare non una malattia, ma una sindrome, le cui manifestazioni cliniche e decorso dipendono dall'entità della risposta immunitaria individuale e dalle caratteristiche dell'agente scatenante [25,26].

1. Puri K, Singh H, Denfield SW, et al. Missed diagnosis of new-onset systolic heart failure at first presentation in children with no known heart disease. *J Pediatr* 2019;208:258-64.e3.
2. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:622-7.
3. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail* 2010;3:689-97.
4. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, et al. Characteristics of clinically diagnosed pediatric myocarditis in a contemporary multi-center cohort. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1175-82.
5. Wu MH, Wu ET, Wang CC, et al. Contemporary postnatal incidence of acquiring acute myocarditis by age 15 years and the outcomes from a nationwide birth cohort. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:1153-8.
6. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
7. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19-33.
8. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:811-818. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020;5:848.
10. Lara D, Young T, Del Toro K, et al. Acute Fulminant Myocar-

Figura 2. Manifestazioni cliniche della miocardite acuta correlata e non correlata a SARS-CoV-2 (modificata da rif. 13)



ditis in a Pediatric Patient With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2020;146:e20201509.

11. Giacomet V, Manfredini VA, Meraviglia G, et al. Acute Inflammation and Elevated Cardiac Markers in a Two-Month-Old Infant with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Presenting with Cardiac Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e149-e151.
12. Wolfer A, Mannarino S, Giacomet V, et al. Acute myocardial injury: a novel clinical pattern in children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:e26-e27.
13. Vukomanovic VA, Krasic S, Prijic S, et al. Differences Between Pediatric Acute Myocarditis Related and Unrelated to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e173-e178.
14. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics*. 2021;148:e2021052478.
15. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety updates. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/150054/download>.
16. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, et al. COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics*. 2021;148:e2021053427.
17. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021;385:1078-90.
18. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
19. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ*. 2021;375:e068665.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://emerg.ency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
21. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:168.
22. Cattalini M, Taddio A. MIS-C e long Covid: cosa rischiano i bambini. MIS-C: i risultati del registro italiano SIP\_GdS Reumatologia. *Pediatratria* 2021;11:6-8.
23. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8.
24. Bordet J, Perrier S, Olexa C, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki? *Eur J Pediatr*. 2021;180:877-84.
25. Santaniello M, Matucci-Cerinic C, Natoli V, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): Distinct from Kawasaki disease or part of the same spectrum? *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33 (Suppl 27):102-4.
26. Ravelli A, Martini A. Kawasaki disease or Kawasaki syndrome?. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:993-5.



# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (1° parte)

## PARMAPEDIATRIA2022

### Reazioni avverse a farmaci in età pediatrica e formazione del personale: uno studio di coorte osservazionale

Chiara Del Bono <sup>1</sup>, Claudia Balsamo <sup>2</sup>, Gennaro Pagano <sup>1</sup>, Valentina Valastro <sup>3</sup>, Chiara Ghizzi <sup>2</sup>, Francesca Lombardi <sup>2</sup>

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

2. Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Dipartimento Materno Infantile, AUSL Bologna, Italia

3. Dipartimento di Farmacologia, AUSL Bologna, Italia

#### Obiettivo

Le reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR, Adverse Drug Reactions) in età pediatrica rappresentano una rilevante questione di salute pubblica, spesso sottostimata, anche a causa della paucità di dati in letteratura e della scarsità numeraria dei campioni oggetto di studio [1,2]. Ciononostante, il frequente uso di farmaci off-label, l'uso di forme farmaceutiche talora inadatte ai bambini e la necessità di adeguare la dose al peso o alla superficie corporea aumentano il rischio di errori terapeutici nei pazienti pediatrici [1]. Questo studio ha lo scopo di descrivere le ADR registrate nella popolazione pediatrica dell'AUSL di Bologna e di condividere le misure messe in atto dal nostro gruppo di lavoro per implementare l'attività di farmacovigilanza; inoltre, dimostra che un attento training e una sensibilizzazione del personale sanitario contribuirebbero a migliorare la diagnosi e la gestione degli effetti indesiderati da farmaci e vaccini.

#### Metodi

Dopo adeguata sensibilizzazione del personale sanitario in merito alle ADR, è stata reclutata una coorte prospettica di 127 pazienti dal 1° luglio 2016 al 30 giugno 2019 e confrontata con una coorte retrospettiva di 78 pazienti arruolati dal 2013 al 2016. Le reazioni avverse raccolte sono state segnalate mediante apposito modulo online e categorizzate secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC); i farmaci sono stati classificati secondo il sistema Anatomico, Terapeutico e Chimico (ATC). Le ADR sono state definite gravi o aventi esito non favorevole, in accordo con le definizioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

#### Risultati

La prevalenza di reazioni avverse a farmaci e vaccini in età pediatrica è stata del 7.9%. In entrambi i periodi, la maggior parte delle ADR segnalate erano non gravi (68.8%) e appartenevano alla categoria SOC 'disturbi generali e del sito di somministrazione' (Figura 1). Nel primo triennio, la causa più frequente di ADR sono state le vaccinazioni (83.3%,  $p < 0.0001$ ) e i principali segnalatori sono stati gli operatori sanitari non medici (84.6%), come mostrato in Tabella 1. Al contrario nel secondo periodo, i medici sono divenuti i principali segnalatori (65.4%,  $p < 0.0001$ ), le segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini sono significativamente diminuite (55.1%,  $p < 0.0001$ ) e il numero di categorie di farmaci segnalate è risultato superiore a quello del triennio precedente (24 vs 8). I farmaci maggiormente coinvolti sono stati

Figura 1. Reazioni avverse classificate secondo il sistema di classificazione per Sistemi e Organi (SOC): confronto tra i due trienni

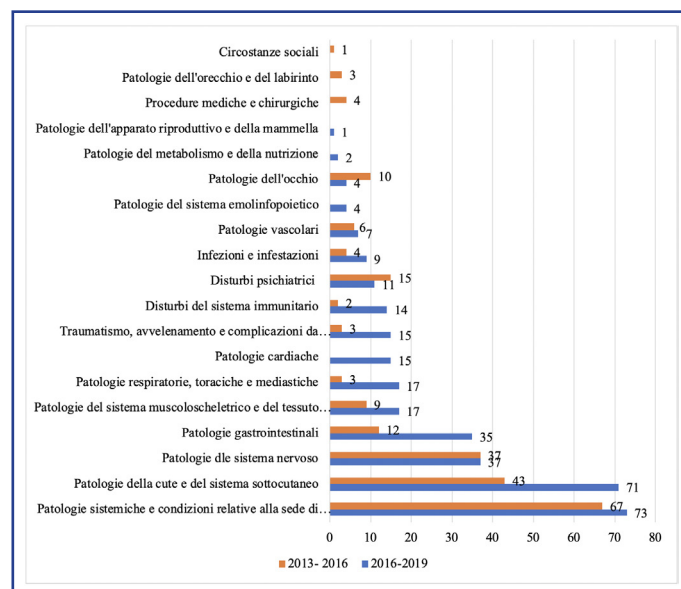


Tabella 1. Dati demografici e clinici: confronto tra i due trienni.

I dati mancanti non sono stati considerati per l'analisi statistica.

\*NS, non significativo; †OSNM operatore sanitario non medico

	Totale	2013-2016	2016-2019	p-value
<b>Sesso</b>				
:: M	96	39	57	
:: F	107	38	69	NS*
:: Dato mancante	2	1	1	
<b>Età</b>				
:: < 28 giorni	5	0	5	
:: 28 giorni – 2 anni	79	42	37	0.001
:: 2-12 anni	67	17	50	
:: > 12 anni	54	1	35	
<b>Segnalatori</b>				
:: Medico Chirurgo	90	7	83	
:: OSNM†	87	66	21	0.0001
:: Farmacista	3	2	1	
:: Cittadino	23	3	20	
:: Avvocato	2	0	2	
<b>Causa</b>				
:: Vaccino	135	65	70	0.0001
:: Farmaco	70	12	57	
<b>Gravità</b>				
:: Grave	62	20	42	
:: Non grave	137	54	83	NS*
:: Dato mancante	6	4	2	
<b>Esito</b>				
:: Favorevole	111	50	61	0.05
:: Non favorevole	94	28	66	
:: Dato mancante	46	10	36	

quelli attivi sul sistema nervoso centrale nel primo triennio e gli antibiotici nel secondo triennio. I pazienti con reazioni avverse dovute a vaccinazioni hanno presentato più frequentemente un esito favorevole (63%,  $p < 0.0001$ ).

### Conclusioni

Il nostro studio mostra una prevalenza generale di ADR in linea con i dati disponibili in letteratura [3,4], nonostante i tassi di incidenza di ADR riportati nei pazienti pediatrici siano estremamente difficili da confrontare, poiché i diversi studi differiscono per contesto clinico, caratteristiche del campione e farmaci inclusi. Tra i principali limiti dello studio, vi è la mancata applicazione sistematica dell'algoritmo di Naranjo, per valutare l'imputabilità di un'ADR ad un dato farmaco. In conclusione, questo studio dimostra che la farmacovigilanza attiva e la sensibilizzazione del personale sanitario migliorano il rilevamento delle ADR, fornendo preziose informazioni sul profilo di sicurezza dei farmaci e dei vaccini nei pazienti pediatrici.

### Bibliografia

1. Bouquet É., Star K., Jonville-Béra A.P., et al. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73(2):171-180.
2. Du W., Lehr V.T., Lieh-Lai M., Koo W., et al. An algorithm to detect adverse drug reactions 283 in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):87-95.
3. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A., et al. Incidence of adverse drug 278 reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):77-83.
4. Star K., Noren G.N., Nordin K., et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf*. 2011;34(5):415-28.

## Dexmedetomidina di salvataggio

Alice Cangiani

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

### Caso clinico

Bruno è un bambino di 1 anno e due mesi affetto da Sindrome di Sturge-Weber con glaucoma congenito, per il quale ha eseguito, nel giugno dello scorso anno, un intervento di trabeculectomia. La diagnosi di glaucoma, avvenuta all'età di 5 mesi, e i successivi monitoraggi della pressione intraoculare, hanno richiesto una serie di tonometrie oculari, che dovevano essere eseguite in sedazione. Bruno è sempre stato un paziente con accessi venosi molto difficili da reperire, i numerosi tentativi di posizionamento di CVP, necessari per l'infusione di farmaci sedativi, non hanno sempre avuto successo e questo si è dimostrato ovviamente essere un serio problema, sia sul momento, sia nella prospettiva della sua frequente necessità di essere sottoposto a sedazione farmacologica. L'ancora di salvataggio di questa circostanza è stata la dexmedetomidina, somministrata per via intramuscolare, che ci ha permesso di raggiungere una sedazione adeguata senza l'utilizzo di farmaci per via endovenosa. In entrambi i casi in cui è stata utilizzata, è stata eseguita una pre-medicazione con midazolam per os o per via intranasale a un dosaggio di 0.5 mg/kg. Non si sono presentate complicanze procedurali.

### Discussione

La dexmedetomidina agisce a livello centrale come un agonista altamente selettivo del recettore adrenergico  $\alpha_2$  producendo un effetto sedativo e ansiolitico, senza causare depressione respiratoria, e senza influire sulla morfologia o dinamica delle prime vie

respiratorie durante la sedazione. Può essere somministrata per via endovenosa, intramuscolare ed intranasale [1]. La dose intramuscolare di dexmedetomidina varia da 1 a 4 mcg/kg, l'effetto sedativo inizia circa 15 minuti dopo e dura comunemente 60-90 minuti. Il tasso di successo della sedazione è vicino al 100%. La dexmedetomidina ha però ridottissime proprietà analgesiche, pertanto, in caso di procedure dolorose, è necessario garantire un'adeguata analgesia attraverso l'associazione con altri farmaci. L'effetto indesiderato più comune riportato con l'uso della dexmedetomidina è la variabilità emodinamica transitoria, con ipertensione iniziale, seguita da ipotensione e bradicardia. Un altro effetto collaterale comune è la secchezza delle fauci. Di solito non sono necessarie cure mediche.

### Conclusioni

La sedazione pediatrica effettuata da non-anestesisti si sta imponendo sempre di più nell'ambito di procedure che richiedono l'immobilità e l'utilizzo della dexmedetomidina, in pazienti con accessi venosi non reperibili, per questioni anatomiche o di agitazione psicomotoria [2], può essere una ragionevole soluzione. Una revisione del 2016 di oltre 13.000 casi in cui era stata utilizzata la dexmedetomidina in corso di sedazione procedurale ha evidenziato un profilo di sicurezza del farmaco ottimale, con un ridottissimo numero di eventi avversi gravi, anche se utilizzato da medici non anestesisti (4.026 casi) [3]. Non meno importante è la possibilità di utilizzare, per procedure non dolorose, la dexmedetomidina come sedativo adiuvante o alternativa alla ketamina, che come sappiamo è in genere ben tollerata, ma non è priva di eventi collaterali preoccupanti tra cui ipertensione, vomito, comparsa di fenomeni dissociativi, agitazione psicomotoria, e la rara ma grave complicanza del laringospasmo.

### Bibliografia

1. Cozzi G, Norbedo S, Barbi E. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children, a Suitable Alternative to Chloral Hydrate. *Paediatr Drugs*. aprile 2017;19(2):107-11.
2. Carlone G, Trombetta A, Amoroso S, et al. Intramuscular Dexmedetomidine, a Feasible Option for Children With Autism Spectrum Disorders Needing Urgent Procedural Sedation. *Pediatric Emergency Care*. giugno 2019;35(6):e116.
3. Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research Consortium. *Hosp Pediatr* 2016;6(9): 536-44.

## Come un granello di sabbia in un polmone

Elena Ghirigato

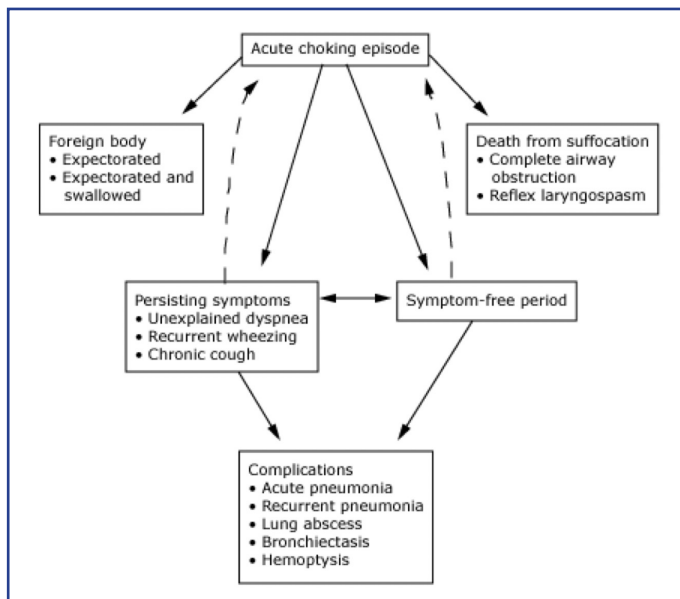
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

### Caso clinico

Herman è un bambino di 4 anni che giunge per la prima volta in Pronto Soccorso per la comparsa di febbre, dolore addominale e tosse produttiva. Nel sospetto di polmonite veniva avviata terapia antibiotica con amoxicillina. Dopo un'iniziale risposta, alla precoce sospensione dell'antibiotico si ripresentava nuovamente in Pronto Soccorso per febbre e tosse, veniva quindi eseguita una radiografia del torace che mostrava un addensamento basale sinistro senza tuttavia segni di complicanze. Proseguiva dunque la terapia antibiotica per 7 giorni con risoluzione del quadro. La

Figura 2. Pattern di presentazione di inalazione di corpo estraneo.

Da Blazer S, Naveh Y, Friedman A, Foreign body in the airway. A review of 200 cases. *Am J Dis Child.* 1980;134(1):68



storia di Herman però non finisce qui. Un mese dopo accade nuovamente in PS per febbre, tosse e dolore addominale, veniva ripetuta la radiografia che confermava il precedente addensamento e veniva avviato un trattamento con amoxicillina-acido clavulanico per 15 giorni nel sospetto di bronchite batterica protratta. Due mesi dopo presentava un nuovo episodio con febbre, tosse e rinite con reperto di crepitii al campo medio-basale di sinistra. In anamnesi i genitori inizialmente negavano una storia di possibile inalazione; dopo il terzo episodio, interrogata ulteriormente, la madre ci racconta di una probabile inalazione di sabbia avvenuta mentre il bambino era al mare l'estate precedente, prima del verificarsi di tutti gli episodi. Considerando la storia di polmonite recidivante nella medesima sede nell'arco di pochi mesi e la persistenza della tosse nei periodi intercritici, nel sospetto di polmonite da corpo estraneo si decideva di fare una TC del torace con mezzo di contrasto. La TC ha mostrato la presenza di "una banda parchimale triangolariforme a livello del segmento anteriore del lobo inferiore di sinistra e nel cui contesto spiccano strutture bronchiali ectasiche". Valorizzando la storia di sospetta inalazione e la presenza di bronchiectasie alla TC, viene avviato un breve ciclo di terapia con corticosteroidi e terapia con azitromicina per 3 giorni a settimana durante i mesi invernali. Attualmente il bambino sta bene e non ha presentato nuovi episodi di polmonite.

### Discussione

La diagnosi di inalazione è spesso tardiva ed è importante riconoscerla in quanto può portare a complicanze quali una polmonite da corpo estraneo e bronchiectasie (Figura 2) [1]. Di fronte a una polmonite recidivante è importante chiedere sempre in anamnesi se vi è stata una possibile storia di inalazione, tenere alto l'indice di sospetto e fare una TC del torace per escludere esiti flogistici, quali delle bronchiectasie. La terapia con glucocorticoidi [2] e macrolidi a lungo termine, può essere utilizzata per ridurre l'infiammazione cronica e le possibili riacutizzazioni future in pazienti con bronchiectasia associata, per quanto l'impiego di tali agenti sia ancora dibattuto [2,3].

### Bibliografia

- Altuntaş B, Aydın Y, Eroğlu A. Complications of tracheobronchial foreign bodies. *Turk J Med Sci.* 2016 Apr 19;46(3):795-800.
- Pagán Rivera BL, Anselmi FJ, Torres Mdel M, et al, Usefulness Of Glucocorticoids In The Management Of Foreign Body Aspiration. *Bol Asoc Med P R.* 2015 Jul-Sep;107(3):24-7.
- Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al, Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1260-7.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al, Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):660

### Guardare gli alberi e perder di vista la foresta: ragazzo con tosse notturna e difficoltà respiratoria sotto sforzo

Silvia Fattori <sup>1</sup>, Alessandro Boscarelli <sup>2</sup>, Daniela Codrich <sup>2</sup>, Lydie Ammar <sup>3</sup>, Claudio Granata <sup>3</sup>, Jürgen Schlee <sup>2</sup>

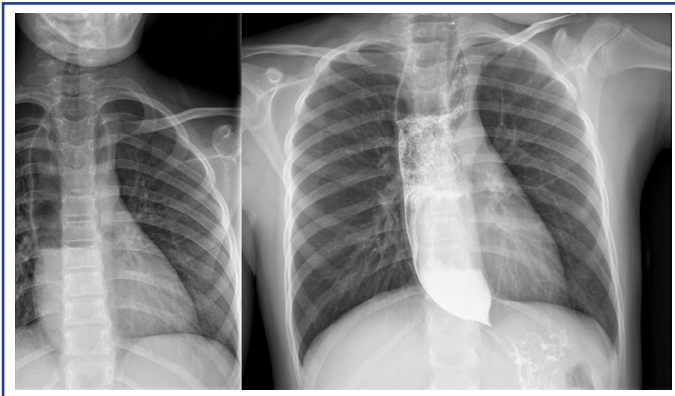
- Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Trieste
- Dipartimento di Chirurgia e Urologia Pediatrica, IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste
- Dipartimento di Radiologia, IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste

### Caso clinico

Ziyad, 12 anni, giunge all'attenzione del servizio di Allergologia per tosse persistente e difficoltà respiratoria da sforzo. La dispnea, iniziata mesi addietro, viene descritta in concomitanza dello sforzo fisico per poi recedere col riposo, non accompagnata da sibili espiratori. La tosse, presente da circa tre mesi, compare invece prevalentemente durante la notte con una frequenza di 3-4 volte a settimana, accompagnata in alcune occasioni da vomiti alimentari. Ziyad ci riferisce, inoltre, prurito nasale. Durante il colloquio emerge che il paziente soffre di disfagia da circa 6 mesi, percepita soprattutto per i cibi solidi, associata ad una sensazione di intoppo toracico localizzata a livello presternale, senza concomitante calo ponderale. Alla visita Ziyad appare in buone condizioni generali, con obiettività toracica nella norma. I Prick Test eseguiti evidenziano una sensibilizzazione all'acaro della polvere, mentre la spirometria, pur viziata da scarsa compliance, documenta una dubbia possibile ostruzione (FEV1 47%) non reversibile al test di broncodilatazione. Dalla misurazione dell'ossido nitrico esalato si ottiene un risultato compatibile con una lieve flogosi eosinofila delle vie aeree. Riconsiderando il caso alla luce della sintomatologia disfagica, nel sospetto di acalasia si decide di eseguire una radiografia (Figura 3) con pasto baritato, la quale documenta uno slargamento mediastinico correlato ad una importante dilatazione dell'esofago, con riconoscimento di un livello idroaereo nel suo terzo medio-distale, con bolla gastrica assente. La somministrazione della soluzione di mezzo di contrasto baritato evidenzia invece una grave ectasia esofagea, seguita da un brusco restringimento del cardias conformato "a coda di topo", con un'antriorizzazione tracheale alla proiezione laterale [1]. L'indagine conferma quindi il sospetto clinico di acalasia esofagea. Dopo discussione collegiale con l'equipe chirurgica, viene eseguita una manometria esofagea ad alta risoluzione con impedenzometria (Figura 4); dall'esame emerge un quadro com-



Figura 3. Radiografia toracica: l'intero esofago appare disteso, con livello aereo (sinistra); Esofagogramma: il mezzo di contrasto deglutito è accumulato nel lume esofageo, e il cardias appare conformato "a coda di topo" (destra)



patibile con un'acalasia di tipo I/II secondo la classificazione di Chicago v3.0 [2]. Ziyad viene infine sottoposto, in anestesia generale, a una dilatazione pneumatica, cui seguirà un follow-up per la valutazione della sintomatologia residua.

### Discussione

L'acalasia è un raro disturbo esofageo di natura neuromuscolare, caratterizzato da una peristalsi aberrante, incompleto rilascio dello sfintere esofageo inferiore (LES) che spesso presenta un aumento del tono, cui segue un transito rallentato o assente del bolo nello stomaco. La diagnosi in età pediatrica si pone generalmente tra i 7 e 15 anni, con incidenza stimata di 0.1-0.18/100.000 bambini l'anno [1-3]. I sintomi più comuni sono vomito, disfagia e perdita di peso; una manifestazione atipica da considerare è la tosse notturna, determinata dal refluire durante la posizione supina del cibo non digerito rimasto bloccato nel lume esofageo [3,4]. La diagnosi si avvale tipicamente dell'endoscopia, della radiografia con pasto baritato e della manometria esofagea [1,3]. La dilatazione pneumatica e la miotomia secondo Heller sono ad oggi considerate le migliori opzioni terapeutiche [1,3].

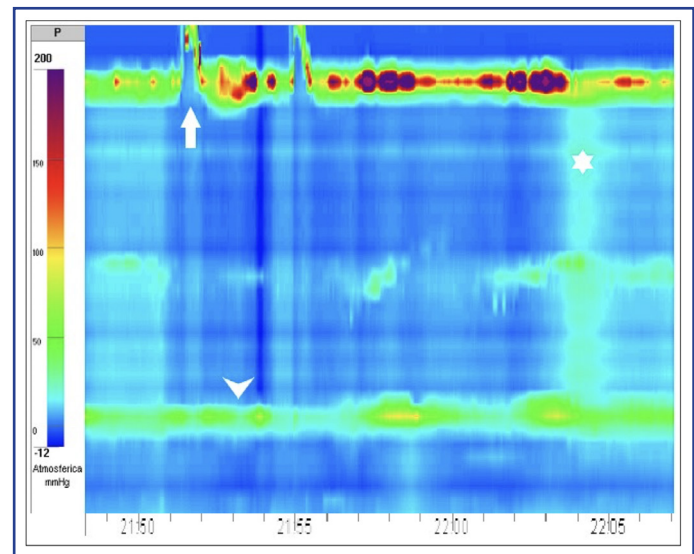
### Conclusioni

Questo caso è un ottimo esempio che dimostra come, per effettuare la corretta diagnosi, sia importante non soffermarsi sui primi sintomi riferiti e i dettagli, ma mantenere sempre una visione di insieme: non guardare gli alberi e perder di vista la foresta!

### Bibliografia

1. Sharp NE, St Peter SD. Treatment of Idiopathic Achalasia in the Pediatric Population: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg.* 2016 Apr;26(2):143-149. doi: 10.1055/s-0035-1544174. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643252.
2. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020 Sep;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731. PMID: 32773454.
3. van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;12(4):391-404. doi: 10.1080/17474124.2018.1441023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29439587.
4. Woodhull S, Raja Segar D. Pediatric Achalasia. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):e64. doi: 10.1056/NEJMicm2108193. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34677918.

Figura 4. Manometria esofagea ad alta risoluzione con impedenzometria



### Esey, un bimbo con lo stomaco sottosopra

Veronica Lazzaretto <sup>1</sup>, Maria Rita Caputo <sup>2</sup>, Daniela Codrich <sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste
2. Scuola di Specializzazione in Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova
3. S.C. Chirurgia ed Urologia Pediatrica, Ospedale materno-infantile IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

### Caso clinico

Esey, 6 anni, giungeva alla nostra attenzione per disfagia ingravescente in ritardo psicomotorio da ipossia intrauterina, con ipotonia e progressiva difficoltà di alimentazione. Il bambino non ha mai raggiunto il sostegno del capo né la posizione seduta. Si alimentava con cibi frullati, deglutiva senza masticare, effettuava pasti lunghi e tossiva dopo ingestione di liquidi. All'esame obiettivo del torace si evidenziava ingresso d'aria abolito ai campi medio-basali dell'emitorace sinistro. Peso 11.8 kg (<3°pc), altezza 112 cm (50°-75° pc). In vista del quadro clinico si effettuavano inoltre radiografia del torace che mostrava un'opacità medio-basale e posteriore all'emitorace di sinistra e TC torace che confermava la presenza di stomaco ed anse intestinali in emitorace sinistro, che erniavano attraverso una breccia diaframmatica di circa 3.5 cm con conseguente atelettasia dei campi polmonari inferiori sinistri come da compressione. Per meglio definire tali reperti e per studiare lo svuotamento del tratto gastrointestinale veniva eseguito uno studio del transito digerente con mezzo di contrasto che evidenziava un esofago dilatato e scoliotico, la presenza dello stomaco in emitorace sinistro con aspetto convoluto e fondo caudalizzato, con duodeno e anse digiunali in addome. La presenza di una comunicazione tra addome e torace in presenza o meno di contenuto addominale in cavità toracica, viene definita ernia addominale. Tale difetto può presentarsi in varie localizzazioni: paraesofageo, retrosternale, posterolaterale o iatale, come nel caso di Esey. La prognosi di tale patologia dipende sia dalla sede che dalla presenza di anomalie associate. Nel caso clinico riportato, l'erniazione di visceri addominali comportava la compressione e la conseguente atelettasia del polmone sini-



stro, stato che alla lunga avrebbe potuto implicare lo sviluppo di ipertensione polmonare persistente, prima causa di decesso nei pazienti con ernia diaframmatica. Il trattamento di tale patologia è la correzione chirurgica, pertanto, alla luce di quanto emerso agli esami di imaging, in seguito a sospensione dell'alimentazione per os e a inizio di nutrizione per via parenterale tramite CVC, Esey veniva sottoposto a laparoscopia esplorativa durante la quale si confermava la presenza di un difetto ampio circa 4-5 cm a livello dei pilastri diaframmatici con risalita in torace di tutto lo stomaco e di parte del colon. Si procedeva quindi a iatoplastica e funduplicatio secondo Nissen e gastrostomia per via endoscopica. Nel postoperatorio si sospendeva gradatamente la NPT, mediante shift ad alimentazione per os con cibi frullati con integrazione calorica mediante alimentazione enterale continua notturna tramite PEG con graduale miglioramento del quadro clinico e incremento ponderale.

### Conclusioni

In un bambino con un'opacità polmonare visibile alla radiografia del torace e con clinica compatibile, considerare sempre la possibile presenza di un'ernia diaframmatica.

## Il polmone che fischia, il cuore che corre: un batticuore da salbutamolo

Lucia Corso <sup>1</sup>, Andrea Greco <sup>1</sup>, Martina Buttera <sup>1</sup>, Francesca Lami <sup>2</sup>, Alessandro De Fanti <sup>3</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
3. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

### Introduzione

La terapia dell'asma bronchiale vede come protagonisti i  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria ed in particolare il salbutamolo, variamente associato ad altri farmaci a seconda della severità delle manifestazioni cliniche [1]. Alte dosi di SABA possono aumentare l'incidenza di aritmie, tra cui la tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV). I meccanismi tramite i quali il salbutamolo può provocare tachicardia sono vari: stimolazione cardiaca riflessa alla vasodilatazione periferica, stimolazione diretta dei recettori  $\beta$ 2 atriali e ad alte dosi anche di quelli  $\beta$ 1 miocardici. Oltre all'effetto tachicardizzante, il salbutamolo tende ad incrementare l'ingresso di potassio nelle cellule muscolari scheletriche il che può condurre ad ipokaliemia, ulteriore fattore pro-aritmico unitamente alla tachicardia [2]. L'incidenza di tale evento ed i fattori di rischio sono ad oggi poco conosciuti [3].

### Caso clinico

X.Y., 1 anno e 5 mesi, peso 10.5 kg. In anamnesi frequenti episodi di broncospasmo; non allergie note. Il piccolo giungeva in Accettazione Pediatrica per difficoltà respiratoria da 12 ore; tosse e rinite da due giorni. A domicilio eseguito aerosol con 4 gocce di salbutamolo. All'ingresso si rilevavano i seguenti parametri: TC 36° C, FC 250 bpm, SpO<sub>2</sub> 96% in aria ambiente, FR 60 apm. Al torace MV trasmesso su tutti i campi, rantoli e sibili espiratori

diffusi; bilancia toraco-addominale. Al cuore toni puri, tachicardici. Restante obiettività negativa. Nel sospetto di TPSV veniva effettuato ECG in urgenza, con conferma della diagnosi (Figura 5); si eseguiva quindi diving reflex (Figura 6) (Box) applicando ghiaccio sul volto per 15 secondi, con rapido ripristino del ritmo sinusale a 160-180 bpm durante il pianto. Nel dubbio che la tachiaritmia fosse stata scatenata dal salbutamolo somministrato a domicilio, si optava per l'uso di Ipratropio Bromuro per via inalatoria e corticosteroide per os. A sei ore dall'accesso in PS, per peggioramento del distress respiratorio con SpO<sub>2</sub> 90% in aa, si avviava supporto respiratorio con ossigeno in nasocannule, si somministrava magnesio solfato per via endovenosa e si ricoverava. In seconda giornata di ricovero, per persistenza di distress e broncospasmo, si tentava somministrazione di salbutamolo 6 gocce per via inalatoria sotto monitoraggio cardio-respiratorio. Subito dopo la somministrazione ricompariva TPSV, trattata nuovamente con diving reflex con successo. Nel sospetto di possibile ipersensibilità del piccolo al salbutamolo, se ne sospendeva l'uso per tutta la degenza. Alla dimissione veniva prescritta terapia inalatoria di fondo con steroide per la prevenzione di ulteriori episodi di broncospasmo acuto, terapia

Figura 5. Tracciato ECG in corso di TPSV: si può notare l'assenza dell'onda P e la presenza di complessi QRS stretti ad intervalli regolari, con frequenza cardiaca > 200 bpm

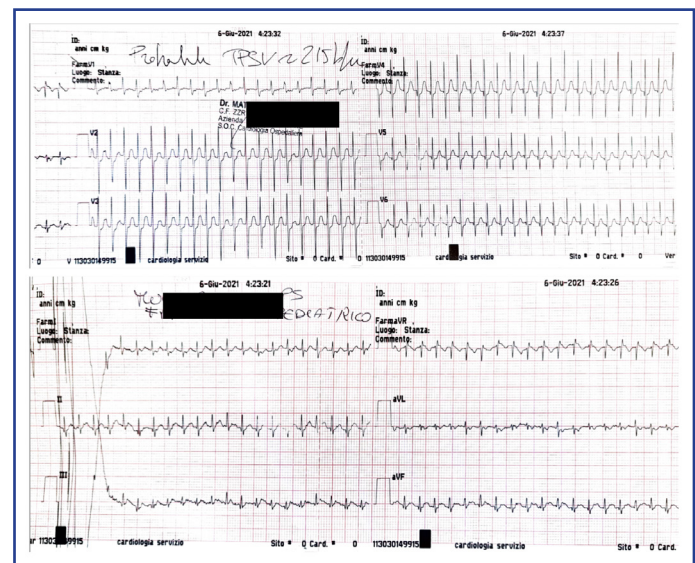


Figura 6. Manovra del Diving Reflex



**Box**

**Manovra del Diving Reflex**

L'attivazione vagale è stimolata dalle efferenze trigeminali. La manovra va effettuata stimolando le branche trigeminali preferibilmente bilateralmente, usando 2 borse di acqua fredda/ghiaccio e comunque senza occludere naso e bocca, creando una sorta di "nose sandwich". In caso di inefficacia è utile tentare di stimolare contemporaneamente tutte e tre le branche trigeminali utilizzando 3 borse di ghiaccio. Più bassa è la temperatura del materiale che si applica sul volto, maggiore è l'effetto bradicardizzante (Diving and exercise: the interaction of trigeminal receptors and muscle metaboreceptors on muscle sympathetic nerve activity in humans, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Mar 1;308(5):H367-75. doi: 10.1152/ajpheart.00728.2014)

antiaritmica (Flecainide 3.2 mg/kg/die in 2 somministrazioni) e follow-up cardiologico pediatrico.

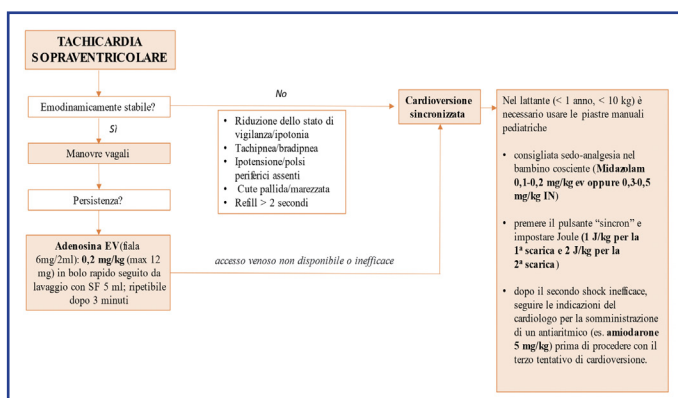
**Conclusioni**

La TPSV è la più frequente tachiaritmia nei bambini, le manovre vagali rappresentano la terapia di prima linea e sono spesso sufficienti a risolvere l'evento. Seppure non sia ad oggi disponibile una stima precisa dell'incidenza di TPSV a seguito della somministrazione di salbutamolo per via inalatoria in età pediatrica, è sempre bene considerare tale possibilità e tenersi pronti all'esecuzione delle manovre vagali a seconda dell'età del piccolo [2] ed all'eventuale somministrazione di adenosina EV al dosaggio di 0.2 mg/kg in bolo rapido, sotto stretto monitoraggio ECG e dopo confronto con i colleghi cardiologi (Figura 7) [2,4]. La terapia dell'attacco asmatico in questi casi andrà proseguita rifacendosi eventualmente ai farmaci di seconda linea.

**Bibliografia**

1. Licari Amelia, Ciprandi Giorgio, Marseglia Gian Luigi et al. Asthma in children and adolescents: the ControL'Asma project. Acta Biomed. 2020 Sep 15;91(11-S): e2020002.
2. Woodward Stephanie, Mundorff Michael, Weng Cindy et al. Incidence of supraventricular tachycardia after inhaled short-acting beta agonist treatment in children. J Asthma. 2021 Apr;58(4):471-480.
3. Przybylski Robert, Michelson Kenneth, Neuman Mark wt al. Care of Children with Supraventricular Tachycardia in the Emergency Department. Pediatr Cardiol. 2021 Mar;42(3):569-577.
4. Manole Mioara, Saladino Richard. Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, Pediatr Emerg Care 2007;23(3):176-85.

**Figura 7. Algoritmo terapeutico TPSV (modificato da: Manole Mioara, Saladino Richard. Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, Pediatr Emerg Care 2007;23(3):176-85)**



ment of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, Pediatr Emerg Care 2007;23(3):176-85.

**Anakinra e MIS-C: una scelta "di cuore"**

Ilaria Bianchedi <sup>1</sup>, Andrea Uva <sup>2</sup>, Alessandra Iacono <sup>2</sup>, Lorenzo Mambelli <sup>2</sup>, Giuliana Turlà <sup>2</sup>, Anna Chiara Nuzzo <sup>3</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1</sup>, Federico Marchetti <sup>2</sup>

1. Scuola di specializzazione in pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, Dipartimento Salute Donna, Infanzia e Adolescenza, AUSL della Romagna
3. UOC di Cardiologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

**Introduzione**

Dopo 2-6 settimane dall'infezione da SARS-CoV2, in alcuni bambini si manifesta una sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) caratterizzata da febbre persistente e coinvolgimento di diversi organi ed apparati tra cui il cuore (nel 50% dei casi) (Tabella 2). Alcune raccomandazioni [1] ed evidenze su singoli casi [2] suggeriscono l'impiego di Anakinra, antagonista recettoriale di IL-1, nei pazienti con forme gravi, dopo il fallimento dei farmaci di prima linea (immunoglobuline (IgG) e glucocorticoidi).

**Obiettivo**

Descrivere il trattamento con Anakinra di un bambino affetto da MIS-C con coinvolgimento cardiaco e definire le condizioni in cui è ragionevole il suo utilizzo in prima o seconda istanza.

**Caso clinico**

Bambino di 10 anni con febbre persistente, malessere, astenia ed eruzione maculo-papulare insorti dopo circa 4 settimane da un episodio di flogosi delle alte vie; presentava inoltre congiuntivite, iperemia faringea, cheilite e toni cardiaci parafonici. Sospettata una MIS-C si eseguivano esami ematochimici che mostravano elevazione degli indici di flogosi (PCR 222 mg/L, VES 140 mm/1h), GB 9.830/mmc con relativa neutrofilia (8.810/mmc), iperfibrinogenemia (fibrinogeno 724 ng/L), D di mero 4.401 microg/L, iperferritinemia (1.289 ng/L) e lieve incremento delle transaminasi (ALT 95 U/L). Tampone molecolare per SARS-CoV2, negativo; la sierologia era diagnostica per una recente in-

**Tabella 2. Segni e sintomi della MIS-C**

<b>CUORE</b> *in caso di dilatazione delle coronarie si raccomanda di utilizzare i criteri dell' American Heart Association per la loro definizione	Ipotensione Shock (possono essere presenti i segni della capillary leak o dello shock cardiogeno) Miocardite (anche solo elevazione degli enzimi cardiaci in assenza di chiari segni ecocardiografici) Insufficienza valvolare Insufficienza cardiaca, alterazione delle coronarie (iper-riflettenza, aumento delle dimensioni)
<b>RESPIRATORIO</b>	Congestione nasale, faringodinia e/o iperemia faringea Tosse, dolore toracico Segni di distress respiratorio, insufficienza respiratoria acuta
<b>CUTE E MUCOSE</b>	Rash polimorfo/ eritema perineale Eritema palmo-plantare/edema del dorso della mano e del piede Cheilite/lingua a fragola Congiuntivite bulbare non secretiva Linfoadenopatia
<b>RENE</b>	Insufficienza renale, oliguria/anuria, edemi declivi
<b>GASTRO-INTESTINALE</b>	Dolore addominale severo, diarrea, nausea e/o vomito Ittero, epalite, idrope della colecisti
<b>MUSCOLO-SCHELETRICO</b>	Artralgie, mialgie, artrite
<b>SNC</b>	Cefalea, irritabilità, meningismo, confusione mentale, crisi convulsive



fezione. Riscontrato inoltre aumento della troponina (78 ng/l) e del proBNP (3.497 ng/l). All'ECG segni di sovraccarico sinistro. L'ecocardiografia confermava la disfunzione ventricolare con ipocinesia della parete infero-laterale medio-basale del setto inferiore e più accentuata della parete inferiore in toto; Frazione di Eiezione, FE: 45%. All'Rx non segni di versamento pleurico. Si iniziava terapia con IgG ev (2 gr/kg in 16 ore visto l'iniziale scompenso cardiaco) e metilprednisolone ev (inizialmente alla dose di 2 mg/kg/die) associata a terapia diuretica e profilassi antitrombotica. A distanza di 72 ore le condizioni cliniche erano solo lievemente migliorate ma con peggioramento dei valori pressori. Vista la non risposta clinica anche al bolo di steroide, iniziava terapia con Anakinra (200 mg/die in due dosi, pari a 5 mg/kg/die) con rapido miglioramento delle condizioni generali e dell'interessamento cardiaco (incremento della FE al 55% a 24 ore dall'inizio della terapia). A distanza di 2 mesi la funzionalità cardiaca si è completamente normalizzata.

### Conclusioni

La MIS-C rappresenta uno stato "iperinfiammatorio" dovuto ad immunodisregolazione e attivazione di tempesta citochinica. L'IL-1 svolge un ruolo peculiare nella patogenesi della malattia e nella disfunzione miocardica in corso di miocardio/pericardite [3]. Recentemente è stato proposto uno score di gravità della MIS-C che fa riferimento alla FE cardiaca, all'incremento o meno della troponina e del pro-BNP e ai livelli di ferritinemia [4]. Nei casi con FE <35% e/o segni di ipotensione/shock, l'Anakinra andrebbe utilizzata in prima istanza, in associazione ai boli di steroide, alla dose di 5-10 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni (sc o preferibilmente ev). È ragionevole utilizzarlo prontamente, anche in presenza di una FE tra il 35-50% nei casi che non rispondono alla terapia di prima linea. Futuri studi prospettici dovranno confermare l'efficacia di questo approccio nel migliorare l'outcome in termini di durata dell'ospedalizzazione, ricorso a misure di supporto in terapia intensiva e funzionalità cardiaca a distanza.

### Bibliografia

1. Esposito S., Marchetti F., Lanari M. et al. Gruppo di Lavoro su Covid-19 in Pediatria della Regione Emilia-Romagna (RE-CO-PED). Gestione del Covid-19 in età pediatrica: documento di consenso. *Medico e Bambino* 2021;40(2):85-101
2. Della Paolera S, Valencic E, et al. Case Report: use of anakinra in multisystem inflammatory syndrome during COVID-19 pandemic. *Front Pediatr* 2021;8:624248.
3. Noji Y. Anakinra in Fulminant Myocarditis: targeting Interleukin-1 and the inflammasome formation. *Critical Care Medicine* 2016; 44:1630-31
4. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front. Pediatr.* 2021;9:783745.

### Un caso insolito di addominalgia

Gianni Giuliana <sup>1</sup>, Lato Francesca <sup>1</sup>, Petrucci Irene <sup>1</sup>, Ruberto Claudio <sup>2</sup>, Esposito Susanna <sup>1</sup>

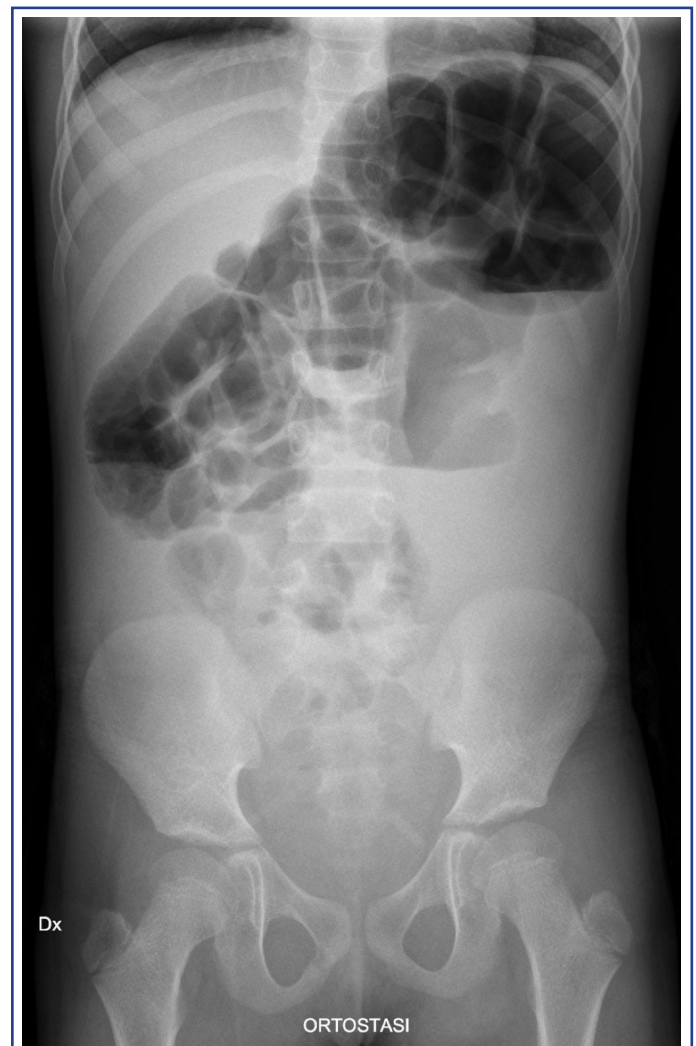
1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;

2. UOC Pediatria Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

### Caso clinico

A.C., 9 anni, giungeva alla nostra attenzione per vomiti, addominalgia crampiforme, alvo stitico e ipoessia. In anamnesi scarso accrescimento staturo-ponderale, ipoalimentazione cronica. L'addome era meteorico con guazzamenti diffusi, senza segni di addome chirurgico; all'ecografia addominale, non evidenti alterazioni di organi e vasi, esami ematici nella norma; l'RX torace e diretta addome mostravano sovradistensione aerea di anse intestinali, senza livelli idroaerei. Dopo la scomparsa di vomito e dolore addominale, ripresa dell'alimentazione e canalizzazione dell'alvo, A.C. veniva dimessa a domicilio con diagnosi di gastroenterite, ma tornava la notte successiva per riacutizzazione della sintomatologia. L'ecografia addominale ripetuta riscontrava anse intestinali distese da fluido e peristalsi aumentata. Nel sospetto di un'anomalia di rotazione/fissazione intestinale, per l'aumento degli indici di flogosi e persistenza della sintomatologia intestinale, veniva ripetuta RX diretto addome e prime vie digestive, con evidente distensione aerea delle anse intestinali e livelli idroaerei. Al clisma opaco eseguito, veniva evidenziata una distensione del colon sinistro fino alla flessura splenica, con anomala progressione a livello del colon destro, identificando l'assenza di fissazione del colon a livello della flessura epatica, associata a dolicocolon trasverso ptosico e sbandierante (**Figura 8**).

Figura 8. Clisma opaco



A.C., data la mancanza completa della normale fissità anatomica del colon e la presenza di volvolo segmentario intermittente del trasverso, veniva pertanto sottoposta a intervento di colectomia parziale in laparotomia con asportazione di circa 1 metro di intestino crasso. Durante il post-operatorio, agli esami di laboratorio veniva riscontrata piastrinosi (PLT =  $1.394 \times 10^3$ /ul). Veniva quindi richiesta ecografia addome, che evidenziava milza ptotica, parzialmente ruotata, disomogenea e di dimensioni ridotte; alla visualizzazione diretta, il viscere era tenacemente barriera da omento, ruotato posteriormente, con torsione multipla dell'ilo vascolare; per questo veniva eseguita una splenectomia. Il successivo follow-up chirurgico evidenziava buone condizioni generali, in assenza di ripresentazione di sintomatologia algica ed emetica, e recupero ponderale della paziente.

**Discussione**

Tra le malformazioni congenite dell'apparato digerente, i difetti di rotazione intestinale sono un'eventualità tutt'altro che rara [1]. La diagnosi è spesso formulata nell'infanzia e presenta un'incidenza di 1 su 2.500 nati vivi [2,3]. Circa l'80% dei pazienti presenta sintomi e segni entro il primo mese di vita, mentre nei bambini di età più avanzata e negli adulti può rimanere asintomatica o presentarsi con sintomi aspecifici intermittenti [4] (Tabella 3). Il caso clinico riportato evidenzia il polimorfismo della clinica e la complessità del management delle malformazioni intestinali congenite. L'interpretazione corretta di segni e sintomi, il supporto dato dalle indagini radiologiche e l'approccio chirurgico laparoscopico/laparotomico esplorativo potrà condurre il paziente a un intervento chirurgico che, a differenza di quando eseguito in condizioni di urgenza, potrà essere meno invasivo e demolitivo sulle strutture anatomiche [1].

**Bibliografia**

1. Salvi PF, Schillaci F, Stagnitti F, Puziovio A, Keinan FM, Chirletti P. Le malformazioni intestinali congenite: inquadramento clinico e trattamento delle complicanze. Caso clinico e revisione della letteratura [Congenital intestinal malformations: clinical evaluation and specific treatment. Case report and literature review]. Ann Ital Chir. 2006 May-Jun;77(3):263-8.
2. Dekonenko C, Sujka JA, Weaver K, Sharp SW, Gonzalez K, St Peter SD. The identification and treatment of intestinal malrotation in older children. Pediatr Surg Int. 2019 Jun;35(6):665-671.
3. Dekonenko C, Sujka JA, Weaver K, Sharp SW, Gonzalez K, St Peter SD. The identification and treatment of intestinal malrotation in older children. Pediatr Surg Int. 2019 Jun;35(6):665-671.
4. Adams SD, Stanton MP: "Malrotation and intestinal atresias". Early Hum Dev, 2014; 90(12):921-925

**Tabella 3. Andamento degli indici di flogosi e dell' emoglobina durante la degenza**

	1-2 anni (%)	3-5 anni (%)	6-11 anni (%)	12-18 anni (%)	19-21 anni (%)
<b>Reflusso</b>	48	0	12	4	0
<b>Dolore addominale</b>	17	58	59	92	1
<b>Vomito</b>	70	83	59	67	0
<b>Vomito biliare</b>	17	33	6	17	0
<b>Dolore addominale cronico</b>	0	17	24	38	0
<b>Precedenti episodi (ricorrenza)</b>	70	58	41	54	0

**Ernia diaframmatica congenita: il ritorno**

Chiara Caporilli <sup>1</sup>, Pier Luigi Diana <sup>1</sup>, Marco Tornesello <sup>1</sup>, Roberto Grandinetti <sup>1</sup>, Alberto Scarpa <sup>2</sup>, Valentina Fainardi <sup>1</sup>, Susanna Esposito <sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
2. U.O. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Caso clinico**

S., bimbo di 1 anno e 4 mesi, nato pretermine (35+3 settimane di gestazione) da taglio cesareo in gravidanza gemellare bicoriale biamniotica, caratterizzata da diagnosi prenatale di ernia diaframmatica sinistra. Alla nascita veniva trasferito presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale e sottoposto ad assistenza ventilatoria. All'obiettività clinica presentava MV ipotrasmeso ai campi medio-basali di sinistra con rumori umidi sparsi e addome a barca. La radiografia toraco-addominale confermava il sospetto prenatale di ernia diaframmatica sinistra con dislocazione mediastinica destra ed erniazione dei visceri addominali in torace. In quarta giornata di vita veniva eseguita riduzione dei visceri addominali erniati in addome e posizionamento di patch diaframmatico in goretex. Gli RX torace di controllo mostravano esiti regolari di correzione chirurgica, con presenza di ipoplasia del parenchima polmonare di sinistra e falda di pneumotorace residuo. Ad 1 anno di vita S. accedeva presso la nostra accettazione pediatrica per tumefazione dell'emitorace sinistro comparsa dopo crisi di pianto prolungato, per cui si eseguiva RX torace e TC torace che mostravano recidiva di ernia diaframmatica sinistra in sede postero-laterale, dislocazione mediastinica verso destra, milza anteriorizzata e medializzata in cavità addominale, anse intestinali erniate in torace. Veniva quindi programmata correzione chirurgica con riparazione del difetto con apposizione combinata di un nuovo patch in goretex. Undici giorni dopo l'intervento, S. presentava vomito biliare. Venivano eseguiti RX e RMN torace e addome urgente e, nel sospetto di recidiva, si procedeva a toracosopia in narcosi che non mostrava evidenze di recidiva di ernia diaframmatica né deiscenza delle suture (Figura 9). Veniva posizionato drenaggio pleurico intercostale 12Ch e posto in osservazione intensiva. L'ecografia del torace di controllo mostrava sliding pleurico conservato in tutti i campi polmonari. Si procedeva a weaning respiratorio con estubazione, con progressivo miglioramento clinico e rimozione dell'O<sub>2</sub>-terapia con buona tolleranza. Al controllo radiografico, piccolo addensamento in sede paracardiaca destra e basale sinistra e oblitterazione del seno costofrenico laterale sinistro, correlabile ad esito dell'intervento chirurgico. Il paziente veniva quindi dimesso con indicazione a proseguire il follow-up clinico-strumentale.

**Conclusioni**

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) ha prevalenza di 1 su 3.000 nati vivi; è caratterizzata da un difetto nello sviluppo del diaframma con conseguente erniazione intratoracica di organi addominali [1,2]. La diagnosi di CDH può essere fatta in epoca prenatale tramite ecografia [1]. Il management post-natale è complesso e multidisciplinare [3]. Le nuove tecniche nella gestione dell'ernia diaframmatica congenita hanno aumentato il tasso di sopravvivenza globale al 70-90% nei pazienti non sot-



toposti ad ECMO e al 50% nei pazienti che hanno necessitato di tale supporto [3]. Rimane tuttavia alto il tasso di comorbidità: infezioni respiratorie ricorrenti, reflusso gastroesofageo, ritardo di crescita e deformità toraciche; per tale motivo è fondamentale un follow-up multidisciplinare a lungo termine [4].

### Bibliografia

1. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Perinatol.* 2005; 29:69-76
2. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017 Mar 11;3:6.
3. Snoek KG, Raiss IK, Greenough A et al, CDH Euro Consortium. Standardizzate post-natal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH Euro Consortium consensus-2015 update. *Neonatology* 2016, 110(1)66-74
4. Janssen S, Heiwegen K, van Rooij IA, Scharbatke H, Roukema J, de Blaauw I, Botden SM. Factors related to long-term surgical morbidity in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg.* 2018 Mar;53(3):508-512.

Figura 9. Rx toraco-addominale

