

# quaderniacp

RIVISTA BIMESTRALE DELL'ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI



## Editoriale

- 97 La guerra e i bambini  
Paolo Siani
- 98 Una necessità che è divenuta risorsa  
Mariella Allegretti, Enrico Valletta
- 99 Cure primarie: se non ora quando?  
Laura Reali

## Ricerca

- 100 Covid-19 nelle cure primarie pediatriche in Italia, uno studio osservazionale. Parte seconda: follow up  
Giacomo Toffol, Roberto Buzzetti, Laura Reali

## Research letter

- 105 Le comunicazioni orali presentate dai giovani dottori al meeting Parmapediatría 2022

## Salute mentale

- 112 Uno sguardo al neurosviluppo raggiunto ai due anni d'età  
Giulia Segre, Ilaria Costantino, Francesca Scarpellini, Valeria Tassarollo, Antonio Clavenna, Maurizio Bonati

## Osservatorio internazionale

- 118 Un'arma nuova contro la malaria: benvenuto Mosquirix (RTS,S/ASo1)  
Melodie O. Aricò

## Saper fare

- 121 Lo stato di male epilettico in pronto soccorso  
Giovanna La Fauci, Melodie O. Aricò, Amedeo Bonelli, Elena Cattazzo, Giuseppe Pagano

## Genetica per non genetisti

- 128 Le Malattie Autoinfiammatorie: aspetti patogenetici e clinici. Prima parte  
Francesca Orlando, Germana Nardini, Daniele De Brasi

## Farmacipi

- 133 Nuovi farmaci pediatrici autorizzati in Europa nel corso del 2021  
Antonio Clavenna

## Traiettorie e orizzonti familiari

- 134 Nuovi scenari di genitorialità. La procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti  
Margherita Riccio

## Focus

- 137 Ogni guerra è una guerra contro i bambini a cura di Save the Children Italia

## Info

- 138 Come il marketing del latte formulato influenza le nostre decisioni sull'alimentazione infantile

## Film

- 140 *Nowhere Special. Una storia d'amore*

## Libri

- 141 Francesco Ciotti, *L'isola dei poeti*  
141 Marcello Fois, *L'invenzione degli italiani. Dove ci porta Cuore*  
141 Sandro Spinsanti, *Una diversa fiducia. Per un nuovo rapporto nelle relazioni di cura*

## Lettere

- 143 Una proposta per la presa in carico dei bambini rifugiati  
143 "Le parole contano"

## Norme redazionali per gli autori

I testi vanno inviati alla redazione via e-mail ([redazione@quaderniacp.it](mailto:redazione@quaderniacp.it)) unitamente alla dichiarazione che il lavoro non è stato inviato contemporaneamente ad altra rivista.

Per il testo, utilizzare carta non intestata e carattere Times New Roman corpo 12 senza corsivi; il grassetto va usato solo per i titoli. Le pagine vanno numerate. Il titolo (in italiano e inglese) deve essere coerente rispetto al contenuto del testo, informativo e sintetico. Può essere modificato dalla redazione. Vanno indicati l'istituto/ente di appartenenza e un indirizzo di posta elettronica per la corrispondenza. Gli articoli vanno corredati da un riassunto (abstract) in italiano e in inglese, ciascuno di non più di 1000 caratteri (spazi inclusi). La traduzione di titolo e abstract può essere fatta, su richiesta, dalla redazione. Non occorre indicare parole chiave.

Negli articoli di ricerca, testo e riassunto vanno strutturati in "Obiettivi", "Metodi", "Risultati", "Conclusioni".

I casi clinici per la rubrica *Il caso che insegna* vanno strutturati in: "La storia", "Il percorso diagnostico", "La diagnosi", "Il decorso", "Commento", "Cosa abbiamo imparato".

Tabelle e figure vanno poste in pagine separate, una per pagina. Ciascun elemento deve presentare una didascalia numerata progressivamente; i richiami nel testo vanno inseriti in parentesi quadre, secondo l'ordine di citazione.

Scenari (secondo Sackett), casi clinici ed esperienze non devono superare i 12.000 caratteri (spazi inclusi), riassunti compresi, tabelle e figure escluse. Gli altri contributi non devono superare i 18.000 caratteri (spazi inclusi), compresi abstract e bibliografia (casi particolari vanno discussi con la redazione). Le lettere non devono superare i 2500 caratteri (spazi inclusi); se di lunghezza superiore, possono essere ridotte d'ufficio dalla redazione. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 12, vanno indicate nel testo fra parentesi quadre e numerate seguendo l'ordine di citazione. Negli articoli della FAD la bibliografia va elencata in ordine alfabetico, senza numerazione. Esempio: Corchia C, Scarpelli G. La mortalità infantile nel 1997. *Quaderni acp* 2000;5:10-4. Nel caso di un numero di autori superiore a tre, dopo il terzo va inserita la dicitura "et al." Per i libri vanno citati gli autori (secondo l'indicazione di cui sopra), il titolo, l'editore e l'anno di pubblicazione.

Gli articoli vengono sottoposti in maniera anonima alla valutazione di due o più revisori. La redazione trasmetterà agli autori il risultato della valutazione. In caso di non accettazione del parere dei revisori, gli autori possono controdedurre.

*È obbligatorio dichiarare la presenza di un conflitto d'interesse. La sua eventuale esistenza non comporta necessariamente il rifiuto alla pubblicazione dell'articolo.*

**quaderniacp**

DIRETTORE

Michele Gangemi

DIRETTORE RESPONSABILE

Franco Dessì

PRESIDENTE ACP

Stefania Manetti

COMITATO EDITORIALE

Antonella Brunelli, Sergio Conti Nibali, Daniele De Brasi, Luciano de Seta, Martina Fornaro, Stefania Manetti, Costantino Panza, Laura Reali, Paolo Siani, Maria Francesca Siracusano, Maria Luisa Tortorella, Enrico Valletta, Federica Zanetto

COMITATO EDITORIALE PAGINE ELETTRONICHE

Giacomo Toffol (*coordinatore*), Laura Brusadin, Claudia Mandato, Maddalena Marchesi, Costantino Panza, Laura Reali, Patrizia Rogari

COLLABORATORI

Melodie O. Aricò, Fabio Capello, Rosario Cavallo, Francesco Ciotti, Giuseppe Cirillo, Antonio Clavenna, Franco Giovanetti, Claudio Mangialavori, Italo Spada, Angelo Spataro, Augusta Tognoni

PROGETTO GRAFICO ED EDITING

Oltrepagina s.r.l., Verona

PROGRAMMAZIONE WEB

Gianni Piras

STAMPA

Cierre Grafica, Caselle di Sommacampagna (VR), [www.cierrenet.it](http://www.cierrenet.it)

*Quaderni acp* aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita online della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo [www.quaderniacp.it](http://www.quaderniacp.it)

Pubblicazione iscritta nel registro nazionale della stampa n. 8949

© Associazione Culturale Pediatri ACP

Edizioni No Profit

REDAZIONE

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

AMMINISTRAZIONE

[segreteria@acp.it](mailto:segreteria@acp.it)

DIREZIONE

[direttore@quaderniacp.it](mailto:direttore@quaderniacp.it)

UFFICIO SOCI

[ufficiisoci@acp.it](mailto:ufficiisoci@acp.it)

FOTOGRAFIA IN COPERTINA

Foto di Carlos Zurita da «Unsplash»



RICICLATO  
Carta prodotta da  
materiale riciclato  
FSC® C041414

*Quaderni acp* è stampato su carta Lenza Top 100% riciclata. L'etichetta FSC® su questo prodotto garantisce un uso responsabile delle risorse forestali del mondo.

# La guerra e i bambini

**Paolo Siani**

Vicepresidente Commissione parlamentare  
infanzia e adolescenza

*In Ucraina è in corso, come è noto, un feroce conflitto che sta determinando una delle più grandi catastrofi umanitarie in Europa dalla fine della seconda guerra mondiale.*

*Stiamo assistendo all'esodo di oltre 2,7 milioni di profughi, anche verso il nostro Paese. L'esodo di bambini e bambine accompagnati e non, durante queste emergenze, è una delle azioni più critiche immaginabili.*

*Al 22 marzo i bambini vittime della guerra erano 117, come ha dichiarato Zelensky al nostro Parlamento riunito in seduta comune.*

*Secondo le stime dell'UNICEF sono già 1,4 milioni i bambini ucraini profughi e il numero aumenterà certamente nelle prossime settimane.*

*Il Viminale riferisce che al 5 aprile i bambini ucraini profughi in Italia sono 31.983 e 1.099 sono quelli non accompagnati.*

*La fascia di età più rappresentata è quella tra i 7 e i 14 anni, quindi bambini anche molto piccoli.*

*La garante per l'infanzia, durante un'audizione della Commissione parlamentare tematica, ha suggerito di segnalare i bambini non accompagnati perché ciò li rende visibili e per questo tutelati.*

*UNICEF, Save the Children, Telefono Azzurro, che sono presenti alla frontiera e stanno lavorando in Polonia, sono stati auditi in Commissione infanzia, evidenziando che i minori non accompagnati rappresentano la categoria più vulnerabile. Durante il viaggio, infatti, possono essere sottoposti a gravi rischi, per esempio il crimine della tratta di esseri umani ma anche lo sfruttamento di tipo sessuale. E preoccupano molto le sparizioni di bambini che si stanno già verificando.*

*Inoltre esiste il rischio molto concreto di adozioni illegali. La strada maestra resta quella dell'affido con tutti i crismi. L'ambasciata ucraina ha ribadito che gli affidamenti non dovranno essere confusi con procedure preadottive.*

*Proprio per porre rimedio e prevenire queste situazioni, il Governo ha nominato il Commissario delegato per i minori non accompagnati.*

*I danni della guerra sui bambini si verificano anche anni dopo la fine di un conflitto, con ferite psichiche, cattivo sostentamento e mancanza di prospettive. I relativi dati sono sempre sottostimati e poco considerati dai Governi.*

*Sono necessarie iniziative ad ampio raggio da adottare subito a favore dei bambini e degli adolescenti che si trovano in Ucraina, sotto i bombardamenti, e iniziative da mettere in campo successivamente e a lungo termine per tutelare i minori profughi e per curare i danni di natura psichica che la guerra determinerà sui bambini.*

*Abbiamo in tal senso proposto al Governo italiano e al Parlamento europeo di istituire immediatamente una task force europea che si attivi per la tutela dell'infanzia in tempo di guerra e che sia in grado di coordinare gli aspetti principali dell'emergenza dei minori profughi, con particolare attenzione ai bambini malati oncologici e a quelli non accompagnati o senza documenti.*

*L'Europa con una procedura d'urgenza ha stanziato circa cinquanta milioni da assegnare, sulla base dei dati relativi ai profughi e in particolare alla presenza di bambini, alle istituzioni scolastiche per progetti di inserimento anche*

*linguistico, anche in condivisione con enti locali e terzo settore.*

*Il ministero dell'Istruzione ha stanziato un milione di euro quale primo supporto per le istituzioni scolastiche direttamente coinvolte nell'attività di accoglienza e integrazione.*

*Al 30 marzo, sulla base delle rilevazioni dello stesso ministero, gli alunni accolti presso le istituzioni scolastiche italiane, comprese le scuole paritarie, erano 8.455: tra questi, 1.888 in Lombardia, 992 in Emilia, 940 in Campania. Nella scuola dell'infanzia troviamo 1.577 alunni accolti, nella primaria 4.172, nella secondaria di primo grado 2.066 e nella secondaria di secondo grado 640.*

*Ma dall'avvio delle rilevazioni, l'11 marzo, al 30 marzo il numero degli alunni si è quadruplicato.*

*Come ha dichiarato anche Caterina Chinnici, copresidente dell'Intergruppo per i diritti dei minori a Strasburgo, servono corridoi umanitari, accoglienza adeguata, sostegno alle ong impegnate sul campo, assistenza sanitaria e psicologica, tutori per i minori soli, meccanismi sicuri di ricollocamento, accesso ai sistemi educativi.*

*Dopo aver ascoltato le varie agenzie che si stanno occupando dei profughi, abbiamo avanzato cinque proposte concrete al Governo italiano:*

1. istituire il garante straordinario per i minori ucraini in Italia e una task force europea per l'emergenza;
2. attuare la registrazione biometrica in frontiera ucraina e la presa in carico immediata tramite check list sociosanitaria per individuare precocemente i fattori di rischio;
3. istituire spazi child friendly con mediazione linguistica e culturale negli hub, nelle questure, negli ospedali e in tutti i luoghi di prima accoglienza;
4. realizzare una formazione specifica per le agenzie e per gli attori in prima linea, comprese famiglie, caregiver e insegnanti;
5. garantire la continuità educativa, a partire da un piano estate con coinvolgimento di insegnanti ucraini arrivati in Italia, e l'individuazione di supporti educativi per il prossimo anno scolastico.

*Due sono le cose da fare subito, come ha indicato anche Raffaella Milano di Save the Children: protezione e accoglienza.*

*Infine, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha diffuso proprio in questi giorni le linee guida globali a sostegno delle donne e dei neonati nelle prime sei settimane dopo la nascita. In questo particolare periodo della vita è importante attuare interventi idonei e appropriati per garantire la sopravvivenza neonatale e materna e per sostenere un sano sviluppo del bambino, nonché il recupero e il benessere psicofisico generale della madre. In Ucraina, oggi, tali interventi non possono essere assicurati.*

*È quindi necessario occuparsi subito di questi bambini, anche con finanziamenti ad hoc, e offrire tutto il sostegno necessario per garantire loro una crescita quanto più normale possibile, pur sapendo che normale non sarà. Le cicatrici della guerra molto difficilmente scompariranno. Siamo chiamati tutti a una grande sfida.*

# Una necessità che è divenuta risorsa

**Mariella Allegretti**

UO Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza,  
AUSL della Romagna, Forlì

**Enrico Valletta**

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

*Parliamo, in questo caso, del ricovero nei reparti di pediatria di adolescenti con disturbo del comportamento alimentare (DCA) perché, incalzati negli anni più recenti dalle crescenti richieste di aiuto che giungono ai servizi di neuropsichiatria infantile (NPI), stiamo apprezzando i vantaggi di un'accoglienza "pediatrica" volta ad affrontare situazioni organiche anche impegnative, ma non solo.*

*I DCA sono condizioni di salute mentale complesse e spesso invalidanti, colpiscono l'8-15% degli adolescenti e sono frequentemente associati a gravi complicanze psicologiche, fisiche e sociali e a una mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale. L'approccio non può che essere multidisciplinare e accuratamente coordinato, l'accesso precoce a trattamenti basati sull'evidenza e a un'équipe competente e in grado di lavorare in maniera fortemente integrata [1-2]. L'evoluzione clinica di un paziente con DCA può seguire traiettorie diverse e del tutto personali: si tratta, talora, di manifestazioni con una parabola temporale tutto sommato contenuta o, al contrario, di forme a evoluzione molto più lenta e complessa o che tendono a cronicizzare e a recidivare negli anni.*

*In un panorama clinico così diversificato, non è realistico immaginare un unico modello di servizio che sia in grado di rispondere a tutte le esigenze dei pazienti in ciascuna delle possibili fasi evolutive lungo il percorso di cura. Il coinvolgimento della mente-corpo, espresso in maniera così eclatante nei DCA, ci costringe inevitabilmente a considerare un agire integrato dei servizi territoriali e delle strutture ospedaliere, delle équipe neuropsichiatriche territoriali e dei reparti di pediatria. La risposta alla complessità clinica non può che essere articolata, flessibile e multidisciplinare.*

*Nel trattamento dei DCA, la scissione tra mente e corpo, con tendenza a negare di volta in volta l'una o l'altro, va riconosciuta ed elaborata non solo nella persona malata ma anche in chi la cura: "È giusto, come dicono, che il corpo non segua i suoi appetiti a danno dello spirito; ma perché non è altrettanto giusto che lo spirito non segua i suoi a danno del corpo?" (M. de Montaigne, Saggi, III, 5). Il coordinamento tra i servizi è fondamentale; il passaggio dal trattamento ambulatoriale a quello ospedaliero – e viceversa – è molto delicato e il rischio di interruzione del percorso è concreto. La personalizzazione e l'intensità del trattamento – della mente e del corpo – dipenderà dalle necessità cliniche e dai contesti di vita individuali.*

*In questo quadro, la cultura pediatrica e quella neuropsichiatrica devono muoversi come un corpo unico, facendo proprio un linguaggio condiviso e capace di adattarsi al mutare delle esigenze: valutare insieme di volta in volta la necessità o anche solo l'opportunità dell'ospedalizzazione, il profilo di trattamento, le modalità di progressivo ritorno a un setting di cura territoriale o, nei casi più complessi, l'eventuale transito in strutture residenziali riabilitative.*

*Ci sentiamo di sottolineare, a questo proposito, l'importanza di momenti di supervisione congiunta ospedale-territorio per una gestione efficace delle complessità fisiche e psichiatriche, per un corretto orientamento del lavoro integrato e per un indispensabile supporto alle professionalità dell'équipe (prevalentemente pediatriche e nutrizionistiche) meno avvezze al lavoro psicoterapeutico. D'altra parte, la componente neuropsichiatrica del team curante deve familiarizzare con i criteri clinici che individuano i possibili rischi organici associati ai disturbi dell'alimentazione – incluso il rischio di morte – e con i parametri di stabilità clinici, biochimici e nutrizionali.*

*L'esigenza di offrire un'accoglienza pediatrica clinicamente affidabile e culturalmente preparata nei momenti più critici del percorso terapeutico dei DCA ci ha portato ad apprezzare non solo il contributo tecnico di supporto nutrizionale proprio di una struttura ospedaliera, ma soprattutto – e in questo si è realizzata la più significativa crescita culturale della pediatria – il valore terapeutico in senso più ampio del ricovero. L'osservazione partecipe degli operatori del reparto (pediatri, psicologa, infermieri, dietiste), il regolare confronto con il team curante territoriale che mantiene la presa in carico nel tempo del ricovero, i momenti decisionali e gli aggiustamenti di percorso concordati e le occasioni di supervisione condivisa hanno realizzato il concetto di integrazione territorio-ospedale e contribuito a dare ai pazienti e alle loro famiglie un riferimento stabile e una percepibile continuità assistenziale transmurale [3].*

*Il reparto di pediatria, per caratteristiche sue proprie – l'esordio dei DCA è sempre più precoce –, risulta essere un ambiente accogliente e favorevole per i pazienti e per le famiglie. La prossimità rispetto al territorio di appartenenza, consente la continuità di rapporti personali significativi e una presa in carico più agevole, non solo per le ragazze e i ragazzi, ma anche per l'intero nucleo di appartenenza. In un momento nel quale l'esplosione della psicopatologia adolescenziale mette a dura prova le capacità di risposta dei servizi dedicati e la carenza di strutture ospedaliere di neuropsichiatria appare problema irrisolvibile, i reparti di pediatria devono attrezzarsi per fornire una sponda e un contenitore equilibrati e solidi non soltanto per affrontare l'emergenza psichiatrica acuta, ma anche per inserirsi utilmente in un percorso di cura orientato alla condivisione e alla complementarità degli interventi riabilitativi [4].*

## Bibliografia

1. Hay P, Chinn D, Forbes D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2014 Nov;48(11):977-1008.
2. Hurst K, Heruc G, Thornton C, et al. ANZAED practice and training standards for mental health professionals providing eating disorder treatment. J Eat Disord. 2020 Nov 2;8(1):58.
3. Ministero della Salute. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione. Quaderni del Ministero della Salute. 2017;29, www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_2636\_allegato.pdf.
4. Liverani A, Barcia G, Ercolanese TI, et al. L'emergenza psichiatrica in età evolutiva: tendere una rete tra territorio e ospedale. Medico Bambino. 2014;33:519-522.

# Cure primarie: se non ora quando?

Laura Reali  
Pediatria, Roma

Il 21 marzo 2022 l'OMS ha pubblicato il "Pocket book of primary health care for children and adolescents: guidelines for health promotion, disease prevention and management from the newborn period to adolescence", disponibile anche online [1].

Il libro raccoglie raccomandazioni condivise, basate sulle prove, per la promozione della salute, la prevenzione e la gestione delle malattie dal periodo neonatale all'adolescenza.

Tali raccomandazioni sono applicabili in tutta la regione europea dell'OMS e i singoli Paesi possono adattarle alle loro specifiche situazioni locali. Le informazioni contenute sono il riassunto delle linee guida OMS esistenti e delle altre linee guida basate sull'evidenza disponibili in materia.

Il libro, che verrà aggiornato regolarmente man mano che emergeranno nuove prove, è destinato a medici, infermieri e a tutti gli operatori sanitari responsabili della cura dei bambini e degli adolescenti nelle cure primarie, con l'obiettivo di migliorare la diagnosi e la gestione delle condizioni e delle patologie che possono essere gestite a livello ambulatoriale.

L'attenzione alle cure e alle pratiche preventive basate sull'evidenza intende garantire che bambini e adolescenti europei ricevano nel setting delle cure primarie pediatriche le cure di cui hanno bisogno, evitando trattamenti e ospedalizzazioni non necessarie, secondo un'assistenza sanitaria di qualità. Partendo dalle linee guida su come gestire – e quando indirizzare – bambini e adolescenti che presentano disturbi e condizioni comuni, il libro fornisce indicazioni accurate per un uso razionale degli esami di laboratorio e delle misure diagnostiche, come pure dei farmaci e delle attrezzature essenziali. Include anche le raccomandazioni per coordinare con gli specialisti di riferimento le cure di bambini e adolescenti con malattie croniche o complesse. Le misure preventive e di promozione dello sviluppo dal periodo neonatale all'adolescenza prevedono anche consigli sui tempi e sui contenuti dei bilanci di salute. È la pubblicazione gemella del WHO "Pocket Book of Hospital Care for Children", con lo stesso formato pratico per uso quotidiano come guida per esame clinico, gestione del caso e richiesta di consulenze.

Alla realizzazione del libro, promosso dall'OMS, hanno contribuito tutte le società scientifiche pediatriche europee quali l'Accademia Europea di Pediatria (EAP) e l'Associazione Pediatrica Europea (EPA-UNEPSA), inclusa la Confederazione Europea delle Cure Primarie Pediatriche (ECPCP), di cui ACP è membro dal 2007, ma anche organizzazioni non pediatriche come la Federazione Internazionale delle Associazioni di Studenti in Medicina (IMSFA), Medici senza frontiere (MSF), l'UNICEF, l'Agenzia delle Nazioni Unite per la Salute Sessuale e Riproduttiva (UNFPA) e l'Organizzazione Mondiale dei Medici di Famiglia (WONCA).

Si è trattato di uno sforzo importante e ben concertato, perché c'è buon accordo sull'importanza delle cure primarie, nella fattispecie pediatriche, per il fatto che l'assistenza sanitaria di base è il pilastro della copertura sanitaria universale e la garanzia di un'assistenza sanitaria di qualità per tutti. Pertanto, fornire un continuum di assistenza sanitaria ai

bambini e adolescenti europei dal setting delle cure primarie a quello delle cure secondarie e terziarie dovrebbe essere al centro dell'interesse dei governi, ma per diversi motivi questo non accade: i sanitari che in Europa si occupano di bambini e adolescenti non sempre hanno formazione, risorse e supporto adeguati per fornire un'assistenza basata sulle prove e nel migliore interesse del bambino-adolescente.

Eppure gli impegni pubblici e i riferimenti storici non mancano: la Dichiarazione di Alma-Ata, organizzata nel 1978 da OMS, PAHO e UNICEF, e patrocinata dall'Unione sovietica, sottolineava l'importanza dell'attenzione alle cure primarie come strategia per ottenere un miglior livello di salute della popolazione e il suo motto era: "Salute per tutti entro il 2000". Il rapporto OMS 2008 sulla salute del mondo, "Primary health care: now more than ever", trent'anni dopo Alma-Ata, ne ribadiva valori e principi, cercando di guidare lo sviluppo dei sistemi sanitari verso una maggiore integrazione con l'assistenza primaria. Nel 2018 la Dichiarazione di Astana, riaffermava l'impegno di Alma-Ata in tutti i suoi valori e principi, "oltre all'importanza della salute per la pace, la sicurezza e lo sviluppo socioeconomico", perché i progressi compiuti in quarant'anni non erano stati certo uniformi: almeno metà della popolazione mondiale restava senza accesso ai servizi sanitari essenziali, la cura delle malattie infettive e non trasmissibili, la salute materna e infantile, la salute mentale e la salute sessuale e riproduttiva erano ancora un privilegio in molte parti del mondo. La pandemia e ora la guerra in Europa non hanno certo aiutato a ridurre queste inequità, soprattutto per i bambini. Dall'esperienza portoghese del "Livro Azul", che parte anch'esso dal Report OMS del 2008, il "Libro Azzurro per la riforma delle Cure Primarie in Italia" [2] rappresenta l'ultimo strumento di riflessione pubblicato (2021) per il cambiamento e il rinnovamento delle cure primarie in Italia, dove è in atto un profondo rivolgimento in ambito sia generalistico sia pediatrico.

Tutti questi riferimenti sono concordi nel sostenere che l'assistenza sanitaria di base è l'approccio più inclusivo, efficace ed efficiente per migliorare la salute fisica, mentale e sociale, in una parola il benessere, della popolazione; è la pietra angolare di qualsiasi sistema sanitario per la salute universale; è il sistema più adeguato e costo-efficace [3], per raggiungere la copertura degli obiettivi di sviluppo sostenibile relativi alla salute.

Questo libro, quarantaquattro anni dopo Alma-Ata, dovrebbe servire a sostenere il Programma di lavoro europeo dell'OMS per aiutare tutti i Paesi, Italia inclusa, che intendono proteggere al meglio la salute dei loro figli. C'è solo da sperare che le condizioni socioeconomiche e belliche lo consentano.

## Bibliografia

1. OMS. Pocket book of primary health care for children and adolescents: guidelines for health promotion, disease prevention and management from the newborn period to adolescence. <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/pocket-book-of-primary-health-care-for-children-and-adolescents-guidelines-for-health-promotion,-disease-prevention-and-management-from-the-newborn-period-to-adolescence-2022>.
2. Libro Azzurro per la riforma delle Cure Primarie in Italia. [https://2018phc.files.wordpress.com/2021/09/libroazzurro\\_iv.pdf](https://2018phc.files.wordpress.com/2021/09/libroazzurro_iv.pdf).
3. Building the economic case for primary health care: a scoping review. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2018.48>.
4. Obiettivi per lo sviluppo sostenibile. <https://www.salute.gov.it/portale/rapportiInternazionali/dettaglioContenutiRapportiInternazionali.jsp?lingua=italiano&id=4892&area=rapporti&menu=unite>.

# Covid-19 nelle cure primarie pediatriche in Italia, uno studio osservazionale

## Parte seconda: follow-up

**Giacomo Toffol**

Pediatra, Pederobba (Treviso)

**Roberto Buzzetti**

Pediatra epidemiologo, Bergamo

**Laura Reali**

Pediatra, Roma

**Introduzione:** non esistono in letteratura molte pubblicazioni sulla storia clinica e la contagiosità dei casi pediatrici di Covid-19 non ospedalizzati. Per tale motivo abbiamo effettuato uno studio osservazionale prospettico nel setting della pediatria di famiglia italiana tra ottobre 2020 e marzo 2021 di cui vengono qui riportati i risultati del follow-up.

**Materiali e metodi:** si tratta di uno studio osservazionale che ha arruolato: pazienti affetti da Covid-19; pazienti con sintomatologia sospetta ma con tampone negativo; contatti stretti familiari di casi di Covid-19. Il follow-up dei pazienti arruolati è stato di 28 giorni per i casi con diagnosi confermata, di 14 giorni per gli altri soggetti. L'analisi dei sintomi è stata effettuata separatamente secondo due classi di età, 0-2 anni e 3 anni o più. Per ognuno dei sintomi studiati si è proceduto a rilevare sia la prevalenza di soggetti con il sintomo nei diversi giorni, sia la distribuzione della durata del sintomo (in giorni) nei diversi soggetti. Tutte queste analisi sono state ripetute per due sottogruppi: i bambini esposti al fumo passivo e quelli con malattia cronica.

**Risultati principali:** sono stati arruolati 1.947 pazienti di età inferiore a 14 anni: 465 con diagnosi di Covid-19; 549 soggetti con sintomatologia compatibile ma con tampone negativo; 933 contatti stretti di Covid-19. 130 soggetti con Covid-19 erano asintomatici al momento della diagnosi. Sono state raccolte informazioni al follow-up da 343 pazienti positivi (73,7%); 414 pazienti con tampone negativo (75,4%); 595 contatti stretti (63,8%). Da un confronto tra i pazienti positivi e quelli con tampone negativo, si evidenzia come i sintomi abbiano una frequenza e una durata maggiori in questi ultimi, soprattutto nei bambini più piccoli. L'analisi dei soli pazienti positivi mette in rilievo come frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi. Al giorno 14 di follow-up l'unico sintomo residuo era la rinite nel 3,8% dei pazienti del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse, il 4,5% lamentava ancora ageusia e il 5,4% anosmia.

**Conclusioni:** lo studio ha permesso di confermare come la malattia, pur interessando in modo massivo anche l'età pediatrica, ha nei bambini un quadro clinico quasi sempre lieve e di breve durata.

**Introduction:** there are not many studies published in the literature on the clinical course and contagiousness of pediatric Covid-19 cases outpatient. For this reason an observational study in the pediatric primary care setting between October 2020 and March 2021 was carried out. The results of the follow-up are reported here.

**Materials and methods:** the following patients were enrolled: Covid-19 cases; patients with suspicious symptoms but negative swab; close family contacts of Covid-19 cases. The follow-up lasted 28 days for cases with confirmed diagnosis and 14 days for the others. The analysis of each symptom was carried out separately according to two age groups: 0-2 years of age and 3 years of age or older. Both prevalence of symptomatic cases, during the 14 days of follow-up, and distribution of the symptom duration (in days) of each symptom were detected. The same analysis was performed in two subgroups: children exposed to secondhand smoke and those with chronic illness.

**Main results:** 1.947 patients under the age of 14 were enrolled: 465 diagnosed with Covid-19; 549 subjects with compatible symptoms but negative swab; 933 close contacts of Covid-19 cases. 130 subjects with Covid-19 were asymptomatic at the time of diagnosis. Follow-up information was collected about 343 positive patients (73.7%); 414 patients with negative swab (75.4%); 595 close contacts (63.8%). A comparison between positive patients and those with negative swabs shows that the symptoms have a greater frequency and duration in the latter, especially in younger ones. The analysis of only positive patients highlights how the frequency and duration of all the symptoms considered are greater in younger children. On the 14<sup>th</sup> day of follow-up, the only residual symptom was rhinitis in 3.8% of patients in the 0-2-year-old Covid-19 positive group. Among the older patients, none had fever or cough anymore, 4.5% still complained of ageusia and 5.4% anosmia.

**Conclusions:** the study confirms that the disease, even if affecting the pediatric age greatly, has almost always a mild clinical picture of short duration in children.

## Introduzione

La malattia Covid-19, che si è manifestata ufficialmente in Italia da febbraio 2020, ha coinvolto la popolazione pediatrica in modo diverso durante le varie "ondate" epidemiche che si sono susseguite. Dai pochi casi pediatrici dei primi mesi si è passati a un coinvolgimento molto più ampio di bambini e ragazzi a partire dalla primavera 2021 [1-3].

A fine 2021 in Italia i casi in età 0-19 anni erano pari al 18,1% del totale [4]. Il decorso della malattia nell'età pediatrica è risultato significativamente meno grave rispetto a quello osservato nelle età più avanzate. Dai dati riportati in letteratura si evidenzia un basso numero di ricoveri e una mortalità bassissima [5]. Mentre la storia clinica dei casi di Covid-19 pediatrico che hanno necessitato di ricovero ospedaliero è stata ampiamente descritta da numerosi studi sia italiani sia internazionali, non molti sono stati gli studi che si sono interessati dei casi meno gravi, quindi non è ancora completamente nota la storia clinica della malattia in età pediatrica e la sua contagiosità [6-7]. Per tali motivi, al termine della prima ondata di Covid-19 in Italia, abbiamo programmato uno studio osservazionale con l'intento di valutare l'incidenza di Covid-19 e dei fattori a essa associati in una popolazione pediatrica nel setting delle cure primarie. Le caratteristiche salienti dello studio e le caratteristiche cliniche dei pazienti al momento dell'arruolamento sono state già descritte in un articolo precedente [8]. Questo articolo descrive i dati ottenuti dal follow-up dei soggetti arruolati.

**Materiali e metodi**

Si è trattato di uno studio osservazionale multicentrico effettuato nella pediatria delle cure primarie in Italia tra novembre 2020 e marzo 2021 durante la seconda e la terza ondata di diffusione della malattia Covid-19. Lo studio è stato effettuato attraverso l'acquisizione di dati sul decorso clinico di: 1. pazienti pediatrici affetti da Covid-19, con diagnosi confermata mediante tampone molecolare; 2. casi sospetti con tampone negativo; 3. contatti stretti familiari o extrafamiliari di casi di Covid-19. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ULSS 2 Veneto (Treviso) nel settembre 2020. Il follow-up dei pazienti arruolati è stato effettuato mediante interviste telefoniche effettuate dai pediatri o dal loro personale di studio e la compilazione da parte dei genitori di appositi questionari online. L'intervista telefonica o la compilazione del questionario avevano delle cadenze diverse, secondo la tipologia di paziente arruolato (caso/contatto). Per i pazienti affetti da Covid-19 e per i casi sospetti era prevista quotidianamente dal momento dell'arruolamento (to) fino al risultato del tampone; i soggetti con tampone positivo venivano poi monitorati giornalmente fino al giorno 14, mentre i casi negativi solo al giorno 7 e al giorno 14. I pazienti arruolati come contatti stretti venivano intervistati solo al giorno 7 e al giorno 14. L'analisi dei sintomi, sia al momento dell'esordio sia nel periodo di follow-up, è stata effettuata separatamente secondo due classi di età, 0-2 anni (gruppo 1) e 3 anni o più (gruppo 2). Sotto i tre anni infatti è molto difficile rilevare dei sintomi soggettivi, quali la cefalea o l'astenia. L'analisi dei sintomi è stata condotta per le due tipologie di bambini (tampone positivo o negativo). Per ognuno dei sintomi studiati si è proceduto a rilevare sia la prevalenza di soggetti con il sintomo nei diversi giorni, sia la distribuzione della durata del sintomo (in giorni) nei diversi soggetti. Tutte queste analisi sono state ripetute per due sottogruppi: i bambini esposti al fumo passivo e quelli con malattia cronica.

**Risultati**

Hanno partecipato allo studio 34 pediatri di famiglia aderenti all'Associazione Culturale Pediatri ([https://acp.it/assets/media/Elenco\\_alfabetico\\_partecipanti\\_studio\\_Covid19.pdf](https://acp.it/assets/media/Elenco_alfabetico_partecipanti_studio_Covid19.pdf)). Il numero totale di bambini arruolati nello studio è stato di 1.947, così suddivisi: 465 soggetti con diagnosi di Covid-19 confermata da tampone molecolare; 549 soggetti con sintomatologia compatibile con la malattia ma con tampone negativo; 933 contatti stretti di Covid-19, in ambito familiare o scolastico. L'età media dei soggetti arruolati era di 6,4 anni [Figura 1]. Sono state raccolte informazioni al follow-up da 343 pazienti positivi (73,7%); 414 pazienti con tampone negativo (75,4%); 595 contatti stretti (63,8%). Tra i pazienti positivi abbiamo informazioni per almeno 7 giorni da 223 soggetti e per almeno 10 giorni da 202. Abbiamo informazioni al giorno 7 da 232 soggetti e al giorno 14 da 138. Tra i pazienti con tampone negativo abbiamo informazioni al giorno 7 da 192 soggetti e al giorno 14 da 168. Tra i contatti stretti abbiamo informazioni al giorno 7 da 368 persone e al giorno 14 da 299 persone. I sintomi più frequenti all'esordio nei bambini di età inferiore a 3 anni erano rinite, febbre, tosse, diarrea. Nei bambini con età tra 3 e 13 cefalea, rinite, astenia, febbre, tosse.

**Durata della sintomatologia**

Da un confronto tra i pazienti positivi e quelli con tampone negativo, si evidenzia come i sintomi abbiano una frequenza e

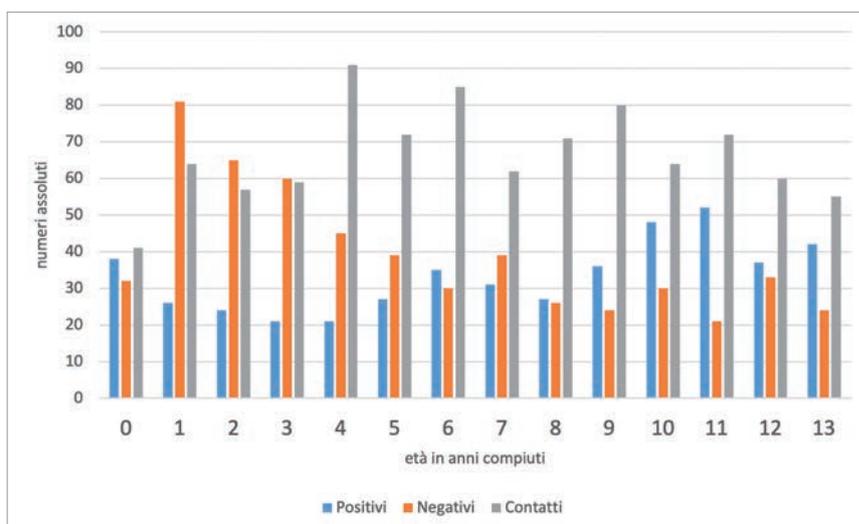


Figura 1. Età dei soggetti arruolati (positivi al tampone molecolare per SARS-CoV-2; negativi; contatti).

una durata maggiori in questi ultimi, soprattutto nei bambini più piccoli [Figura 2].

L'analisi dei soli pazienti positivi [Figure 3,5] mette in rilievo come frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi. Nel gruppo 0-2 anni la rinite aveva una durata massima di 5 giorni nel 73% dei casi, ed era ancora presente dopo una settimana nel 22%. La tosse durava al massimo 5 giorni nel 79% dei casi, e il 16% dei casi aveva ancora tosse dopo una settimana dall'esordio della malattia. La febbre era presente per massimo 4 giorni nel 90% dei casi e la diarrea era presente nel 10-15% dei casi per una settimana. Tra i bambini più grandi, il 9% dei soggetti era ancora febbrile in quarta giornata, il 3,7% in settimana. Aveva tosse in quarta giornata il 15,5% dei pazienti, e il 7,4% tossiva ancora dopo una settimana. La rinite era ancora presente al quarto giorno nel 16% dei casi, al settimo giorno nel 4%. Nel gruppo di età tra 3 e 13 anni la cefalea era presente ancora al terzo giorno nel 15% dei casi e persisteva dopo una settimana dall'esordio nel 4,8%. L'astenia era presente al quarto giorno nel 10% dei casi, al settimo nel 7%. Per quanto riguarda i sintomi meno frequenti, tachipnea e/o dispnea sono state segnalate durante i 7 sette giorni di follow-up dal 2,7% dei pazienti piccoli, e dal 3,6% dei più grandi. Nessuno presentava questi sintomi dopo i primi 4 giorni di

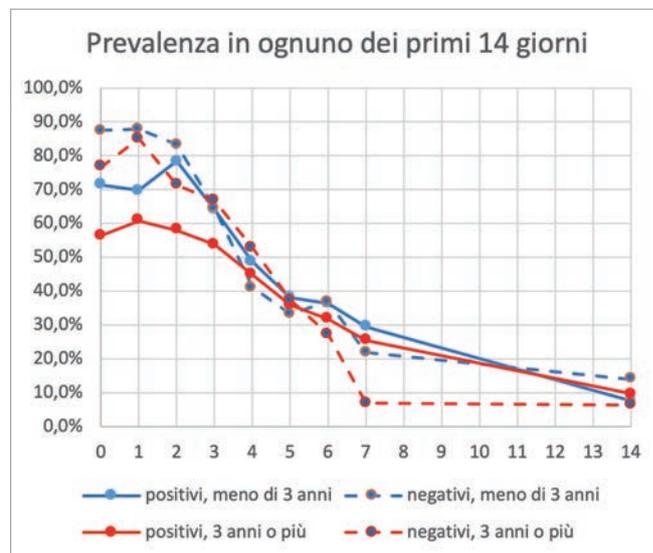


Figura 2. Prevalenza di soggetti con almeno un sintomo nei giorni di follow-up.



Figura 3. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: febbre.

malattia. Dolore toracico era segnalato solo nel 2,2% dei pazienti più grandi. Faringodinia, sempre di breve durata, nel 4,8% dei pazienti piccoli e nel 12,9% dei grandi. Congiuntivite nel 9,5% dei piccoli e nel 2,4% dei grandi. Dolore oculare nel 6% dei grandi. Vomito nel corso della prima settimana, nel 7% dei piccoli e nel 2,7% dei grandi. Dolore addominale nel 10,6% dei grandi. Mialgia e artralgia nell' 11,8% dei bambini grandi. Ageusia e anosmia rispettivamente nel 5% e nel 7% dei bambini grandi. Nel nostro campione l'acrocianosi era presente solo nel 2% dei bambini piccoli; il rash cutaneo nel 2,7% dei piccoli e nel 2,4% dei grandi; la cheilite nel 3,2% dei pazienti grandi e l'eritema pernio-like e le lesioni ulcerative delle estremità solo in un paziente (meno dell'1% del campione) di 10 anni.

Al giorno 14 di follow-up l'unico sintomo residuo era la rinite nel 3,8% dei pazienti del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse, il 4,5% lamentava ancor ageusia e il 5,4% anosmia. Il 5,4% era ancora astenico, l'1,8% aveva ancora cefalea. Un solo paziente presentava ancora mialgia e/o artralgia. Uno presentava rash cutaneo.

**Sintomatologia in presenza di malattia cronica o di fumo passivo**

Nel campione di pazienti positivi arruolato in questo studio le malattie croniche erano scarsamente rappresentate. Complessivamente erano affetti da malattia cronica il 9,2% dei pazienti colpiti da Covid-19. Tra le principali segnaliamo l'asma (2,3% dei pazienti), le malattie neurologiche e i disturbi del neurosviluppo (0,4%), le malformazioni/malattie congenite (0,8%) e le cardiopatie (0,6%). Come già descritto nel precedente articolo la presenza di una malattia cronica non sembra influenzare il rischio di Covid-19 [8].

Le caratteristiche della malattia sono però diverse in questi soggetti, come mostrano le Figure 6-7. La febbre, per esempio, persiste fino al giorno 4 complessivamente nel 9,1% dei pazienti grandi e nel 13% di quelli della stessa fascia d'età con patologia cronica e al giorno 7 complessivamente nel 3,7% dei pazienti grandi e nel 9,1% di quelli con patologia cronica. La tosse nel 15,5% contro il 17,4% al giorno 4 e nel 7,4% contro il 9,1% al giorno 7. Sempre nei bambini grandi è presente tachipnea/dispnea nei primi 3 giorni di malattia nel 3,4%, contro il 12% dei pazienti cronici. La rinite è presente nel 22,7% dei



Figura 4. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: tosse.

bambini piccoli al giorno 7 contro il 66,7% dei pazienti cronici di questa fascia d'età. La diarrea è presente al giorno 4 nel 12% dei bambini piccoli e nel 2,7% di quelli grandi, contro il 66% e l'8,7% nei cronici. L'astenia è presente complessivamente al giorno 7 nel 6,9% dei pazienti più grandi e nel 22,7% dei cronici. La cefalea è presente al giorno 7 nel 4,8% di tutti i pazienti grandi, contro il 18,2% dei pazienti grandi con patologie croniche [Figura 6].

Nel nostro campione sono numerosi, quasi 1 su 5, i bambini esposti a fumo passivo nelle proprie abitazioni. Si tratta del 18,4% del totale. La presenza di fumo passivo nelle abitazioni, come prevedibile, aumenta la durata dei sintomi respiratori, ma anche di altri sintomi. La febbre, per esempio, è presente al giorno 4 nel 9,1% dei bambini grandi e nel 15,9% dei grandi esposti a fumo passivo; al giorno 7 rispettivamente nel 3,7% e nel 6,8%. La tosse, rilevata al giorno 4 nei bambini grandi, nel 15,5% contro il 20,5% degli esposti a fumo passivo e al giorno 7 nel 7,4% contro l'11,4% degli esposti a fumo passivo. Sempre nei bambini più grandi la rinite è presente al giorno 4 nel 16,6% del totale e nel 20,5% dei soggetti esposti al fumo, mentre al giorno 7 è nel 4,3% contro il 9,1% ri-

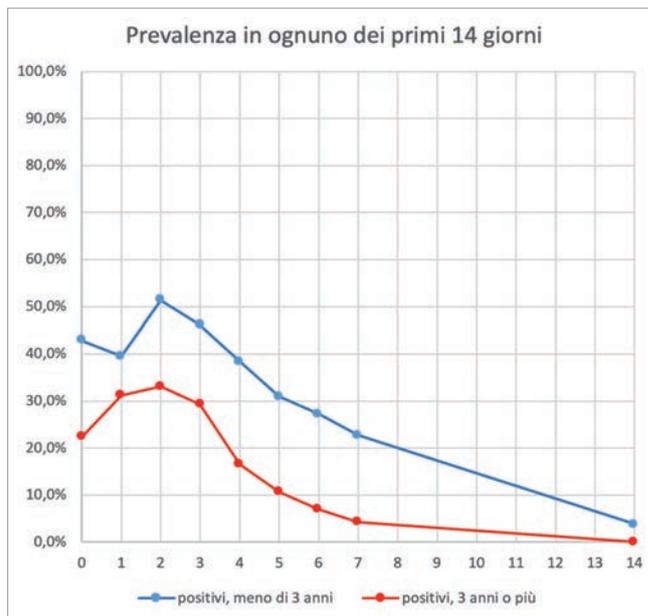


Figura 5. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: rinite.

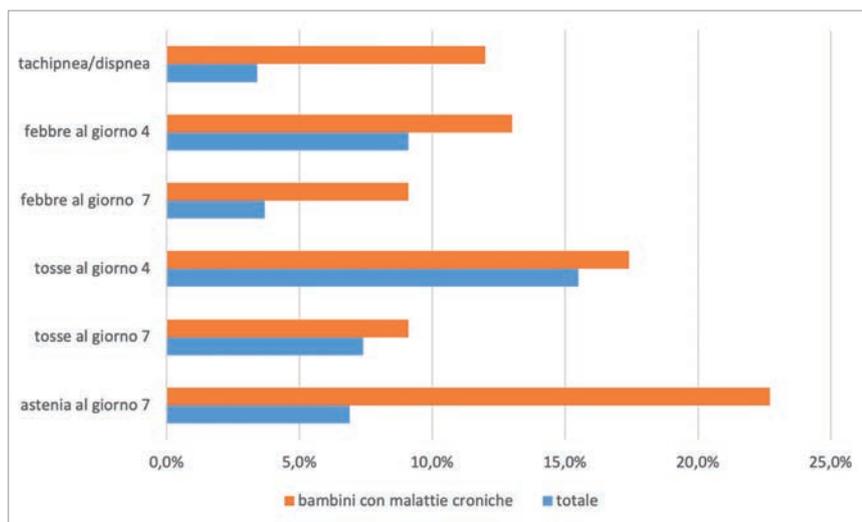


Figura 6. Differenze dei sintomi nei bambini 3-13 anni con malattie croniche (in percentuale).

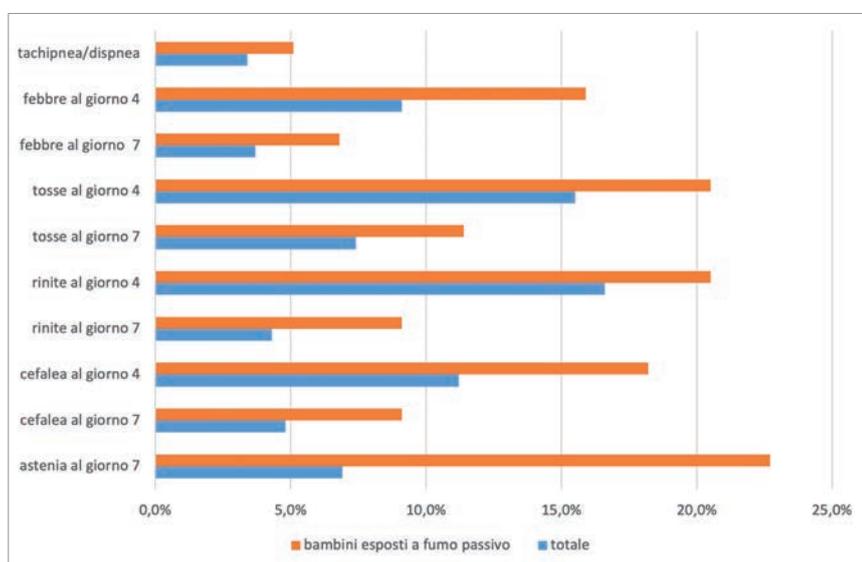


Figura 7. Differenze dei sintomi nei bambini 3-13 anni esposti al fumo passivo (in percentuale).

spettivamente. Tachipnea/dispnea sono presenti nei primi 3 giorni nel 3,2% del totale dei pazienti, nel 5,1% di quelli esposti a fumo. La cefalea nei bambini più grandi è presente al giorno 4 nell'11,2% e al giorno 7 nel 4,8% ma negli esposti al fumo questi valori salgono rispettivamente al 18,2 e al 9,1% [Figura 7].

**Evoluzione dei contatti stretti**

Uno degli obiettivi del nostro studio era anche seguire la storia naturale dei soggetti che erano stati a contatto stretto con casi di Covid-19 in famiglia o a scuola. Sono stati arruolati nello studio 933 ragazzi e bambini asintomatici con questa caratteristica. Tutti questi soggetti sono rimasti in quarantena per un periodo di 10 giorni al termine del quale era prevista l'effettuazione di un tampone di controllo per decretare la fine della quarantena. L'effettuazione di altri tamponi in caso di comparsa di sintomi durante il periodo di quarantena variava a seconda delle disposizioni delle singole Unità Sanitarie. 260 soggetti non hanno effettuato tamponi per SARS-CoV-2 durante il periodo di quarantena, 348 lo hanno eseguito con esito positivo in 69 casi. Di 325 bambini non abbiamo informazioni. Questo importante drop out, verosimilmente dovuto all'impennata della pandemia durante il periodo di svolgimento dello studio e quindi alle difficoltà incontrate dai pediatri ricercatori nel seguire tutti questi pazienti non infetti all'inizio, ci ha impedito di ottenere informazioni più accurate sulla contagiosità di questa malattia nei bambini e ragazzi.

**Discussione**

Il periodo di arruolamento di questo studio (ottobre 2020-marzo 2021) si è sovrapposto esattamente alla seconda e terza ondata della malattia in Italia, consentendo il vantaggio di una osservazione del fenomeno in tempo reale.

In relazione al primo obiettivo dello studio, esaminando i dati ottenuti dal follow-up dei casi arruolati, Covid-19 nel setting ambulatoriale presenta un decorso molto lieve con una buona risoluzione dei sintomi entro le due settimane. Al giorno 14 di follow-up nessun paziente del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19 aveva più sintomi. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse. Va comunque tenuto in considerazione, per una adeguata informazione ai genitori nella pratica ambulatoriale, che una piccola quota dei bambini più grandi presentavano ancora sintomi dopo due settimane, quali ageusia (4,5%) anosmia (5,4%), astenia (2,7%) e cefalea (1,8%).

Il dato che, in questo studio, i bambini con tampone negativo presentavano sintomi con frequenza e durata maggiore rispetto a quelli con tampone positivo [Figura 2], si spiega probabilmente con la aspecificità dei sintomi rilevati, comuni alle più frequenti forme influenzali infantili. L'osservazione è più frequente nei bambini più piccoli, perché hanno in genere infezioni più frequenti. Il dato che nei pazienti positivi la frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi [Figura 2] può aiutarci a informare correttamente le famiglie sul decorso della malattia, a volte più lungo in questa fascia di età, e a ricordare di non sottovalutarla, soprattutto quando associata a malattie croniche e a esposizione a fumo

passivo, in accordo con la letteratura [9].

Per quanto riguarda i casi con patologia cronica, anche se il basso numero di pazienti con queste caratteristiche presenti nel campione in studio (9,2% del totale) non consente di arrivare a conclusioni molto robuste, è interessante sottolineare che nel gruppo sopra i 2 anni di età, nei pazienti con malattie croniche erano molto più frequenti sintomi come febbre, tosse, astenia e cefalea. Inoltre, nel gruppo sotto i 2 anni di età, erano più presenti la rinite e la diarrea. Questi dati confermano l'opportunità di seguire con particolare attenzione i pazienti cronici nella pratica ambulatoriale (anche se i sintomi della loro infezione da Covid-19 non sono tali da richiedere il ricovero), perché i loro disturbi possono essere più frequenti e durare più a lungo.

Il fatto che i bambini esposti a fumo passivo (18,4% del totale) presentassero un'associazione con una maggiore durata di sintomi respiratori, ma anche di febbre e cefalea, ci induce a sottolineare l'importanza di rinforzare nella pratica ambulatoriale pediatrica i messaggi alle famiglie mirati a evitare l'esposizione al fumo.

La storia naturale dei contatti stretti arruolati in questo studio, 933 soggetti asintomatici, era uno degli obiettivi dello studio; in particolare volevamo indagare sulla contagiosità intrafamiliare della malattia, ma solo 348 bambini hanno riferito di avere effettuato il tampone e di questi 69 sono risultati positivi; l'elevata proporzione di dati mancanti ci impedisce di valutare questi risultati e questo rappresenta uno dei limiti del nostro studio.

Si è rivelato veramente difficile seguire nel setting ambulatoriale i soggetti in quarantena, in un periodo in cui il numero di positivi era in netta crescita e test rapidi affidabili non erano ancora uniformemente diffusi sul territorio. La disomogeneità nelle indicazioni operative tra le diverse Province e Regioni italiane ha rappresentato un'ulteriore complicazione e comportato difficoltà impreviste per i ricercatori, che già si trovavano a operare in un momento di intenso stress lavorativo.

Nonostante queste difficoltà, la numerosità piuttosto elevata della nostra casistica e la discreta rispondenza al questionario di follow-up ci hanno permesso di raccogliere dati sufficienti a delineare la storia clinica della malattia in età pediatrica nella nostra coorte e la stratificazione della sintomatologia per età ha consentito di caratterizzare meglio il decorso per età.

Nel caso di uno studio osservazionale spagnolo [10], realizzato nella sola regione di Aragona tra il 12 maggio e il 31 ottobre 2020, basato su un'ampia rilevazione di casi (5.933 casi pediatrici da 0 a 14 anni, età media  $7,53 \pm 4,28$  anni, 49,03% femmine) in base ai sintomi e al tracciamento dei contatti, mediante rilevamento PCR dell'RNA virale con test antigenico o sierologia IgG, la fonte dell'infezione è stata rilevata nel 67,8% dei casi (ambito familiare) e solo nel 17,8% dei casi non si è riusciti a determinarla. In questo studio, che includeva pazienti fino a 14 anni, febbre (58,1%) e tosse (46,7%) erano i sintomi più frequenti, mentre il 50,3% dei pazienti era asintomatico. I bambini con sintomi più frequenti (71,6% vs 48,5%; OR 2,68; IC 95% da 2,08 a 3,45;  $p < 0,001$ ) e che richiedevano più ricoveri (3,9% vs 0,34%; OR 11,52; IC 95% 5,65 a 23,52;  $p < 0,001$ ) erano quelli di età inferiore a un anno.

Con il nostro studio abbiamo potuto confermare come nell'infanzia la malattia sia complessivamente non grave, di breve durata e senza esiti rilevanti, come sostanzialmente rilevato anche dallo studio spagnolo, e inoltre come la durata e la gravità tendano a essere maggiori nei bambini con patologie croniche. Anche la presenza di fumo passivo in casa, come già dimostrato per molte altre patologie respiratorie, è un fattore in grado di aumentare la durata della sintomatologia e questo vale non solo per i sintomi respiratori. I dati rilevati nella pratica ambulatoriale quotidiana dei pediatri di famiglia di alcune tra le maggior Regioni italiane consentono di considerare questi risultati come generalizzabili e applicabili a una comune popolazione ambulatoriale pediatrica italiana.

### Conclusioni

Lo studio, osservazionale svolto negli ambulatori dei pediatri di famiglia, ha analizzato i dati del follow-up e descritto le caratteristiche dell'evoluzione della malattia Covid-19. A nostra conoscenza è la prima pubblicazione italiana con una casistica così numerosa nel setting delle cure primarie. Ha permesso di confermare come la malattia, pur interessando in modo massivo anche l'età pediatrica, ha nei bambini un quadro clinico quasi sempre lieve e di breve durata.

Ringraziamo tutti i pediatri che hanno reso possibile la realizzazione di questo studio e che, grazie alla loro disponibilità e senza fonti di finanziamento, hanno superato tutte le difficoltà emerse. Riteniamo che la realizzazione di network tra pediatri, integrando i dati ambulatoriali con i database regionali realizzati per tracciare il decorso della pandemia, potrebbe consentire la realizzazione di ulteriori studi osservazionali analoghi per meglio caratterizzare e delineare le caratteristiche del decorso della pandemia nel tempo.

### Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

### Bibliografia

1. Bellino S, Rota MC, Riccardo F, et al. Pediatric COVID-19 Cases Prelockdown and Postlockdown in Italy. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020035238.
2. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.
3. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>.
4. ISS. Bollettino sorveglianza integrata Covid-19, aggiornamento nazionale 5 gennaio 2022. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_5-gennaio-2022.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_5-gennaio-2022.pdf).
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):e12-e13.
6. Cella A, Marchetti F, Iughetti L, et al. Italian COVID-19 epidemic: effects on paediatric emergency attendance-a survey in the Emilia Romagna region. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Jul 20;4(1):e000742.
7. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Paediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):187-190.
8. Toffol G, Buzzetti R, Reali L. Covid-19 nelle cure primarie pediatriche in Italia. Uno studio osservazionale, parte prima. *Quaderni acp*. 2022;29:6-9.
9. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, et al. COVID-19: Critical appraisal of the evidence. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Sep;95(3):207.e1-207.e13.
10. García-Vera C, Castejón-Ramírez S, Laín Miranda E, et al. COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the community. *Eur J Pediatr*. 2022 Mar;181(3):1235-1242.

# Le comunicazioni orali presentate dai giovani dottori al meeting Parmapediatria 2022

## Diagnosi, trattamento e follow-up di un caso di Malattia di Wolman

Giulia Messina\*, Federico Baronio\*\*, Susanna Esposito\*

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

\*\*Unità di Pediatria, Università degli Studi di Bologna

### Caso clinico

L. si presentava a 6 mesi per insufficienza respiratoria e sepsi, associate a severa epatosplenomegalia, con un quadro clinico e laboratoristico compatibile con la diagnosi di linfocitocitosi emofagocitica (HLH). Veniva impostato trattamento con ventilazione meccanica, immunoglobuline, steroidi e ciclosporina. Dopo 21 giorni L. veniva svezzato dalla ventilazione, ma le condizioni peggioravano nuovamente, per cui veniva somministrato tocilizumab off-label a seguito del riscontro di valori elevati di interleuchina 6. Iniziava il work-up diagnostico differenziale, che escludeva le immunodeficienze primitive (normali test immunologici anche funzionali), la malattia di Niemann-Pick tipo A e la malattia di Gaucher (normale attività enzimatica di sfingomielinasi e beta-glucocerebrosidasi). Veniva esclusa la leucemia mielomonocitica giovanile tramite test di ipersensibilità al GM-CSF. Veniva, quindi, eseguito esame istologico su biopsia epatica, che mostrava accumulo di lipidi non complessi associati a cristalli di colesterolo. La radiografia dell'addome riscontrava calcificazioni surrenaliche, ponendo finalmente il sospetto di malattia di Wolman, una malattia metabolica multisistemica causata dal deficit di lipasi acida lisosomiale secondario a una mutazione biallelica nel gene LIPA. Tale condizione è caratterizzata da epatosplenomegalia, calcificazioni surrenaliche, dislipidemia, livelli modicamente elevati di ossisteroli plasmatici. Molto raramente si associa anche a linfocitocitosi emofagocitica. La diagnosi veniva confermata dalla severa riduzione dell'attività enzimatica della lipasi acida lisosomiale nei linfociti e dalla mutazione biallelica del gene LIPA. Il livello di ossisteroli plasmatici (C-triolo e 7-chetocolesterolo) risultava elevato. Veniva avviato il trattamento enzimatico sostitutivo con sebelipasi-alfa, senza evidenza di effetti collaterali. A 12 mesi di vita L. mostrava un miglioramento clinico e laboratoristico. Nei mesi successivi veniva frequentemente ospedalizzato a causa di batteriemie a partenza dal catetere venoso centrale. La situazione familiare diventava gravosa, tanto che i genitori chiedevano di rimuovere il catetere interrompendo il trattamento sostitutivo. Veniva offerta la sola terapia di supporto, il piccolo moriva a 17 mesi di vita in corso di sepsi intercorrente.

### Conclusioni

Il caso insegna che la malattia di Wolman, insieme alle altre patologie metaboliche, va considerata quando si visita un neo-

nato con splenomegalia grave. È importante indagare eventuali calcificazioni surrenaliche e includere nel work-up diagnostico la valutazione degli ossisteroli plasmatici. La nostra esperienza mostra un'efficacia promettente della terapia con sebelipasi-alfa; d'altro canto, l'estrema complessità di gestione e le patologie intercorrenti possono peggiorare l'outcome.

### Bibliografia

- Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's disease with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Sep;31(6):576-578.
- Taurisano R, Maiorana A, De Benedetti F, et al. Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1391-1394.
- Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, et al. Evaluation of plasma cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol and 7-ketocholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. *J Lipid Res*. 2016 Mar;57(3):361-367.

messina.giulia@gmail.com

## Quando sospettare e come diagnosticare una sottostante immunodeficienza primitiva a esordio precoce in pazienti con suscettibilità a infezioni micobatteriche, fungine, piogeniche e virali

Mattia Moratti\*, Francesca Conti\*\*, Andrea Pession\*\*

\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

\*\*Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono disordini congeniti che si esprimono con un ampio spettro di potenziali fenotipi (suscettibilità alle infezioni, immunodisregolazione di carattere atopico, autoimmune e autoinfiammatorio, malattie linfoproliferative, suscettibilità a neoplasie maligne), un tempo ritenuti tra loro indipendenti o mutualmente esclusivi, ma in realtà saldamente interconnessi, come dimostrato dalla sempre maggiore identificazione di pathways molecolari implicati nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario in termini di una risposta immunitaria antinfettiva efficace, ma nel contempo auto-limitantesi, che non presti il fianco all'emergenza di fenomeni di immunodisregolazione [1-3].

### Obiettivi

Questo progetto intende offrire ai clinici parametri utili a sollevare il sospetto di una specifica suscettibilità alle infezioni, a selezionare pazienti proni alle infezioni meritevoli di indagini mirate all'identificazione di sottostanti IDP e ad applicare algoritmi appropriati per la diagnosi di IDP, sistematizzati per la prima volta in letteratura per ogni categoria di patogeni infettivi (micobatteri, funghi, piogeni e virus).

### Metodi

Il progetto è frutto dell'analisi critica delle più recenti revisioni sistematiche, serie di casi e case report inerenti la diagnosi di IDP in pazienti con suscettibilità alle infezioni.

### Risultati

Un'ottimizzazione nella diagnosi delle IDP può essere raggiunta tramite la definizione di precisi criteri di suscettibilità infettiva nei confronti di ogni classe di patogeni e la successiva identificazione in pazienti proni alle infezioni di caratteristiche cliniche suggestive di sottostanti IDP, e perciò meritevoli di indagini mirate a esse correlate, definite attraverso l'implementazione di un algoritmo diagnostico a 3 livelli, strutturato in analisi di primo e secondo livello, comuni a tutti i tipi di suscettibilità infettiva, e analisi di ter-

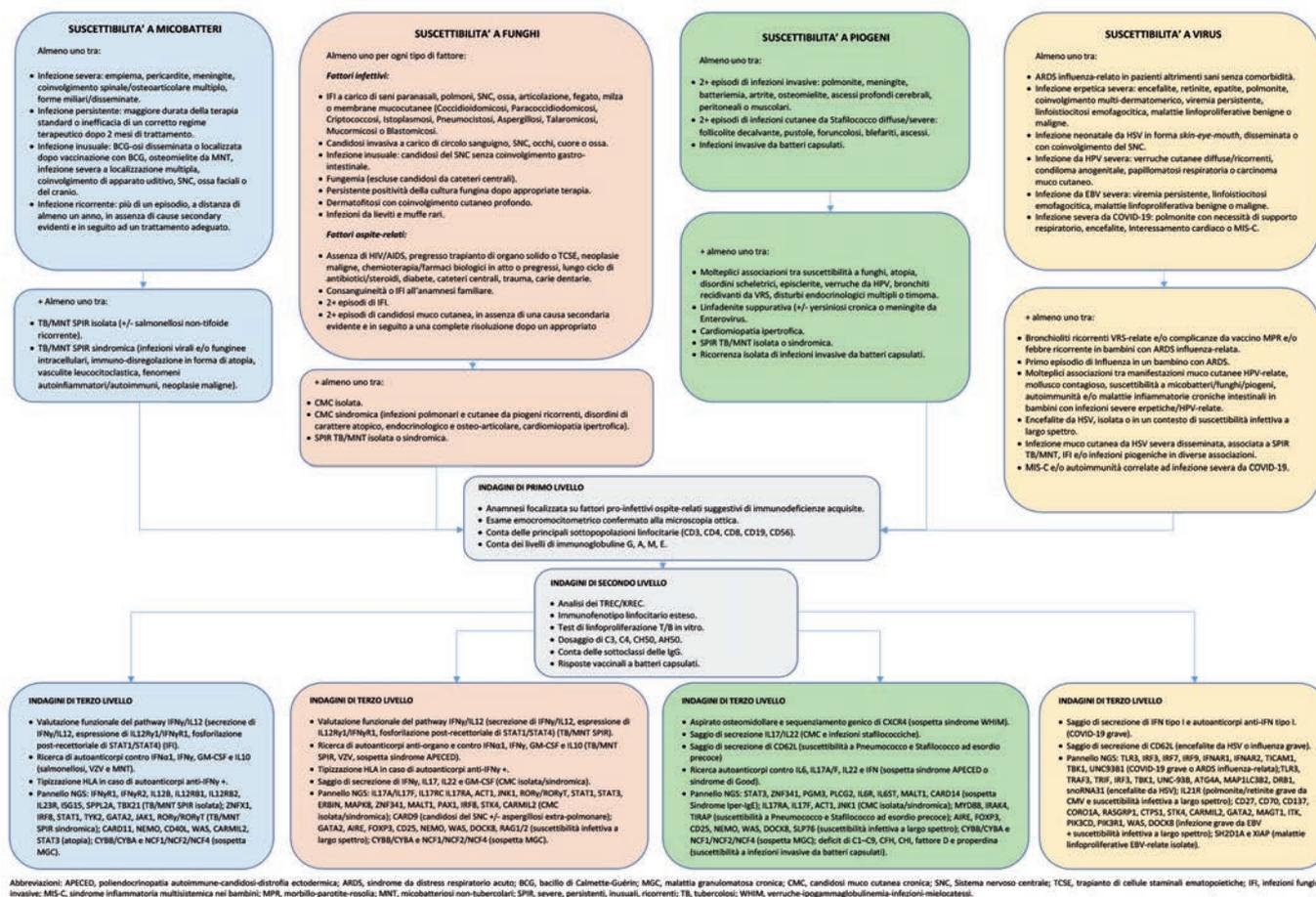


Figura 1. Algoritmo diagnostico per la diagnosi di immunodeficienze primitive in pazienti pediatrici con suscettibilità a micobatteri, funghi, piogeni e virus.

zo livello, tarate su una specifica categoria di suscettibilità infettiva, in accordo con una valutazione multidisciplinare condotta da immunologi e genetisti [Figura 1] [1-4]. Indagini di primo livello (anamnesi focalizzata su fattori pro-infettivi ospite-relati suggestivi di immunodeficienze acquisite, esame emocromocitometrico confermato alla microscopia ottica, conta delle principali sottopopolazioni linfocitarie CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, livelli di immunoglobuline G-A-M-E e di secondo livello (analisi dei TREC/KREC, immunofenotipo linfocitario esteso, test di linfoproliferazione T/B in vitro, dosaggio C3, C4, CH50 e AH50, livelli delle sottoclassi di IgG, risposte vaccinali contro batteri capsulati) sono utili all'esclusione di IDP classiche e alla scelta di indagini di terzo livello finalizzate alla diagnosi di IDP innate, tra cui valutazioni funzionali dei pathways molecolari dell'IFN $\gamma$ /IL12, TLR3/IFN $\alpha$ / $\beta$ / $\lambda$  e IL6/IL10/IL17/IL22, con relativa ricerca di autoanticorpi responsabili del loro alterato funzionamento e applicazione di piattaforme di Next Generation Sequencing per il sequenziamento di pannelli di geni IDP-relati noti e candidati [Figura 1] [1-4].

**Conclusioni**

Una diagnosi precoce di IDP a esordio neonatale potrebbe tradursi in una pronta gestione del disordine modellata sullo spettro specifico di manifestazioni espresse dai pazienti, riducendo il carico delle comorbidità relative all'immunodisregolazione insieme alle complicanze funzionali severe e/o permanenti o peggio alle morti conseguenti a infezioni croniche/ricorrenti.

**Bibliografia**

1. Sogkas G, Atschekzei F, Adriawan IR, et al. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. Cell Mol Immunol. 2021 May;18(5):1122-1140.

2. Casanova JL, Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:23-50.  
 3. Alonso-Bello CD, Elva S, Témix-Delfin MD et al. Phenocopies: Mimics of Inborn Errors of Immunity. Open Access Libr J. 2020;7:1-22.  
 4. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? J J Pediatr (Rio J). Mar-Apr 2021;97 Suppl 1:S84-S90.

*mattia.moratti@studio.unibo.it*

**L'immunoterapia orale precoce per l'allergia al latte vaccino IgE-mediata: uno studio di follow-up conferma questo approccio come sicuro nonché soddisfacente per i genitori**

Laura Levantino

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

L'immunoterapia orale precoce nel primo anno di vita può essere un trattamento efficace e sicuro per i lattanti con allergia IgE-mediata al latte vaccino. D'altra parte, una volta completato il protocollo, non è chiaro se i bambini raggiungano la tolleranza ovvero rimangano desensibilizzati. Secondo le linee guida correnti ciò viene determinato attraverso un periodo di completo e sostenuto evitamento dell'allergene alimentare, seguito da una sua riesposizione mediante un test di provocazione orale in ospedale. Tuttavia, questo approccio può risultare complicato per le famiglie, richiedendo tempo e provocando ansia, considerata anche l'ampia diffusione del latte vaccino nella cucina occidentale.

**Obiettivi**

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza a lungo termine dell'immunoterapia orale precoce per l'allergia al latte vaccino in bambini passati in dieta libera, senza aver

**Tabella 1. Dettagli di pazienti e outcome dello studio del baseline e dello studio di follow-up.**

	Coorte in studio al baseline [4]	Coorte in studio al follow-up (durata mediana, mesi: 39, IQR 32-47)
Numero di pazienti	73	62
Pazienti maschi, numero (%)	50 (68)	42 (68)
Età mediana, anni (IQR)	0,6 (0,2-0,9)	4 (2,8-4,7)
OIT precoce, numero (%)		
Completata con successo	66 (90)	56 (90)
Sospesa per reazioni persistenti	2 (3)	1 (2)
Non avviata per ineleggibilità	5 (7)	5 (8)
Tipo di dieta, numero (%)		
Libera	66 (90)	59 (95)
di cui completata OIT precoce	59	56
sospesa OIT precoce	2	1
non iniziata OIT precoce	5	2
Di esclusione per LV	7 (10)	3 (5)
di cui completata OIT precoce	0	0
sospesa OIT precoce	2	0
non avviata OIT precoce	5	3
Presenza di dermatite atopica, numero (%)	42 (58)	23 (37)
Storia di altre allergie, numero (%)	0 (0)	16 (25)

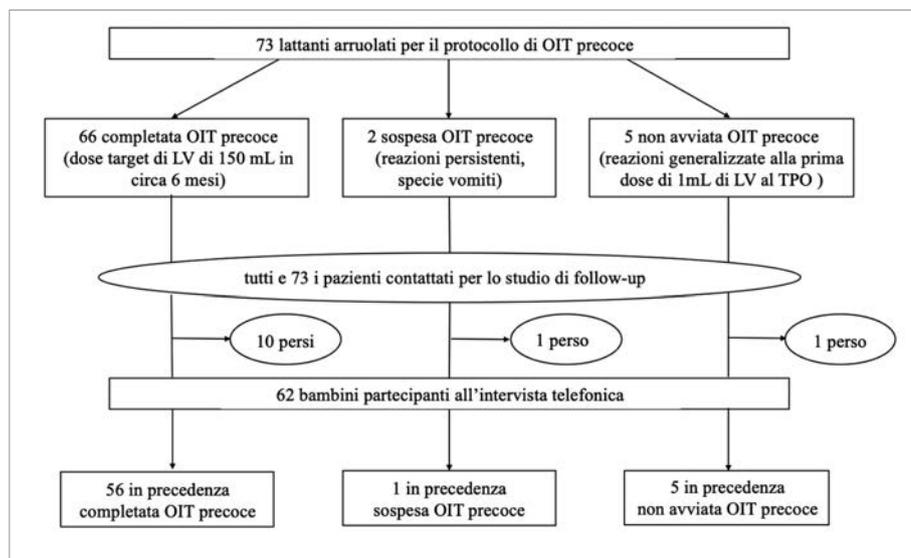


Figura 1. In un precedente studio longitudinale non controllato, 73 lattanti erano stati arruolati per testare la fattibilità di un protocollo di immunoterapia orale (OIT) precoce per il trattamento dell'allergia IgE-mediata al latte vaccino. Tra loro: 66 avevano completato il protocollo di OIT precoce; 2 avevano dovuto sospendere il protocollo di OIT precoce; 5 non avevano potuto iniziare il protocollo di OIT precoce. Quattro anni dopo l'avvio del protocollo, la stessa coorte di pazienti è stata contattata per il presente studio di follow-up. Un totale di 62 bambini della coorte storica ha partecipato all'intervista telefonica.

preventivamente testato il raggiungimento della tolleranza alla fine del protocollo di desensibilizzazione orale precoce.

**Metodi**

È stata condotta un'analisi descrittiva del follow-up clinico di una coorte di 73 bambini che, in seguito alla diagnosi di allergia IgE-mediata al latte vaccino, erano stati sottoposti - presso il Dipartimento di Allergia e Asma dell'Istituto Materno-Infantile Burlo Garofolo di Trieste tra marzo 2015 e giugno 2017 - a un protocollo di immunoterapia orale nel primo anno di vita, la cui fattibilità era stata verificata nella stessa casistica da un precedente studio. Nello specifico, nel presente studio vengono riportati i risultati di un'intervista telefonica alle famiglie dei pazienti, attraverso un questionario che indagava l'attuale consumo di latte e derivati nonché il concomitante sviluppo di altre condizioni atopiche da parte dei bambini.

**Risultati**

A distanza di circa quattro anni dall'avvio del protocollo di immunoterapia orale precoce 62/73 pazienti (e cioè l'85% della coorte storica) hanno partecipato all'indagine di follow-up. Tra essi, tutti e 56 i pazienti che avevano in precedenza completato con successo il protocollo riportavano un consumo libero di latte vaccino. Il 93% (52/56) di questi bambini non aveva più sperimentato reazioni allergiche, mentre il rimanente 7% (4/56) ha riportato solo reazioni lievi e transitorie fino a un periodo di 6 mesi dalla fine del protocollo. Riguardo all'evoluzione della marcia atopica: il 37% dei pazienti presentava ancora dermatite atopica (contro il 58% al baseline), mentre il 25% dei bambini

aveva sviluppato nel tempo altre allergie ad alimenti e/o a inalanti (assenti al baseline).

**Conclusioni**

Questo studio ha confermato la sicurezza a lungo termine dell'immunoterapia orale precoce per l'allergia IgE-mediata al latte vaccino, dimostrando che non è necessario verificare il raggiungimento della tolleranza orale attraverso un periodo di sospensione nell'assunzione dell'alimento allergizzante, con conseguente gestione più semplice per le famiglie. Tra i limiti dello studio vi sono la mancanza di un gruppo di controllo e il mancato dosaggio finale delle IgE e IgG4 specifiche; invece, tra i punti di forza vi sono la significatività del numero di pazienti e la lunga durata del follow-up clinico. Esso potrebbe rappresentare un punto di partenza per realizzare ulteriori studi in merito.

**Bibliografia**

1. Reche M, Valbuena T, Fiandor A, et al. Early induction of oral tolerance protocol (OTI) in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;AB24.
2. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Dec;111(6):523-528.
3. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Aug;30(5):572-574.
4. Boné Calvo J, Cavero-Adell M, Guallar-Abadía I, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr.* 2021 Jan;180(1):291-294.
5. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):799-815.
6. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005 Oct;60(10):1320-1322.

7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010 Apr;3(4):57-161.
8. Clark AT, Ewan PW. Food allergy in childhood. *Arch Dis Child.* 2004 Feb;89(2):197.
9. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):224-232.e8.
10. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):803-813.
11. Perkin MK, Logan K, Marrs T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1477-1486.e8.

*laura.levantino88@libero.it*

### Linfoadenopatia: quando non la sai pensa alla ROSAI...

Davide Scarponi\*, Paola Caccamo\*, Carolina Bondi\*, Andrea D'Agosto\*, Laura Facchini\*, Chiara Zavaglio\*, Federica Montanari\*\*, Barbara Predieri\*\*\*, Lorenzo Iughetti\*\*\*

\* Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

\*\* UOC di Pediatria, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

\*\*\*UOC di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Nella diagnosi differenziale delle adenopatie cervicali, escluse infezioni (80%) e patologie oncologiche (1%) [1], esistono altre entità quali le istiocitosi a cellule di Langherans, le linfoistocitosi emofagocitiche, la malattia di Castleman, la sarcoidosi, la malattia di Kimura e la RDD.

XY, 21 mesi, giunge in PS pediatrico per linfoadenomegalia latero-cervicale bilaterale indolente da 10 giorni, con progressivo incremento volumetrico in assenza di febbre. In precedenza aveva eseguito esami ematici (lieve piastrinosi, PCR 1 mg/dl, Monotest negativo), ecografia del collo (pacchetti linfonodali ingranditi non colliquati) e assunto Amoxicillina clavu-

lanata per 7 giorni senza beneficio. Anamnesi patologica remota muta, in regola con le vaccinazioni. Alla nostra valutazione obiettività generale negativa salvo per pacchetto linfonodale angolo-mandibolare esteso in regione latero-cervicale (3,5x2 cm), indolente, mobile, di consistenza teso-elastica, non segni di flogosi locale. Non altre adenopatie. Ricoverato nel nostro reparto, gli esami ematici e le ecografie seriate sono risultati invariati. Sospettando patologia infettiva abbiamo impostato terapia ev con Ceftriaxone + Clindamicina ed eseguito Rx torace, ecografia addome, Quantiferon e Mantoux test (negativi), striscio di sangue periferico (quadro aspecifico) e sierologie, negative per i comuni patogeni associati a linfoadenopatie. Considerando la mancata risposta clinica, nel sospetto di micobatteriosi atipica, abbiamo sostituito la terapia in atto con Azitromicina + Rifampicina per os, eseguito RM collo (conglomerati adenopatici coinvolgenti tutti i linfocentri latero-cervicali; non colliquazione, fistolizzazione o masse; **Figura 1**) e biopsia escissionale che ha escluso forme linfoematose o bacillari e ha posto diagnosi di malattia di Rosai-Dorfman-Destombes (RDD) per il riscontro di aggregati di elementi simil-istocitari di grande taglia 1000+ e CD68+, aspetti diffusi di emperipolesi linfocitaria B e T. Plasmacellule con espressione polipatica delle catene leggere. Prima di iniziare la terapia, a scopo stadialtivo, abbiamo programmato RM encefalo, PET total body e aspirato midollare.

### Discussione

La RDD è una rara istiocitosi non a cellule di Langherans, a eziopatogenesi sconosciuta, fenotipicamente eterogenea che colpisce soprattutto il sesso maschile. Il caso presentato è una forma classica con adenopatia cervicale indolente. Nel 43% si riscontrano forme extranodali (polmone, cute, rene, cavità nasali e orale, vie aeree superiori, orbite, ghiandole salivari), lesioni osteolitiche, raramente coinvolgimento neurosensoriale (da massa occupante spazio). La prognosi correla col numero di stazioni linfonodali e sistemi extranodali coinvolti; è peggiore se coinvolge polmoni, reni, fegato. Talvolta può associarsi a tumori (linfomi) e forme autoimmuni. Per la terapia non esiste un approccio uniforme; in **Figura 2** è riportato un algoritmo elaborato nel 2018 da una Consensus di esperti di RDD [2]. La terapia dipende da presentazione clinica e isoforme. Nelle forme cutanee o asintomatiche è prevista una vi-

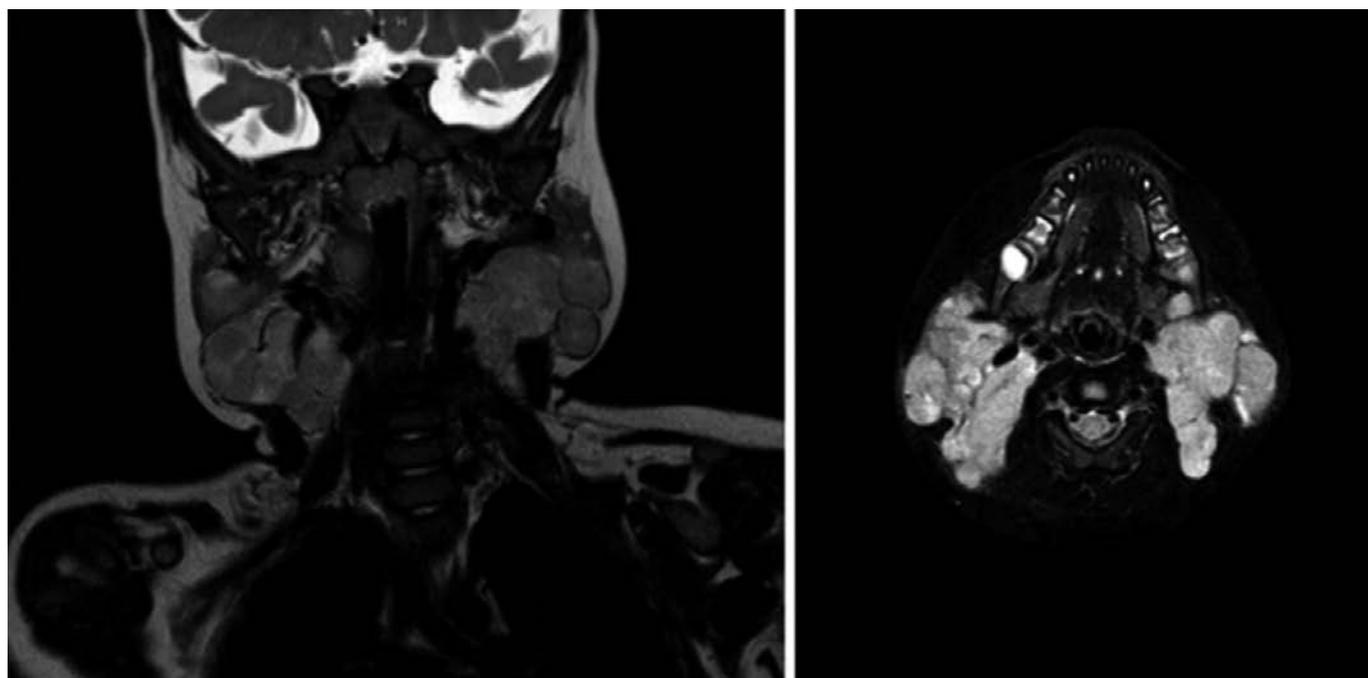


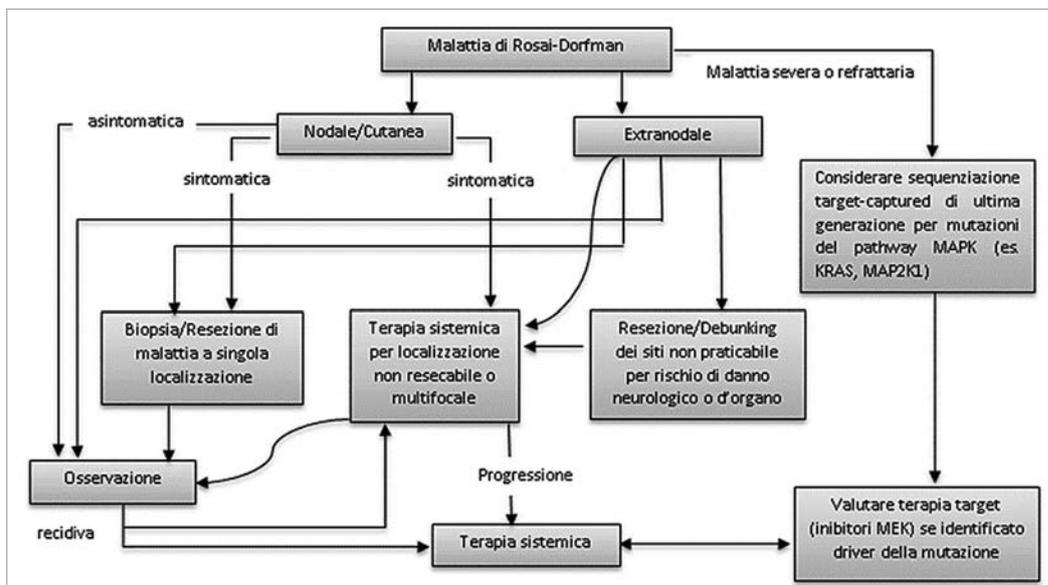
Figura 1. RMN collo con mdc paramagnetico: si evidenziano i conglomerati adenopatici coinvolgenti tutti i linfocentri latero-cervicali bilateralmente con diametri massimi a destra di 7x5x5 cm e a sinistra 5x4x5 cm.

**Tabella 1. Opzioni terapeutiche malattia Rosai-Dorfman-Destombes (RDD)**

Terapia	Dosaggio	Indicazione
Osservazione		Adenopatia non complicata RDD cutanea asintomatica Malattia unifocale resecata chirurgicamente
Corticosteroidi	Prednisone: 40-70 mg o 1 mg/kg al giorno seguito da decalage Desametasone: 8-20 mg al giorno seguito da decalage	Malattia cutanea o nodale sintomatica  Malattia multifocale o non resecabile che richiede terapia sistemica
Resezione chirurgica		Malattia extranodale unifocale Malattia coinvolgente vie aeree, seni paranasali, rachide, cranio
Sirolimus	2,5 mg/mq al giorno per 18 mesi, successivamente decalage per 6 mesi	
Radioterapia	30-50 Gy, protocollo linfoma-like	Malattia refrattaria o sintomatica non indicata a resezione, recidiva dopo resezione, controindicazioni alla terapia sistemica
Chemioterapia		
Cladribina	5 mg/mq al giorno per 5 giorni, ogni 28 giorni fino a 6 cicli	Malattia severa, disseminata o refrattaria
Metotrexate o 6-Mercaptopurina/metotrexate	20 mg/mq a settimana di Metotrexate, in singola terapia o associato a 6-Mercaptopurina (50 mg/mq al giorno o tp steroidea)	Coinvolgimento SNC RDD del SNC, cutanea, multifocale
Immunomodulatori		
Talidomide	50-300 mg/die; durata variabile	RDD cutanea refrattaria
Lenalidomide	Dosaggio non standardizzato	Malattia refrattaria
Rituximab	500 mg/mq per dose ogni 1-2/settimane per 2-6 cicli	RDD nodale refrattaria nodale e immuno-relata
Imatinib mesilato	400-600 mg/die per 7 mesi	RDD refrattaria/recidiva
Terapie sperimentali		
Cobimetinib	Secondo linee guida	RDD refrattaria
Clofarabina	25 mg/mq die per 5 giorni, ogni 28 giorni per 6 cicli	Malattia severa, disseminata, refrattaria Coinvolgimento SNC

gile osservazione, poiché spesso si assiste ad autorisoluzione [3]. Approcci alternativi nelle forme refrattarie/disseminate prevedono immunomodulatori e chemioterapici [Tabella 1]. La chirurgia è riservata alle forme unifocali o determinanti effetto massa. Nel nostro caso abbiamo impostato terapia steroidea per os ad alto dosaggio, con durata da modulare in base alla risposta clinica.

Figura 2. Work-up diagnostico-terapeutico malattia di Rosai-Dorfman.



**Bibliografia**

- Di Dio F, Mariotti I, Coccolini E, et al. Unusual presentation of Rosai-Dorfman disease in a 14-month-old Italian child: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2016 May 3;16:62.
- Benelli E, Zanatta C, Muffato G, et al. Il bambino con i linfonodi ingrossati: una messa a punto attraverso i casi. Medico e Bambino. 2019;38(5):289-296.
- Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018 Jun 28;131(26):2877-2890.

- Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. Am J Hematol. 2002 Jan;69(1):67-71.

davide.scarp93@gmail.com

### Neuropatia ottica ereditaria di Leber: caso di una paziente di tre anni e diagnosi differenziale

Sara Tagliani, Cristina Malaventura, Agnese Suppiej  
 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara,  
 Clinica Pediatrica, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Paziente femmina di 3 anni con esordio acuto di bilaterale e progressiva riduzione dell'acuità visiva, in assenza di altri sintomi. All'esame del fondo dell'occhio è stato riscontrato papilledema bilaterale moderato. L'esame del liquor era nella norma, eccetto per pressione ai limiti superiori, l'ecografia delle orbite era negativa per drusen e la RM encefalo era nella norma (tranne per lieve appiattimento della sclera posteriore), per cui è stato eseguito tentativo terapeutico con acetazolamide nel sospetto di pseudotumor cerebri e quindi con steroidi, nel sospetto di neurite ottica, entrambi senza beneficio e con peggioramento della difficoltà visiva. Negativi gli anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG. I potenziali evocati visivi (PEV) mostravano ampiezze ridotte e latenze della risposta corticale P100 ritardate. L'analisi molecolare del genoma mitocondriale (mtDNA) ha evidenziato mutazione 3460G>A omoplasmica in MT-ND1 suggestiva per neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON), presente anche in madre e sorella, asintomatiche. L'e-

pediatrica e nel sesso femminile [1]. Clinicamente si presenta con perdita indolore della vista, acuta o subacuta, con riscontro di scotomi alla campimetria e alterata percezione dei colori. Acutamente i PEV mostrano ridotta ampiezza e ritardata comparsa di risposte corticali P100; dopo qualche mese OCT evidenzia riduzione dello spessore di RNFL. Il riscontro di mutazioni di mtDNA permette la diagnosi definitiva. L'espressività clinica dipende da etero/omoplasmia, segregazione mitotica, effetto soglia, fattori ambientali e contestuali mutazioni in DNA nucleare. Solo altri 2 casi di LHON esordita a 3 anni di età sono descritti in letteratura [2-3]. Possibile ma non frequente è l'esordio della LHON con pseudopapilledema (elevazione della papilla ottica senza aumento della pressione intracranica) che richiede diagnosi differenziale con pseudotumor cerebri, drusen del nervo ottico, neurite e neuropatia ottica [4]. Il papilledema da pseudotumor cerebri si diagnostica per presenza di elevata pressione del liquor, e di lievi anomalie alla RM che possono essere misconosciute se non attivamente ricercate. Le drusen del nervo ottico sono riconoscibili a ecografia delle orbite (se calcifici) e OCT. La presenza di lesioni iperintense in T2 alla RM encefalo della sostanza bianca individua neuriti ottiche nel contesto di malattie demielinizzanti. Diagnosi differenziale, su base genetica, si pone anche con Atrofia Ottica Dominante (DOA) e altre neuropatie. Una

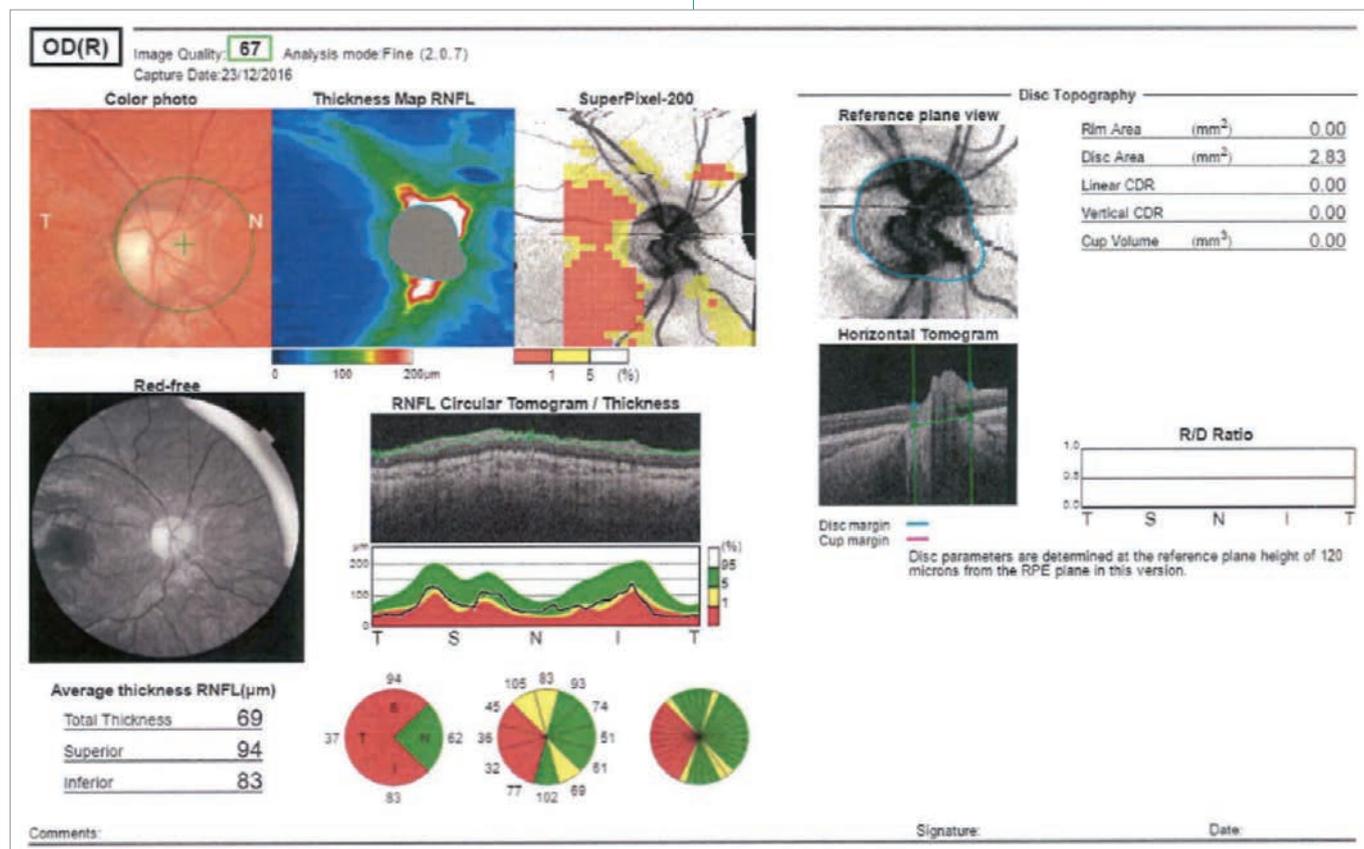


Figura 1 (sopra). OCT all'esordio di LHON.  
 Figura 2 (destra). Disegno della percezione di sé da parte della bambina.

soma clinico era negativo per altre neuropatie ottiche. L'OCT ha evidenziato riduzione dello spessore delle fibre nervose retiniche (RNFL) in tutte le aree [Figura 1]. La campimetria riscontrava scotomi centrali bilaterali [Figura 2]. La diagnosi ha consentito inizio di terapia con Idebenone, con lieve miglioramento dell'acuità visiva; all'OCT di follow-up era comunque presente atrofia delle cellule gangliari retiniche [Figura 3].

#### Discussione

La LHON è una malattia genetica mitocondriale che colpisce per lo più maschi nella seconda decade di vita, rara nell'età



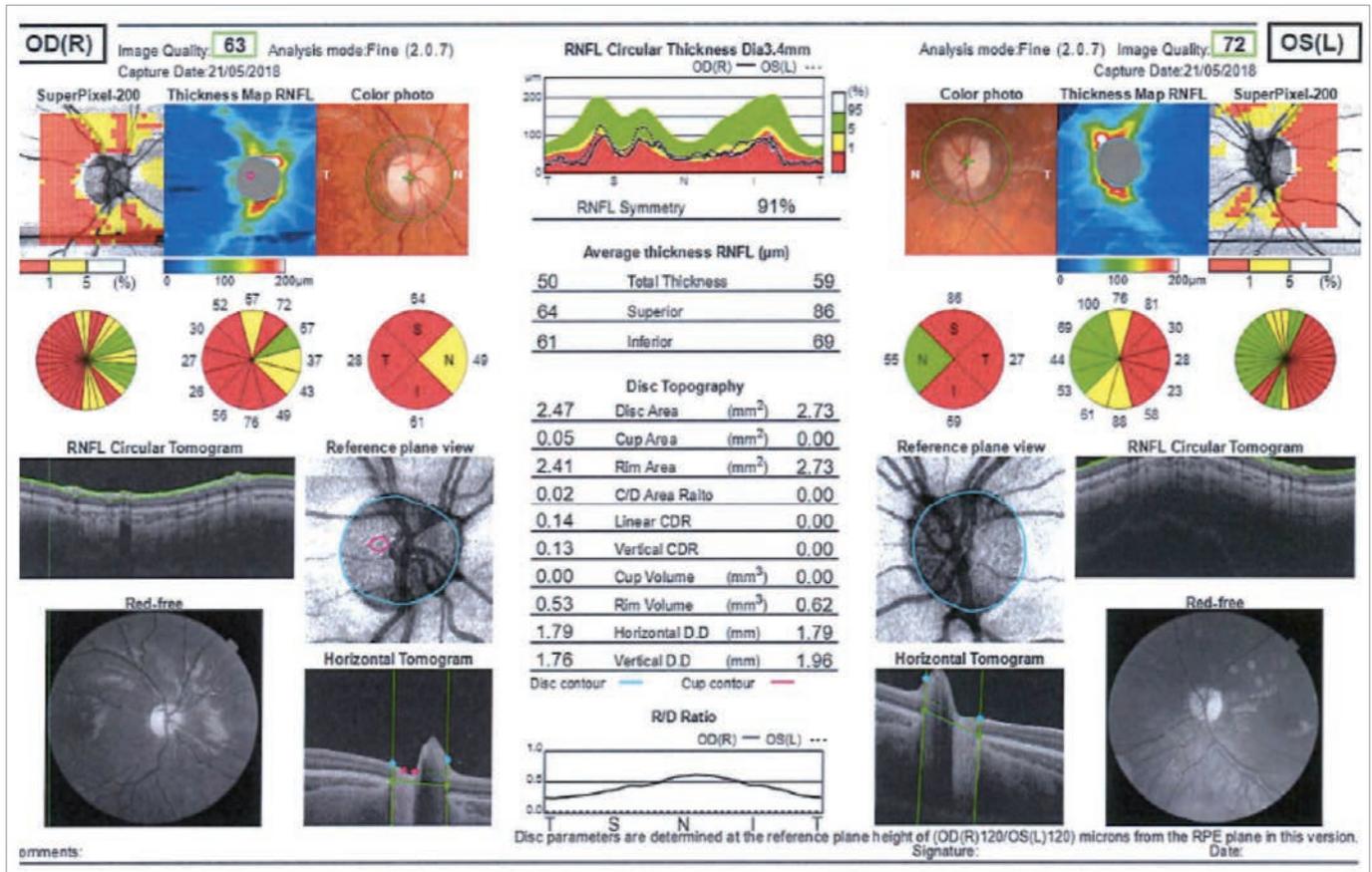


Figura 3. OCT al follow-up a tre anni dall'esordio.

diagnosi precoce è importante per terapia precoce e per una migliore prognosi visiva: Idebenone riduce necrosi delle cellule gangliari retiniche, arrestando progressione della malattia.

**Bibliografia**

1. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Dec;47(12):5303-5309.
2. Kolarova H, Liskova P, Tesarova M, et al. Unique presentation of LHON/MELAS overlap syndrome caused by m.13046T>C in MT-ND5. Ophthalmic Genet. 2016 Dec;37(4):419-423.

3. Yokoyama T, Fujiki K, Murakami A, Hotta Y. Long-term follow-up of two sisters with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Jpn J Ophthalmol. Jan-Feb 2006;50(1):78-80.
4. McCafferty B, McClelland CM, Lee MS. The diagnostic challenge of evaluating papilledema in the pediatric patient. Taiwan J Ophthalmol. Jan-Mar 2017;7(1):15-21.

sara.tagliani@edu.unife.it

# Uno sguardo al neurosviluppo raggiunto ai due anni d'età

Giulia Segre<sup>1</sup>, Ilaria Costantino<sup>2</sup>,  
Francesca Scarpellini<sup>1</sup>, Valeria Tessarollo<sup>2</sup>,  
Antonio Clavenna<sup>1</sup>, Maurizio Bonati<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS, Milano

<sup>2</sup> Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Santi Paolo e Carlo, Milano

Alla comparsa di un disturbo psicologico nel bambino, anche lieve, una diagnosi precoce è fondamentale per dar seguito ad un intervento tempestivo e appropriato finalizzato ad un miglioramento sia del quadro sintomatologico che dello sviluppo del bambino.

Un'identificazione precoce consente di prevenire le conseguenze di varia entità, a breve e lungo termine, sia sull'individuo che sulla famiglia e sull'intera società. Da qui l'importanza dell'"occhio" e della pratica clinica del pediatra nell'individuare precocemente potenziali disturbi, ma anche quello dei genitori. È quindi importante coinvolgere attivamente i genitori sin dalla fase della diagnosi.

A tale proposito, nell'ambito dell'albero-progetto NASCITA è stato attivato un ramo mirato a costruire un approccio condiviso e attivo tra genitori, pediatri e neuropsichiatri/psicologi in occasione dei bilanci di salute dei due anni d'età. Sono stati utilizzati tre test: l'M-CHAT-R (*Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised*) per valutare il linguaggio, le competenze sociali, il comportamento, l'area sensoriale; il PSI-SF (*Parenting Stress Index -Short Form*) per verificare il grado di discrepanza percepita dal genitore tra le richieste del figlio e le proprie capacità di farvi fronte adeguatamente; la DERS (*Difficulties in Emotion Regulation Scale*) per evidenziare difficoltà di ciascun genitore nel riconoscere, interpretare e regolare le proprie emozioni. I test sono stati sottoposti a 380 genitori (142 coppie, 215 madri e 23 padri) da parte di 45 pediatri di famiglia in occasione della visita per il bilancio di salute ai due anni d'età. 33 bambini (9%) sono risultati a rischio riportando un punteggio  $\geq 3$  e 1 di questi è risultato essere ad elevato rischio. Per 64 bambini (16,8%) almeno uno dei genitori è risultato positivo al PSI-SF e per 19 (5%) bambini per quanto concerne i risultati positivi della compilazione della DERS. Combinando i risultati ottenuti dai tre test e la valutazione clinica, accertatosi delle condizioni del bambino rispetto ai risultati emersi, il pediatra può restituire ai genitori una sintetica descrizione di quanto emerso e sintetizzare una relazione strutturata per lo specialista. Una comunicazione condivisa all'interno della triade genitore-pediatra-neuropsichiatra in termini di tempestività e specificità di intervento che può contribuire anche all'efficacia della risposta.

*When a psychological disorder appears in a child, even a mild disorder, early diagnosis is essential in order to*

*provide a timely and appropriate intervention that can improve, both, the child's symptoms and development. Early identification can prevent consequences of differing levels, in the short and long term, and in the individual, in his or her family, and in society as a whole. Hence the importance of paediatrician's point of view and clinical know-how in identifying potential disorders early, but also the parents' views. It is therefore important to actively involve parents upon initial diagnosis.*

*In this regard, within the NASCITA Project, a study branch aimed at building a shared, active approach between parents, paediatricians and neuropsychiatrists/psychologists was activated for the age 2-year health assessments (well-child visits) phase. Three tests were used: the M-CHAT-R (*Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised*) to evaluate language, social skills, behaviour, sensory areas; the PSI-SF (*Parenting Stress Index -Short Form*) to verify the degree of discrepancy perceived by the parent between the child's requests and his or her ability to deal with them adequately; the DERS (*Difficulties in Emotion Regulation Scale*) to highlight the difficulties of each parent in recognising, interpreting, and managing their emotions. The tests were given to 380 parents (142 couples, 215 mothers and 23 fathers) by 45 family paediatricians during the well-child visit held at two years of age. In all, 33 children (9%) resulted at risk, with a score of  $\geq 3$ , 1 of whom was found to be at high risk. For 64 children (16.8%) at least one of the parents tested positive for PSI-SF and for 19 (5%) children at least one parent tested positive with the DERS. After combining the results obtained from the three tests and the clinical evaluation, and assessing the child's condition with respect to those results, the paediatrician can provide the parents with a concise description of what emerged and provide a summarised report for the specialist. Such an effort leads to timely, shared communication within the parent-paediatrician-neuropsychiatrist triad that includes specificity of intervention and that can contribute to the effectiveness of the response.*

Lo sviluppo mentale può essere definito in termini di capitale mentale e benessere mentale. Il capitale mentale rappresenta risorse cognitive ed emotive (processi di acquisizione di conoscenze, flessibilità ed efficienza dell'apprendimento, capacità di comprendere e gestire le proprie emozioni, abilità sociali). Il benessere mentale è la capacità di un individuo di sviluppare il proprio potenziale, di lavorare in modo produttivo, di costruire relazioni forti e positive con gli altri e di contribuire alla comunità. Sono quindi molteplici le esposizioni relazionali, culturali e ambientali che nel corso della vita contribuiscono al capitale e al benessere mentale sin dalla nascita [1].

Il piano genetico che guida lo sviluppo cerebrale si basa in modo significativo sulle prime esperienze per stimolare l'organizzazione delle interconnessioni neurali. Lo sviluppo del cervello è di natura cumulativa e avviene in modalità multimodale, con "finestre di opportunità" nei primi periodi sensibili e critici della vita quando la recettività alle esperienze è elevata [2].

Se queste "opportunità" non vengono adeguatamente colte sono probabili deficit nel funzionamento psicologico. Alla comparsa di un disturbo anche lieve una diagnosi precoce è fondamentale se a questa fa seguito un intervento tempestivo e appropriato finalizzato ad un miglioramento sia del quadro sintomatologico che dello sviluppo del bambino [3-5]. Un'identificazione precoce a cui consegue un'immediata presa in carico e trattamento è fondamentale in quanto consente di prevenire le conseguenze di varia entità, a breve e lungo termine, sia sull'individuo che sulla famiglia e sull'intera società.

L'attenzione ai fattori di rischio e l'attivazione dei fattori protettivi consentono di mettere in atto interventi di promozione

della salute (anche) mentale non solo curativi, ma anche preventivi per tutti i livelli, atti e fasi della prevenzione. Alcuni fattori di rischio sono maggiormente associati a specifici disturbi, per esempio quelli allo spettro autistico sono: l'età paterna, il basso peso alla nascita, l'ipossia fetale e lo stress respiratorio. Mentre il basso peso alla nascita, l'età gestazionale e il reddito familiare sono invece maggiormente correlati al disturbo dell'attenzione e dell'iperattività [6]. La grande plasticità del sistema nervoso nei primi anni di vita può essere regolata sia da fattori positivi che negativi e l'attivazione di programmi di screening basati su tali associazioni può ridurre la gravità dell'espressione sintomatologica e delle ricadute funzionali dei disturbi [7-10].

Da qui l'importanza dell'“occhio” e della pratica clinica del pediatra, in particolare quello di famiglia, nell'individuare precocemente potenziali disturbi.

Il ruolo dei genitori nell'identificazione dei primi sintomi è cruciale e anche i genitori devono essere coinvolti nella valutazione. Sono i genitori che si accorgono del ritardo nell'acquisizione di alcune tappe evolutive fondamentali o delle caratteristiche comportamentali atipiche nella risposta del proprio bambino agli stimoli, ai richiami o in generale nella comunicazione e nella relazione con gli altri. È quindi importante coinvolgere attivamente i genitori sin dalla fase della diagnosi.

In tutta la medicina e anche nell'ambito della neuropsichiatria infantile l'attenzione è sempre più rivolta alla prevenzione. È infatti ampiamente dimostrato che nella psicopatologia infantile la prevenzione consente di ridurre l'incidenza di patologie psichiatriche gravi non solo nel corso della crescita, ma anche nell'età adulta. Preservare la salute mentale del bambino è essenziale per prevenire l'insorgenza dei disturbi mentali in tutto il corso della vita e questa azione dovrebbe essere una delle priorità anche a livello politico e istituzionale<sup>9</sup>. Purtroppo la disattenzione istituzionale è cronica e l'organizzazione dei servizi di cura e riabilitazione neuropsichiatrica per l'età evolutiva scontano ritardi nell'allocazione di risorse e nell'uso appropriato e qualitativo di queste ultime [11]. In tale contesto diventa ancora più rilevante il ruolo delle figure e delle professionalità che accompagnano il bambino per l'acquisizione del miglior benessere: i genitori osservatori privilegiati; il pediatra di famiglia come referente dei genitori, primo punto di riferimento e responsabile dell'*advocacy* a sostegno dello star bene del bambino; il neuropsichiatra/psicologo in quanto specialista. Col crescere saranno anche l'educatore e l'insegnante a dover essere coinvolti affinché l'efficacia di un intervento con il bambino ne benefici. Purtroppo nella pratica sia la condivisione di informazioni che la raccolta/osservazione necessitano di sistematizzazione, di criteri basati su prove di evidenza e di fattibilità. A tale proposito, nell'ambito dell'albero-progetto NASCITA [12] è stato attivato un ramo mirato a costruire un approccio condiviso e attivo tra genitori, pediatri e neuropsichiatri/psicologi in occasione dei bilanci di salute dei due anni d'età. La possibilità di avviare programmi di screening è connessa alla difficoltà di individuare uno strumento specifico e sensibile per identificare i soggetti maggiormente a rischio [13]. Sono stati scelti tre test che fossero semplici da utilizzare da parte del pediatra e dei genitori, validati per il contesto italiano e che fossero sensibili in termini di precisione e accuratezza nel fornire informazioni, quindi utili nell'individuare precocemente un potenziale bisogno così da attivare l'accompagnamento del bambino e della famiglia a un approfondimento.

### Le competenze e le attitudini del bambino

#### *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised (M-CHAT-R)*

L'M-CHAT-R è uno strumento di screening per l'autismo. I destinatari dello strumento sono i genitori e il suo obiettivo è valutare il rischio del bambino di soddisfare i criteri per un

disturbo dello spettro autistico. Tuttavia con il test si vogliono indagare quattro aree (il linguaggio, le competenze sociali, il comportamento, l'area sensoriale) oggetto di valutazione di tutti i bambini da parte del pediatra.

Ricevere una diagnosi tempestiva dovrebbe consentire l'attivazione al bisogno di interventi volti a migliorare il livello verbale, di apprendimento e relazionale [13]. Sebbene la diagnosi precoce dei disturbi dello spettro sia migliorata nell'ultimo decennio vi è un ulteriore margine di miglioramento e il contributo del pediatra di famiglia è determinante [14].

La M-CHAT-R è uno strumento di screening da sottoporre ai genitori costituito da 20 item a risposta dicotomica (sì/no) volti a indagare i comportamenti usuali del bambino [15]. La maggior parte delle domande che portano a una risposta negativa indicano un potenziale rischio di disturbo. Se il punteggio è minore di 3, il bambino risulta essere a basso rischio, con punteggio tra 3 e 7 a medio rischio, infine se il punteggio è maggiore di 8, il bambino risulta essere a rischio elevato. In questo caso si suggerisce un intervento immediato di approfondimento diagnostico da parte di un neuropsichiatra/psicologo.

Nel caso di un punteggio 3-7 si può procedere ad un approfondimento ulteriore da parte del pediatra di famiglia utilizzando l'intervista di follow-up. L'intervista consente di migliorare il valore predittivo positivo del test raccogliendo informazioni aggiuntive ed esempi specifici dei comportamenti risultati “a rischio” nella *checklist* iniziale. Qualora all'intervista di follow-up dovesse avere un numero di risposte positive  $\geq 2$  viene suggerito un approfondimento diagnostico da parte di uno specialista. Per il progetto NASCITA l'intervista di follow-up non è stata utilizzata perché per l'approfondimento da parte del pediatra è stata utilizzata una apposita lista di domande a cui rispondere acquisendo informazioni nel corso della visita (tra queste la batteria prevista dai CDC ai due anni d'età) [16]. L'utilizzo della M-CHAT-R da parte del pediatra consente una valutazione più accurata e condivisa con l'osservazione dei genitori delle quattro aree dello sviluppo così da meglio gestire i potenziali bisogni [Tabella 1]. L'M-CHAT-R è un'importante risorsa anche per i genitori in quanto permette loro di osservare i comportamenti «usuali» del bambino, potendo confrontare ciò che il proprio figlio è in grado di fare rispetto ai comportamenti normotipici di quella fascia evolutiva, acquisendo una maggior consapevolezza e capacità di osservazione dei comportamenti del bambino (*empowerment* genitoriale).

### Il distress genitoriale

#### *Parenting Stress Index – Short Form (PSI-SF)*

Il distress genitoriale è stato descritto come il grado di discrepanza percepita dal genitore tra le richieste del figlio e le proprie capacità di farvi fronte adeguatamente [17]. È influenzato dalle caratteristiche del bambino, del genitore, e del contesto di appartenenza. Diventare genitori rappresenta di per sé un fattore potenzialmente stressante e il distress genitoriale aumenta in presenza di bambini difficili, con sviluppo atipico, eventi stressanti e ridotto supporto sociale [18].

Per valutarlo è stato utilizzato il *Parenting Stress Index – Short Form (PSI-SF)*, un questionario autosomministrato validato in italiano nel 2008 [19]. Il PSI-SF è composto di 36 item a cui il genitore deve attribuire un punteggio su una scala Likert a 5 punti in base al grado d'accordo. Gli item appartengono a 3 scale:

- la *scala del Distress genitoriale* descrive la percezione dell'impatto che la genitorialità ha avuto sulla propria vita, in termini di sacrificio, responsabilità e conflitto con il partner, oltre che più generali sentimenti di insoddisfazione, inefficacia personale e solitudine;
- la *scala dell'interazione disfunzionale genitore-figlio* mira ad individuare i sentimenti negativi connessi alla delusione delle aspettative di rinforzo positivo che il genitore ripone nei confronti dell'interazione con il figlio;

**Tabella 1. Informazioni che il pediatra e il genitore possono acquisire con i risultati dei 3 test**

Per il pediatra	Per il genitore
<p><b>M-CHAT-R</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intercettare i segni di allarme relativi al bambino, soprattutto in coloro che sono considerati a maggior rischio evolutivo.</li> <li>- Mobilitare in anticipo la rete territoriale, "accompagnando" ai servizi/professionisti in modo appropriato.</li> <li>- Apprendere nuove tecniche tramite utilizzo di strumenti/test standardizzati e utilizzati nella pratica clinica.</li> <li>- Verificare se vi è una concordanza tra i comportamenti osservati durante la visita e quelli evidenziati come deficitari dai genitori nel questionario.</li> </ul>	<p><b>M-CHAT-R</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I genitori diventano osservatori dei comportamenti "usuali" del bambino, potendo confrontare ciò che il proprio figlio è in grado di fare rispetto ai comportamenti "tipici" di quella fascia evolutiva.</li> <li>- Maggior consapevolezza dei comportamenti tipici e atipici.</li> <li>- Viene rafforzata il ruolo del pediatra come figura di riferimento al quale potersi affidare nel momento del bisogno/dubbio.</li> <li>- Confrontarsi con gli altri genitori rispetto alle proprie preoccupazioni sullo sviluppo del figlio.</li> </ul>
<p><b>PSI-SF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ottenere una misura "oggettiva" del malessere del genitore, a supporto dell'invio ai servizi e professionisti appropriati.</li> <li>- Instaurare una buona alleanza con i genitori, conoscere le loro preoccupazioni, percezioni, vissuti negativi o positivi, con il fine di supportarli.</li> </ul>	<p><b>PSI-SF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concedersi uno spazio di riflessione sui propri vissuti e percezioni di sé come genitore, dell'influenza che la genitorialità ha sul proprio benessere generale.</li> <li>- Notare come questi aspetti interagiscono con le caratteristiche del bambino.</li> <li>- Ricevere rispecchiamento e validazione delle proprie fatiche e un feedback oggettivo sul proprio stato psicologico.</li> <li>- Vedere riconosciuta la possibilità di chiedere aiuto.</li> <li>- Il pediatra diventa una figura di riferimento al quale potersi affidare nel momento del bisogno/dubbio, non solo rispetto le esigenze del bambino, ma anche le proprie.</li> </ul>
<p><b>DERS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intercettare i segni di allarme relativi a ciascun genitore.</li> <li>- Tranquillizzare il genitore ansioso.</li> <li>- Modulare la propria comunicazione in base all'emotività del genitore.</li> <li>- Individuare fattori di rischio nel genitore.</li> <li>- Rafforzare le risorse del genitore.</li> <li>- Prevenire interazioni disfunzionali genitore-bambino.</li> <li>- Supportare il genitore nelle proprie difficoltà emotive.</li> </ul>	<p><b>DERS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concedersi uno spazio per riflettere sul proprio funzionamento emotivo.</li> <li>- Acquisire maggiore consapevolezza delle proprie risorse e limiti.</li> <li>- Prendere contatto con le proprie emozioni.</li> <li>- Imparare a modulare le reazioni emotive.</li> <li>- Riflettere sulle strategie messe in atto.</li> <li>- Sostituire strategie poco efficaci.</li> <li>- Confrontarsi con il proprio partner.</li> </ul>

- la *scala del bambino difficile* indica la percezione che il genitore ha delle richieste e delle caratteristiche di temperamento difficile del bambino, come l'emotività negativa, l'irritabilità, i comportamenti provocatori e disobbedienti.

Sommando i tre punteggi si ottiene un totale quale indicatore generale del distress del genitore. I valori  $\geq 85$  (per i genitori di bambini di età <3 anni) sono considerati come indicativi di livelli elevati di distress.

Il test comprende anche una scala di Risposta difensiva (non inclusa nel punteggio totale), la quale valuta il grado con cui il soggetto risponde al questionario con la tendenza a dare un'immagine di sé più favorevole.

Punteggi elevati di distress genitoriale valutato nell'infanzia e nell'età prescolare del figlio sono stati associati a sintomi internalizzanti ed esternalizzanti e a ridotte competenze sociali del bambino in età prescolare [18,20], così come di esiti psicopatologici nello sviluppo successivo [21,22].

Esistono evidenze che il distress genitoriale influenzi il benessere psicologico del bambino [18,21]. Questo avviene perché il bambino subisce lo stress, l'irritabilità del genitore e la negatività del clima familiare che ne deriva, anche quando i comportamenti del genitore non sono rivolti al figlio stesso. Inoltre, fattori che causano distress nel genitore, come avversità famigliari, eventi stressanti, fattori genetici e temperamentali, possono quindi spiegare anche problematiche emotive e comportamentali del bambino. Tuttavia nella forza dell'associazione tra distress genitoriale e stato psicologico del figlio anche altri fattori possono agire quali il *parenting* (le competenze genitoriali, il modo in cui i genitori assolvono alle funzioni genitoriali, la genitorialità) e la relazione d'attaccamento [23,24]. Un genitore stressato è propenso a interpretare negativamente i comportamenti del bambino e rispondere con minore sensibilità e responsività ai suoi bisogni, mostra meno coinvolgimento e vicinanza affettiva nella

relazione con il figlio e assume uno stile educativo maggiormente autoritario. Risultano pertanto più frequenti i conflitti nella diade ed è più alto il rischio di maltrattamento.

Poiché i punteggi ottenuti dalla somministrazione del PSI-SF costituiscono validi indicatori non solo delle difficoltà psicologiche del genitore, ma anche delle interazioni genitore-bambino stressanti e di difficoltà psicologiche del bambino, il test può essere considerato un ottimo strumento per identificare precocemente le situazioni a rischio psicopatologico, con il fine di compiere valutazioni specialistiche più approfondite e avviare tempestivamente interventi con il genitore, con il bambino o con la diade.

Con i risultati del PSI-SF il pediatra dispone di una misura «oggettiva» del malessere del genitore in termini di preoccupazioni, percezioni, vissuti negativi o positivi così da poter meglio contribuire, anche indirizzando/accompagnando ai servizi appropriati, a contenere o ridurre il distress genitoriale [Tabella 1]. Il pediatra diviene inoltre una figura di riferimento alla quale potersi affidare nel momento del bisogno, non solo per le esigenze del bambino, ma anche per le proprie. Compilare il PSI-SF da parte del genitore lo costringe a riflettere sui propri vissuti, sulle percezioni di sé come genitore e sull'influenza che questi hanno non solo sul proprio benessere generale, ma anche quello del figlio. Anche in questo caso un'azione volta all'*empowerment* genitoriale.

**La disregolazione emotiva**

*Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)*

Per disregolazione emotiva si intende la difficoltà della persona nel riconoscere, interpretare e regolare le proprie emozioni, rendendole adattive in base al contesto in cui si trova [25,26]. Non significa quanto la persona sia capace di controllare o reprimere le emozioni, specialmente quelle spiacevoli,

ma la capacità di sperimentarle tutte (gioia, paura, tristezza, rabbia, sorpresa, disgusto), modularne l'intensità e l'espressività. La disregolazione emotiva gioca un ruolo importante nello sviluppo emotivo del bambino e più tardi nello sviluppo sociale dell'adolescente, costituendo uno dei fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi del neurosviluppo come l'ADHD, i disturbi del comportamento, l'uso di sostanze e il rischio suicidario [27-29].

Dove si apprende? Come si tramanda? La traiettoria intergenerazionale della disregolazione emotiva viene tramandata di genitore in figlio influenzandone lo sviluppo emotivo e più tardi lo sviluppo sociale [25,26,28]. Diversi sono i meccanismi attraverso i quali il bambino impara a regolare le emozioni. La prima è quella dell'osservazione e imitazione dei modelli genitoriali. Ma anche il clima emotivo familiare che può essere allarmante, imprevedibile oppure distanziante, repressivo e punitivo può determinare la regolazione delle emozioni. La modalità in cui vengono percepite le emozioni da parte dei genitori è importante: se sono accolte positivamente oppure punite; se sia lecito esprimerle apertamente oppure siano fonte di vergogna; quali credenze sono associate ad esse; se il bambino viene reputato debole, lamentoso; se provocano senso di colpa nel genitore per non essere in grado di far fronte allo stato d'animo del proprio figlio. I genitori insegnano ai propri figli (anche inconsapevolmente o in modo passivo) strategie per far fronte alle emozioni, se esternalarle (es. pianto, grida) oppure reprimerle e tenerle per sé per non mostrarsi deboli davanti agli altri, imparare a calmarsi attraverso il respiro, la normalizzazione oppure evitarle e nasconderle. La regolazione emotiva non può essere scissa dalla relazione di attaccamento che si instaura tra il bambino e il *caregiver*, come il genitore accoglie e risponde ai bisogni del figlio, costituisce una base sicura per quest'ultimo alla quale rivolgersi quando è in difficoltà per poi tornare ad esplorare l'ambiente e costruirsi la propria autonomia e indipendenza.

I fattori che contribuiscono alla disregolazione emotiva possono essere individuali, familiari, socio-culturali, economici. Le caratteristiche temperamentali proprie del genitore e del bambino sono mediatori nella regolazione delle emozioni, oltre al livello di stress percepito. Maggiore è lo stress percepito e minore è la capacità di regolare le emozioni aumentando l'esito negativo nello sviluppo emotivo, cognitivo e sociale del bambino già dai primi anni di vita.

La scala DERS è un questionario autosomministrato sviluppato nel 2004 e tradotto in diverse lingue, tra cui l'italiano [30,31]. Formata da 36 items con risposta su scala Likert a 5 punti (da "Quasi Mai" a "Quasi Sempre") la DERS è composta da 6 scale dimensionali che misurano: il grado di attenzione prestata al proprio stato emotivo (*awareness*), la chiarezza nel comprendere distintamente quale emozione si sta provando (*clarity*), la difficoltà nel mantenere il controllo del proprio comportamento quando si provano emozioni negative (*impulsivity*), la difficoltà nel distrarsi dall'emozione negativa che si sta provando e quindi portare a termine ciò che si sta svolgendo (*goals*), la scarsa accettazione rispetto le proprie emozioni (*non acceptance*) e il livello di fiducia nelle proprie capacità e strategie di regolazione emotiva (*strategies*).

Maggiore è il punteggio totale ottenuto, maggiori saranno le difficoltà emotive riscontrate (la disregolazione emotiva di chi compila). Caratteristiche dei genitori "disregolati" sono: la tendenza a provare emozioni negative secondarie, ossia in risposta al proprio stato d'animo come vergogna, disagio e frustra-



Figura 1. La coorte NASCITA è un progetto scientifico che si propone di "osservare" i partecipanti dalla nascita durante la crescita e, in futuro, fino all'età adulta.

zione; la tendenza a reprimere e minimizzare il vissuto emotivo, arrivando a "far finta di niente"; la difficoltà nel portare a termine un compito perché sopraffatti dal rimuginio; il senso di inadeguatezza che rende difficile distrarsi da ciò che si sta provando in quel momento; l'impulsività e lo scarso controllo emotivo che può essere esternalizzato (es. aggressività, urla, scoppi d'ira, pianto) oppure internalizzato (es. ansia, depressione, sintomi psicosomatici) [32-34]. Altri aspetti della mancata regolazione emotiva sono la scarsa fiducia nelle proprie capacità, come il sentirsi inadeguati, sopraffatti e disperati o la mancanza di mentalizzazione, ossia di prestare adeguata attenzione al proprio vissuto, riconoscere l'emozione che si sta sperimentando sentendosi quindi confusi, spaventati e paralizzati.

Disporre dei risultati di questa scala permette al pediatra di intercettare sintomi di interazioni disfunzionali genitore-bambino relativi a ciascun genitore così da poter

indirizzare/consigliare il genitore ad un approfondimento presso uno specialista nell'interesse reciproco, del genitore e del figlio, e anche poter sostenere il genitore nelle proprie difficoltà emotive, individuandone le risorse e aiutandolo a prestare maggiore attenzione a sé, ad ascoltarsi e a riflettere sul proprio vissuto [Tabella 1]. Compilare il questionario DERS comporta per il genitore il concedersi uno spazio in cui riflettere sul proprio vissuto emotivo e farne una valutazione. Se lo fa anche il partner e ci si confronta dopo la compilazione può rappresentare un'occasione di condivisione e partecipazione dei propri limiti e delle capacità di modulare le proprie reazioni oppure esternalarle rinforzando il rapporto di genitorialità e l'individuazione di bisogni.

### Dati preliminari dello studio NASCITA

L'analisi preliminare fa riferimento ai risultati dei test sottoposti a 380 genitori (142 coppie, 215 madri e 23 padri) e dalle informazioni raccolte da 45 pediatri di famiglia durante la visita del bilancio di salute ai due anni d'età.

#### M-CHAT-R

33 bambini sono risultati a rischio riportando un punteggio  $\geq 3$  e 1 di questi è risultato essere ad elevato rischio. Questi tassi sono in accordo con quanto riportato in letteratura con ampia variabilità (4-14%) utilizzando lo stesso strumento [35-38]. Nel corso delle analisi è emersa una correlazione significativa tra i comportamenti descritti dai genitori come deficitari nell'M-CHAT-R e tre specifici item valutati dal pediatra e contemplati dalla *Milestone Checklist* [38] utilizzata nel corso dei vari bilanci di salute. Gli item risultati significativi di approfondimento sono:

1. usa il dito indice per indicare (richiedere o mostrare);
2. tiene una matita o un bastoncino e scarabocchia sulla carta o per terra/sul pavimento;
3. sa dire alcune frasi con un numero di parole compreso tra 2 e 4.

#### PSI-SF

Per 64 bambini (16,8%) il test è risultato positivo di distress dei genitori e in particolare nel 13,2% dei questionari compilati dalle madri, nel 13,9% di quelli compilati dai padri (13,9%) e nel 4,2% di quelli da entrambi. Possiamo ipotizzare che in queste famiglie, dove entrambi i genitori esprimono distress riconducibile alla genitorialità, i bambini siano esposti a maggiore rischio di sviluppare problematiche psicologiche e l'in-

**Tabella 2. Dati preliminari studio NASCITA per M-CHAT-R, PSI-SF, DERS e potenziali indicazioni del pediatra per lo specialista**

M-CHAT-R	PSI-SF	DERS	Totale	Relazione pediatra
-	-	-	287	Non emergono difficoltà: nella norma.
+	-	-	21	Verificare i segni di allarme relativi al bambino, se presenti: a) il genitore minimizza questi campanelli d'allarme? b) il genitore riesce a far fronte allo stress e alla regolazione emotiva in modo adeguato?
-	+	-	42	In quali dimensioni il genitore risulta stressato? Percepisce se stesso/il bambino/l'interazione come difficile? Esagera le difficoltà?
-	-	+	7	La disregolazione è data da altri fattori (individuali/coppia/lavoro/salute...)?
+	+	-	11	Verificare segni di allarme relativi al bambino, se presenti: a) in quali dimensioni il genitore risulta stressato? b) percepisce se stesso/il bambino/l'interazione come difficile? c) riconosce lo stress, ma riesce a far fronte alla regolazione emotiva in modo adeguato.
+	-	+	1	Verificare i segni di allarme relativi al bambino; se presenti: a) il genitore minimizza questi campanelli d'allarme? b) riesce a far fronte allo stress, ma ha difficoltà a regolare le proprie emozioni. Non comprende perché si sente così? c) la disregolazione è data da altri fattori(individuali/coppia/lavoro/salute...)?
-	+	+	11	In quali dimensioni il genitore risulta stressato? Percepisce se stesso/il bambino/l'interazione come difficile? Esagera le difficoltà? Non riesce a far fronte alla regolazione emotiva in modo adeguato (ansia, panico).
+	+	+	0	Verificare i segni di allarme relativi al bambino. Nucleo ad elevato rischio.

Cut off: M-CHAT-R ≥ 3; PSI-SF ≥ 85; DERS ≥ 98.

-, risultati sotto il valore soglia; +, risultati clinicamente significativi, sopra il valore soglia.

tervento debba essere tempestivo. Inoltre non sono trascurabili i risultati relativi alle risposte difensive che rappresentano il 25,6% dei risultati positivi nelle madri, il 29,3% nei padri e il 41,5% nelle coppie genitoriali – almeno un genitore con risultato positivo. È ipotizzabile dunque che diversi genitori abbiano voluto offrire un'immagine di sé e della propria esperienza genitoriale più positiva. Questi dati evidenziano l'importanza per il pediatra di costruire un rapporto di fiducia e alleanza con i genitori affinché si sentano maggiormente disponibili a condividere le proprie difficoltà e ricevere aiuto.

Considerando le sottoscale del PSI-SF la maggior prevalenza di positività si osserva nelle risposte della scala Bambino difficile (26,1% nelle madri, 26,3% nei padri, 37,3% nella coppia genitoriale), mentre risultano inferiori i punteggi delle scale Distress genitoriale e Interazione disfunzionale genitore-figlio. L'andamento si inverte nei casi risultati negativi. Quindi il PSI-SF è efficace nell'identificare bambini che posseggono tratti temperamentali difficili con maggiore rischio psicopatologico e che i genitori di questi bambini siano soggetti a sperimentare maggiori livelli di stress.

**DERS**

Sono 19 i bambini (5%) con almeno un genitore positivo al test. Il 2,8% delle madri e il 6,1% dei padri riportano punteggi clinicamente significativi. Le prevalenze sono risultate simili nei test effettuati da entrambi i genitori, suggerendo quindi una tendenza dei papà a esprimere una maggiore disregolazione emotiva e una minore sicurezza riguardo le proprie capacità genitoriali.

**M-CHAT-R, PSI-SF, DERS**

Analizzando i risultati ottenuti con i tre test il pediatra è nella condizione di valutare potenziali disturbi del bambino, ma anche l'associazione con la genitorialità nel manifestarsi della sintomatologia così da accompagnare adeguatamente la diade

dallo specialista (neuropsichiatra/psicologo) a cui verrà riferito il caso.

La maggior parte dei genitori (287/380) non riporta alcun campanello d'allarme rispetto al proprio bambino, nessun segnale di stress genitoriale e una buona regolazione emotiva [Tabella 2]. Nessun campanello d'allarme viene rilevato da 60/380 genitori dei quali, 42 si ritengono stressati tuttavia mantenendo una buona regolazione emotiva, 7 non segnalano livelli elevati di stress a fronte di una eccessiva disregolazione emotiva, e 11 sono eccessivamente allarmati e disregolati. Aspetti problematici nel bambino emergono per 33/380 genitori, 21 non mostrano segnali di stress né di mancata regolazione emotiva, 11 riferiscono un elevato livello di stress con buone capacità di regolazione emotiva e un solo genitore ha difficoltà a regolarsi senza tuttavia percepire il livello di stress. Lo scenario peggiore, in cui tutti i test risultano positivi, non si profila per nessuno. Combinando i risultati ottenuti dai tre test e dalla valutazione clinica, accertatosi delle condizioni del bambino rispetto ai risultati emersi, il pediatra può restituire ai genitori una sintetica descrizione di quanto emerso e sintetizzare una relazione strutturata per lo specialista [Tabella 2, ultima colonna]. In generale sembrano emergere due tendenze opposte, la minimizzazione e l'esagerazione del potenziale disturbo. Quindi compito del pediatra è anche quello di verificare che quanto riportato dai genitori corrisponda alla reale condizione del bambino. Sarà poi lo specialista, se necessario, a meglio definire la presenza del disturbo e la sua entità. I risultati discordanti tra M-CHAT-R e PSI-SF potrebbero indicare scenari a rischio psicopatologico elevato, dove il genitore non coglie e non si prende cura in modo adeguato dei bisogni del bambino.

**La comunicazione attesa per procedere**

L'utilizzo nella pratica della pediatria di famiglia di strumenti standardizzati come quelli qui presentati può consentire di

individuare precocemente e in modo oggettivo elementi indicativi di un problema potenziale o in essere, consentendo una valutazione specialistica più tempestiva.

Pensiamo per esempio a quelle situazioni nelle quali il genitore segnala problematiche che il pediatra non ha modo di osservare direttamente, ma che deve valutare per poi agire. Oppure, al contrario, quando il pediatra coglie elementi disfunzionali che invece il genitore non vuole o non è in grado di vedere: situazione che dilata i tempi e limita le modalità di intervento.

Il genitore arriva dal neuropsichiatra infantile con uno stato d'animo che varia da una vaga diffidenza, a uno stato d'ansia e di paura, fino ad arrivare ad atteggiamenti di resistenza e ostilità. C'è paura del giudizio, del "verdetto diagnostico", che venga messa in dubbio la stessa potestà genitoriale. Tutto questo condiziona l'atteggiamento iniziale del genitore nella relazione con il neuropsichiatra: spesso di tipo normalizzante o al contrario eccessivamente allarmato, oppure negante. Questa condizione fa sì che molte informazioni utili alla comprensione del problema vengano perse o emergano molto avanti nella valutazione. Si tratta di informazioni relative a tutti quei fattori che intervengono nell'eziopatogenesi della psicopatologia dell'età evolutiva, non solo inerenti direttamente il bambino, ma anche la storia dei genitori e delle famiglie di origine, lo stile educativo e il tipo di attaccamento. Queste informazioni sono importanti per lo specialista per orientare la diagnosi, per ipotizzare una traiettoria evolutiva del disturbo e per impostare un'appropriate terapia, potendo scegliere il tipo di trattamento funzionale non solo alla cura del sintomo manifestato, ma anche a prevenire l'aggravamento. È compito del neuropsichiatra vincere le resistenze del genitore e instaurare una relazione di fiducia affinché queste informazioni possano emergere. In tale contesto il ruolo del pediatra di famiglia può essere facilitante perché conosce sia il bambino fin dalla nascita che il nucleo familiare e ha osservato e valutato le potenziali disfunzionalità.

Una comunicazione condivisa all'interno della triade genitore-pediatra-neuropsichiatra in termini di tempestività e specificità di intervento potrebbe quindi contribuire anche all'efficacia della risposta. Con l'esercizio fatto creando un ramo pilota del progetto NASCITA, si è dimostrata la fattibilità di

attivare un processo di comunicazione utilizzando un linguaggio comune rappresentato anche da strumenti standardizzati quali quelli qui presentati. Si pensi per esempio all'M-CHAT come segnalatore precoce di comportamenti suggestivi dei disturbi dello spettro autistico, in base al quale il neuropsichiatra inizierà a svolgere subito approfondimenti in quella direzione. Così come la DERS come indicatore di alta espressività emotiva genitoriale in grado di orientare, fin dall'inizio della fase valutativa, verso una problematica nelle dinamiche di attaccamento. Ovviamente la comunicazione pediatra-neuropsichiatra dovrebbe essere a doppio senso e prevedere una restituzione di informazioni da parte del neuropsichiatra concernenti la diagnosi, la presa in carico, il trattamento.

Una comunicazione diretta oltre a garantire la collaborazione fra le parti consentirebbe di evitare errori dovuti all'intermediario-genitore che non sempre è in grado di comprendere o di riferire correttamente. Nei casi più lievi, nei quali si decide di assumere una condotta d'attesa e di rivedere il paziente dopo un tempo prefissato, il coinvolgimento attivo del pediatra di famiglia può contribuire a prevenire i casi di *drop out* avendo l'occasione di vedere il bambino o il genitore nel periodo di attesa; trasformando un tempo d'attesa in vigile osservazione. Come ha avuto modo di mettere in luce aspetti disfunzionali per i quali ha dato indicazione documentata per una prima valutazione specialistica, allo stesso modo il pediatra di famiglia è "alleato" attivo monitorando il percorso di cura condiviso con il neuropsichiatra. Un percorso che vede la partecipazione attiva del pediatra di famiglia nel triage d'accesso ai servizi di neuropsichiatria infantile. Un percorso a tutt'oggi accidentato per pazienti e famiglie che ne hanno diritto.

*Il presente articolo esce in contemporanea anche sull'edizione di Ricerca & Pratica n. 225 e di Medico e Bambino n. 41.*

**La bibliografia e le appendici di questo articolo sono consultabili online**

*maurizio.bonati@marionegri.it*

## blister

### Attitudine dei genitori italiani verso il vaccino anticovid

La campagna vaccinale anticovid in età pediatrica non ha avuto fino a oggi una larga adesione. Uno studio osservazionale ha cercato di comprendere le conoscenze e l'attitudine dei genitori a vaccinare i propri figli (adolescenti o bambini) con il vaccino anticovid e i relativi determinanti. Il campione che ha partecipato alla survey online è stato di 607 genitori dell'area metropolitana di Napoli (nel 62,3% delle famiglie almeno un genitore possedeva un diploma universitario e nel 10,7% almeno un genitore sanitario). Più dei due terzi dei genitori aveva una buona conoscenza delle modalità di trasmissione della Covid-19, sapeva che soggetti di qualsiasi età potevano essere suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e l'85,5% ha indicato correttamente le principali misure di prevenzione comportamentale contro la pandemia. Per quanto riguarda gli atteggiamenti, il 78,7% concorda sul fatto che la Covid-19 sia una malattia grave, mentre solo il 42,3% concorda sul fatto che sia prevenibile. Il 68,5% del campione è disposto a vaccinare i propri figli con il vaccino anticovid (il 74,5% dei genitori di adolescenti e il 65,5% di quelli dei bambini più piccoli) e i risultati dell'analisi multivariata ha mostrato alcune categorie di genitori favorevolmente disposte a vaccinare i propri figli: genitori di adolescenti di 12-15 anni o 16-18 anni rispetto a quelli dei bambini ≤ 11 anni, genitori con più di 2 bambini, genitori che hanno portato a visita il figlio dal pediatra/medico di base nei 12 mesi precedenti, genitori che considerano la Covid-19 una malattia grave, che considerano molto utile il vaccino anticovid, che erano stati vaccinati contro l'influenza nella stagione precedente o che avevano ricevuto almeno un'iniezione di vaccino anticovid [1].

In un contesto che vede in Italia un lieve peggioramento delle coperture vaccinali pediatriche dal 2020 [2], il fatto che solo due terzi dei genitori sia d'accordo nel vaccinare il proprio figlio con un vaccino efficace e sicuro contro la Covid-19 ci richiede di non abbassare la guardia nell'informare in modo corretto sulla protezione offerta dai vaccini. Va detto anche che dai risultati emerge la rilevanza delle informazioni ricevute dal pediatra sulle vaccinazioni, un predittore di disponibilità a vaccinare i propri figli [2].

1. Di Giuseppe G, Pelullo CP, Volgare AS, et al. Parents' Willingness to Vaccinate Their Children With COVID-19 Vaccine: Results of a Survey in Italy. *J Adolesc Health*. 2022 Apr;70(4):550-558.
2. Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'infanzia e dell'adolescenza, le coperture vaccinali nel 2020. [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5657](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5657).

# Un'arma nuova contro la malaria: benvenuto Mosquirix (RTS,S/ASo1)

Melodie O. Aricò

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

La malaria, detta anche paludismo, è una malattia parassitaria data dal *Plasmodium* spp. (*malariae*, *vivax*, *ovale*, *falciparum*, *knowlesi*) e trasmessa da un vettore, la zanzara femmina della specie *Anopheles*.

Il nome deriva da *mala aria*, dovuto all'idea che la malattia fosse data dall'aria malsana tipica delle zone paludose. La sua origine pare sia molto antica: il *P. falciparum* e il *P. reichenowi*, infettivo per gli scimpanzé, si sarebbero differenziati circa 7 milioni di anni fa. Da allora il *P. falciparum* si è distribuito nei vari continenti, mantenendo però una diffusione limitata per lungo tempo. Circa 6.000 anni fa, in concomitanza con l'introduzione dell'agricoltura, l'aumento demografico e l'inizio dei flussi migratori tra i continenti, anche la zanzara *Anopheles* e il suo fido compagno *P. falciparum* avrebbero poi iniziato il loro viaggio distribuendosi in molte aree del mondo [1]. Nei testi antichi di molte popolazioni, dalla Cina del 2.700 a.C., ai Greci, Romani, Assiri, Indiani e Arabi, troviamo descrizioni delle febbri periodiche caratteristiche della malaria [2].

Il primo a vedere con i suoi occhi il *Plasmodium* è stato Alphonse Laveran nel 1880, che lo ha identificato come responsabile della malaria. Nel 1897 Ronald Ross ne descrisse il ciclo vitale, riconoscendo il ruolo centrale della zanzara *Anopheles*. Prima della fine del XIX secolo, quindi, gli attori protagonisti erano già tutti noti.

## L'inizio della lotta

I Romani sono stati tra i primi grandi antagonisti della malaria: con le opere di bonifica di ampie aree paludose e quelle di ingegneria civile hanno per secoli interferito con la sua diffusione. Dobbiamo però aspettare il 1905 perché venga ideata la prima campagna di profilassi antimalarica. A Itatinga, città della costiera brasiliana, il dottor Carlos Chagas è incaricato di trovare una soluzione al dilagare della malaria nella cittadina portuale. Chagas osserva la distribuzione intradomiciliare dei casi e cerca di controllarne la diffusione: introduce, nelle case in cui vivono i malati, l'uso del piretro, insetticida naturale scoperto intorno al 1860 in Dalmazia [3].

Nel 1957 la World Health Organization (WHO) avviò una campagna volta all'eradicazione della malaria utilizzando una combinazione di farmaci antimalarici e DDT. Fino a metà degli anni Sessanta i casi diminuirono dando l'illusione del successo in circa l'80% dei Paesi coinvolti: nel 1963 in Sri Lanka, invece del milione di casi attesi, se ne registrarono solo 17. L'esultanza ebbe vita breve: in poco tempo le *Anopheles* svilupparono una resistenza al DDT e i *Plasmodi* impararono a eludere l'azione dei farmaci. Dopo soli 12 anni dall'avvio della campagna, nello stesso Sri Lanka si registrarono 600.000 casi, ma è stato stimato che fossero almeno il quadruplo [4]. Un fallimento su tutti i fronti.

## La malaria oggi

Secondo il World Malaria Report 2021 del WHO, nel 2020 ci sono stati circa 241 milioni di casi, in aumento rispetto ai 227 milioni del 2019, e 627.000 morti, la maggior parte delle quali attribuibili a infezioni da *P. falciparum*. L'aumento registrato nel 2020 rispetto al 2019 potrebbe essere spiegato almeno in parte dall'interruzione dell'erogazione dei servizi di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento in Paesi ad alta endemia durante la pandemia da SARS-CoV-2 [5]. Il 95% dei casi, circa 228 milioni, si sono verificati in Paesi dell'Africa subsahariana [6], con morbilità e mortalità nettamente maggiori nella fascia di età 0-5 anni.

Le manifestazioni cliniche più gravi della malaria sono: l'anemia con necessità di trasfusioni e la malaria cerebrale, quest'ultima gravata – oltre che da alta mortalità – anche da esiti neurologici gravi e distress respiratorio.

## Ciclo vitale della malaria

La femmina di zanzara *Anopheles*, durante un pasto di sangue, inietta nell'ospite umano da 5 a 20 sporozoi; nei successivi minuti, questi raggiungeranno il fegato e invaderanno gli epatociti. Dal morso della zanzara all'invasione epatocitaria si parla di fase "pre-eritrocitaria" del ciclo vitale. Nel giro di 5-6 giorni, i parassiti si sviluppano negli epatociti formando gli schizonti, che andranno incontro a rottura, rilasciando ognuno da 20 a 30.000 merozoiti nel torrente ematico con successiva disseminazione sistemica.

Una quota di merozoiti verrà captata dal sistema macrofagico, i restanti invaderanno gli eritrociti iniziando la fase di replicazione. Dopo circa 48 ore l'eritrocita infetto andrà incontro a rottura rilasciando una nuova generazione di merozoiti che proseguiranno l'invasione eritrocitaria. La lisi corrisponde alla sintomatologia acuta: febbre, malessere, cefalea. Alcuni merozoiti però, si differenzieranno in gametociti femminili e maschili che verranno poi ingeriti da una zanzara al successivo pasto ematico. Nell'apparato digerente dell'*Anopheles* si conclude il ciclo riproduttivo del *Plasmodium*, con la formazione di nuovi sporozoi che si raccoglieranno nella saliva della zanzara, pronti a infettare un altro ospite [7].

In sintesi, il ciclo vitale della malaria è complesso, con fasi molto diverse tra loro, ognuna con caratteristiche e quindi immunogenicità differente, quasi fossero parassiti diversi. Prevede inoltre una fase di replicazione per via sessuata, aumentando la ricombinazione genica, differenziando ulteriormente ogni parassita da quelli che lo hanno preceduto.

## Immunità in vivo

Per trovare il vaccino in grado di indurre l'immunità contro un patogeno è importante prima comprendere come si comporta l'immunità in vivo.

L'esposizione all'infezione da *P. falciparum* induce un'immunità specifica, umorale e cellulo-mediata, ma di breve durata, verso uno specifico ceppo. Dopo le prime esposizioni l'immunità può prevenire forme gravi e, con il ripetersi delle esposizioni e quindi il raffinarsi delle difese, anche le forme lievi sono efficacemente contrastate. L'immunità specifica è, purtroppo, di breve durata: per mantenerla efficace sono necessarie periodiche esposizioni al protozoo [8]. A questo si aggiunge che, a causa della grande diversità antigenica dei diversi stadi del *Plasmodium*, l'immunità sviluppata verso un gruppo di antigeni sarà specifica per quella fase del ciclo vitale e quindi non efficace contro le altre: per esempio l'immunità contro la fase pre-eritrocitaria non sarà efficace contro la fase eritrocitaria. Allora, cosa protegge coloro che vivono in aree ad alta endemia? Si ritiene che l'immunità acquisita sia determinata non tanto dalla risposta a un unico antigene chiave, ma dalla integrazione di risposte immunitarie, pur di moderata efficacia, contro diversi antigeni.

Detto questo, sembra possibile comprendere la maggior suscettibilità alla malaria della fascia di età 0-5 anni. Le esposizioni ripetute inducono una tolleranza immunitaria per cui, pur non prevenendo l'infezione, la risposta mantiene la parasitemia a livelli tali da limitare le manifestazioni cliniche più gravi; tutto questo, a patto di essere periodicamente esposti al Plasmodium. In quest'ottica, i bambini sotto i 5 anni che entrano per la prima volta in contatto con il patogeno, non avendo ancora sviluppato questo livello di immunità, saranno più a rischio di sviluppare forme gravi o mortali [8]. Da questo scenario composito, si comprende che questi fattori costituiscono tutto l'opposto rispetto a delle buone basi per un vaccino: pochi antigeni, che inducano una risposta immunitaria potente, duratura e sperabilmente efficace anche tra specie differenti.

### La lenta corsa al vaccino

Dopo la scoperta di Edward Jenner nel 1796 del primo vaccino contro il vaiolo, i primi studi specifici sulla malaria sono del 1930, con la somministrazione di parassiti uccisi o inattivati, che però non ottengono una protezione significativa [9]. Nel 1973 alcuni volontari sani vennero fatti pungere da zanzare infette preventivamente irradiate. I volontari si dimostrarono poi immuni all'infezione di *P. falciparum* o *vivax*. Nonostante l'elegante dimostrazione della validità del concetto, il limite di questa procedura è apparso da subito insormontabile: come somministrare un Plasmodium irradiato ma vivo a così tante persone nel mondo? Questa procedura è stata quindi rapidamente abbandonata.

Diverse linee di ricerca si sono poi sviluppate identificando fasi target del ciclo vitale del Plasmodium, nella maggior parte dei casi per il *P. falciparum*: vaccini per la fase pre-eritrocitaria, per la fase eritrocitaria, vaccini che interrompono la trasmissione dell'infezione, vaccini contro la malaria placentare. **Vaccini della fase pre-eritrocitaria:** lo scopo dei vaccini che agiscono in questa fase è inibire l'invasione epatocitaria da parte degli sporozoiti, impedendo quindi anche l'instaurarsi dell'infezione. Questi vaccini utilizzano come antigene la proteina circumsporozita, che presenta una porzione altamente conservata. Anticorpi diretti contro di essa si sono dimostrati efficaci nell'inibire l'invasione epatocitaria [9]. Il vaccino RTS,S/ASo1 appartiene a questa categoria.

**Vaccini della fase eritrocitaria:** le manifestazioni cliniche della malaria derivano dalla fase ematica del ciclo vitale del protozoo. Lo scopo dei vaccini di fase eritrocitaria è impedire il manifestarsi della malattia, in particolare nelle sue forme gravi, senza necessariamente prevenire l'infezione. Il principio su cui si basa lo studio di vaccini di questa fase è che l'immunità naturale indotta da infezioni ripetute pur non prevenendo l'infezione, riduce drasticamente l'incidenza di forme cliniche gravi.

**Vaccini che interrompono la trasmissione:** è quella categoria di vaccini che andrebbe a neutralizzare la fase gametocitica del parassita. Vengono definiti come "vaccini altruisti" dato che non apportano un beneficio diretto alla persona vaccinata, non interferendo né sull'infezione né sulle manifestazioni cliniche, ma impedendo la prosecuzione del ciclo vitale del Plasmodium e interrompendo quindi la trasmissione.

**Vaccini contro la malaria placentare:** le donne in gravidanza, in particolare durante la prima, sono suscettibili alla malaria placentare, forma clinica potenzialmente grave. L'accumulo massivo di eritrociti infetti e monociti negli spazi intervilliosi determina anemia materna e ipertensione, con parto prematuro, neonati di basso peso, ritardo di crescita intrauterina o morte fetale. L'incidenza di malaria placentare cala drasticamente con le gravidanze successive, suggerendo che la donna abbia sviluppato un'immunità efficace [10]. L'adesione degli eritrociti infetti all'endotelio placentare è determinata da

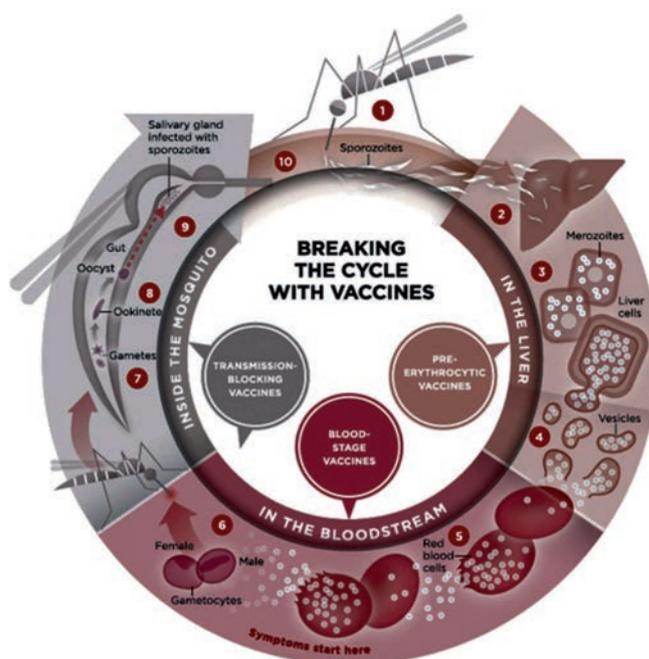


Figura 1. Ciclo vitale della malaria e target dei diversi gruppi di vaccini (tratta da *Malaria Vaccine Initiative*, <https://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development/life-cycle-malaria-parasite>). 1. Puntura della zanzara *Anopheles* femmina che inietta gli sporozoiti nel torrente ematico durante un pasto di sangue. 2. Diffusione degli sporozoiti a livello epatico. 3. Gli sporozoiti si replicano a livello epatico. 4. La lisi epatocitaria rilascia gli sporozoiti in vescicole che viaggiano nel torrente ematico localizzandosi nei vari organi; a questo punto le vescicole si rompono e rilasciano i merozoiti in circolo. 5. I merozoiti invadono gli eritrociti e si replicano fino a provocarne la lisi. 6. Alcuni merozoiti iniziano il ciclo riproduttivo sessuale, portando alla formazione di gametociti. 7-9. Al pasto di sangue la zanzara *Anopheles* ingerisce i gametociti presenti nel torrente ematico che proseguiranno il ciclo riproduttivo nel suo apparato digerente, andando poi a raccogliersi nelle ghiandole salivari. 10. Nuovo ciclo con iniezione del Plasmodium in un nuovo ospite umano.

una proteina – *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) – che è il target per lo sviluppo di nuovi vaccini attualmente in fase I.

Nel 1988 viene presentato SPf66, un vaccino di fase pre-eritrocitaria, studiato da un gruppo di ricercatori colombiani. I primi risultati della sua somministrazione evidenziavano una riduzione di circa il 28% di nuove infezioni da *P. falciparum* in Sudafrica, risultato tutto sommato soddisfacente. I successivi trial hanno dato risultati molto eterogenei nei diversi continenti, risultando il vaccino inefficace nel prevenire nuovi casi in Africa, dove si raggruppa circa il 90% dei casi di malaria nel mondo. Si dimostrò inoltre inefficace nella riduzione di nuovi casi da *P. vivax* e dei ricoveri per forme gravi di malaria (es. malaria cerebrale) [11]. Nonostante i suoi risultati clinici non conclusivi, SPf66 è stato il primo vaccino testato in aree ad alta endemia, aprendo la strada alla vaccinazione antimalarica.

Da allora tanti nuovi target sono stati studiati e testati, per tutte le fasi del ciclo vitale. Nel 2015 erano in studio 6 vaccini per la fase pre-eritrocitaria, 9 per la fase eritrocitaria, 4 di interruzione della trasmissione, 1 per la malaria placentare, 2 per il *P. vivax*. Di questi, solo 1 era in fase 3: RTS,S/ASo1.

### Dove siamo oggi

Nell'ottobre 2021 è stato approvato dall'EMA e raccomandato da WHO il primo vaccino contro la malaria: RTS,S/ASo1. Vaccino di fase pre-eritrocitaria, ha iniziato il suo lungo percorso verso l'approvazione nel 1987: superate le prime fasi di sperimentazione, dal 2009 al 2014 è stato condotto uno studio pilota in 11 Paesi subsahariani ad alta endemia che preve-

deva la somministrazione di 3 dosi di vaccino in due gruppi di età: 6-12 settimane e 5-17 mesi [12]. I risultati sono stati molto promettenti per cui è stato deciso di prolungare il periodo di osservazione e valutare l'aggiunta di una dose booster a 20 mesi.

Con un follow-up di 46 mesi, in pazienti che hanno ricevuto 4 dosi di vaccino, l'efficacia nel prevenire forme clinicamente manifeste di malaria è stato del 39%; del 29% nel prevenire forme di malaria grave: in particolare la somministrazione del vaccino ha ridotto del 60% le forme di anemia grave da malaria e del 29% la necessità di trasfusioni. Complessivamente ha determinato una riduzione del 37% delle ospedalizzazioni malaria-correlate [13].

Abituati, come siamo oggi, a vaccini con percentuali di immunizzazione ben più alte, questi risultati possono apparire quanto meno insoddisfacenti. Invece proprio questi risultati hanno spinto le autorità (EMA, WHO) non solo ad approvare il vaccino, ma a inserirlo nei programmi mondiali per contrastare la malaria nei Paesi ad alta endemia. Perché? Dopo il nostro viaggio nella storia della malaria, sappiamo che questo è il primo vaccino prodotto contro una malattia protozoaria, il primo passo contro una nuova categoria di malattie infettive contro le quali non abbiamo mai avuto armi preventive. Di conseguenza, per quanto le percentuali di efficacia possano sembrare davvero modeste, rappresentano un'arma nuova, per ridurre la mortalità da malaria soprattutto in età infantile. C'è un altro aspetto importante da considerare: il vaccino è stato somministrato durante le sedute vaccinali di routine, in aggiunta al calendario vaccinale vigente nei Paesi coinvolti nello studio. Questo ha permesso di aumentare il numero di bambini che è stato possibile vaccinare. Se consideriamo l'insieme delle misure di prevenzione – le tende impregnate di insetticida, gli insetticidi spray negli ambienti domestici, i cicli di profilassi antimalarica nelle stagioni a maggior incidenza – con l'aggiunta del vaccino si è riusciti a ottenere che il 90% dei bambini sotto i 5 anni abbia ricevuto almeno una delle forme di prevenzione per la malaria, riducendo le disuguaglianze presenti tra aree geografiche e socioeconomiche differenti.

### Opzioni future

Sono in corso molti progetti per l'identificazione di nuovi potenziali vaccini, progetti che sfrutteranno le novità appena acquisite con la tecnologia a mRNA dei vaccini contro SARS-CoV-2. In questo momento uno dei più promettenti è il vaccino R21/MM, sempre di fase pre-eritrocitaria: è stata conclusa da poco la fase 2, che prevedeva la somministrazione di 4 dosi a bambini di età compresa tra 5 e 17 mesi in aree ad alta endemia (Burkina Faso e Mali). Con un follow-up di un anno, nel gruppo di vaccinati la percentuale di casi di malaria è del 26%, rispetto al 71% del gruppo di controllo [14]. Ad aprile 2021 è iniziata la fase 3 che dovrebbe concludersi a dicembre 2023 [15]. Questi risultati sembrano molto promettenti, ma sarà necessario confermarli sul lungo periodo e in aree geografiche più ampie.

### Conclusioni

La malaria è un antico e pericoloso nemico dell'uomo che, ancora oggi, causa la morte di milioni di persone soprattutto in Paesi che già in partenza hanno meno risorse – economiche, sociali e di infrastrutture – per affrontarlo. Da meno di un anno disponiamo di una nuova arma: il vaccino, il primo nel suo genere, contro il *P. falciparum*. Di certo imperfetto, ci offre una risorsa in più da aggiungere a quelle di cui già disponiamo per la prevenzione, se non dell'infezione, almeno della malattia grave.

I bambini, in questo momento, rimangono il target primario degli interventi di prevenzione, dal momento che le forme clinicamente più gravi si manifestano in pazienti che non hanno

mai incontrato, o non incontrano da molto tempo, il *Plasmodium*. Avendo sostanzialmente eradicato, o drasticamente ridotto, la circolazione del plasmodio in molti Paesi – soprattutto occidentali – chi rimane come paziente naive? Il bambino che nasce e trascorre i primi anni di vita in Paesi ad alta endemia; se sopravvive alle prime infezioni e continua a vivere nel Paese di origine, svilupperà un'immunità tale da ridurre significativamente le manifestazioni cliniche anche lievi.

Il vaccino RTS,S/AS01 previene 1 morte ogni 200 bambini vaccinati: con la fase 3, hanno completato il ciclo vaccinale circa 830.000 bambini. Quindi, in 2 anni, solo nella fase di sperimentazione, sono state evitate circa 4.000 morti e un numero elevato di forme gravi. Per quanto le percentuali possano sembrarci insoddisfacenti, parliamo di grandissimi numeri che si traducono in tante vite salvate e in probabili esiti invalidanti risparmiati ai sopravvissuti.

### Bibliografia

- Joy DA, Feng X, Mu J, et al. Early origin and recent expansion of *Plasmodium falciparum*. *Science*. 2003 Apr 11;300(5617):318-321.
- Cox FEG. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):595-612.
- Ghisi D. Carlos Justiniano Ribeiro Chagas: l'epoca (verde)oro della parassitologia. 20 settembre 2021, <https://www.microbiologiaitalia.it/guru-della-microbiologia/carlos-justiniano-ribeiro-chagas-lepoca-verdeoro-della-parassitologia/>.
- Kolata G. The search for a malaria vaccine. *Science*. 1984 Nov 9;226(4675):679-682.
- Aricò MO. HIV, tubercolosi e malaria: non dimentichiamoci di loro. *Quaderni acp*. 2022;29:17-19.
- WHO. World Malaria Report 2021. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>.
- Moorthy VS, Good MF, Hill AVS. Malaria vaccine developments. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):150-156.
- Rochford R, Kazura J. Introduction: Immunity to malaria. *Immunol Rev*. 2020 Jan;293(1):5-7.
- Ouattara A, Laurens MB. Vaccines against malaria. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):930-936.
- Gamain B, Chêne A, Viebig NK, et al. Progress and Insights Toward an Effective Placental Malaria Vaccine. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:634508.
- Graves PM, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (SPf66). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;2006(2):CD005966.
- Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):480-489.
- WHO. Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022. *Weekly epidemiological record*. 2022, 97:61-80.
- Datoo MS, Natama MH, Somé A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1809-1818.
- R21/Matrix-M in African Children Against Clinical Malaria. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830>.

# Lo stato di male epilettico in pronto soccorso

Giovanna La Fauci<sup>1</sup>, Melodie O. Aricò<sup>2</sup>,  
Amedeo Bonelli<sup>3</sup>, Elena Cattazzo<sup>1</sup>,  
Giuseppe Pagano<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC Accettazione e Pronto Soccorso Pediatrico, AUOI Verona

<sup>2</sup>UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

<sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

<sup>4</sup>UOC Pediatria a Indirizzo Critico e Patologia Neonatale, AUOI Verona

Lo stato di male epilettico è un evento relativamente frequente che richiede un rapido inquadramento della situazione, e un trattamento precoce e adeguato con livelli successivi di intervento. È importante che il pediatra, così come il medico del pronto soccorso o il rianimatore, abbiano ben presenti le prime fasi di gestione delle crisi, a livello sia territoriale sia ospedaliero. L'esito finale dell'evento dipenderà soprattutto dalla tempestività e appropriatezza delle decisioni prese, senza dimenticare che alcune forme di stato di male possono trarre origine da eventi acuti che, se presenti, devono essere anch'essi identificati e trattati adeguatamente.

*Convulsive status epilepticus is a relatively frequent event that requires a quick picture of the situation and an early and appropriate treatment with subsequent levels of intervention. It is important that the pediatrician, as well as the emergency room physician or the resuscitator are well aware of the early stages of crisis management, both at the local and hospital level. The final outcome of the event will depend above all on the timeliness and appropriateness of the decisions taken, without forgetting that, sometimes, status epilepticus can originate from acute events that, if present, must also be identified and treated appropriately.*

Lo stato di male epilettico (SE) è una condizione clinica nella quale una crisi epilettica si prolunga per più di 5 minuti o nella quale due o più crisi si susseguono senza un completo recupero della coscienza (crisi subentranti). Tuttavia, nella valutazione di uno SE, è spesso più importante identificare due punti temporali – t<sub>1</sub> e t<sub>2</sub> – che indicano rispettivamente il tempo oltre il quale è probabile che le crisi siano prolungate (t<sub>1</sub>) e il tempo oltre il quale le crisi possono determinare conseguenze a lungo termine (t<sub>2</sub>).

Per le crisi tonico-cloniche, il valore di t<sub>1</sub> è 5 minuti ed è 30 minuti per t<sub>2</sub>, ma per lo stato epilettico focale o lo stato di assenza questi limiti possono essere variabili e solo parzialmente definibili [1].

Questo articolo si focalizza sullo SE nei bambini sopra il mese di vita.

## Epidemiologia

L'incidenza dello SE nei bambini tra 1 mese di vita e 15 anni è di 17-23 episodi/anno per 100.000 soggetti, nettamente superiore a quella dell'adulto (4-6/100.000). Lo SE risulta più fre-

quente nel primo anno di vita (51/100.000) rispetto alle età successive (29/100.000, 9/100.000 e 2/100.000, rispettivamente nelle fasce d'età 1-4, 5-9 e 10-15 anni). Questa differenza epidemiologica può essere ricondotta a una maggiore suscettibilità del sistema nervoso nelle prime età dello sviluppo a reagire con crisi epilettiche a insulti acuti (diselettrolitemia, febbre, infezioni) [2]. Circa il 15% dei pazienti pediatrici con epilessia presenta almeno un episodio di SE [3]. Nel 10-20% dei casi lo SE costituisce la modalità di esordio, nella maggior parte dei casi in corso di febbre; dopo un primo episodio, circa il 16% dei soggetti avrà una nuova manifestazione nei 12 mesi successivi e il 40% svilupperà in futuro un'epilessia. Questo rischio è tre volte maggiore nei bambini con patologie neurologiche sottostanti [1,4].

La mortalità, entro un mese dallo SE, varia dal 3 all'8% ed è correlata all'eziologia più che alla durata dell'evento (a maggiore rischio sono: le infezioni del SNC, i disordini del metabolismo, l'ipossia e una durata dell'episodio >24 ore) [5]. Non rara (6-30%) è la possibilità di una compromissione neurocognitiva nel lungo termine [6].

## Classificazione

L'International League Against Epilepsy (ILAE) ha proposto nel 2015 nuovi criteri classificativi per fornire una cornice di approccio clinico e terapeutico che tenga conto degli aspetti anamnestici e clinici per ogni paziente [7]. L'inquadramento poggia le sue basi su quattro variabili: semeiologia, eziologia, quadri EEG ed età.

**Semeiologia.** I due principali aspetti clinici sono la presenza o meno di una sintomatologia motoria prevalente e il grado di compromissione dello stato di coscienza. Sulla base della presenza di sintomi motori (di vario tipo) si distingue lo SE convulsivo (Convulsive Status Epilepticus, CSE) dallo SE non convulsivo (Non Convulsive Status Epilepticus, NCSE). Quest'ultimo si manifesta con stato confusionale, iperreattività con disturbi comportamentali, alterazione fluttuante della coscienza, a volte con incapacità di stare seduti o camminare, allucinazioni, aggressività, catatonìa e/o sintomi psicotici; dovrebbe essere sospettato in tutte queste situazioni, soprattutto in pazienti non responsivi alla terapia o con sottostante encefalopatia.

**Eziologia.** Dal punto di vista eziologico si riconoscono due categorie principali: lo SE sintomatico (o noto) e quello criptogenetico [Tabella 1]. Le forme sintomatiche sono correlate a una causa organica (infezioni, emorragie, diselettrolitemie, traumi, lesioni espansive, ecc.) o a una sindrome epilettica identificata. Per forme criptogenetiche si intendono tutte quelle forme che non possono essere ricondotte alle categorie precedenti e quindi sono a causa non nota o non sono identificate come sindromi epilettiche.

L'anossia, le infezioni del sistema nervoso centrale, il trauma cranico severi sono gravati da una mortalità particolarmente elevata, mentre le convulsioni febbrili prolungate e gli SE in soggetti con epilessia idiopatica si associano a mortalità e morbilità nettamente inferiori [8].

**Quadro EEG.** L'EEG è fondamentale nella definizione diagnostica, soprattutto nelle forme nelle quali le manifestazioni cliniche sono scarse o assenti, come il NCSE. È importante ricordare che i pattern EEG non sono causa-specifici, possono presentare artefatti da movimento (tipicamente in corso di CSE) e si modificano nel corso dello stesso episodio.

**Età.** Le diverse forme di SE possono essere suddivise in base all'età nelle quali più frequentemente si manifestano: neonato, 1-24 mesi, 2-12 anni, 13-59 anni, > 60 anni [Tabella 2].

**Tabella 1. Eziologia dello stato di male (modificata da rif. 7 e 10)**

Eziologia		
Sintomatico (noto)	Acuto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metaboliche (diselettrolitemia, ipoglicemia, insufficienza renale).</li> <li>- Infettive (sepsi, ascessi).</li> <li>- Stroke ischemico, emorragico, emorragie subaracnoidee per trombosi dei seni cavernosi.</li> <li>- Trauma cranico.</li> <li>- Farmaci e tossici (tossicità da farmaci, astinenza da oppioidi, benzodiazepine, barbiturici, alcol o mancata compliance alla terapia antiepilettica).</li> <li>- Ipossia da arresto cardiaco.</li> <li>- Encefalopatia ipertensiva (PRES).</li> <li>- Encefaliti autoimmuni.</li> </ul>
	Pregresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregresso stroke, encefalite o ascesso.</li> <li>- Displasia corticale focale.</li> </ul>
	Progressivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumori cerebrali.</li> <li>- Encefalopatia progressiva.</li> </ul>
	Stato epilettico in sindromi elettrocliniche definite	
Criptogenetico		

**Fisiopatologia**

In età evolutiva la predisposizione alle crisi epilettiche è maggiore, almeno per tre ordini di motivi:

- la maturazione delle sinapsi eccitatorie è più precoce rispetto a quelle inibitorie;
  - vi è una maggiore concentrazione di recettori per i neurotrasmettitori eccitatori;
  - la risposta delle sinapsi inibitorie è meno rapida ed efficace.
- Nel momento in cui si innesca una crisi epilettica il metabolismo neuronale aumenta significativamente (oltre il 200%) con conseguente necessità di incremento dei substrati energetici. Già nei primi minuti di crisi si attivano meccanismi compensatori volti a sopperire a questa aumentata richiesta energetica e a evitare danni ipossico-ischemici.

Le principali modificazioni fisiologiche sono:

- *cerebrali*: incremento del flusso ematico con aumento dei livelli di glucosio e lattati;
- *sistemiche e metaboliche*: iperglicemia per sostenere il metabolismo e acidosi lattica secondaria al suo incremento;
- *cardiovascolari*: aumento della gittata cardiaca (frequenza cardiaca e gittata sistolica), della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale;
- *attivazione autonoma con cascata catecolaminergica*: sciolorrea, aumento della temperatura, vomito e incontinenza.

Fino a quando questi meccanismi sono in grado di sostenere l'aumentata richiesta metabolica (circa 20-30 minuti) siamo in una fase di compenso. Con il prolungarsi dell'attività elettrica cerebrale parossistica si assiste alla perdita dell'autoregolazione vascolare con incapacità a coprire i consumi che rimangono elevati. La riduzione dell'apporto di ossigeno e di glucosio

cerebrale e la deplezione del contenuto energetico neuronale che ne derivano concorrono nel determinare il danno ischemico finale [9]. È in questa fase di scompenso che, con maggior probabilità, si verifica il danno neuronale. Esso dipende da molteplici eventi, quali:

- *a livello cerebrale*: perdita del meccanismo di autoregolazione cerebrale (il flusso ematico cerebrale è completamente dipendente dalla pressione arteriosa sistemica), ipossia, ipoglicemia, riduzione dei lattati, aumento della pressione intracranica fino a edema cerebrale;
- *a livello sistemico e metabolico*: ipoglicemia, iponatremia ipo/iperkaliemia, leucocitosi, acidosi metabolica e respiratoria, disfunzione epato-renale, insufficienza multiorgano, coagulazione intravascolare disseminata e rhabdomiolisi;
- *a livello autonomo e cardiovascolare*: ipossia sistemica, ipotensione, riduzione della gittata cardiaca, compromissione delle funzioni cardio-respiratorie, aumento della temperatura corporea.

**Rapido riconoscimento del CSE**

Nel descrivere l'inquadramento diagnostico-terapeutico dello SE in pronto soccorso, da questo punto in poi, ci si riferisce prevalentemente al CSE.

I pazienti con sospetto CSE richiedono valutazione e trattamento immediati in ambiente adeguato (pronto soccorso pediatrico e/o terapia intensiva pediatrica). Nonostante gli esiti siano principalmente influenzati dalla causa sottostante, anche la durata della crisi è un elemento cruciale. Da ciò ne deriva l'importanza di adottare un approccio che sia basato sui tempi di intervento. Il CSE deve essere considerato

**Tabella 2. Possibili cause di stato di male epilettico in base all'età**

Stato epilettico in età neonatale e infantile	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stato tonico (sindrome di West o sindrome di Ohtahara).</li> <li>- Stato mioclonico (sindrome di Dravet).</li> <li>- Stato focale.</li> <li>- Stato epilettico febbrile (convulsioni febbrili).</li> </ul>
Stato epilettico in età scolare e adolescenziale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilessia benigna infantile occipitale precoce (tipo Panayiotopoulos).</li> <li>- Crisi toniche nella sindrome di Lennox-Gastaut.</li> <li>- Crisi miocloniche in epilessie miocloniche progressive.</li> <li>- Crisi afasica nella sindrome di Landau-Kleffner.</li> <li>- Sindrome epilettica da infezione febbrile (FIRES).</li> </ul>
Stato epilettico in età adolescenziale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crisi mioclonica nell'epilessia mioclonica giovanile.</li> <li>- Crisi di assenza nell'epilessia giovanile con assenze.</li> <li>- Crisi mioclonica nella sindrome di Down.</li> </ul>

come una condizione dinamica nella quale l'attività comiziale subentrante determina una rapida internalizzazione dei recettori GABAa con progressiva compromissione della risposta inibitoria mediata dagli stessi recettori e conseguente sviluppo di farmacoresistenza, incremento della refrattarietà alla terapia e sviluppo di danno neuronale irreversibile [10-11].

Nel mentre vengono avviate le manovre rianimatorie, è importante cercare di stabilire:

- se e quando siano stati somministrati benzodiazepine (BDZ) o altri farmaci antiepilettici (FAE) prima dell'accesso in pronto soccorso e a quale dosaggio;
- storia pregressa di epilessia;
- fattori precipitanti prima della crisi (febbre, esposizione a tossici, trauma, modificazioni di FAE preesistenti);
- farmaci in atto, includendo precedente o corrente uso di FAE;
- per i pazienti con precedente SE: storia, trattamento e risposta ai farmaci;
- altre patologie concomitanti, soprattutto quelle associate a ipoglicemia, iponatriemia o ipocalcemia;
- allergie a farmaci.

In corso di CSE, l'esame obiettivo iniziale può essere limitato. Oltre a valutare i segni vitali e applicare l'ABC (Airway, Breathing, Circulation), il medico dovrebbe identificare:

- segni di trauma cranico;
- segni di sepsi o meningite;
- caratteristiche delle crisi (focali o generalizzate).

Gli obiettivi del trattamento sono:

- garantire un approccio ABCDE (ABC + Disability, Exposure) [Tabella 3];
- interrompere la crisi e impedirne la ricorrenza per prevenire il danno cerebrale;
- individuare e trattare l'ipoglicemia;
- trattare lo stato epilettico refrattario;
- diagnosticare e iniziare la terapia per le cause a rischio di vita (esempio: ipoglicemia, meningite, lesioni cerebrali occupanti spazio).

I pazienti con convulsioni generalizzate devono avere un monitoraggio continuo dei parametri vitali (PV) con misurazioni regolari di pressione arteriosa (PA) e temperatura corporea. Se la crisi rendesse difficoltoso il regolare monitoraggio dei PV, è fondamentale la frequente valutazione clinica di respiro,

**Tabella 3. Approccio "ABCDE"**

<b>AB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantenere la pervietà delle vie aeree: posizionare il bambino su un fianco e aspirare le secrezioni più accessibili. La bocca non dovrebbe essere aperta. Dopo aver aspirato, rimettere il paziente supino e mantenere le vie aeree con <i>chin-lift</i> e <i>jaw thrust</i> e/o avvalersi di presidi sovraglottici nel caso dell'assenza di riflessi di protezione delle vie aeree (cannula nasofaringea/orofaringea).</li> <li>- O<sub>2</sub> al 100% mediante maschera con reservoir e monitoraggio saturimetrico.</li> <li>- In caso di apnea o ipossia avviare ventilazione con AMBU mantenendo la pervietà delle vie aeree fino a ripresa del respiro spontaneo e miglioramento dell'ossigenazione. Possono essere necessari due operatori per mantenere la pervietà delle vie aeree durante la ventilazione con AMBU. Se il paziente continua ad avere vie aeree a rischio con difficoltà a ventilarlo e/o il SE dura da più di 30 minuti, considerare l'intubazione tracheale mediante l'applicazione della sequenza rapida di intubazione che induce una immediata sedoanalgesia e un rapido rilassamento neuromuscolare.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posizionare un accesso venoso periferico per eseguire esami ematici, somministrare farmaci e fluidi. Le vie alternative di somministrazione dei farmaci (intranasale, buccale, rettale, intramuscolo, intraosseo) devono essere usate ogni qualvolta non sia disponibile un accesso venoso entro i primi 5 minuti.</li> <li>- Nelle prime fasi del SE la PA può essere elevata e non richiedere supporto del circolo. Frequenza cardiaca (FC) e PA sono generalmente aumentate durante la crisi per poi normalizzarsi dopo la sua cessazione.</li> <li>- La presenza di ipotensione nei bambini con SE deve far pensare a una condizione sistemica sottostante (emorragia cerebrale, sepsi). Questi pazienti devono ricevere, appena possibile, boli di cristalloidi isotonici (Ringer lattato o soluzione fisiologica 10 ml/kg), basando il successivo trattamento sul tipo di shock.</li> <li>- La presenza di bradicardia, ipotensione e scarsa perfusione sono segni di deficit di ossigenazione tissutale che indicano la necessità di intubazione.</li> <li>- L'ipotensione può essere una conseguenza dell'utilizzo di alcuni FAE e deve quindi essere prevenuta con la supplementazione preventiva di liquidi o l'utilizzo di farmaci vasoattivi/inotropi.</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulla scala AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive) sono spesso P/U (responsivi solo al dolore o non responsivi).</li> <li>- Pupille: l'anisocoria può essere indicativa di ipertensione endocranica (IE); miosi o midriasi possono essere indicativi di intossicazione/sovradosaggio di farmaci.</li> <li>- Glicemia: l'ipoglicemia primitiva o secondaria alle crisi va trattata aggressivamente.</li> </ul>
<b>E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutazione secondaria (inclusi esami ematici) e anamnesi secondo AMPLE (allergies, medications, past medical history, last eaten, events leading).</li> <li>- Glicemia ed emogasanalisi venosa.</li> <li>- Esami ematici: emocromo con formula, profilo biochimico, indici di flogosi ed emocoltura (se febbre).</li> <li>- Tossicologico su sangue e urine.</li> <li>- Dosaggio dei FAE.</li> <li>- Rachicentesi a paziente stabile, dopo aver interrotto il SE e se non ci sono segni di IE.</li> <li>- Temperatura corporea: la febbre all'esordio abbassa la soglia dell'attività convulsivante e richiede la somministrazione di paracetamolo e/o ibuprofene. Il monitoraggio della temperatura è essenziale per rilevare precocemente l'ipertermia legata all'eccessiva attività muscolare durante il SE. Se presente, bisogna effettuare il raffreddamento attivo e cercare i segni di rhabdmiolisi e di danno d'organo. In questa fase gli antipiretici possono essere scarsamente efficaci.</li> <li>- Neuroimaging: TC encefalo da eseguire quando il paziente è stabile, in caso di trauma, IE, segni neurologici focali, inspiegata perdita di coscienza o sospetto di erniazione cerebrale. La RMN encefalo solo in fase successiva, se c'è il dubbio di lesioni non rilevate dalla TC. La RMN diventa elettiva nei casi di SE risolto con sospetto di lesioni cerebrali (convulsioni prolungate, segni di lato, insorgenza dopo i 5 anni di età).</li> <li>- EEG: immediatamente solo nel caso si dubiti che si tratti realmente di un SE o si pensi a una NSE. Se la diagnosi clinica non pone dubbi, va avviato precocemente il trattamento e l'EEG verrà effettuato appena possibile o comunque dopo il termine della crisi, soprattutto se si tratta di un primo episodio critico o di un SE. Per i pazienti con storia nota di epilessia che ritornano allo stato basale, l'EEG in urgenza non è quasi mai necessario.</li> </ul>

polso e colorito cutaneo per riconoscere tempestivamente apnea, cianosi o shock subentrante.

### Trattamento del CSE

L'identificazione di terapie anticomiziali sempre più efficaci e la precocità dell'intervento farmacologico hanno consentito di ridurre progressivamente mortalità e morbilità nei bambini con CSE. Nonostante la causa prima dello stato di male rimanga il determinante principale dell'outcome, risulta altrettanto evidente che una crisi epilettica prolungata è essa stessa in grado di causare un danno cerebrale significativo e che il trattamento deve essere, pertanto, tempestivo. In ambito pediatrico, ci sono limitate evidenze su quale sia il gold standard per la gestione del CSE. Le evidenze disponibili in letteratura supportano l'uso delle BDZ come trattamento di prima linea, con impiego immediato senza aspettare EEG o altri accertamenti. È da attendersi che circa un terzo dei pazienti non risponda alle BDZ e, pertanto, se dopo 10 minuti dalla loro somministrazione la crisi non si è interrotta è necessario ricorrere al trattamento farmacologico di seconda linea [12].

Sia la fenitoina sia la fosfofenitoina (non disponibile in Italia) sono stati spesso raccomandati come trattamenti di seconda linea, ma solo sulla scorta di evidenze di bassa qualità, basate su studi osservazionali e opinioni di esperti. La fenitoina, nonostante il suo basso costo, non è scevra da effetti avversi, come ipotensione e aritmie (soprattutto se infusa rapidamente) oltre ad avere una significativa interazione con altri farmaci. Diversamente, il levetiracetam ha un profilo terapeutico più favorevole, può essere somministrato più rapidamente ed è gravato da minori interazioni farmacologiche [13].

Quando il CSE dura oltre 30 minuti, nonostante i farmaci di prima e seconda linea, si configura quello che viene definito un SE refrattario che richiede il ricovero del paziente in terapia intensiva per l'avvio di farmaci di terza linea (midazolam, propofol e tiopental sodico in infusione continua) che possono incidere sulle funzioni vitali. Se non già richiesto, a questo punto è necessario il coinvolgimento del neuropsichiatra infantile con registrazione dell'EEG in continuo per la titolazione dei farmaci, fino all'interruzione della crisi e al *burst suppression*.

Rimane controverso se il trattamento del CSE e del NCSE debbano essere ugualmente aggressivi, poiché nel tentativo di interrompere le crisi si può indurre o prolungare uno stato di coma, con la successiva necessità di intubazione, sostegno del circolo e ventilazione meccanica.

Nella **Tabella 4** abbiamo sintetizzato un possibile percorso di trattamento del CSE in pronto soccorso e terapia intensiva.

### Farmaci di prima linea

Le BDZ rappresentano in ambito sia preospedaliero sia ospedaliero il trattamento di prima scelta per la loro efficacia e rapidità d'azione [Tabella 5] [14]. Sono molecole che, legandosi a recettori del GABA, deprimono l'attività cerebrale a tutti i livelli. In circa il 70% dei casi risultano efficaci nell'interruzione della crisi e tuttavia non tutte le molecole sono equivalenti in termini di rapporto efficacia/sicurezza. In questa classe di farmaci, il midazolam è da preferirsi poiché, a parità di efficacia rispetto a lorazepam e diazepam, determina una più precoce interruzione della crisi e un più rapido ritorno del paziente allo stato neurologico di base; può essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare, orale, intranasale, buccale o rettale. Le BDZ sono tanto più efficaci quanto più il loro utilizzo è precoce: dopo 30 minuti dall'insorgenza delle crisi l'effetto si riduce di 20 volte [15]. È cruciale, quindi, che l'impiego delle BDZ avvenga già a domicilio o durante il primo soccorso in ambiente extraospedaliero perché questo permetterebbe, in caso di inefficacia, di avviare il trattamento di seconda linea

ancora prima di giungere in pronto soccorso. Viene da sé che il corretto passaggio di consegne fra il team preospedaliero e quello intraospedaliero (farmaci utilizzati, dose e tempi dall'inizio della crisi) rappresenta un momento importante nella gestione appropriata della crisi [16].

Sia nel contesto preospedaliero sia in quello ospedaliero, la somministrazione dei farmaci per via endovenosa (ev) deve essere privilegiata perché chiaramente più efficace [17]. In assenza dell'accesso venoso la scelta potrà ricadere, a domicilio, sull'utilizzo del midazolam buccale o del diazepam rettale se somministrati dai familiari [Box 1], mentre nel caso di personale sanitario il midazolam potrà essere somministrato per via intramuscolare, intranasale o buccale. Le evidenze disponibili confermano che il lorazepam e il diazepam per via endovenosa sono efficaci nell'interrompere le crisi che durano da almeno 5 minuti. Un RCT su 273 bambini (studio PECARN) non ha riscontrato differenze tra i due farmaci (72,9% vs 72,1%) nell'interrompere le crisi dopo 10 minuti, senza ricorrenza entro i 30 minuti. Una metanalisi che includeva 16 RCT, per un totale di 1.821 pazienti, ha confrontato l'efficacia di midazolam, lorazepam e diazepam in bambini con CSE. Gli autori concludevano che il midazolam non ev e il lorazepam ev erano più efficaci del diazepam (ev o non ev) e che il lorazepam ev era efficace quanto il midazolam non ev. Se l'accesso venoso non è disponibile, il midazolam im è il farmaco più efficace per interrompere le crisi; se utilizzato per via endonasale è risultato essere il più efficace fra i farmaci somministrati per via diversa da quella endovenosa. I risultati di questa metanalisi indicano l'opportunità di andare verso un più ampio uso del midazolam im e intranasale quando non sia disponibile l'accesso endovenoso [11].

### Box 1. Gestione delle convulsioni a domicilio

#### Se la crisi dura ≥ 3 minuti:

- Cosa fare:
  - prevenire la caduta a terra e sdraiare il bambino;
  - mettere qualcosa di morbido sotto la testa (se possibile) per evitare traumi;
  - allontanare oggetti potenzialmente pericolosi;
  - guardare l'orologio.
- Cosa non fare:
  - tentare di aprire la bocca/mettere oggetti tra i denti;
  - non bloccare le braccia e le gambe;
  - non attuare manovre respiratorie;
  - non schiaffeggiare per favorire il ritorno della coscienza;
  - non tentare di somministrare liquidi durante la crisi.

#### Se la crisi a 5 minuti non si interrompe, somministrare:

- Midazolam oromucosale (Buccolam®) siringhe preriempite da 2,5-5-7,5-10 mg (prescrivile solo da specialista NPI con piano terapeutico – nota AIFA 93);
- Diazepam endorettale (Micropam®-Stesolid®-Galenco) siringhe preriempite da 5 mg e 10 mg (prescrivibile con impegnativa).

Terminata la crisi posizionare il bambino sul fianco per aiutare la respirazione e facilitare la fuoriuscita di saliva (posizione laterale di sicurezza) e slacciare i capi di vestiario se troppo stretti. Contattare il 118 se non c'è interruzione della crisi dopo 3 minuti dalla somministrazione del farmaco e/o ripresa dello stato di coscienza.

Sulla piattaforma YouTube sono disponibili video dimostrativi sulla gestione della convulsione e sulla somministrazione del midazolam buccale (<https://www.youtube.com/watch?v=NPAMnETPftg>) e del diazepam endorettale (<https://it.el-refugio.net/description-3998>).

**Tabella 4. Trattamento del CSE > 1 mese di vita**

Obiettivi del trattamento	Esami urgenti	Problemi potenziali				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABC.</li> <li>- Tratta precocemente le convulsioni secondo l'algoritmo.</li> <li>- Cerca e tratta la causa sottostante.</li> <li>- Minimizza le complicanze sistemiche (ipossia, ipertermia, ipotensione, ipoglicemia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicemia capillare, emogasanalisi.</li> <li>- Emocromo, Na, Ca, Mg, urea, creatinina, PCR.</li> <li>- Ammonio se sospetto di malattia metabolica.</li> <li>- Screening tossicologico (negli adolescenti).</li> <li>- PA (per escludere ipertensione maligna).</li> <li>- TC encefalo (se segni focali/convulsioni focali di nuova insorgenza, trauma, possibile malfunzionamento di derivazione ventricolo peritoneale o lesioni occupanti spazio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipoventilazione post BDZ (la maggior parte dei pazienti può essere estubata appena svegli).</li> <li>- Non riconoscimento delle convulsioni subentranti.</li> <li>- Difficoltà a identificare e trattare le cause (iponatriemia e ipoglicemia).</li> </ul>				
<p>Seguire l'algoritmo fino all'interruzione della crisi.                      Considerare il trattamento preospedaliero somministrato: max 2 dosi di BDZ.</p>		<p><b>Importante</b>                      Glicemia (70-140mg/dl), iponatriemia (Na &lt; 135) e ancora convulsioni o Na &lt; 130: bolo di 3 ml/kg di NaCl al 3%.                      Temperatura corporea &gt; 37°C, meningite: ceftriaxone 100 mg/kg/die ev.                      Encefalite: aggiungere acyclovir 60 mg/kg/die ev.                      Ipertensione endocranica: mannitolo 0,25-0,5 mg/kg oppure NaCl al 3% 1 ml/kg/h (CVC).</p>				
0-5 minuti	Valutare e supportare ABC, O <sub>2</sub> ad altro flusso, monitoraggio, glicemia capillare (se < 60 mg/dl infondere 2 ml/kg di glucosata al 10%), accesso venoso.					
STEP 1 5 minuti	<p>Accesso venoso</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Sì</td> <td style="text-align: center;">NO</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg).</li> <li>- Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg).</li> <li>- Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg).</li> </ul> </td> </tr> </table>	Sì	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg).</li> <li>- Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg).</li> <li>- Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg).</li> </ul>	<p><b>Ancora in PS pediatrico</b>                      Conferma l'interruzione delle crisi.                      Il bambino necessita di fare una TC prima del trasferimento in TIP?                      Non cambiare di routine il tubo orotracheale in nasotracheale.                      Evitare il propofol se sospetto di malattia metabolica (mitocondriale).                      Attenzione a febbre, iponatriemia e ipoglicemia.</p>
Sì	NO					
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg).</li> <li>- Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg).</li> <li>- Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg).</li> <li>- Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg).</li> </ul>					
STEP 2 10 minuti	Ripetere lo schema precedente e prepararsi ai farmaci di II linea. Necessario accesso venoso se non possibile considerare intraossea, allertare TIP.					
STEP 3 20 minuti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Levetiracetam 40-60 mg/kg (max 4,5 g) in 5 min.</li> <li>- Fenitoina 20 mg/kg (max 1 g) in 20-30 min.</li> <li>- Acido valproico 40mg/kg (max 3 gr) in 5-15 min.</li> <li>- Fenobarbital 20 mg/kg in 5 min.</li> </ul> <p>5 min prima della fine dell'infusione considerare un secondo farmaco di II linea e prepararsi ai farmaci di III linea e quindi all'intubazione.</p>					
STEP 4 45 minuti	<p>Infusione continua da titolare di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midazolam (1<sup>a</sup> scelta) bolo 0,2 mg/kg e poi 0,05-2 mg/kg/h.</li> <li>- Pentobarbital (2<sup>a</sup> scelta) bolo di 5-15 mg/kg poi a 0,5-5 mg/kg/h.</li> <li>- Propofol (3<sup>a</sup> scelta) bolo da 2-4 mg/kg poi 1-4 mg/kg/h (max 48h).</li> <li>- Tiopental Sodico (4<sup>a</sup> scelta) 3-5 mg/kg poi 1-5 mg/kg/h.</li> </ul>					
STEP 5 60 minuti	<p><b>Rivalutazione</b>                      Crisi subentranti (valuta pupille, FC, PA): CSE refrattario.                      TC se segni focali, convulsioni atipiche/focali, trauma, possibile ipertensione endocranica.                      Verifica ioni e ammoniemia.                      Se indicato avvio di terapie specifiche (antibiotici, acyclovir, neurochirurgia, ecc.).                      Se intubato per l'ipoventilazione valutare l'estubazione.                      Rachicentesi non dovrebbe essere eseguita nei bambini con ridotto stato di coscienza.</p>					

**Farmaci di seconda linea**

Dopo 10 minuti dalla somministrazione inefficace della seconda dose di BDZ è indicato ricorrere ai farmaci di seconda linea [Tabella 5]. Una recente metanalisi ha sintetizzato i risultati degli RCT disponibili (inclusi i tre maggiori trial multicentrici: ConSEPT, ESETT ed EcLIPSE) esaminando l'efficacia e la sicurezza di levetiracetam vs fenitoina nel CSE non responsivo alle BDZ e analizzando, in particolare, tre principali outcome: tempo intercorso tra l'intervento e la cessazione della crisi (minuti), risoluzione precoce della crisi (entro 20-40 minuti dall'intervento) e cessazione tardiva della crisi (entro 1-3 ore dall'intervento) [18-20]. Levetiracetam e fenitoina hanno mostrato pari efficacia e la scelta tra l'uno e l'altro va contestualizzata rispetto alla storia del paziente (eventuale assunzione di altri farmaci, eziologia), e alla situazione assistenziale. Un

recente RCT che ha analizzato l'efficacia del levetiracetam nei confronti della fenitoina e dell'acido valproico (in una popolazione mista di adulti e bambini) ha concluso, come lo studio precedente, per una non superiorità fra i tre farmaci relativamente alla risoluzione della crisi e al ritorno a un normale stato di coscienza a 60 min dall'infusione [21].

**Il CSE refrattario: i farmaci di terza linea**

Se dopo 30-60 minuti dalla somministrazione dei farmaci di seconda linea il CSE non si interrompe, si configura il quadro di CSE refrattario che richiede il trasferimento del paziente in terapia intensiva pediatrica per l'impiego di farmaci che potrebbero compromettere il quadro emodinamico e respiratorio. In questo spazio temporale, il rischio di danno neuronale irreversibile è elevato e anche la gestione dei farmaci, a que-

**Tabella 5. Farmaci per il trattamento iniziale dello stato di male epilettico**

Farmaco	Dose	Note
Midazolam	im: 0,2 mg/kg (max 10 mg) intrasale/buccale: 0,3 mg/kg (max 10 mg) ev: 0,15 mg/kg (max 7,5 mg)	Ripetibile dopo 5 min.
Lorazepam	ev: 0,1 mg/kg (max 4 mg)	Ripetibile dopo 5 min.
Diazepam	ev: 0,2-0,25 mg/kg (max 10 mg) rettale: 0,5 mg/kg (max 10 mg)	Ripetibile dopo 5 min, Infondere in 2-5 min per evitare depressione respiratoria.
Levetiracetam	ev: 40-60 mg/kg (max 4,5 g)	Effetti avversi limitati, ridotte interazioni con altri farmaci.
Fenitoina	ev: 20 mg/kg (max 1,5 g)	Infondere in 20 min, attenzione a bradicardia, ipotensione e aritmie.
Acido valproico	ev: 40 mg/kg (max 3 g)	Può causare alterazioni dell'emostasi, epatotossicità, pancreatite, interagisce con diversi farmaci.
Fenobarbital	ev: 20 mg/kg (max 1 g)	Infondere in 20 min, attenzione a depressione respiratoria e ipotensione.

sto punto, prevede la collaborazione del neurologo e dell'intensivista con l'avvio di un monitoraggio EEG continuo che dimostri in tempo reale gli effetti della titolazione dei farmaci sul tracciato. Le opzioni terapeutiche includono le BDZ, il propofol e il tiopentale in infusione continua fino a ottenere la soppressione delle crisi o un quadro di *burst suppression* che deve essere mantenuto per 24-48 ore prima di tentare lo svezzamento [10].

Due entità a se stanti e relativamente rare, ma incluse nel CSE refrattario, sono il New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) e la Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES) gravate in età pediatrica da una elevata (12%) mortalità. Il NORSE si osserva in pazienti senza una storia preesistente di patologia neurologica/epilettica o di altra natura e senza apparenti cause acute o malformative scatenanti. Questi pazienti rispondono poco ai farmaci antiepilettici e richiedono l'avvio precoce di farmaci anestetici, in un terzo dei casi in infusione multipla, prolungata o continua [22-23]. Il FIRES si presenta comunemente in bambini in buona salute, con o senza febbre, ma che hanno avuto da 24 ore a 2 settimane prima della crisi una malattia febbrile [24-25]. Non esistono terapie specifiche per i bambini con NORSE/FIRES e gli esperti raccomandano un approccio immunoterapico (steroidi, immunoglobuline o plasmaferesi) perché in quasi la metà dei casi è stata riscontrata un'associazione con disordini autoimmuni o sindromi paraneoplastiche. Tacrolimus, rituximab, ciclofosfamide e anakinra hanno mostrato maggiore efficacia in età adulta rispetto a quella pediatrica, ma mancano ancora solide evidenze sul loro impiego [26-27].

**Conclusioni**

Lo stato di male epilettico è un evento relativamente frequente che richiede un rapido inquadramento della situazione e un trattamento precoce e adeguato con livelli successivi di intervento. È importante che il pediatra, così come il medico del pronto soccorso o il rianimatore abbiano ben presenti le prime fasi di gestione delle crisi, sia a livello territoriale che ospedaliero. L'esito finale dell'evento dipenderà soprattutto dalla tempestività e appropriatezza delle decisioni prese, senza dimenticare che alcune forme di stato di male possono trarre origine da eventi acuti che, se presenti, devono essere anch'essi identificati e trattati adeguatamente.

**Bibliografia**

- Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018 Dec;24(6):1683-1707.
- Capovilla G. Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino; raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). 2013.
- Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):303-310.
- Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):222-229.
- Neville BGR, Chin RFM, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:21-24.
- Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, Chapman KE. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2019 May;68:52-61.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-1523.
- Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1652-1663.
- Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995 Jul;12(4):326-342.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3-23.
- Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs*. 2020 Jan;34(1):47-63.
- McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD001905.
- Abend NS, Huh JW, Helfaer MA, Dlugos DJ. Anticonvulsant medications in the pediatric emergency room and intensive care unit. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Oct;24(10):705-718; quiz 719-721.
- BNF for Children 2020-2021. Epilepsy and other seizure disorders. *Bnf.org* September 2020-2021.
- Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. Jul-Aug 2015;20(4):260-289.
- Sheehan T, Amengual-Gual M, Vasquez A, et al. Benzodiazepine administration patterns before escalation to second-line medications in pediatric refractory convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2021 Nov;62(11):2766-2777.
- Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):696-703. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):771. Dosage error in article text.

18. Klowak JA, Hewitt M, Catenacci V, et al. Levetiracetam Versus Phenytoin or Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Sep 1;22(9):e480-e491.
19. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600.
20. Appleton RE, Rainford NE, Gamble C, et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT. *Health Technol Assess*. 2020 Nov;24(58):1-96.
21. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.
22. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1604-1613.
23. Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 Feb;48(1):5-18.
24. Fox K, Wells ME, Tennison M, Vaughn B. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J*. 2017;57(3):224-233.
25. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1323-1328.
26. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Sep 25;4(6):e396.
27. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2010 Apr;121(4):251-256.

*giovanna.lafauci@aovr.veneto.it*

## blister

### Long Covid in bambini e adolescenti: molti dubbi e poche certezze negli ultimi studi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha provato a dare una definizione al persistere di sintomi dopo l'infezione dalla Covid-19 tramite un consensus che ha coinvolto 256 partecipanti; secondo la definizione OMS la condizione post Covid-19 si verifica in individui con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, di solito a 3 mesi dall'inizio del Covid-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. Sono stati pubblicati innumerevoli studi osservazionali su questa condizione definita anche Long Covid, ma solo in questi ultimi mesi si sono concluse le prime ricerche metodologicamente corrette pediatriche che consideravano anche un gruppo di controllo. Nello studio LongCOVIDKidsDK sono stati valutati i sintomi e la qualità di vita in una popolazione adolescenziale danese di 15-18 anni positiva al SARS-CoV-2 comparata con un gruppo di controllo abbinato per sesso ed età. Al questionario sulla qualità di vita (PedsQL) e sui disturbi somatici (CSSI-24) hanno risposto il 27,3% del gruppo dei casi e il 22,3% del gruppo di controllo. Un sintomo di Long Covid era più probabile nel gruppo dei positivi (3.159, 61,9% vs 12.340, 57%, OR 1,22 IC 95% 1,15, 1,30) ma con un punteggio su qualità di vita, funzionamento emotivo, sociale e scolastico migliore rispetto al gruppo di controllo; i risultati dello studio evidenziano una elevata prevalenza di sintomi di durata superiore a 2 mesi in tutti i giovani (il 61,9% dei casi e il 57,0% dei controlli hanno riportato almeno un sintomo). In entrambi i gruppi, più femmine che maschi hanno riportato sintomi che duravano più di 2 mesi [1]. Lo studio CLoCk svolto in UK in una popolazione adolescente descrive i sintomi riferiti durante la malattia acuta e 3 mesi dopo l'infezione misurata tramite test PCR, con un gruppo di confronto PCR-negativo attraverso questionari standardizzati sulla salute mentale, benessere e sintomi riferiti. A 3 mesi dal test SARS-CoV-2 la presenza di sintomi fisici era maggiore rispetto al momento del test. Sebbene 1.981 adolescenti (64,6%) risultati positivi non abbia segnalato sintomi al momento del test rispetto a 3.430 adolescenti (91,7%) risultati negativi, solo 1.027 (33,5%) di quelli risultati positivi e 1.746 (46,7%) di quelli risultati negativi non hanno segnalato sintomi a 3 mesi. Tuttavia, una grande percentuale in entrambi i gruppi (circa il 40%) ha riferito di sentirsi preoccupato, triste o infelice, in linea con altre indagini sulla salute mentale dei bambini e dei giovani riferite dai genitori durante la pandemia [2]. Da maggio 2020 gli studenti di 12-17 anni di 14 scuole secondarie della Sassonia orientale sono stati iscritti allo studio SchoolCovid19; è stata valutata la sierologia dell'infezione in tutti i partecipanti: 1.365 studenti (88%) erano sieronegativi, 188 (12%) erano sieropositivi. Ogni sintomo richiesto nell'indagine Long Covid era presente in almeno il 35% degli studenti negli ultimi sette giorni prima dell'indagine. Con l'eccezione degli studenti sieropositivi che erano meno tristi, non c'era alcuna differenza significativa confrontando i sintomi riportati tra studenti sieropositivi e studenti sieronegativi [3].

1. Kikkenberg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):240-248.
2. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOcK): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):230-239.
3. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, et al. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. *Sci Rep*. 2022 Feb 10;12(1):2246.

# Le malattie autoinfiammatorie: aspetti patogenetici e clinici

## Prima parte

Francesca Orlando<sup>1</sup>, Germana Nardini<sup>2</sup>,  
Daniele De Brasi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di condizioni rare, caratterizzate da episodi di infiammazione sterile causati da iperattivazione del sistema immunitario innato, in assenza di un ruolo patogenetico di autoanticorpi o linfociti T e B. Negli ultimi vent'anni, è stato descritto un numero crescente di malattie infiammatorie monogeniche e sono stati identificati i rispettivi geni responsabili. Le proteine codificate da questi geni sono coinvolte nelle vie regolatorie dell'infiammazione e sono per lo più espresse nelle cellule del sistema immunitario innato. Poiché i sintomi possono sovrapporsi nei pazienti affetti da questa categoria di malattie in rapida espansione, una diagnosi genetica accurata è di estrema importanza per iniziare un trattamento precoce mirato e prevenire complicanze clinicamente significative o potenzialmente letali. D'altra parte, il rilevamento di un sempre maggior numero di varianti genetiche a carico dei geni responsabili ha reso l'interpretazione dei risultati più complicata e spesso una diagnosi molecolare non viene raggiunta. Pertanto, il quadro clinico rappresenta ancora oggi, specie nei casi in cui i dati genetici sono insufficienti o risultano non conclusivi, la base per impostare una terapia potenzialmente adeguata. Tali trattamenti mirano al blocco delle citochine infiammatorie coinvolte e si sono dimostrati estremamente efficaci in molti pazienti.

*Autoinflammatory diseases (AIDs) are a family of rare medical entities, characterized by sterile systemic inflammatory episodes caused by exaggerated activation of the innate immune system, for which the pathogenic role of autoantibodies, B or T cells is less relevant. During the past 20 years, a growing number of monogenic inflammatory diseases have been described and their respective responsible genes identified. Proteins encoded by these genes are involved in the regulatory pathways of inflammation and they are mostly expressed in cells of the innate immune system. Since symptoms can overlap within this rapidly expanding disease category, accurate genetic diagnosis is extremely important to start early targeted treatment and to prevent clinically significant or life-threatening complications. On the other hand, detection of more and more genetic variants makes interpretation of results more complicated, and often a genetic diagnosis is not achieved. Thus, the clinical picture represents the*

*starting point for establishing an effective therapy when genetic data are not sufficient or inconclusive. Biologic agents blocking cytokines action have proved to be dramatically effective in a lot of patients.*

## Introduzione

Le malattie autoinfiammatorie (Auto-Inflammatory Diseases, AIDs) sono un gruppo eterogeneo di disturbi del sistema immunitario innato, caratterizzato da infiammazione sterile in assenza di autoanticorpi o linfociti T autoreattivi [1]. Le malattie autoinfiammatorie sono state proposte come entità nosologica nel 1999 da Mc Dermott e Kastner per distinguere la Febbre Mediterranea Familiare (FMF) e la TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome) dalle malattie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico [2]; da allora lo spettro di geni e pathway associati alle AIDs è in continua espansione. L'impatto delle AIDs in ambito pediatrico non è trascurabile: pur essendo malattie monogeniche rare, si manifestano con sintomi frequenti in età pediatrica quali febbre ricorrente ed eruzioni cutanee; rappresentano un modello di patologie in cui la conoscenza del pathway sottostante consente di identificare punti di attacco terapeutico; costituiscono uno spunto per lo studio di modelli di ereditarietà classica e non classica, quali le mutazioni somatiche, associati ad AIDs a esordio nell'età adulta, e casi con eredità digenica. Negli ultimi decenni il campo della diagnostica molecolare per le malattie autoinfiammatorie ha visto una crescita sostanziale. Grazie allo sviluppo di nuove tecnologie genomiche, alla Next Generation Sequencing (NGS), alla bioinformatica e allo studio del genoma umano, gli strumenti a disposizione dei ricercatori e dei clinici sono diventati molteplici. L'elenco dei geni associati alle malattie autoinfiammatorie è cresciuto rapidamente, e attualmente sono stati identificati circa 100 geni correlati a manifestazioni autoinfiammatorie [3]. A causa della sovrapposizione clinica dei sintomi tra le diverse AIDs l'approccio diagnostico è complesso e l'analisi simultanea dei diversi geni associati, attraverso la NGS, consente in molti casi un'accurata diagnosi genetica. Tuttavia, l'interpretazione dei test genetici non è esente da errori e misinterpretazioni e necessita di una vasta conoscenza dei possibili impatti delle varianti genetiche e del loro significato. Inoltre, quadri clinici tipici possono non condurre a un test genetico positivo, a causa della ancora non completa conoscenza della base genetica di queste patologie. Esistono, poi, condizioni autoinfiammatorie multifattoriali tra le quali la più comune è la sindrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis). Quello delle AIDs rappresenta comunque un ambito in divenire, e la cooperazione tra genetisti e reumatologi è essenziale per la corretta caratterizzazione dei pazienti con sospetta sindrome autoinfiammatoria.

## Classificazione delle AIDs

Diverse sono le classificazioni proposte per le AIDs, alcune improntate sulla presentazione clinica, altre sui meccanismi patogenetici. La conoscenza dei pathway disfunzionali sottostanti le sindromi autoinfiammatorie consente l'identificazione della citochina proinfiammatoria alla base della clinica, che può fungere da bersaglio terapeutico anche nei pazienti senza diagnosi genetica. Pertanto, sebbene meno fruibile nella pratica clinica, la classificazione patogenetica consente un approccio più ampio [4-7].

- *Inflammasomopatie e malattie autoinfiammatorie mediate da inflammasoma*: secondarie alla disregolazione dell'inflammasoma. Gli inflammasomi sono complessi intracellulari multiproteici che promuovono la maturazione e la secrezione di citochine proinfiammatorie, come IL-1 e IL-18, in risposta a microrganismi patogeni e fattori di stress. Negli ultimi vent'anni, sei inflammasomi sono stati caratterizzati: NLRP1, NLRP3, NLRC4, MEFV/Pyrin, AIM2, CASP4. Tre delle più note febbri ricorrenti ereditarie seguono questo pathway: FMF, il deficit di

mevalonato chinasi (MKD) e le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS). La maggior parte di queste condizioni risponde al trattamento con inibitori dell'IL-1.

- **Interferonopatie di tipo I:** secondarie a un'elevata secrezione di interferone (IFN)  $\alpha/\beta$ . La risposta infiammatoria IFN-dipendente di tipo I è una via immunitaria innata altamente conservata contro le infezioni virali. L'elevata produzione di mRNA correlati all'IFN di tipo I, chiamata *signature* dell'IFN, è un biomarcatore comunemente usato in questi pazienti. Fanno parte di questo gruppo la sindrome di Aicardi-Goutières (AGS), la sindrome CANDLE (dermatosi cronica neutrofila atipica con lipodistrofia ed elevata temperatura), la vasculopatia associata al gene STING con esordio infantile (SAVI). La scoperta del meccanismo molecolare sottostante la secrezione di IFN  $\alpha/\beta$  ha portato allo sviluppo di farmaci chiamati JAK/STAT inibitori.
- **Relopatie:** secondarie alla disregolazione del pathway di NFKB. NFKB è un fattore di trascrizione ubiquitario associato alla risposta infiammatoria che determina effetti molteplici su differenziazione cellulare, metabolismo, sintesi citochinica e morte cellulare. I disordini associati a tale disregolazione sono la sindrome di Blau e i difetti di ubiquitinazione (deficit di LUBAC, sindrome autoinfiammatoria legata a OTULIN, aploinsufficienza di A2O). Alcuni di questi disordini rispondono alla terapia con anti TNF- $\alpha$ .
- **Immuno-proteinopatie:** con questo termine si fa riferimento a quelle condizioni dovute alla reazione proinfiammatoria nota come *Unfolded Proteins Response* (UPR), secondaria a deposito intracellulare di proteine con alterata conformazione. Fanno parte di questo gruppo la TRAPS e la sindrome autoinfiammatoria legata a mutazioni del gene *TRNT1*, nota come SIFD (anemia sideroblastica con immunodeficit dei linfociti B, febbre periodica e ritardo dello sviluppo). Mentre nella prima si ha una buona risposta alla terapia con anti IL-1, nella seconda sono stati riportati diversi casi di efficacia della terapia con anti TNF- $\alpha$ .
- **Disordini legati ai recettori delle interleuchine:** fanno parte di questo gruppo tre AIDs caratterizzate da infiammazione dei cheratinociti con psoriasi pustolosa generalizzata: il deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (DIRA), il deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-36 (DITRA) e la psoriasi mediata da CARD14 (CAMPS). Mentre i pazienti con DIRA rispondono al trattamento con inibitori dell'IL-1, nei pazienti con DITRA è riportata un'ottima risposta alla terapia con Ustekinumab, anticorpo monoclonale diretto contro IL-12 e IL-23.
- **Immuno-actinopatie:** secondarie ad alterata regolazione dell'assemblaggio del citoscheletro che determina un quadro caratterizzato da manifestazioni infiammatorie e immunodeficit. Fanno parte di questo gruppo la sindrome a esordio neonatale con citopenia, manifestazioni autoinfiammatorie rash ed emofagocitosi (NOCARH) legata a mutazioni del gene CDC42 e la sindrome infiammatoria con alterazioni delle piastrine ed eosinofilia (PLTEID) causata da mutazioni bialleliche del gene *ARPC1B*. È riportato l'utilizzo degli inibitori dell'IL-1 con parziale beneficio.
- **Altre:** miscelanea di condizioni con fenotipo eterogeneo e manifestazioni autoinfiammatorie, tra le quali menzioniamo il Deficit di Adenosina Deaminasi 2 (DADA2), caratterizzato da febbre ricorrente, alterazioni ematologiche e immunologiche, vasculite che può presentarsi con manifestazioni cutanee tipo panarterite nodosa e stroke. In questi pazienti è riportata l'efficacia della terapia con anti TNF- $\alpha$ .

### Clinica delle AIDs

Lo spettro delle malattie autoinfiammatorie è eterogeneo, pertanto ci focalizzeremo sulle AIDs caratterizzate da febbre ricorrente, nelle quali il pediatra può più facilmente imbattersi.

**Tabella 1. Diagnosi differenziale delle febbri ricorrenti ereditarie**

Malattie infettive	- Infezioni respiratorie ricorrenti. - Infezioni delle vie urinarie. - Infezioni virali (EBV, PVB19, HSV1-2). - Infezioni batteriche (borrelia, brucella, salmonella, tubercolosi). - Malattie parassitarie (malaria, toxoplasma).
Difetti immunitari congeniti	- Immunodeficienze primitive. - Neutropenia ciclica.
Malattie autoimmuni e infiammatorie multifattoriali	- Malattia di Behcet. - Malattia di Crohn. - Lupus eritematoso sistemico. - Poliarterite nodosa. - Sindrome PFAPA.
Malattie neoplastiche	- Leucemia linfoblastica acuta. - Leucemia mieloide acuta. - Linfoma.

Di fronte a un paziente con febbre ricorrente, una volta escluse cause infettive, oncematologiche, autoimmuni e immunodeficienze [Tabella 1], è necessario considerare le sindromi autoinfiammatorie, monogeniche e multifattoriali [8]. Si tratta di condizioni caratterizzate da episodi febbrili ricorrenti, associati a elevazione degli indici di fase acuta e a un certo numero di manifestazioni infiammatorie sistemiche, intervallati da periodi di benessere [9]. Le forme monogeniche vengono complessivamente definite febbri ricorrenti ereditarie (HRF) [10], presentano una prevalenza estremamente variabile, anche a seconda della popolazione interessata, nonché della localizzazione geografica. Per esempio, la prevalenza della FMF è di circa 1/500-1/1.000 in alcune popolazioni del bacino mediterraneo orientale (armeni, turchi, ebrei sefarditi) [11]. Nei Paesi con bassa prevalenza di FMF, la sindrome PFAPA è la causa più frequente di febbre ricorrente in età pediatrica: sindrome autoinfiammatoria multifattoriale la cui incidenza reale non è nota. In uno studio norvegese del 2013 è stata riportata un'incidenza della sindrome PFAPA di 23 nuovi casi per 100.000 bambini (fino all'età di 5 anni) per anno [12]. Il cardine per l'orientamento diagnostico è un'accurata anamnesi. All'anamnesi familiare va indagata l'etnia e ricercata familiarità per febbre ricorrente, sordità neurosensoriale, insufficienza renale. La storia clinica del paziente deve essere molto dettagliata: età di esordio, prodromi, triggers, durata e frequenza degli episodi febbrili. Il diario della febbre rappresenta uno

### Box 1. Tipologia e pattern di febbre (adattato da rif. 13)

#### Febbre persistente

Singolo episodio nel quale la durata della febbre si protrae più dell'atteso per la patologia identificata oppure nel quale la febbre, inizialmente elevata, diventa di basso grado o solo un problema percepito.

#### Febbre di origine sconosciuta

Singolo episodio della durata > 3 settimane durante le quali la temperatura corporea è > 38,3 °C nella maggior parte dei giorni e la cui origine non è determinata nonostante una settimana di accertamenti ospedalieri.

#### Febbre ricorrente/periodica

Episodi febbrili ripetuti, di durata variabile, che si verificano a intervalli regolari o irregolari, coinvolgenti diversi organi e apparati, separati da intervalli di apiressia, o tre o più episodi febbrili senza eziologia nota in un periodo di sei mesi, ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro.

**Tabella 2. Principali sindromi autoinfiammatorie monogeniche e multifattoriali**

Malattia	Clinica	Gene	Trasmissione	Citochina target
Febbre mediterranea familiare (FMF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (12-72 ore)</li> <li>- dolore addominale</li> <li>- artralgia/artrite acuta non erosiva</li> <li>- dolore toracico pleuritico</li> <li>- pericardite</li> <li>- orchite</li> <li>- rash erisipeloide</li> <li>- amiloidosi AA (13%)</li> </ul>	MEVF	AR/AD	IL-1
Deficit di Mevalonato chinasi/sindrome IperIgD e febbre periodica (MKD-HIDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (3-7 giorni)</li> <li>- dolore addominale</li> <li>- diarrea</li> <li>- vomito</li> <li>- linfadenopatia laterocervicale</li> <li>- artralgie</li> <li>- afte orali</li> <li>- rash maculopapulare</li> <li>- cefalea</li> <li>- uveite</li> <li>- epatosplenomegalia</li> <li>- amiloidosi AA (4%)</li> <li>- sindrome da attivazione macrofagica</li> </ul>	MVK	AR	IL-1
Sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (7-20 giorni)</li> <li>- dolore addominale non peritonitico</li> <li>- rash</li> <li>- mialgia</li> <li>- edema periorbitario</li> <li>- dolore toracico pleuritico</li> <li>- cefalea</li> <li>- linfadenopatia</li> <li>- ecchimosi</li> <li>- dolore scrotale</li> <li>- congiuntivite</li> <li>- artralgia/artrite</li> <li>- amiloidosi AA (14%)</li> </ul>	TNFRSF1A	AD	IL-1
Orticaria familiare da freddo (FCAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (1-2 giorni)</li> <li>- rash orticarioide indotto da freddo</li> <li>- artralgia</li> <li>- congiuntivite</li> </ul>	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome di Muckle-Wells (MWS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (1-3 giorni)</li> <li>- rash orticarioide fisso</li> <li>- congiuntivite</li> <li>- sordità neurosensoriale</li> <li>- artralgie/artrite</li> <li>- amiloidosi AA (25%)</li> </ul>	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre continua</li> <li>- rash orticarioide fisso</li> <li>- congiuntivite, uveite, cecità</li> <li>- sordità neurosensoriale</li> <li>- artropatia deformante</li> <li>- meningite cronica asettica</li> <li>- ritardo mentale</li> <li>- amiloidosi AA</li> </ul>	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome artrite piogenica, pioderma gangrenoso, acne (PAPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- artrite piogenica oligoarticolare sterile</li> <li>- acne severa</li> <li>- pioderma gangrenoso</li> <li>- idrosadenite suppurativa (PAPASH)</li> </ul>	PSTPIP1	AD	IL-1 TNF- $\alpha$
Deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (DIRA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- pustolosi cutanea/ittiosi neonatale</li> <li>- artrite</li> <li>- lesioni osteolitiche multiple</li> <li>- periostite</li> </ul>	IL1RN	AR	IL-1

Malattia	Clinica	Gene	Trasmissione	Citochina target
Deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-36 (DITRA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- pustolosi sterile</li> <li>- lingua a carta geografica</li> <li>- distrofia ungueale</li> <li>- glossite</li> <li>- oligoartrite</li> </ul>	IL36RN	AR	TNF- $\alpha$ IL-17/12/23
Sindrome di Majeed	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- osteomielite cronica multifocale persistente</li> <li>- anemia diseritropoietica congenita</li> <li>- dermatosi infiammatoria (neutrofilica)</li> <li>- scarsa crescita</li> </ul>	LPIN-2	AR	IL-1
Sindrome di Blau	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- panuveite granulomatosa</li> <li>- rash ittiosiforme</li> <li>- poliartrite simmetrica con tenosinovite</li> <li>- camptodattilia</li> <li>- infiltrazione granulomatosa vascolare, polmonare, pericardica, epatica, splenica</li> </ul>	NOD2/ CARD15	AD	TNF- $\alpha$
Sindrome dermatosi cronica neutrofilica atipica con lipodistrofia e elevata temperatura (CANDLE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre</li> <li>- rash violaceo fisso a placche</li> <li>- artrite</li> <li>- dattilite</li> <li>- lipodistrofia</li> <li>- contratture articolari</li> <li>- panniculite</li> <li>- miosite</li> <li>- osteoperiostite ipertrofica secondaria</li> <li>- cheratite interstiziale</li> </ul>	PSMB8	AR	JAK
Sindrome febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite cervicale (PFAPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (3-5 giorni)</li> <li>- stomatite aftosa</li> <li>- linfadenite cervicale</li> <li>- faringite</li> </ul>	CARD8? STAT4? IL12A? CCR1-CCR3?	-	IL-1
Osteomielite cronica ricorrente multifocale/osteomielite cronica non batterica (CRMO/CNO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- osteomielite multifocale ricorrente</li> <li>- rossore, gonfiore, calore cutaneo</li> <li>- nevralgia/parestesie</li> <li>- sinovite</li> <li>- sacroileite</li> <li>- acne</li> <li>- pustolosi palmoplantare</li> </ul>	CNS1 ? FBLIM1 ?	-	IL-1 IL-6
Artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre intermittente</li> <li>- rash color salmone</li> <li>- artrite</li> <li>- epatosplenomegalia</li> <li>- linfadenomegalia</li> <li>- polisierosite</li> <li>- sindrome di attivazione macrofagica</li> </ul>	IL-1? IL-6?	-	IL-1 IL-6 IL-18
Sindrome da febbre ricorrente indifferenziata (SURF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febbre (3-5 giorni)</li> <li>- astenia</li> <li>- dolore addominale</li> <li>- artralgia/mialgia</li> <li>- edema periorbitale-eritema corneale</li> </ul>	esclusione genetica HRF	-	IL-1

strumento valido per evidenziare le caratteristiche della febbre: intervallo tra gli episodi febbrili, picco di febbre, sintomi associati, risposta alla terapia. I principali segni e sintomi da ricercare sono: malessere, linfadenopatia, sierosite, aftosi orale, manifestazioni oculari (es. congiuntivite, uveite), gastrointestinali (es. dolore addominale, vomito, diarrea), dermatologiche (es. rash, lesioni piogeniche), muscoloscheletriche (es. artralgie, mialgie, artrite) e neurologiche (es. cefalea, sordità neurosensoriale) [13]. È inoltre importante valutare le condizioni cliniche del paziente tra gli episodi febbrili e la curva di crescita. Gli elementi

finora descritti consentiranno di orientare il sospetto diagnostico verso una specifica sindrome autoinfiammatoria [Tabella 2]. Tuttavia, nella presentazione clinica delle diverse condizioni i sintomi possono sovrapporsi considerevolmente. Inoltre, almeno il 40% dei pazienti con una probabile sindrome autoinfiammatoria non si adatta a nessuna delle condizioni note [14]. Da quanto sopra riportato si evince che nell'approccio diagnostico ai pazienti con febbre periodica o ricorrente è cruciale l'osservazione clinica nel tempo (6-9 mesi) per porre il sospetto di sindrome autoinfiammatoria, prestando attenzione alla dinamica

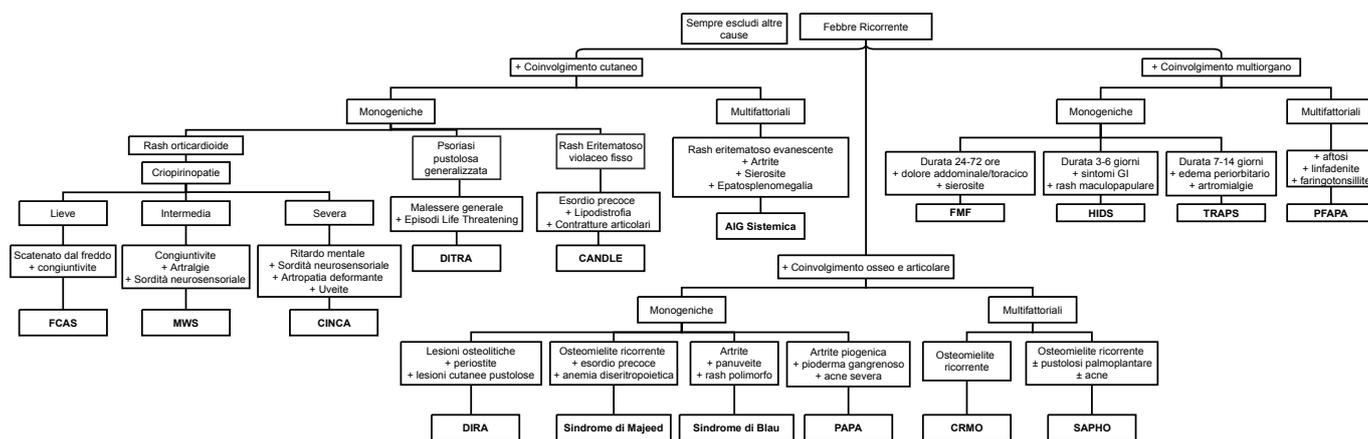


Figura 1. Algoritmo clinico per la diagnosi differenziale delle AIDs.

degli episodi, alle caratteristiche cliniche e all'eventuale evoluzione del quadro. Il supporto degli esami di laboratorio è utile sia per l'esclusione delle altre cause, sia per evidenziare, durante gli attacchi sintomatici, la marcata elevazione degli indici di flogosi, spesso associata a leucocitosi neutrofila, orientando erroneamente verso un'eziologia infettiva. Una serie di criteri classificativi e diagnostici sono stati sviluppati nel corso degli anni. Nel complesso, questi criteri mancano di accuratezza e non considerano i risultati delle analisi genetiche che attualmente rappresentano uno strumento essenziale per la diagnosi e la classificazione delle HRF. Gattorno et al. hanno pubblicato i criteri classificativi per le quattro "classiche" HRF e per la sindrome PFAPA che combinano variabili cliniche e genetiche, sebbene tali criteri non siano diagnostici, i criteri clinici classificativi possono guidare l'approccio ai test molecolari [10]. La diagnosi precoce consente di avviare un trattamento tempestivo ed evitare complicanze, quali l'amiloidosi. Sebbene nell'ultimo decennio il ritardo diagnostico si sia ridotto, il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è di 1-2 anni [15]. Una flowchart per la diagnosi differenziale delle AIDs attraverso un orientamento clinico è riportata nella Figura 1.

**Conclusioni**

Le AIDs sono sempre più frequentemente riconosciute come causa di febbre ricorrente. Individualmente si tratta di condizioni rare; attraverso un'accurata storia clinica e un approfondito esame fisico ci si può spesso orientare verso una diagnosi specifica e avviare un percorso diagnostico appropriato che includa l'utilizzo di test genetici per la caratterizzazione genotipica. Le conoscenze sempre più approfondite dei pathway disfunzionali e degli aspetti genetici hanno consentito di individuare target terapeutici specifici e di mettere a punto trattamenti personalizzati, in grado di controllare o prevenire i sintomi di malattia. Tuttavia, nonostante le nuove tecnologie diagnostiche abbiano raggiunto livelli avanzati, resta una consistente fetta di pazienti senza una caratterizzazione genetica e talora clinica.

**Box 2. Punti chiave e cosa abbiamo imparato**

Le febbri ricorrenti ereditarie, pur essendo malattie monogeniche rare, si manifestano con sintomi frequenti in età pediatrica (febbre, rash, artromialgie, sintomi gastrointestinali). La conoscenza del pathway disfunzionale nelle AIDs consente l'identificazione delle citochine alla base della clinica, che possono fungere da bersaglio terapeutico. Nonostante le nuove tecnologie di diagnostica genetica abbiano raggiunto livelli avanzati, resta una consistente fetta di pazienti senza una diagnosi genetica. Il quadro clinico rappresenta ancora oggi, specie nei casi in cui i dati genetici sono insufficienti o risultano non conclusivi, la base per impostare una terapia potenzialmente efficace.

**Bibliografia**

1. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1927-1939.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-144.
3. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 18;12(1):167.
4. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):819-832.
5. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:1-44.
6. Aksentijevich I, Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jul;17(7):405-425.
7. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832-842.
8. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-276.
9. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):596-609.
10. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032.
11. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591-1610.
12. Hofer M. Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):243-250.
13. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):756-762.
14. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102421.
15. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):571-597.

# Nuovi farmaci pediatrici autorizzati in Europa nel corso del 2021

Antonio Clavenna

Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Nel corso del 2021 il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato un totale di 91 nuovi medicinali, di cui 25 erano generici o biosimilari.

Dei 66 principi attivi di nuova autorizzazione, tredici (20%) avevano un'indicazione pediatrica: otto con indicazione d'uso fino dall'età prescolare, uno a partire dai 6 anni di età e quattro a partire dai 12 anni. Cinque medicinali (Bylvay®, EnE spryng®, Imcivree®, Skysona®, Voxzogo®) hanno ricevuto la designazione di farmaci orfani, in quanto utili per il trattamento di malattie rare.

Di seguito l'elenco dei farmaci approvati.

- **Bylvay®** (odevixibat) indicato per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi. Odevixibat è un inibitore reversibile del trasportatore degli acidi biliari ileali. Questo farmaco agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone l'eliminazione attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero.
- **Evrysdi®** (risdiplam) indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale causata da mutazioni nel cromosoma 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. Risdiplam interviene nel processo di trascrizione del gene SMN2, in particolare correggendo la fase di splicing (rimozione degli introni e unione degli esoni dell'RNA messaggero) e portando a una maggiore produzione di proteina SMN (Survival Motor Neuron) funzionale e stabile. Il deficit di questa proteina è collegato alla fisiopatologia dell'atrofia muscolare spinale che comprende la perdita progressiva dei motoneuroni e la debolezza muscolare.
- **Koselugo®** (selumetinib) indicato per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici e inoperabili in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 a partire dai 3 anni di età. Selumetinib è un inibitore selettivo della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MEK 1/2): blocca l'attività di questa proteina e la via metabolica in cui è coinvolta. In questo modo interferisce con la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali.
- **Voxzogo®** (vosoritide) indicato per il trattamento dell'accondroplasia in pazienti di età  $\geq 2$  anni, le cui epifisi non siano chiuse. Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C modificato. Nei pazienti affetti da accondroplasia, la crescita dell'osso endocondrale è regolata negativamente a causa di una mutazione del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGFR3) che determina una sua iperattivazione. Il legame di vosoritide al recettore del peptide natriuretico B antagonizza l'azione di FGFR3, stimolando la crescita dell'osso endocondrale e favorendo la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

- **Voraxaze®** (glucarpidasi) indicato per ridurre concentrazioni plasmatiche di metotrexato in adulti e bambini (di età  $\geq 28$  giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità. Glucarpidasi è un enzima batterico ricombinante che converte il metotrexato nei suoi metaboliti inattivi DAMPA e glutammato. Dal momento che DAMPA e glutammato sono metabolizzati per via epatica, glucarpidasi fornisce una via alternativa per l'eliminazione di metotrexato durante il trattamento con alte dosi nei pazienti con ridotta funzione renale.
  - **Imcivree®** (setmelanotide) è indicato per il trattamento dell'obesità per il controllo della fame negli adulti e nei bambini di età  $\geq 6$  anni con deficit di proopiomelanocortina o del recettore della leptina dovuti a mutazioni. La setmelanotide si lega al recettore della melanocortina-4, favorendo una sensazione di sazietà dopo il pasto.
  - **Enspryng®** (satralizumab) indicato per il trattamento di pazienti di età  $\geq 12$  anni con disturbi dello spettro della neuromielite ottica in pazienti con anticorpi contro la proteina acquaporina-4 (AQP4). Il satralizumab è un anticorpo monoclonale che blocca il recettore dell'interleuchina-6 e riduce il rischio di riacutizzazioni di malattia.
  - **Evkeeza®** (evinacumab) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti con età  $\geq 12$  anni con ipercolesterolemia familiare omozigote. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che si lega alla proteina Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3), coinvolta nel metabolismo lipidico, inibendone l'attività.
  - **Orladeyo®** (berotralstat) indicato per la prevenzione degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età. Berotralstat è un inibitore della callicreina plasmatica, che scinde il chininogeno ad alto peso molecolare, rilasciando bradichinina. Quest'ultima è un potente vasodilatatore che aumenta la permeabilità vascolare. Nei pazienti con angioedema ereditario la regolazione dell'attività della callicreina plasmatica è alterata, con un aumento incontrollato della sua attività e del conseguente rilascio di bradichinina.
  - **Oxbryta®** (voxelotor) indicato per il trattamento dell'anemia emolitica pazienti di età  $\geq 12$  anni affetti dalla malattia a cellule falciformi. Voxelotor impedisce la polimerizzazione dell'emoglobina S, aumentando la sua affinità per l'ossigeno.
- Tra i farmaci autorizzati dal CHMP c'era anche la terapia genica **Skysona®** (elivaldogene autotemcel) autorizzata per il trattamento di pazienti di età inferiore a 18 anni affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale precoce in assenza di donatori di cellule staminali ematopoietiche. L'azienda produttrice ha, però, successivamente ritirato la richiesta di autorizzazione.
- Infine, nel corso del 2021 il CHMP ha autorizzato due analoghi dell'ormone della crescita long-acting: **Lonapegsomatropin Ascendis Pharma®** (lonapegsomatropin) e **Ngenla®** (somatrogon) indicati per il trattamento del ritardo di crescita dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 3 e 18 anni con deficit di ormone somatotropo, con somministrazione settimanale.

In conclusione, i farmaci a uso pediatrico che sono stati autorizzati nel corso del 2021 sono prevalentemente per patologie rare o ultrarare, di utilizzo specialistico con possibilità di impiego estremamente specifiche.

# Nuovi scenari di genitorialità

## La procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti

**Margherita Riccio**

Psicologa, psicoterapeuta, Istituto di Terapia Familiare di Firenze

### La parola al pediatra

Pochi mesi fa ho conosciuto Alessandra e Kevin, due gemelli di 4 anni, accompagnati in ambulatorio dai genitori per una visita di controllo. In passato erano assistiti da una collega del distretto dove lavoro, quindi rappresentavano per me una famiglia “nuova”. Al nostro primo incontro ho raccolto alcune informazioni anamnestiche introduttive, per recuperare un po’ il terreno perso negli anni e capire meglio il contesto familiare: professione dei genitori, origine, contesto abitativo, presenza di nonni, zii o altri parenti che possono rappresentare un aiuto nella gestione dei bambini, attività svolte nel tempo libero... Poi ho chiesto se potevo tornare un po’ indietro nel tempo e fare alcune domande relative alla gravidanza e al parto, per raccogliere alcuni dati che di solito ci vengono forniti alla presa in carico dei neonati, ma che comunque rimangono importanti anche a distanza di anni. Siamo arrivati quindi abbastanza velocemente a indagare la modalità di concepimento dei due bambini ed è emerso che Alessandra e Kevin sono stati concepiti con fecondazione in vitro. Alla mia domanda se autologa o eterologa, con relativa spiegazione del significato dei vocaboli utilizzati, il padre ha sgranato gli occhi disorientato: “boh”, ha risposto, e a quel punto la madre, che non parla l’italiano in modo fluente, perché è straniera e vive in Italia da pochi anni, si è voltata verso il marito e lo ha così apostrofato: “Ma come amore? Non ricordi? Hanno preso uno spermatozoo dalla banca e lo hanno unito al mio ovino che avevano preso prima”.

È stato un momento di dialogo aperto e disinvolto, di intensa sintonia, privo di imbarazzo. A quel punto allora ho scorso il quaderno di salute dei bambini, compilato dalla pediatra precedente e, arrivata alla pagina che riassume l’anamnesi familiare, ricca di note e informazioni, ho alzato lo sguardo e ho chiesto se, sulla base di quello che mi avevano raccontato, potevo permettermi di cancellare il gentilizio. Mi riferivo ai dati paterni ma ho omesso di comunicarlo alla famiglia perché pensavo fosse implicito. La mamma mi ha fatto un grande sorriso, che serbo nel cuore, e mi ha risposto “grazie, dottoressa, il medico non ci ha mai fatto domande sull’argomento, e in questi anni è stato un po’ come dover mantenere un segreto, come una vergogna di cui meglio non parlare... la ringraziamo per averci chiesto questa cosa”. Questa esperienza mi ha indotta a riflettere su come nel tempo ho cambiato l’approccio al dialogo con i genitori riguardo al concepimento. Ammetto che fino a pochi anni fa il momento della raccolta dei dati dell’anamnesi neonatale relativi alla fecondazione era per me faticoso e incerto, tanto che spesso soprassedeva volentieri o mi “dimenticavo” di approfondire. Mi sono chiesta allora quali potessero essere i fattori che mi rendevano così tanto impacciata da arrivare a condizionarmi nello svolgere in modo professionale il mio lavoro con le famiglie. Naturalmente non ho trovato una risposta univoca e dirimente i miei dubbi, perché questa difficoltà è frutto dell’iterazione di elementi differenti, complessi e radicati nel profondo della mia storia per-

sonale: inibizione riguardo a un tema che per educazione e tradizione ho sempre ritenuto “intimo” della coppia; sensibilità e pudore nei confronti di persone con le quali non ho un rapporto confidenziale e verso le quali temo di essere intrusiva; timore di scopercchiare un vissuto di fallimenti, sofferenze, senso di inadeguatezza dei genitori, che poi non ho gli strumenti e men che meno il tempo di accogliere e sostenere come sarebbe opportuno. Sono poi stata influenzata negativamente da alcune situazioni imbarazzanti, in cui, goffa e poco preparata, mi sono trovata a formulare domande improvvisate e poco convincenti, che hanno ricevuto risposte vaghe o sarcasticamente ammiccanti. La madre di Alessandra e Kevin però mi ha spinto a ragionare su quanto ci illudiamo nel crederci neutrali; anche non chiedere o non fare implica una presa di posizione (Fruggeri 2021), prodotta dall’affezione alle nostre categorie e ai nostri modelli.

È importante capire come vogliamo porci nei confronti delle famiglie con le quali percorreremo molta strada e una volta stabilita la direzione, è necessario preparare l’itinerario, studiare le mappe e la rotta, fare scorta delle parole adeguate, imparare a fare le domande, saper ascoltare e accogliere le risposte per poter essere un buon compagno di viaggio.

### La parola alla psicologa

Il caso raccontato dalla dottoressa mi ha fatto immergere nell’atmosfera del suo studio insieme ai suoi piccoli pazienti e ai loro genitori, tra le emozioni e le inevitabili incertezze nei confronti di una tematica attualissima ma ancora così poco conosciuta.

Sono moltissime le coppie italiane che si rivolgono alla procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti, soprattutto dopo che la Corte costituzionale ha sancito con la sentenza 162/2014 l’illegittimità del divieto di fecondazione eterologa previsto dalla legge 40/2004, ma nonostante sia una realtà che riguarda un numero sempre più cospicuo di nuclei familiari, è ancora un argomento di cui è difficile parlare e sul quale non è facile reperire informazioni specialistiche.

In particolar modo, è un ambito nel quale è fondamentale diffondere una cultura relazionale che si ispiri, come ci ricorda Laura Fruggeri (Fruggeri 2021), al valore “della differenza”, ovvero che si ponga oltre il pregiudizio, ancora purtroppo così presente nella realtà del nostro Paese.

Possiamo comprendere come il concepimento con donazione di gameti, abbia un impatto così significativo sulla società, dal momento che ne mette in discussione le fondamenta.

La famiglia tradizionale è da sempre considerata garante dell’ordine sociale e familiare; nel momento in cui si trasforma, rimette in discussione il concetto stesso di società, i suoi modelli culturali, i suoi valori, i suoi miti.

La fecondazione eterologa sconvolge, infatti, proprio il concetto di famiglia “sia perché è difficile definire il legame che unisce tra loro tutte le persone che permettono al bambino di esistere, ma anche perché permette di oltrepassare le barriere di età, della morte e del sesso” (Catherine Ducommun-Nagy in D’Amore 2017).

Si può concepire un figlio anche in menopausa, in alcuni paesi è possibile far nascere un bambino dopo la morte dei genitori o possono nascere due fratelli a parecchi anni di distanza concepiti con il medesimo percorso di procreazione assistita, attraverso il processo di crioconservazione di gameti ed embrioni.

Indubbiamente sono molte le complessità etiche e gli interrogativi clinici che alcune di queste scelte pongono; la psicologia d’altronde ci insegna che non è utile giudicare i cambiamenti come giusti o sbagliati, ma è necessario cercare di comprenderli in un’ottica costruttiva, per poter creare percorsi appropriati che rispondano ai bisogni delle famiglie e aiutino a preservare il valore e l’etica del familiare, nello scambio tra le generazioni. Prima di tutto, credo che ciascuno di noi, professionisti della cura che lavorano con famiglie che hanno fatto un percorso di PMA con donazione di gameti, abbia il compito di fare una ri-

flessione su se stesso e sui propri valori, sulle proprie credenze, per capire come potersi mettere in ascolto di un cambiamento, che non è solo di carattere strutturale, ma identitario.

L'ottica sistemico-relazionale ci insegna, inoltre, che non possiamo pensare al cambiamento senza considerare la stretta relazione tra l'evoluzione dell'individuo e quella dei suoi contesti di appartenenza (Giacometti e Mazzei 2011).

Le nuove famiglie, infatti, come le famiglie ricomposte, quelle monogenitoriali, omogenitoriali o nate attraverso la procreazione medicalmente assistita, hanno bisogno che la società faccia lo sforzo di accogliere queste possibilità come parte della vita, tollerandone le complessità come una differenza da integrare e non come un oggetto da allontanare; solo in questo modo i nuclei familiari che scelgono di discostarsi dal modello ideale della famiglia tradizionale e i bambini che ne fanno parte potranno essere davvero tutelati.

“La molteplicità del familiare richiede straordinari sforzi di comprensione”, scrive D'Amore (2017) e, a mio avviso, anche quello di strutturare percorsi adeguati che possano sostenere le nuove forme di generatività nel loro percorso.

Non ci dobbiamo dimenticare, infatti, che la scelta da parte di una coppia della procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti generalmente arriva a seguito di un periodo lungo e faticoso, dopo anni spesi nella ricerca di un bambino mai arrivato, dopo essere stati messi a dura prova da accertamenti medici di ogni tipo e spesso dopo tentativi di fecondazione omologa non andati secondo i propri desideri.

L'atteggiamento delle coppie che decidono di intraprendere questo percorso appare spesso chiuso o timoroso, per la paura che la loro scelta non venga accolta o per quella di doversi nuovamente mettere in discussione, di essere valutati o giudicati come “egoisti”, al contrario, per esempio, di quello che potrebbe accadere con il percorso adottivo, connotato positivamente dalla società.

La fecondazione eterologa è un progetto generativo che non solo va rispettato, ma anche tutelato, in quanto scelto da persone diventate fragili per la sofferenza provata; una scelta legale e legittima di mettere al mondo un bambino; un percorso che può non essere scelto per svariati motivi, di carattere personale, etico, morale, religioso, ecc. ma che in nessun caso va giudicato come un disvalore.

Proprio perché può non essere facile per la coppia, pur avendone molto bisogno, condividere con il medico curante e parlare del percorso procreativo con il quale è nato il bambino, è importante che il pediatra, come ha fatto la dottoressa, chieda ai genitori, al momento della presa in carico, con semplicità e chiarezza, la modalità del concepimento; non dare per scontato che sia una famiglia tradizionale è dal mio punto di vista, inoltre, simbolicamente un messaggio culturale importante per tutti: attraverso questa domanda vengono, infatti, normalizzate automaticamente le nuove famiglie.

### La fecondazione con donazione di gameti nel ciclo di vita della famiglia

L'infertilità è considerata dal paradigma sistemico una variabile impreveduta nel ciclo di vita della famiglia e in particolare nella transizione di una coppia verso la genitorialità.

Secondo il paradigma sistemico, la vita di una famiglia è scandita da *transizioni*, i passaggi cruciali della vita familiare, legati a eventi, come per esempio, la nascita, la morte, il matrimonio, la malattia che, modificando gli equilibri, richiedono dei cambiamenti nelle relazioni familiari.

I membri della famiglia sono tenuti a portare avanti dei compiti di sviluppo (Scabini e Cigoli 2000) che, se completati, permettono loro di riorganizzarsi intorno all'evento, trovando un nuovo equilibrio; se questo non avviene, la famiglia rimane bloccata nella fase del ciclo vitale in cui si trova e non può crescere.

Alcuni eventi si possono prevedere: per esempio, una famiglia con bambini piccoli sa già che i figli diventeranno grandi; altri

invece colpiscono il tessuto familiare suo malgrado, senza che nessuno l'abbia messo davvero in conto, rappresentando un *imprevisto*.

L'infertilità di coppia è uno di questi e pur essendo un problema di coppia, la sua diagnosi non riguarda solo i partner coinvolti ma la famiglia intera, in quanto la difficoltà a concepire un bambino mette in discussione non solo la possibilità per i partner di diventare genitori, ma anche quella, per esempio, per i familiari di diventare nonni o zii; è per questo considerato dall'ottica sistemica, “un evento paranormativo che comporta la riorganizzazione degli equilibri nell'intero sistema della famiglia trigenitoriale” (D'Andrea 1999).

La difficoltà a concepire un bambino e/o una diagnosi di infertilità fa entrare la coppia in contatto con la dimensione della perdita e la diagnosi può comportare sentimenti di shock, incredulità, diniego, rabbia, disperazione; un lutto difficile da elaborare perché riguarda non solo il presente ma anche la proiezione di sé nel futuro (Visigalli 2015).

Elaborare la perdita delle proprie aspettative e maturare un altro progetto generativo nel quale investire è il compito evolutivo che la coppia e l'intera famiglia di fronte alla procreazione assistita deve affrontare, per poter proseguire il proprio cammino di vita.

Ovviamente il progetto generativo non è rappresentato solo da un figlio, ma da qualsiasi progetto che si identifica come terzo rispetto alla coppia; è importante però conoscere che, nel momento in cui i partner affrontano il problema dell'infertilità, vivono il fallimento del proprio progetto generativo e che “la dimensione generativa è una delle funzioni principali della coppia, anzi possiamo dire che tra i compiti che garantiscono alla coppia di sviluppare la relazione coniugale vi è proprio la generatività, il trascendere se stessi dando origine a qualcosa che è frutto della relazione stessa e che la oltrepassa” (Giacometti e Mazzei 2011).

### Le complessità specifiche della procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti

La procreazione medicalmente assistita con donazione di gameti comporta per i partner complessità specifiche con le quali confrontarsi, tra le quali: la differenza di patrimonio genetico, la figura del donatore, il dono e la narrazione delle origini.

Innanzitutto va considerato che la coppia che sceglie la fecondazione con donazione di gameti ha affrontato dapprima il lutto di non poter concepire spontaneamente a causa dell'infertilità e adesso si trova di fronte a quello di non poter concepire un figlio geneticamente proprio. Se la coppia non affronta questo elemento di perdita, non potrà riprogettarsi serenamente in un percorso di genitorialità che preveda il ricorso alla fecondazione eterologa; nello spazio occupato dal dolore della perdita, infatti, non può esserci la libertà di cui il bambino necessita per essere visto nella specificità dei propri bisogni.

In secondo luogo, la scelta della fecondazione eterologa comporta l'accettazione e l'elaborazione di elementi nuovi e significativi dal punto di vista emotivo, tra i quali spicca in modo preponderante il tema della diversità di patrimonio genetico.

Le domande più comuni tra le coppie che accedono a una fecondazione eterologa sono infatti: Lo sentirò mio? E ancora: Se quando crescerà vorrà sapere chi è il vero/a padre o madre, chi sarà io per lui?

Entrambe le domande mostrano la complessità della scelta della procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo e mettono in luce la confusione che può venirsi a creare nei genitori circa il proprio ruolo e la propria identità: è fondamentale che i partner possano riconoscersi e legittimarsi come genitori e *distingersi* dalla figura del donatore.

La coppia spesso appare confusa sul significato della donazione di gameti e le parole che vengono comunemente utilizzate per parlare di questo argomento sono, a mio avviso, inappropriate. Spes-

so infatti il donatore viene definito come un “padre o una madre biologici” o come “un genitore genetico”: ritengo che questa sia un’affermazione non veritiera e fuorviante. Il donatore, pur rappresentando una figura importante dal punto di vista relazionale, non può definirsi un genitore. Genitore etimologicamente deriva dal latino e significa “colui che genera, che dà vita”, ma ciò non vuol dire che donare i propri gameti significhi essere padre o madre. La genitorialità rappresenta un processo complesso, che presuppone un insieme di funzioni dinamiche e relazionali che si evolvono insieme allo sviluppo del bambino: per essere genitori ci vuole una relazione, ci vuole uno sguardo (Riccio 2021).

Ciò che distingue il diventare genitori dall’atto di procreare ha a che fare con la natura identitaria e relazionale della genitorialità, più che con la componente biologica (Ferrari 2015). In particolare, ciò che diventa necessario è l’assunzione responsabile della genitorialità attraverso un processo di *adozione psichica* del figlio, ossia la sua scelta, momento che rappresenta la nascita del genitore sia esso etero o omosessuale, biologico o sociale (Ferrari, 2015).

Riconoscere la soggettività dell’altro è uno dei compiti fondamentali di ogni genitore e significa prima di tutto ammettere che il figlio è una persona diversa da noi, con esigenze differenti da quelle che hanno governato le nostre vite. Un figlio è sempre altro da noi: solo riconoscendo la sua alterità, possiamo accompagnarla nella sua crescita.

L’infertilità rappresenta una ferita narcisistica per la coppia, che vede minacciare la propria dimensione generativa; nella fecondazione eterologa, la differenza di patrimonio genetico non può che incidere sulla ferita narcisistica, rendendola più profonda.

Quando i partner non riescono a elaborare la ferita causata dall’infertilità, prenderanno il sopravvento bisogni compensativi e riparativi rispetto a vuoti intollerabili, che portano a meccanismi difensivi di negazione o evitamento.

“Il bisogno del figlio” potrebbe non trasformarsi in “desiderio di un figlio” e la coppia potrebbe far fatica ad accogliere il bambino in uno scambio affettivo reciproco e a integrare la donazione di gamete come parte della propria storia.

Quando, nella procreazione medicalmente assistita, la dimensione della diversità non viene accolta e integrata nel vissuto della famiglia, può accadere che, se il bambino si discosta dalle aspettative dei genitori, questi non saranno in grado di tollerarlo: per esempio, cosa potrà succedere se il bimbo nel corso del suo sviluppo presenterà una difficoltà evolutiva? Oppure quando, in adolescenza, le spinte legate alla necessità di sperimentazione porteranno il figlio a cercare nuove fonti di identificazione al di fuori della famiglia?

I genitori con ogni probabilità ne imputeranno la causa alla modalità con la quale è stato concepito e il sentimento di estraneità verrà facilmente proiettato sul figlio, trasformandosi in distanza emotiva o rifiuto, minando sia il diritto del bambino a sentirsi parte della propria famiglia, sia quello dei genitori a sentirsi pienamente nel proprio ruolo.

Come nella genitorialità adottiva, anche nella fecondazione eterologa, la differenza di patrimonio genetico pone infatti ai partner il problema della legittimazione al ruolo genitoriale: il processo di *entitlement*, vale a dire il lavoro emotivo e intellettuale svolto al fine di acquisire un senso di diritto al genitore di un bambino geneticamente non correlato (Sandelowski et al. 1993). La costruzione della genitorialità non biologica implica la legittimazione dei partner come genitori di *quel* bambino, nel riconoscimento della diversità di patrimonio genetico e del ruolo delle persone coinvolte: il medico, il donatore o la madre surrogata (Sandelowski et al. 1993).

L’esperienza della gravidanza sicuramente aiuta i genitori a sentire il bambino come proprio e a promuovere il coinvolgimento emotivo tra madre e figlio; tuttavia può non essere sufficiente. Un recente studio della Golombok (2020) mette in luce che, per alcune madri, concettualizzare il bambino come proprio richie-

de un lavoro emotivo, che iniziando prima del concepimento potrebbe continuare per tutta l’infanzia.

Questo dato, a mio avviso, è estremamente importante per rassicurare le madri da donazione di gameti sulla fisiologicità delle proprie incertezze e sulla necessità di un tempo per conoscere il proprio bambino e rapportarsi ai suoi bisogni specifici.

### Vademecum

Il professionista che prende in carico una famiglia nata da donazione di gameti, innanzitutto deve tenere conto della dimensione di fragilità del nuovo nucleo familiare: spesso i partner arrivano a coronare il loro desiderio di genitorialità dopo un tempo lungo e costellato di prove difficili da sostenere.

L’infertilità chiama in causa il corpo, della donna in particolare, ma in senso generale della coppia stessa. Il corpo che non genera è innanzitutto sentito come inadeguato, vuoto, difettoso, mancante; è un corpo tradito e nello stesso tempo traditore, eppure è anche un corpo vivo, pieno di desiderio e di speranza. Il corpo sterile è un luogo di conflitto. Nudo nei suoi timori, bisognoso di ascolto e di attenzione. Gli accertamenti medici e l’invasività di alcune cure mediche, il lutto dei cicli di procreazione medicalmente assistita non andati a buon fine, la frequente presenza di aborti possono avere una natura traumatica e lasciare ferite difficili da identificare. Il periodo della gravidanza spesso è più complesso di una gravidanza spontanea, possono prendere il sopravvento vissuti ansiosi, legati alla paura di poter perdere ciò che si è conquistato con così grande fatica. Crederci è sempre difficile, anche quando la pancia cresce.

La coppia, per affrontare le numerose prove alle quali viene sottoposta, deve difendersi spesso aumentando gli aspetti fusionali e simbiotici, per evitare il contatto con l’angoscia di morte. La diffusa protettività dei partner permette di mantenere alla coppia la coesione necessaria ad affrontare le cure ma, spesso non consente di condividere emozioni e sentimenti più profondi. Una volta che il bambino è nato, il tempo della famiglia riprende il suo cammino e permette il riemergere di aree conflittuali e di ciò che non è stato possibile esprimere durante il percorso di procreazione medicalmente assistita. Questo aspetto è importante da conoscere e appare contrario al pensiero comune che considera solo la coppia finalmente felice con il suo bambino in braccio.

Non dobbiamo dimenticare inoltre, considerando i 43 anni della donna come spartiacque per la fecondazione con donazione di gameti, che spesso ci troviamo di fronte a genitori anziani e che questo comporta di per sé difficoltà ulteriori nella genitorialità, in relazione alle energie necessarie alla crescita di un bambino.

Il sostegno, l’ascolto e la rassicurazione sono ingredienti indispensabili alla presa in carico di un nucleo familiare da donazione di gameti.

È molto importante che il professionista accompagni la nuova famiglia nell’uso corretto di una terminologia appropriata, intervenendo laddove noti un uso non corretto dei termini come per esempio padre o madre biologica al posto del donatore/donatrice. Un altro aspetto fondamentale riguarda la possibilità di osservare dinamiche relazionali che evidenzino problemi nella responsabilità del genitore, che potrebbero essere correlati alla mancata elaborazione del lutto dell’infertilità o di quello della connessione genetica: in questo caso è molto importante l’invio a psicologi specializzati nelle problematiche connesse all’infertilità, in modo da prevenire e curare problematiche relazionali e permettere al nuovo nucleo familiare di continuare il proprio cammino più serenamente.

### La bibliografia di questo articolo è consultabile online

# Ogni guerra è una guerra contro i bambini

A cura di Save the Children Italia

Abbiamo chiesto a Save the Children Italia, con cui ACP ha siglato e ha in atto dal 2016 un protocollo di intesa, di indicarci obiettivi e priorità che devono caratterizzare un programma di intervento specifico integrato per la protezione e il sostegno all'accoglienza e all'inclusione dei bambini ucraini, costretti in queste settimane a lasciare tutto e a fuggire, o rimasti all'interno del proprio Paese in guerra. In entrambi i casi, esposti al grave rischio di danni fisici e ricadute psicologiche di lunga durata.

*La redazione*

Ogni guerra è una guerra contro i bambini come continuiamo a ricordare. Ogni giorno abbiamo stime parziali dei bambini uccisi o feriti nei conflitti armati. Come accade in Siria, in Yemen e in altre zone di guerra, anche in Ucraina si colpiscono i civili, si attaccano e distruggono scuole e ospedali, e le cifre ufficiali delle vittime crescono ogni giorno, mentre si scoprono gli orrori più atroci anche nei confronti dei bambini, che andrebbero invece protetti a ogni costo. Quello che sappiamo invece con certezza è che, nei soli primi 40 giorni di escalation, ogni 2 secondi un bambino ucraino è stato costretto a lasciare tutto e fuggire dal Paese, in alcuni casi da solo o separato dai genitori, in tutti gli altri quasi sempre accompagnato da una mamma sola anche lei ad affrontare tutto questo. Più di 5 milioni, invece, sono rimasti all'interno del Paese, esposti al grave rischio di danni fisici e psicologici che lasciano un segno profondo.

Save the Children, presente in Ucraina dal 2007, dal 2014 fornisce anche nella regione orientale aiuti umanitari essenziali alle famiglie e ai bambini, sostenendo il loro accesso all'istruzione, distribuendo beni di prima necessità e fornendo supporto psicosociale e sovvenzioni in denaro alle famiglie. Dall'inizio dell'escalation del conflitto, è presente anche presso 9 valichi di confine tra Romania e Ucraina e in 7 centri di accoglienza o registrazione; in Polonia, con i partner locali, è in atto un intervento in alcuni centri di accoglienza ai valichi di confine; e in Lituania nei centri per la registrazione dei rifugiati vengono distribuiti beni di prima necessità e allestiti spazi a misura di bambino. In tutta Europa, i team di Save the Children accolgono i minori rifugiati e le loro famiglie e forniscono loro supporto immediato all'arrivo, oltre a gestire spazi a misura di bambino nelle aree di accoglienza e altri centri migratori in Spagna, Italia, Svezia, Romania e Germania.

Le bombe in Ucraina non risparmiano neanche gli orfanotrofi. L'Ucraina ha un alto tasso di minori affidati alle istituzioni: quasi 100.000 i minori che, già prima dell'escalation, vivevano negli istituti pubblici o in case famiglia, anche se non tutti sono senza genitori, poiché ci sono anche collocamenti e affidamenti temporanei. Questi sono tra i bambini più vulnerabili e rischiano, ancor di più, di non avere vie di fuga protette dai luoghi di conflitto o di non essere protetti adeguatamente quando attraversano i confini con i Paesi vicini. È quindi fondamentale garantire un censimento del fenomeno. Diverse richieste di aiuto stanno giungendo alle organizzazioni ita-

liane per l'evacuazione di minori ospiti di tali strutture e sono state richieste alle istituzioni procedure che garantiscano una risposta coordinata che consenta di tracciare e monitorare l'ingresso e l'accoglienza anche al fine di prevenire ogni rischio di tratta e traffico di minori. L'Italia ha nominato una Commissaria delegata per i minori non accompagnati e adottato un "piano minori stranieri non accompagnati", per fornire indicazioni per l'accoglienza dei minori giunti dall'Ucraina. Proprio in risposta a una richiesta giunta da Leopoli, Save the Children, insieme al Consiglio Italiano per i Rifugiati (CIR), ha organizzato un trasferimento in sicurezza di piccoli profughi dal confine polacco con l'Ucraina all'Italia.

Tema centrale è quindi quello dell'accoglienza dei minori che arrivano con le mamme o accompagnati dai responsabili degli istituti, anche perché in quest'ultimo caso non dovrebbero essere separati dagli adulti che li accompagnano e dagli altri compagni con i quali hanno una forte relazione affettiva.

Dall'inizio dell'escalation, in Italia sono arrivati decine di migliaia di profughi ucraini (oltre novantamila a metà aprile), soprattutto, secondo quanto emerge dalle stime del Ministero dell'Interno, donne e minori. Le destinazioni principali sono Milano, Roma, Napoli e Bologna. Save the Children ha attivato subito un primo intervento in frontiera nord in collaborazione con UNICEF, per fornire una risposta immediata ai bisogni essenziali dei bambini e delle loro famiglie in arrivo al Valico Ferneti, nei pressi di Trieste. In una seconda fase, l'intervento è stato attivato anche al Valico di Tarvisio, al confine tra Italia e Austria, per garantire ai minori in arrivo o transitanti beni di prima necessità, primo sostegno psicologico e informazioni.

Protezione, prima accoglienza e presa in carico continuativa sono le tre priorità che devono caratterizzare un programma di intervento specifico integrato per la protezione e il sostegno all'accoglienza e all'inclusione dei bambini e delle famiglie. Save the Children è presente in alcune strutture di accoglienza temporanee anche con gli "spazi a misura di bambino", che assicurano attività educative e supporto nell'elaborazione dei traumi. Attività di monitoraggio e supporto per la protezione e l'inclusione dei minori vengono svolte con il coinvolgimento dei centri CivicoZero per i minori stranieri non accompagnati, attivi a Roma, Milano, Torino e Catania.

Per offrire un servizio di informazione, mediazione culturale e supporto psicologico sempre disponibile, è stata estesa anche in lingua ucraina l'attività della helpline multilingue gratuita, disponibile ogni giorno.

Accanto a questi interventi è stato avviato il progetto Druzi ("amici" in lingua ucraina), al quale hanno già aderito più di 300 volontari, in buona parte appartenenti alla comunità ucraina in Italia, che, dopo un percorso formativo specifico e sotto la supervisione di educatori e psicologi, stanno via via affiancando a distanza in modo personalizzato e continuativo bambini e adolescenti tra i 9 e i 18 anni giunti in Italia in fuga dal conflitto. Attraverso un tablet con connessione internet, i minori possono così svolgere con regolarità incontri online con giovani volontari, che parlano la loro lingua. Un'opportunità per i bambini e gli adolescenti – che al momento sono collocati anche all'interno degli hotel e dei centri destinati all'accoglienza collettiva dei profughi – di potersi esprimere nella propria lingua in un contesto protetto.

Materiale fotografico (trasferimento dalla Polonia): <https://drive.google.com/drive/folders/1zicBsYbpZoxsIkIwmVnABvC82Y3w7dUd?usp=sharing> (credit: Francesco Alesi per Save the Children).

# Info

## Rubrica a cura di Sergio Conti Nibali

L'Ospedale Sant'Andrea di Vercelli è stato accreditato dall'UNICEF come "Ospedale amico delle bambine e dei bambini" per tutti i servizi e le attività volte a favorire l'allattamento materno: è il 31° presidio sanitario, su 440 punti nascita attivi sul territorio nazionale, a ricevere questo riconoscimento, nonché l'unico in Italia ad averlo ottenuto durante la pandemia da Covid-19.

Un accreditamento che premia il Sant'Andrea nei servizi offerti, che puntano a fornire massimo benessere per il nascituro e per la donna che ha partorito, fornendo loro i più alti standard assistenziali, in primis favorendo l'allattamento (ma anche il sostegno alle mamme che non allattano), il contatto prolungato mamma-neonato incentivando il "pelle a pelle" anche dopo il parto cesareo, ma anche ogni tipo di assistenza pre e post parto, con una presa in carico anticipata. Tutti elementi certificati che qualificano il Sant'Andrea come ospedale a cui le mamme possono rivolgersi con fiducia per partorire. Un percorso iniziato nel 2017, che ha visto la partecipazione di oltre 20 strutture dell'ASL di Vercelli, a partire da Pediatria e Ginecologia, con il coinvolgimento della Psicologia, del comparto degli anestesisti, della Farmacia ospedaliera, fino ai consultori sul territorio e con il sostegno dell'associazionismo locale. Un'altra azione particolarmente importante per l'accreditamento UNICEF ha riguardato la presenza di un mediatore culturale per le partorienti straniere, che rappresentano una percentuale significativa delle neo mamme vercellesi.

### Come il marketing del latte formulato influenza le nostre decisioni sull'alimentazione infantile

*How the marketing of formula milk influences our decisions on infant feeding. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF), 2022*

Il marketing fa parte della vita di ogni giorno, come ognuno di noi sperimenta nella pratica. E tuttavia, il marketing del latte formulato per l'infanzia è diverso da quello di prodotti di uso comune come shampoo, scarpe o frigoriferi. Il modo in cui si alimentano i bambini nei primi tre anni di vita condiziona profondamente la loro sopravvivenza, la loro salute e il loro sviluppo nel corso della vita. Pertanto le decisioni su come alimentare i nostri lattanti e bambini dovrebbero essere basate sulle migliori informazioni e su prove scientifiche attendibili, influenzate solo da cosa è meglio per il bambino e i suoi genitori, e libere da interessi commerciali.

Nel 1981, la trentaquattresima Assemblea Mondiale della Salute adottò il Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno (il Codice) per regolarne il marketing. Quaranta anni dopo, il marketing dei latti formulati rappresenta ancora uno dei rischi più sottovalutati per la salute dei lattanti e dei bambini. Si stima che una maggiore diffusione dell'allattamento potrebbe evitare ogni anno circa 800.000 morti di bambini sotto i 5 anni e 20.000 morti per tumore al seno tra le madri. Nonostante l'esistenza del Codice e delle successive pertinenti Risoluzioni dell'Assemblea Mondiale della Salute, le ditte produttrici di latti formulati continuano a mettere le vendite e gli interessi dei loro azionisti al di sopra della salute dei bambini e della popolazione.

Questo rapporto trae spunti di riflessione da un grande studio, commissionato dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) e dal Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia (UNICEF), e condotto nel corso di due anni. Lo studio ha cercato di ascoltare direttamente dalla voce delle donne e di chi influen-

za le loro decisioni – operatori sanitari, partner, membri della famiglia e amici –, cosa avevano sperimentato circa l'esposizione al marketing dei latti formulati. Hanno partecipato otto Paesi – Bangladesh, Cina, Messico, Marocco, Nigeria, Sudafrica, Regno Unito e Irlanda del Nord, Vietnam – rappresentativi di altri Paesi nelle rispettive regioni, diversi per livelli di reddito, tassi di allattamento esclusivo e implementazione del Codice. Lo studio è stato condotto in popolazioni urbane, dove tendenze e valori circa le pratiche di alimentazione infantile si sono affermate e poi diffuse in altre comunità.

Quello che emerge da questa ricerca è il quadro a oggi più completo di come le madri e gli operatori sanitari sperimentano sulla loro pelle il marketing dei latti formulati, ed è profondamente preoccupante.

### Risultati chiave

**Il marketing dei latti formulati è pervasivo, personalizzato e potente.** In tutti i Paesi studiati, le ditte produttrici di latti formulati usano una gamma di tattiche per coinvolgere le donne attraverso canali e piattaforme on- e offline. Il marketing digitale offre un ampio flusso di dati personali che sono usati dalle ditte stesse per ottimizzare e rendere più raffinate le loro strategie di mercato.

**Le ditte produttrici di latti formulati usano tattiche manipolatorie che approfittano delle ansie e delle aspirazioni dei genitori.** L'industria lattina che i propri prodotti possono risolvere comuni problemi infantili, si presenta come un'amica e consigliera degna di fiducia, si appella alle aspirazioni dei genitori verso i propri figli, e gioca su dubbi e ansietà dei genitori. Le ditte sono arrivate persino a usare le paure dei genitori durante la pandemia da Covid-19 per seminare dubbi e incrementare le vendite.

**Le ditte produttrici di latti formulati distorcono la scienza e la medicina per legittimare le proprie asserzioni di salute e nutrizione, e per spingere i propri prodotti.** Fanno affermazioni scientifiche false e incomplete, e asseriscono che il latte formulato è simile, equivalente o superiore al latte materno, nonostante vi sia un crescente corpo di prove scientifiche sul fatto che latte materno e allattamento hanno proprietà uniche che non possono essere imitate dal latte formulato.

**L'industria prende sistematicamente di mira gli operatori sanitari affinché promuovano i latti formulati.**

Sponsorizzazioni, incentivi e attività di formazione sono usati – direttamente o attraverso le loro associazioni e istituzioni – per costruire relazioni e influenzare le pratiche e le raccomandazioni degli operatori sanitari.

**Il marketing dei latti formulati mina la fiducia dei genitori nell'allattamento.** Molte donne esprimono il desiderio di allattare, ma un cospicuo flusso di messaggi promozionali strategici e persuasivi mina la loro fiducia. Gli atteggiamenti positivi delle donne verso il latte formulato sono direttamente correlati alla loro esposizione alle pratiche di marketing, e le paure e i dubbi che queste donne esprimono circa l'allattamento spesso rispecchiano i temi e i messaggi delle strategie promozionali.

**Le contromisure possono essere efficaci, ma devono essere estese e moltiplicate in modo esaustivo.** I governi, gli operatori sanitari e le loro associazioni, la società civile e molti altri attori possono intraprendere fin da subito azioni efficaci per porre fine a questo marketing immorale di latti formulati, e per sostenere le donne, i genitori e chi si occupa di bambini nelle pratiche di alimentazione infantile.

Questa ricerca mostra che le pratiche di marketing dei latti formulati non conoscono limiti. Distorcono le informazioni e ne fanno un uso improprio allo scopo di influenzare le decisioni e le pratiche delle madri. Le conseguenze per la salute e per i diritti umani delle donne e dei bambini non sono certo una novità, ma spesso sono sottovalutate.

## Opportunità per passare all'azione

**Riconoscere la dimensione e l'urgenza del problema.** I leader politici al massimo livello, le istituzioni sanitarie pubbliche, gli operatori sanitari e le loro associazioni, e la società civile dovrebbero riconoscere pienamente e denunciare la natura pervasiva e invasiva delle tattiche di marketing del latte formulato, e il danno che questo provoca alla salute materno-infantile e ai diritti umani, alle società, alle economie e all'ambiente.

**Promulgare leggi, regolamentare, rafforzare.** I Paesi dovrebbero urgentemente adottare o rafforzare meccanismi nazionali omnicomprendivi per impedire il marketing dei latti formulati, come:

- leggi nazionali – in ambito sanitario, del commercio e del lavoro – in linea con il Codice, senza lasciare scappatoie;
- robusti meccanismi di applicazione e rendicontazione, comprendenti il considerare le ditte produttrici di latti formulati responsabili delle loro pratiche e dei loro impegni;
- misure regolatorie, come confezioni senza marchio per i latti formulati e prove scientifiche con standard più alti per lo sviluppo di nuovi prodotti;
- decisioni programmatiche, come il rafforzamento e l'estensione delle iniziative Insieme per l'allattamento.

**Proteggere l'integrità della scienza e della medicina.** Gli operatori sanitari e le loro associazioni dovrebbero adottare, pubblicizzare e mettere in atto delle forti politiche di prevenzione e controllo dei conflitti di interessi in modo da impedire che gli interessi commerciali influenzino le loro attività di guida per la salute e di formazione circa l'alimentazione dei lattanti e dei bambini. I governi dovrebbero investire nella formazione e nella creazione di competenze degli operatori sanitari in quest'area. Gli operatori sanitari e i governi dovrebbero contrastare in modo attivo i messaggi commerciali sull'alimentazione infantile e offrire alle donne e ai genitori soltanto informazioni accurate e imparziali.

**Proteggere la salute dei bambini sulle piattaforme digitali.** Tutto l'ecosistema digitale – incluse l'acquisizione di dati, la loro intermediazione e la diffusione dei contenuti – dovrebbe essere controllato in modo completo usando una lente di salute pubblica, e i governi e le autorità internazionali dovrebbero sviluppare regole applicabili che proteggano la salute infantile e lo sviluppo dei bambini da queste pratiche commerciali dannose.

**Investire nelle madri e nelle famiglie, disinvestire dalle ditte produttrici di latti formulati.** I Paesi, i donatori e gli investitori dovrebbero incrementare gli investimenti in misure di ampio raggio volte al sostegno delle madri e delle famiglie, tra cui il sostegno all'allattamento e ai sistemi sanitari, e per le licenze parentali, e disinvestire dalle ditte che sfruttano le famiglie attraverso le immorali pratiche di marketing dei latti formulati.

**Estendere le alleanze che servono a spingere le azioni.** Per porre fine a questo marketing immorale di latte formulato è necessario che siano intraprese azioni trasversalmente in tutta la società, non soltanto tra quei gruppi e individui che si occupano di alimentazione o salute infantile. Il marketing dei latti formulati è rappresentativo di quello di altri prodotti come per esempio il tabacco o il gioco d'azzardo, che mettono le vendite al di sopra di salute e benessere. Queste alleanze sono necessarie per sfidare le pratiche guidate da interessi commerciali e per esigere gesti concreti e rendicontabili.

Da troppo tempo si attende che la società civile e i governi richiamino l'attenzione di un pubblico molto più vasto sulla natura immorale del marketing dei latti formulati e sul fatto che si devono prendere misure decise per porvi fine e per aiutare le madri e le famiglie. In questo modo si turberanno inevitabilmente gli interessi di questa industria da 55 miliardi di dollari l'anno e degli azionisti che traggono benefici dagli aumenti delle vendite.

Qui sopra vengono presentate alcune opportunità immediate e tangibili di azioni che i governi, gli operatori sanitari e le loro associazioni, la società civile e tutte le persone a livello individuale possono e dovrebbero intraprendere.

Le prove scientifiche sono solide. Non è tanto il latte formulato in sé, quanto il marketing, che distorce un processo di decisione informata, e che mina l'allattamento e la salute infantile. Tutti i settori governativi, inclusi quelli che si occupano di salute, lavoro e commercio, gli operatori sanitari e le loro associazioni, gli investitori e chi è in possesso di leve di tipo

economico dovrebbero adempiere alle loro responsabilità ed esercitare la loro influenza per far sì che si attivino pratiche che pongano i bambini e le famiglie al di sopra degli interessi commerciali.

La società non deve essere uno spettatore; ognuno deve proteggere l'ambiente in cui le donne e i genitori nutrono i loro bambini piccoli e chiedere che siano offerte cure appropriate, sostegno e protezione dei diritti. I risultati della ricerca dimostrano quali siano le priorità delle ditte produttrici di latte formulato e quanto lontano siano disposte a spingersi per ottenere i loro obiettivi di vendita e di crescita del mercato. In risposta, dobbiamo essere chiari sul tipo di mondo che rappresentiamo; su cosa sia etico e accettabile; e sul fatto che la preoccupazione per i nostri bambini e per il loro futuro sia guida e priorità delle nostre azioni di oggi.

*Scarica il rapporto*

<https://www.unicef.org/documents/impact-bms-marketing>

# Nowhere Special

## Una storia d'amore

Rubrica a cura di Italo Spada

Comitato per la Cinematografia dei Ragazzi di Roma

### Nowhere Special (Una storia d'amore)

Regia: Uberto Pasolini

Con: J. Norton, M. Lamont, C. Corrigan, V. Kane, L. Mathews, K. McErlean,

Italia, Romania, Gran Bretagna, 2021

Durata: 96'

John, lavavetri di 35 anni, è stato abbandonato dalla moglie subito dopo la nascita del loro figlio Michael. Quattro anni dopo, scopre di avere un male incurabile e che gli restano solo pochi mesi di vita. Cerca, allora, di intensificare il suo affetto per il piccolo e di far ricorso ai servizi sociali per assicurargli una famiglia che, quando lui non ci sarà più, potrà garantirgli protezione e amore.

Sappiamo che le vie del cinema sono infinite; sappiamo pure che, se si è a corto di idee, basta guardare quello che accade, quello che si legge sui giornali, quello che si sente dire. Uberto Pasolini non è nuovo a operazioni del genere. Pronipote di Luchino Visconti, una delle colonne portanti del neorealismo che invitava a narrare ciò che era sotto gli occhi di tutti, lo aveva fatto nel 2008 con *Machan* dopo aver letto sui giornali *la vera storia di una falsa squadra* e, nel 2013, con *Still Life* dopo un'intervista apparsa su un quotidiano di Londra. Lo fa anche con questo suo terzo film. "Lessi – dice – la storia di un padre malato terminale che cercava una nuova famiglia cui affidare il figlio prima di morire. Provai a capire cosa volesse dire vivere questi momenti. Non ottenni risposte esaurienti, così ho deciso di raccontare la storia di questo uomo che si dedica esclusivamente alla crescita del suo bambino. E descrivere la forza della loro unione". Il sottotitolo nella versione italiana chiarisce come vuole *descrivere* questa unione: raccontando *una storia d'amore*. Ci riesce?

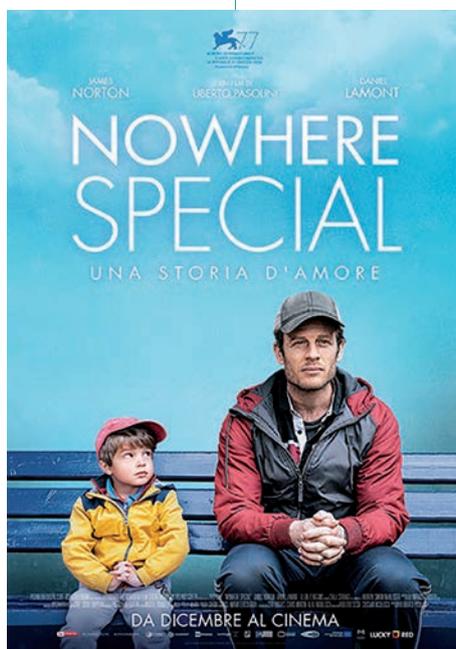
Sappiamo che l'amore emana un'infinità di suoni; tutto dipende dallo spartito, dallo strumento e da chi lo suona. In questo caso, lo *spartito* – storie di figli abbandonati, di padri costretti a fare anche da madri e di madri che devono fare anche da padri – si presta a più esecuzioni: fiabesche (*Pollicino*, *Hänsel e Gretel*), favolistiche (*Pinocchio*, *La gabbianella e il gatto*), romanzate (*David Copperfield*, *Oliver Twist*, *Senza famiglia*), filmiche (*Il Monello*, *Il ragazzo con la bicicletta*, *Kolya*)... Come dire che abbiamo davanti un "prezioso materiale polifonico" a disposizione del narratore-direttore d'orchestra che può adattarlo a suo piacimento e trasformarlo in musica da camera, opera lirica, canto corale, sinfonia, peana...

*Nowhere Special* è dolce e struggente malinconia che, di sequenza in sequenza, suscita interesse, attrae, coinvolge. Allontanando la tentazione di commuovere lo spettatore con scene strappalacrime, Pasolini fa ciò che un regista deve fare: utilizza la specificità del linguaggio filmico (eloquenti primi

piani, limpide inquadrature, soggettive, brevi dialoghi, metafore, colonna sonora non invadente) e sceglie interpreti adatti al ruolo, come James Norton nei panni di John e, soprattutto, il piccolo Daniel Lamont in quelli di Michael. A loro affida il non facile compito di esprimere sentimenti contrastanti: la gioia di vivere momenti di intimità familiare e l'incubo della definitiva separazione, il gusto di assaporare un gelato al parco e la tristezza per la morte di un coleottero, la distensione nella lettura di fiabe e la rabbia del lancio di uova, il divertimento al luna park e il disprezzo per l'egoismo mascherato di generosità, il peso della depressione e la speranza di un domani migliore.

Pasolini non è Loach e non calca la mano su alcuni argomenti, ma non può fare a meno di aggiungere al tema centrale del film (la relazione padre/figlio) qualche accenno alla solitudine, alle difficoltà economiche, al variegato mondo delle adozioni e ai problemi che comporta, al ruolo dei servizi sociali, all'esistenza o meno della famiglia perfetta, alla crudeltà del destino che si accanisce sui deboli, all'interrogativo esistenziale di ciò che rimane dopo di noi. Bocconi amari che passano in secondo piano rispetto al dolore immenso che un padre prova quando sa che non potrà più dare la mano a suo figlio.

John non è un sociologo, ma capisce la differenza che passa tra chi vuole adottare un figlio per egoismo e tornaconto e chi intende l'amore come "una luce in fondo al tunnel". John non è ricco, ma sa bene che un domani il suo cucciolo interpreterà l'eredità di lettere e di oggetti che sigilla nella scatola della memoria come indissolubile legame tra la vita e la morte. John sa che il regalo più bello che può dare a suo figlio è ciò che non ha mai avuto: una mamma.



# Libri

## Occasioni per una buona lettura

Rubrica a cura di Maria Francesca Siracusano

### L'isola dei poeti

di Francesco Ciotti

Il Ponte Vecchio Editore, 2021, pp. 102, € 10

L'autore mi ha inviato una copia del suo ultimo libro e questo gradito omaggio mi ha portato prima a leggerlo e poi a cercare di recensirlo per i lettori della rivista. Francesco Ciotti è scrittore prolifico e i suoi libri affrontano sempre tematiche diverse e mai scontate.

Il sottotitolo *Racconti per tutte le età. La resistenza e i poeti del Circolo del Giudizio*, sintetizza il tema e la chiave narrativa scelta. I poeti del Circolo del Giudizio, tra i quali spicca Tonino Guerra, si ritrovano a Santarcangelo di Romagna negli anni Sessanta al ritorno da varie esperienze di vita e di arte.

Quella che sembrava una rimpatriata tra vecchi amici si trasforma in un dialogo sulla resistenza per la presenza di un bambino e un anziano stimato dottore del luogo. La figura del bambino e il ruolo dei vecchi maestri fanno capolino in questo libro che si legge con piacere, grazie anche alla scrittura fluida di Francesco Ciotti. L'autore auspica che attraverso la memoria e la poesia si possa arrivare a rendere partecipi le giovani generazioni di un percorso necessario per la loro formazione di futuri cittadini. Non è un caso che anche la letteratura spagnola con Grandes e Aramburu si sia cimentata con successo per evitare l'oblio di stagioni difficili per il Paese quali il Franchismo e il terrorismo basco.

Per pura coincidenza, o forse no, mi ritrovo a scrivere questa recensione nel giorno della Memoria.

Anche in questo libro, attraverso storie romagnole, ritroviamo testimonianze di uomini comuni che compiono azioni coraggiose per aiutare i loro simili perseguitati ingiustamente. Al termine del libro troviamo delle brevi note biografiche dei poeti che aiutano a capire meglio il contesto e lo spessore dei personaggi. Il finale non va svelato per non togliere al lettore il piacere di scoprirlo.

Michele Gangemi

### L'invenzione degli italiani

Dove ci porta Cuore

di Marcello Fois

Einaudi, 2021, pp. 104, € 12

Mi è stata decisamente invitante, quasi irresistibile, la lettura del saggio di Marcello Fois *L'invenzione degli italiani* (2021), in cui l'autore analizza *Cuore* di Edmondo De Amicis.

Il ricordo di Enrico Bottini, Franti, Garrone, il maestro Perboni e delle novelle è evocativo di sentimenti puri, dove all'evidenza di ciò che è buono o cattivo si affiancano la solidarietà, la compassione, l'amore per la Patria e l'amicizia.

Questo saggio, che ha come sottotitolo *Dove ci porta "Cuore"*, sottolinea le motivazioni che hanno sollecitato De Amicis alla

stesura del suo libro più noto, pubblicato nel 1886 e giudicato da Fois "un paradigma tutt'oggi insuperato di italianità".

Fois ci ricorda che De Amicis era stato un militare combattente a Custoza, con la vocazione dello scrittore. Dall'incontro con un anziano Alessandro Manzoni aveva poi tratto auspici per la sua attività letteraria al servizio del neonato Regno d'Italia: da questo scaturisce "la capacità di inventare una società attraverso l'applicazione di un'utopia".

Nella classe di Enrico Bottini convivono ragazzi di differente estrazione sociale e provenienza, con uguali diritti e doveri: quale rappresentazione migliore di una classe scolastica, eterogenea per origini sociali e geografiche, che progredisce insieme, per consolidare negli animi l'idea di Italia unita?

È questo lo spunto che Fois ci presenta con il suo saggio, riproponendoci un libro a torto ritenuto solamente una rappresentazione di buonismo e di sentimenti sdolcinati.

Non a caso la parte centrale del saggio è sulla figura del maestro, "un eroe puro nell'universo deamicisiano, un mediatore tra la

formazione e la vita": al ritratto del

maestro Perboni si aggiungono i ricordi del maestro di Fois, maestro "autorizzato a essere parente", in

grado di insegnare e rendere la scuola piacevole in un patto educativo tra

scuola e famiglia decisamente fertile per la formazione dello scolaro e soprattutto del cittadino. Dal maestro Perboni e dal maestro di Fois ha origine poi un excursus su varie figure di

maestro: dal maestro Mosca, autore di *Ricordi di scuola* (1939), alla maestra Maria Giacobbe con il suo

diario (1957); dal maestro Manzi con la sua alfabetizzazione "da remoto" al maestro D'Angelo della Rai e al maestro D'Orta degli anni Novanta. Fois ci accompagna anche nel mondo del cinema con l'analisi delle figure del capitano Staros ("una specie di Perboni in divisa") de *La sottile*

*linea rossa* di Terence Malick del 1998, del maestro Richet de *Gli anni in tasca* di Truffaut, e di Jean Itard de *Il ragazzo selvaggio* dello stesso autore, figure pedagogiche memorabili.

Ciascuno è poi sollecitato dal libro a ripercorrere i propri ricordi scolastici, a ricordare il proprio percorso formativo, a rivedere personaggi di maestri nella storia, nella letteratura, nella filmografia.

*Cuore* non è solo un romanzo di formazione per ragazzi: una riflessione sulla sua genesi letteraria, quale quella proposta da Fois, rappresenta un utile approccio alla comprensione dell'opera e ci continua a stimolare sulla custodia di valori irrinunciabili declinati nell'ambito scolastico e vivi nella quotidianità. Asserisce Fois: "La mia classe [...] in quello spazio ho mimato le azioni che avrei dovuto svolgere da adulto. Ho formulato i pensieri che avrei elaborato da adulto. Ho sperimentato relazioni che avrei selezionato da adulto".

Maria Angela Cazzuffi

### Una diversa fiducia

Per un nuovo rapporto nelle relazioni di cura

di Sandro Spinsanti

Il Pensiero Scientifico Editore, 2022, pp 220, € 20

### La medicina tridimensionale

L'autore è ben noto ai cultori di medical humanities come Direttore dell'Istituto Giano e prosegue il suo percorso di riflessione sui rapporti tra medicina e società mostrando la nota capacità di parlare un linguaggio chiaro e mai banale. Questo libro si presta alla lettura sia dei sanitari sia dei cittadini senza scade-re in luoghi comuni e apportando un contributo fondamentale per ripartire nella ricostruzione di una fiducia diversa e critica.



La pandemia ha solo amplificato una crisi già evidente nel rapporto medico, paziente e società.

Si capisce così la definizione di medicina tridimensionale usata nella recensione come titolo. Arlecchino serviva due padroni cercando di non scontentare nessuno e ricavando anche un piccolo beneficio per se stesso, mentre il medico diventa in questo nuovo paradigma servitore di tre padroni: la scienza, il paziente e la società. Questa affermazione implica la necessità che il clinico non esaurisca il proprio rapporto nella sua relazione individuale con il paziente, ma sappia concepirsi all'interno di un sistema complesso che non si esaurisce con la singola prestazione.

Viene inoltre evidenziato il ruolo della bioetica che ha posto delle basi nuove nel rapporto in questione e supera di fatto il codice deontologico che, seppur rivisto e attualizzato, non basta al



professionista per sentirsi al passo coi tempi. Il consenso informato è forse lo strumento che meglio si presta a focalizzare questa crisi. Vari sono gli ambiti in cui può essere applicato, ma il risultato si concretizza solo in una migliore informazione con il rischio di non coinvolgere il paziente. Mi ha colpito il consiglio di Spinsanti che nella sua semplicità risulta rivoluzionario: l'autore consiglia di chiedere al paziente di riassumere con le sue parole cosa ha capito di quanto spiegato dal sanitario. Il necessario feedback permette di passare a una comunicazione reale.

La proposta di fondere le competenze del medico con la narrazione del paziente può essere la chiave della ripartenza e qui ritorna in gioco la formazione del medico del futuro che l'autore si auspica sempre più al femminile parafrasando il titolo di un celebre film.

Al lettore scoprire i numerosi stimoli ulteriori presenti in questo testo.

Da segnalare la citazione dell'Associazione Culturale Pediatri (p. 19) per il suo impegno nell'affrontare l'annosa questione del conflitto di interessi.

Michele Gangemi

### Epidemie a Nordest: tre letture attraverso i secoli

«Per favore, basta manoscritti. Abbiate cura di voi e buone letture». Nell'aprile 2021, con questo messaggio pubblicato sul suo sito web, l'editore francese Gallimard rese pubblico uno degli "effetti collaterali" della pandemia da Covid-19: il proliferare di testi di aspiranti autori che nei periodi di lockdown avevano "finalmente" trovato il tempo e l'opportunità di mettere mano al loro sogno nel cassetto, scrivere. Ma se questo tsunami di proposte editoriali è inevitabilmente andato a sbattere contro limiti invalicabili quali la disponibilità degli editori a vagliare un tale, consistente numero di proposte e la capacità del mercato di assorbirle, così non è stato per un altro corollario della pandemia: il rinnovato interesse per lo studio delle epidemie del passato. E non solo per quanto concerne nello specifico la storia della medicina, ma anche per le loro ricadute socio-culturali, anche in termini di strategie messe in atto dall'uomo per contrastarle.

Ne sono un esempio tre recenti pubblicazioni dell'editore veronese Cierre, ognuna dedicata a una specifica "piaga" in tempi e territori ben precisi. Cominciamo a raccontarle partendo dal primo uscito in ordine di tempo: **Venezia 1576, la peste. Una drammatica cronaca del Cinquecento**, a cura di Donatella Calabi, già docente di Storia della città all'Università di Venezia, Elena Svalduz, Luca Molà e Simone Rauch. Il volumetto, ben curato anche dal punto di vista grafico (120 pagine, 11,50 euro), riproduce il "diario" di Rocco Benedetti, un notaio che, durante l'epidemia di peste del 1576, percorre in lungo e in largo la città lagunare quasi del tutto inerte di fronte alla calamità, rogando testamenti di persone che si ritengono in pericolo di vita. Benedetti si trova a descrivere la «gran bella città che era stata cortese e fedel albergo alle genti del mondo» con lo sgomento di chi assiste alle prime manifestazioni della peste e ne vede gli effetti di persona. Testimonia il progredire del morbo, riporta le richieste rivolte ai medici dello Studio di Padova per arginarlo e le loro risposte, tranquillizzanti all'inizio, contraddittorie in seguito. Ha sotto i propri occhi le calli e i campi deserti e silenziosi, l'immenso sforzo compiuto dalle strutture sanitarie, l'esplosione delle diversità sociali. Alle pagine della narrazione sono di efficace supporto i diversi documenti d'archivio che descrivono i molteplici interventi attuati dalle magistrature della Repubblica per far fronte all'emergenza sanitaria e alle disastrose conseguenze economiche della peste, che – allora come oggi – provocano l'emergere di voci e opinioni diverse, e altrettanto confuse. I provvedimenti presi per tenere lontane tra loro le persone contagiate, per isolare le zone colpite, per disinfettare case e luoghi destano nel lettore odierno curiosità e stupore. Le analogie di molti stati d'animo e gli effetti improvvisi prodotti dal diffondersi della paura sui comportamenti della popolazione e sull'uso degli spazi urbani appaiono molto simili all'esperienza vissuta da chi legge oggi, a distanza di quasi cinque secoli, questa breve, vivacissima narrazione su di uno dei più cosmopoliti centri urbani d'Europa mentre passa, repentinamente, dall'affollamento al vuoto.

La seconda pubblicazione che presentiamo, opera del giornalista e saggista Toni Sirena, affronta in 80 pagine (10 euro), con lo stesso formato e veste editoriale della precedente, un fenomeno più vicino nel tempo: l'epidemia di sifilide che a cavallo tra Sette e Ottocento colpì il Veneto e il Friuli, ma soprattutto la provincia di Belluno. **La Falcadina ovvero la sifilide degli innocenti. Un'epidemia dimenticata tra Settecento e Ottocento** narra una vicenda che durò per ben quarant'anni. Solo dopo tre decenni dalla sua comparsa (e molte centinaia di morti), furono però messi in campo i primi interventi pubblici per arginarla grazie a un sifilicomico allestito ad Agordo (BL) da un medico del luogo, Giuseppe Vallenzasca. Il contagio proveniva dai territori ottomani ed era giunto attraverso due vie: dalla Dalmazia verso Venezia e poi la valle Agordina e da Fiume a Falcade (di qui il nome di "Falcadina"). Il libro ricostruisce quelle drammatiche vicende attraverso i resoconti dell'epoca, le conoscenze e i dibattiti medici (non si conosceva ancora il batterio del *Treponema pallidum*), le terapie, l'ambiente sociale, i "pazienti zero", le modalità del contagio non sempre trasmesso per via sessuale, le strategie pubbliche messe in campo nel Bellunese e a Fiume. Con alcune digressioni nella letteratura.

Infine, spostandoci ancora più verso Est, facciamo cenno a un corposo volume che affronta l'epidemia ottocentesca di colera in Istria: Urška Bratož, **Lesangue invasore venuto da oriente. Il colera nell'Istria nordoccidentale (1830-1890)**. Il volume (432 pagine, 16 euro) prende in esame le epidemie di colera che colpirono le città dell'Istria nordoccidentale e Trieste con i rispettivi circondari, in chiave principalmente storico-sociale ma con rimandi agli aspetti demografici e di storia della medicina. Il pensiero medico del tempo, e con esso anche il dibattito sviluppatosi sulla questione della contagiosità o meno del colera, scrive l'autrice, influì in modo determinante sulle misure di prevenzione anticolerica e in parte anche su quelle terapeutiche. L'immagine stessa della malattia cambiò profondamente nel corso dell'Ottocento: dal colera quale conseguenza di esalazioni mefitiche, se non già malattia legata alla moralità personale, si passò infatti al colera dei poveri e, di rimando, al colera dell'immmondizia, fino a concepirlo, a partire dalla scoperta del *Vibrio cholerae* da parte di Koch (1883), come un fenomeno batteriologico. Insomma: non solo le epidemie accompagnano la storia dell'umanità attraverso i secoli, ma gli sforzi dell'uomo nel contrastarle devono fare necessariamente i conti con le conoscenze e la mentalità dell'epoca. Una costante di lungo periodo che, nonostante i progressi della medicina, della scienza e della tecnologia risuona paradossalmente familiare anche nel XXI secolo.



# Lettere

## Una proposta per la presa in carico dei bambini rifugiati

Buongiorno, siamo un gruppo di 70 pediatri di famiglia della Provincia di Bergamo. Vorremmo condividere con le riviste e le società scientifiche di interesse pediatrico, tra cui la vostra, un progetto volto alla presa in carico dei bambini rifugiati. Nella nostra Provincia, come da linee guida di Regione Lombardia, sono stati predisposti tre hub (uno per ogni ASST) per la prima visita, l'anamnesi patologica e vaccinale, il tampone per SARS-CoV2 e il rilascio della tessera sanitaria. Abbiamo proposto alla nostra ATS (e il progetto è stato accettato e condiviso anche con le tre ASST del nostro territorio) la rete dei nostri ambulatori in modo da consentire l'esecuzione del tampone associata alla raccolta anamnestica e alla prima visita in un ambiente che, per struttura e personale, è da sempre rivolto al bambino. La capillarità dell'offerta di questi ambulatori di pediatri volontari consente inoltre di rispondere al modello di accoglienza diffusa attuata in Provincia.

In sintesi il percorso è il seguente:

- chi si occupa del bambino profugo (liberi cittadini, associazioni, enti pubblici) si rivolge all'ambulatorio pediatrico più vicino (l'elenco è pubblicato sul sito di ATS-Bergamo ed è inoltre disponibile un numero unico) per la visita pediatrica, il tampone e l'anamnesi, in particolare quella relativa a patologie croniche e quella vaccinale;
- la registrazione avviene tramite form condiviso con ATS/ASST (a breve sarà sostituito dalla piattaforma regionale);
- se la copertura vaccinale risulta completa (secondo criteri condivisi con il dipartimento di prevenzione), il pediatra rilascia da subito un certificato per l'idoneità alla frequenza scolastica;
- una volta ricevuta la tessera sanitaria provvisoria il bambino rientra nel normale percorso assistenziale.

Una email autogestita dal gruppo è dedicata alla segnalazione di situazioni particolari (gruppi in arrivo, bambini con bisogni speciali) che richiedano una risposta snella come per esempio il reclutamento di più pediatri in una struttura. Il numero unico, gestito da volontari del CSV di Bergamo, raccoglie eventuali chiamate e le indirizza al pediatra di riferimento e fornisce indicazioni in merito a come ottenere la tessera sanitaria. Abbiamo inoltre previsto una bacheca Padlet per i pediatri dove caricare tutti i documenti necessari. Restiamo a disposizione dei colleghi di altri territori che ritenessero di interesse il modello da noi proposto.

Per eventuali informazioni: [pediatra.bonicelli@gmail.com](mailto:pediatra.bonicelli@gmail.com); [monicaltobelli@gmail.com](mailto:monicaltobelli@gmail.com); [chiaracaldiani@hotmail.com](mailto:chiaracaldiani@hotmail.com).  
Ringraziando per l'attenzione, porgiamo cordiali saluti.

Gruppo di 70 pediatri volontari

*Grazie ai colleghi della Provincia di Bergamo per la condivisione di una iniziativa che è modello di buona pratica riproducibile in altre realtà, proposta efficace nell'ambito di un progetto locale di accoglienza e anche occasione di riflessione e confronto nei gruppi ACP.*

Federica Zanetto

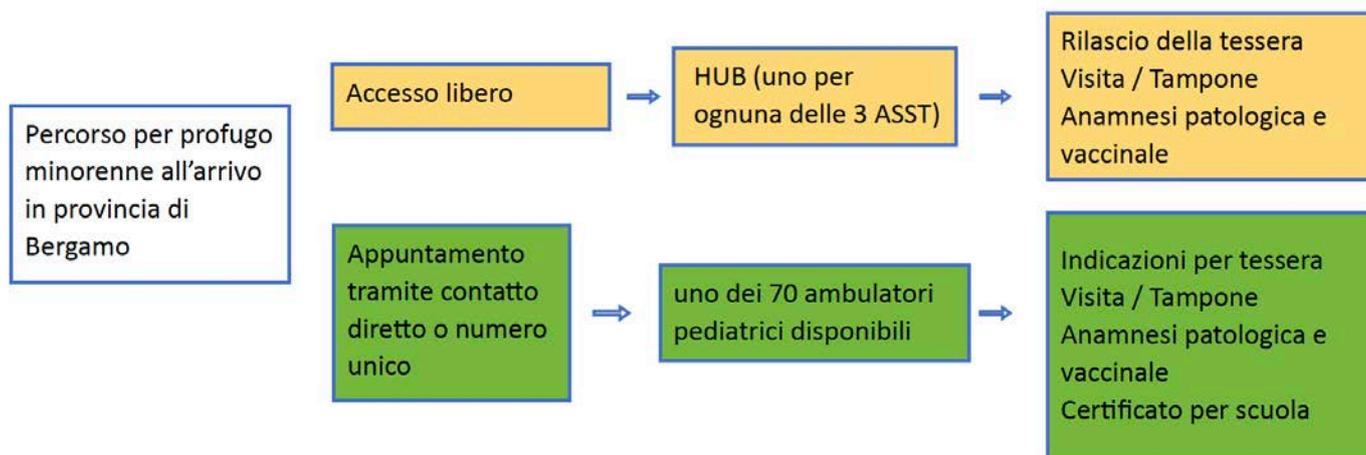
## “Le parole contano”

Abbiamo letto con interesse l'editoriale di Enrico Valletta dal titolo *Le parole contano* sul numero 6/2021 della rivista. Siamo d'accordo con le sue considerazioni quanto all'uso del termine “razza”, a nostro avviso da bandire. Crediamo però che sia sbagliato sostituirlo con il termine “etnia”, come sembra raccomandare Valletta, sulla base di una pubblicazione dell'ISS. Se la razza è un costrutto sociale, lo è anche, e lo è forse di più, l'etnia. Se la razza è associata a tragedie individuali e collettive, lo è anche l'etnia; non si sente parlare, infatti, di pulizia etnica?

Razza ed etnia hanno un'origine comune. Sono termini entrati nel linguaggio occidentale nel lungo periodo che va dalla conquista delle Americhe alla dominazione coloniale, passando per il commercio degli schiavi. Razza è il termine più popolare, perché comprensibile da chiunque, all'epoca, sapesse di cani e cavalli. Etnia è termine più sofisticato, perché introdotto da antropologi e sociologi a scopo scientifico. Ma gli usi pratici dei due termini sono gli stessi: identificare individui e gruppi da sottomettere perché ritenuti inferiori, se non selvaggi da civilizzare.

Come Cavalli Sforza ha demolito il termine razza, così, e per fortuna, molti antropologi e sociologi moderni hanno demolito il termine etnia (per un approfondimento, consigliamo la lettura di *L'imbroglione etnico*, dell'antropologa italiana Annamaria Rivera, et al., 2001). Anche quest'ultima, come la razza, non esiste, è pura invenzione. Di che etnia sono gli italiani? I siciliani? I veneti? Provate, voi che ci state leggendo, ad assegnarvi un'etnia. Ragionamenti simili si potrebbero fare per i termini “cultura” e “identità” (leggete *Identità e violenza* di Amartya Sen, 2008 e *Identità assassine*, di Amin Maalouf, 2021).

Dato che Valletta parte da un questionario per genitori, cosa usare al posto di razza ed etnia, se necessario? La lingua materna, per esempio, che ci dà indicazioni sulla provenienza; o il Paese di provenienza, se la popolazione studiata comprende autoctoni e immigrati; o la cittadinanza, che ci dice qualcosa



su diritti negati e acquisiti. Oppure, dato che per la salute sono quasi sempre più importanti i determinanti economici e sociali, rispetto a quelli culturali (anche la cultura non esiste, o per lo meno varia in continuazione), meglio dare la preferenza a variabili che indichino la classe economica e sociale.

Adriano Cattaneo e Sofia Quintero Romero

*Sono grato ad Adriano Cattaneo e Sofia Quintero Romero per avere ampliato l'orizzonte delle considerazioni che erano contenute nel mio editoriale. Probabilmente, qualsiasi criterio distintivo decidissimo di usare (razza, etnia, popolazione,*

*lingua, cultura, ecc.) rischierebbe di divenire implicitamente discriminatorio se – come viene fatto notare – non se ne esplicitassero le radici economiche e sociali da cui così sovente trae origine. In un mondo nel quale sempre più le persone si muovono e i percorsi di vita si intersecano, non sono neppure tanto le parole che contano quanto il significato ultimo che diamo loro. E, forse, è anche un problema di quanto la ricerca sia in grado (o abbia l'obiettivo) di analizzare la vera origine delle differenze. Scoprire una disuguaglianza (in senso matematico o statistico) non chiude il discorso, ma apre piuttosto un mondo di ipotesi da approfondire.*

Enrico Valletta

### Breve "esalogo" sul conflitto di interesse

## blister

La collaborazione tra le strutture e gli operatori sanitari e l'industria è necessaria nella progettazione, sviluppo e produzione di una ampia gamma di presidi tecnologici e farmacologici. Tuttavia, gli operatori devono riconoscere che i loro doveri e gli interessi dell'industria possono, a volte, divergere. Le relazioni con l'industria, anche quelle apparentemente minori, hanno il potenziale per influenzare le decisioni prese riguardo al trattamento dei pazienti, non necessariamente a loro beneficio. I sanitari hanno il dovere etico di riconoscere le situazioni e le strategie di marketing elaborate per influenzare le loro scelte diagnostiche e terapeutiche.

Ecco un breve "esalogo" che può aiutare a individuare le situazioni a rischio che è meglio evitare.

1. I sanitari hanno il dovere di informarsi ed educarsi sui molti modi in cui possono essere influenzati dall'industria e devono fare ogni sforzo per difendersi da questi condizionamenti.
2. La sponsorizzazione commerciale degli eventi ECM va considerata con discernimento. Partecipare a eventi ECM sponsorizzati dall'industria può celare un intento di marketing che è bene considerare con attenzione.
3. Gli articoli scientifici che sono sponsorizzati dall'industria o che mostrano conflitti di interesse sono potenzialmente a rischio di distorsione dei dati.
4. La dichiarazione di un conflitto di interesse è essenziale ma non sufficiente. Occorre che questa sia esplicita, dettagliata con informazioni su chi ha finanziato, pianificato e progettato lo studio, chi controlla i dati, chi ha scritto la prima bozza e se l'approvazione finale è stata richiesta da uno sponsor industriale. Il conflitto di interesse va esplicitato anche se ha una natura non finanziaria.
5. Le persone che fanno parte di gruppi di revisione di esperti e dei gruppi di consenso che hanno un ruolo nell'elaborazione delle raccomandazioni finali e gli autori di articoli di revisione in riviste peer-reviewed dovrebbero, idealmente, non avere relazioni finanziarie con entità che hanno un interesse nelle raccomandazioni riguardanti gli argomenti in discussione. Gli operatori sanitari dovrebbero prestare attenzione ai conflitti di interesse dei membri dei gruppi di revisione ed essere consapevoli che le raccomandazioni possono essere influenzate da queste relazioni.
6. Le offerte di authorship fantasma (ghost authorship) dovrebbero essere rifiutate. Si tratta di una pratica disonesta e nasconde informazioni potenzialmente importanti sul documento, sull'eventuale ruolo dell'industria nel controllo e nell'analisi dei dati e nella stesura della pubblicazione.

Nulla di nuovo, in verità, ma un ripasso non può guastare.

- Diekema DS. Health Care Clinicians and Product Promotion by Industry. *Pediatrics*. April 2022;149: e2022056548.

**34° CONGRESSO NAZIONALE  
ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI**

**“COLLEGA-MENTI**

**ATTRAVERSO, DURANTE E OLTRE LA PANDEMIA DA SARS COV 2”**

**20-21-22  
OTTOBRE 2022**

**CATANIA**

**FOUR POINTS BY SHERATON  
CATANIA HOTEL & CONFERENCE CENTER  
VIA ANTONELLO DA MESSINA 45  
ACI CASTELLO, 95021**

**Responsabile Scientifico:  
DR.SSA STEFANIA MANETTI**



**QUOTE DI ISCRIZIONE PER IL CONGRESSO:**

- 250€ PER I SOCI ACP**
- 300€ PER I NON SOCI ACP (IN OMAGGIO ISCRIZIONE ACP 2023)**
- 50€ PER GLI SPECIALIZZANDI SOCI ACP**
- 70€ PER GLI SPECIALIZZANDI NON SOCI (IN OMAGGIO ISCRIZIONE ACP 2023)**

**IL PAGAMENTO È DA EFFETTUARSI TRAMITE BONIFICO  
BANCARIO ALLE SEGUENTI COORDINATE:**

**INTESTAZIONE: MOTUS ANIMI SAS  
IBAN: IT 79 Y 076 0116 0000 0101 0836 847  
BANCA: POSTE ITALIANE  
SWIFT BIC: BPP I I TRR XXX  
CAUSALE: ACP + NOME E COGNOME**

**MOTUS ANIMI**  
SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM

VIA S. TRINCHESE, 95/A - LECCE  
TEL 0832/521300 - CELL 393/9774942  
info@motusanimi.com

**N. PARTECIPANTI: 200 - CREDITI ECM: IN ACCREDITAMENTO - CATEGORIE ACCREDITATE: CONTINUITÀ  
ASSISTENZIALE; MEDICINA GENERALE (MEDICI DI FAMIGLIA); PEDIATRIA; PEDIATRIA (PEDIATRI DI  
LIBERA SCELTA); OSTETRICA/O.**

#### Editorial

- 97 War and children  
Paolo Siani
- 98 A necessity that has become a resource  
Mariella Allegretti, Enrico Valletta
- 99 Primary care: if not now when?  
Laura Reali

#### Research

- 100 Covid-19 in Italian primary care  
pediatrics, an observational study.  
Part two: the follow up  
Giacomo Toffol, Roberto Buzzetti, Laura Reali

#### Research letter

- 105 The oral communications presented  
by young doctors at the 2022  
“Parmapediatría” meeting

#### Mental health

- 112 A look at neuro development at 2 years  
of age neurodevelopment  
Giulia Segre, Ilaria Costantino,  
Francesca Scarpellini, Valeria Tassarollo,  
Antonio Clavenna, Maurizio Bonati

#### A window on the world

- 118 A new weapon against malaria:  
welcome Mosquirix (RTS,S/ASo1)  
Melodie O. Aricò

#### Update to practice

- 121 Convulsive status epilepticus  
in emergency room  
Giovanna La Fauci, Melodie O. Aricò, Amedeo  
Bonelli, Elena Cattazzo, Giuseppe Pagano

#### Genetics for non-geneticists

- 128 Autoinflammatory diseases:  
pathogenetic and clinical aspects  
(Part 1)  
Francesca Orlando, Germana Nardini,  
Daniele De Brasi

#### Farmacipi

- 133 New pediatric drugs authorized  
in Europe during 2021  
Antonio Clavenna

#### Family trajectories and horizons

- 134 New scenarios of parenting:  
medically assisted procreation  
with gamete donation  
Margherita Riccio

#### Focus

- 137 Every war is a war against children  
by Save the Children Italia

#### Info

- 138 How the marketing of formula milk  
influences our decisions on infant feeding

#### 140 Movies

#### 141 Books

#### 143 Letters



Via Montiferru 6  
09070 Narbolia (OR)  
www.acp.it

## Come iscriversi o rinnovare l'iscrizione all'ACP

La quota d'iscrizione per l'anno 2022 è di 100 euro per i medici, 10 euro per gli specializzandi, 30 euro per il personale sanitario non medico e per i non sanitari.

Il versamento può essere effettuato attraverso una delle modalità indicate sul sito [www.acp.it](http://www.acp.it) alla pagina «Come iscriversi».

Se ci si iscrive per la prima volta occorre compilare il modulo per la richiesta di adesione e seguire le istruzioni in esso contenute, oltre a effettuare il versamento della quota come sopra indicato.

Gli iscritti all'ACP hanno diritto a ricevere la rivista bimestrale *Quaderni acp*, le pagine elettroniche di *Quaderni acp* e la newsletter mensile *Appunti di viaggio*. Hanno anche diritto a uno sconto sull'iscrizione alla FAD di *Quaderni acp*; a uno sconto sulla quota di abbonamento a *Medico e Bambino* (come da indicazioni sull'abbonamento riportate nella rivista); a uno sconto sull'abbonamento a *Uppa* (se il pagamento viene effettuato contestualmente all'iscrizione all'ACP); a uno sconto sulla quota di iscrizione al Congresso nazionale ACP.

Gli iscritti possono usufruire di iniziative di aggiornamento e formazione a quota agevolata. Potranno anche partecipare ai gruppi di lavoro dell'Associazione.

Maggiori informazioni sono disponibili sul sito [www.acp.it](http://www.acp.it).