

p50: un aiuto per capire una pulsossimetria che non convince

Melodie O. Aricò¹, Benedetta Mainetti¹, Francesco Accomando^{1,2}, Maurizio Aricò³, Enrico Valletta¹

¹UOC Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL Romagna, Forlì; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna; ³UOC Pediatria Medica, ASL Pescara

Partendo dall'osservazione clinica di una discordanza tra la saturazione dell'ossigeno misurata con il pulsossimetro e il dato ottenuto all'emogasanalisi, ci siamo trovati a valorizzare un parametro – il p50 – al quale non avevamo prestato abitualmente grande attenzione. Questo ci ha consentito di rivederne il significato e di approfondire le conoscenze sulle varianti emoglobiniche con alterata affinità per l'ossigeno. Riportiamo in questo articolo una sintesi di quanto conviene tenere a mente per inquadrare correttamente il problema ed evitare indagini complesse e spesso non indispensabili.

Moving from the clinical observation of a discrepancy between the oxygen saturation measured with the pulse oximeter and the data obtained from the blood gas analysis, we valued a parameter – the p50 – to which we had not usually paid much attention. This allowed us to review its meaning and to deepen our knowledge of the hemoglobin variants with altered affinity for oxygen. In this article we report a summary of what should be kept in mind to correctly frame the problem and avoid complex and often unnecessary investigations.

I moderni sistemi automatizzati per l'emogasanalisi (EGA) – siano essi *point of care test* (POCT) o centralizzati nei laboratori di biochimica clinica ed ematologia – forniscono un ampio ventaglio di informazioni utili in tempi rapidi o addirittura rapidissimi. In ambito pediatrico il loro impiego è fondamentale in sala parto, nei reparti di neonatologia e terapia intensiva, nei contesti di emergenza-urgenza e, più in generale, nel monitoraggio degli scompensi metabolici, elettrolitici e cardiorespiratori. L'interpretazione clinica di alcune importanti variabili relative all'equilibrio acido-base contenute nell'EGA sono già state ben descritte in una FAD pubblicata su *Quaderni acp* [1]. Una recente esperienza clinica ci ha dato l'occasione, tuttavia, di approfondire la conoscenza di un ulteriore parametro contenuto nell'EGA al quale prestiamo, generalmente, scarsa attenzione.

L'osservazione clinica

Il contesto è quello di un esordio di diabete tipo 1 che, oltre alle tipiche caratteristiche della chetoacidosi diabetica, presenta una saturazione transcutanea dell'ossigeno (StO₂) costantemente inferiore al 90% e correggibile con la somministrazione di O₂, in assenza di un convincente corrispettivo clinico, se si eccettua uno sfumato pallore labiale e una lievissima subcianosi periorale difficilmente apprezzabile per la colorazione

etnica olivastra della cute. Risolta la fase iniziale dello scompenso metabolico al quale era stato attribuito il quadro di apparente insufficienza respiratoria, persisteva tuttavia una saturimetria transcutanea con valori sempre inferiori a 85% che ci ha indotto a mantenere un supporto di O₂, seppure a basso flusso, in particolare nelle ore notturne. L'ipotesi di un possibile problema legato alla misurazione transcutanea dell'O₂ è stata esclusa dall'EGA: a fronte di una PO₂ di 102-120 mmHg (FiO₂ 21%) al capillare arterializzato, la SaO₂ rimaneva a livelli insoddisfacenti (78,6-81,8 %), pur in assenza di distress respiratorio e di patologie polmonari o cardiologiche compatibili con un'alterazione degli scambi gassosi [Tabella 1]. La metaemoglobinemia era assente, l'equilibrio acido-base risultava nell'ambito della normalità, così come la pCO₂. Una possibile spiegazione di quanto osservato ci poteva venire da quel parametro dell'EGA al quale abbiamo sempre prestato poca attenzione: la p50.

Tabella 1. Emogasanalisi al momento della dimissione, in compenso metabolico e in aria ambiente, a confronto con controllo a un mese

Parametro	Unità	Capillare arterializzato alla dimissione	Capillare arterializzato dopo un mese
pH	-	7,460	7,463
pCO ₂	mmHg	30,5	33,8
pO ₂	mmHg	120	102
HCO ₃ -std	mM/L	23,2	24,7
cBase (B)	mM/L	-1,2	0,7
cBase (ecf)	mM/L	-1,7	0,4
Anion Gap	mM/L	10,5	7,3
Lattato	mM/L	1,8	2,2
sO ₂	%	81,8	78,6
COHb	%	1,5	1,4
MetHb	%	0,6	0,5
Hct	%	27,8	32,9
Hb	g/dL	9,1	10,7
Na ⁺	mM/L	140	136
K ⁺	mM/L	4,3	5,8
Ca ione	mM/L	1,35	1,37
Cl ⁻	mM/L	107	104
p50	mmHg	75,23	67,35

La curva di dissociazione dell'emoglobina: cos'è la p50?

Una semplice occhiata a un testo di fisiologia servirà a richiamarci alla memoria alcune nozioni utili. La p50 è un parametro che si inserisce nel contesto della curva di dissociazione dell'emoglobina, una curva sigmoidea che indica come il legame dell'emoglobina con l'ossigeno vari con la pressione parziale dell'ossigeno [Figura 1] [2]. La p50 non è altro che la pO₂ alla quale il 50% delle molecole dell'emoglobina è legato all'ossigeno stesso. La p50 è, in definitiva, un indicatore della capacità dell'emoglobina di legare o rilasciare l'ossigeno. Una p50 bassa indica un'emoglobina con una maggiore affinità per l'ossigeno (l'ossigeno viene trattenuto più saldamente), mentre una p50 alta indica una minore affinità (l'ossigeno è rilasciato più facilmente).

Il valore normale della p50 è, generalmente, 26-28 mmHg a temperatura di 37°C e pH 7.4, ma può variare in relazione a situazioni sia fisiologiche che patologiche. Nell'esempio della Figura 1, lo spostamento a sinistra della curva farebbe scendere la p50 a circa 16 mmHg, mentre uno spostamento verso destra porterebbe la p50 a circa 32 mmHg.

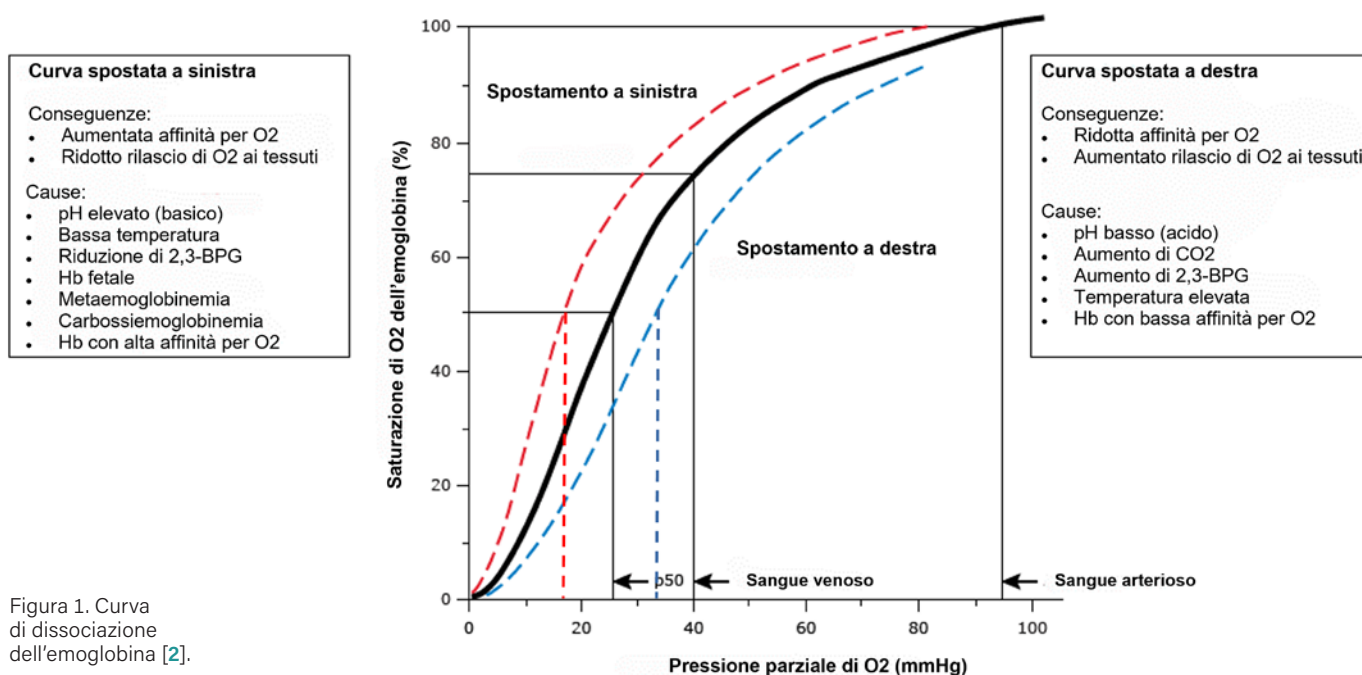


Figura 1. Curva di dissociazione dell'emoglobina [2].

Quali fattori possono influenzare la p50?

La p50 può modificarsi in relazione al pH ematico, alla concentrazione di CO₂, alla temperatura, ai livelli di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) o a causa di variazioni strutturali dell'emoglobina stessa.

pH, pCO₂ e l'effetto Bohr

Uno dei principali meccanismi che influenzano la p50 è l'effetto Bohr, che descrive come le modifiche del pH e della concentrazione di CO₂ influenzino l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno. In ambienti acidi (basso pH) o in presenza di alte concentrazioni di CO₂, l'emoglobina tende a rilasciare più facilmente l'ossigeno ai tessuti. Questo si traduce in un aumento della p50. Al contrario, in condizioni alcaline (pH elevato) o in ambienti con basse concentrazioni di CO₂ – come si verifica nel circolo polmonare – l'emoglobina ha una maggiore affinità per l'ossigeno e la p50 diminuisce.

Effetto del 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato)

Il 2,3-DPG è una molecola che lega l'emoglobina e diminuisce la sua affinità per l'ossigeno. Le condizioni che aumentano il 2,3-DPG, come l'ipossia cronica o l'esposizione a grandi altitudini, tendono a spostare la curva di dissociazione verso destra, elevando la p50 e favorendo la cessione di ossigeno nei tessuti periferici. Al contrario, la riduzione della concentrazione di 2,3-DPG – che può verificarsi per cause genetiche, durante la conservazione prolungata degli eritrociti o per un incremento dell'attività della piruvatokinasi – sposta la curva dell'emoglobina verso sinistra, aumenta l'affinità per l'ossigeno e riduce il rilascio dell'ossigeno ai tessuti riducendo la p50.

Temperatura

L'aumento della temperatura riduce l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, sposta la curva di dissociazione verso destra e aumenta la p50. L'effetto della temperatura è particolarmente evidente durante l'attività muscolare intensa, quando i muscoli producono calore e necessitano di un maggiore apporto di ossigeno.

Alterazioni strutturali dell'emoglobina

Esiste infine la possibilità che varianti genetiche della struttura delle catene alfa e beta dell'emoglobina ne modifichino l'affinità per l'ossigeno, alterando la sua capacità di legarsi all'ossigeno nei polmoni o di rilasciarlo nei tessuti.

Ancora una volta, in presenza di una variante emoglobinica ad alta affinità per O₂, la curva si sposterà a sinistra e la p50 si abbasserà, il rilascio di ossigeno ai tessuti sarà più difficoltoso e questo produrrà una risposta eritropoietinica con incremento del numero degli eritrociti. Al contrario, emoglobine a bassa affinità e p50 elevato rilasceranno più ossigeno ai tessuti risultando in una riduzione dell'eritropoiesi con lieve anemia normocitica, mentre la desaturazione dell'emoglobina potrà manifestarsi con un grado variabile di cianosi. L'ipotesi da noi fatta era, quindi, di trovarsi di fronte a una variante emoglobinica con bassa affinità per l'ossigeno.

Tabella 2. Varianti emoglobiniche con bassa affinità per l'ossigeno [5]

Hb Allentown	Hb J-Auckland	Hb Saint Mandé
Hb Bassett	Hb J-Cairo	Hb Santa Juana
Hb Bologna	Hb Knossos	Hb S-Antilles
Hb Calais	Hb Loves Park	Hb Schlierbach
Hb Canebiere	Hb Lyon-Bron	Hb S-Sao Paulo
Hb Çapa	Hb M-Boston	Hb S-South End
Hb Caribbean	Hb M-Iwate	Hb Sunshine Seth
Hb Chico	Hb M-Milwaukee-I	Hb Tilburg
Hb Conakry	Hb Mobile	Hb Titusville
Hb Connecticut	Hb New York	Hb Ulm
Hb G-Accra	Hb Presbyterian	Hb Valme
Hb Goya	Hb Providence	Hb Vancouver
Hb Grove City	Hb Raleigh	Hb Vigo
Hb Hazebrouck	Hb Roseau-Pointe a Pitre	Hb Washtenaw
Hb Hinsdale	Hb Rothschild	Hb Yoshizuka
Hb Hope	Hb Sagami	Hb Yuda

Quali sono e come si manifestano le emoglobine con bassa affinità per l'ossigeno?

Va anzitutto detto che le varianti ad alta affinità sono molto più frequenti (circa il doppio) di quelle a bassa affinità che hanno come sintomo più caratteristico la cianosi con una sfumatura grigio-ardesia della cute e delle mucose e che potreb-

bero associarsi ad anemia [3]. Il database delle varianti emoglobiniche e delle talassemie (HbVAR) fornisce un elenco di 48 varianti emoglobiniche con bassa affinità per l'ossigeno [Tabella 2] [4,5]. Secondo Yudin e Verhovsek [6] le varianti note sarebbero oltre 70.

Tabella 3. Possibili presentazioni cliniche di un'emoglobina a bassa affinità per ossigeno [3].

- Nessuna evidenza o storia di malattie cardiache o polmonari
- Bassa saturazione di ossigeno alla pulsossimetria
- Cianosi alla nascita che persiste durante il primo anno di vita (possibile variante della catena alfa)
- Cianosi alla nascita che scompare durante il primo anno di vita (possibile variante della globina gamma)
- Cianosi nella tarda infanzia dalla metà alla fine del primo anno di vita (possibile variante della catena beta)
- Storia familiare di cianosi (con o senza anemia) o emoglobina con bassa affinità per l'ossigeno.

L'età di comparsa della cianosi dipende dal fatto che la variante interessi l'alfa globina o la gamma globina, entrambe sintetizzate in utero, ovvero la beta globina dopo lo switch dalla gamma globina durante il primo anno di vita. Alcune caratteristiche cliniche delle varianti a bassa affinità sono riportate nella Tabella 3. Devono essere escluse le patologie cardiopolmonari (che presentano generalmente altri sintomi oltre alla cianosi), la metaemoglobinemia e la sulfoemoglobinemia; in queste situazioni cliniche, al contrario di quanto avviene con le varianti emoglobiniche a bassa affinità, la somministrazione di ossigeno non modifica apprezzabilmente la StO₂.

Il punto di partenza è, generalmente, una pulsiossimetria che mostra una bassa StO₂ in assenza di apprezzabile sintomatologia cardiorespiratoria, se si eccettua un grado variabile di cianosi come unica manifestazione. Un'emogasanalisi arteriosa, con una PaO₂ normale e una bassa SaO₂ (StO₂ e SaO₂ concordanti), suggerirà la presenza di un'emoglobina con bassa affinità per l'ossigeno e la dimostrazione di una p50 elevata fornirà un elemento aggiuntivo a supporto [5]. Il passo successivo

prevede l'indagine cromatografica per evidenziare eventuali emoglobine patologiche e ai test genetici per identificare le varianti specifiche. Non è infrequente rilevare in qualche familiare un'analogia situazione.

Quali sono e come si manifestano le emoglobine con alta affinità per l'ossigeno?

Come abbiamo detto, le varianti emoglobiniche ad alta affinità sono le più frequenti. Il database HbVAR fornisce un elenco di 103 varianti emoglobiniche con alta affinità per l'ossigeno [Tabella 4] seppure, sullo stesso database, è possibile ricercare manualmente un totale di più di 200 varianti descritte [4]. In presenza di una variante ad alta affinità, la curva di dissociazione dell'emoglobina si sposterà a sinistra e la p50 sarà ridotta, rendendo più difficoltoso il rilascio di O₂ ai tessuti e inducendo, quindi, una risposta eritropoietinica con conseguente policitemia. Le caratteristiche principali delle varianti emoglobiniche ad alta affinità avranno quindi StO₂ generalmente normale, p50 ridotta e policitemia [Tabella 5] [3].

Tabella 5. Possibili presentazioni cliniche di un'emoglobina ad alta affinità per ossigeno [3]

- Nessuna evidenza o storia di malattie cardiache o polmonari
- Normale saturazione di ossigeno alla pulsossimetria
- Eritrocitosi isolata all'emocromo con concentrazioni di emoglobina superiori ai range per età e sesso
- Storia familiare di eritrocitosi
- Alterato screening emoglobinico neonatale con tecnica di cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC) o altra metodica "protein-based".

La diagnostica differenziale della policitemia comprende la valutazione di possibili eritrocitosi primarie e secondarie [Tabella 6]. In particolare, dovrà escludere quadri di ipossia cronica come patologie cardio-respiratorie e neuromuscolari e patologie oncologiche (tumori epatici e renali secernenti EPO) [7].

Tabella 4. Varianti emoglobiniche con alta affinità per l'ossigeno [5]

Hb Abruzzo	Hb Coimbra	Hb Kochi	Hb Nunobiki	Hb Strasbourg
Hb Alberta	Hb Columbia Missouri	Hb Kodaira II	Hb Ohio	Hb Sunnybrook
Hb Alcorn County	Hb Cowtown	Hb La Coruna	Hb Olympia	Hb Syracuse
Hb Andrew-Minneapolis	Hb Créteil	Hb Legnano	Hb Osler	Hb Tarrant
Hb Angers	Hb Dallas	Hb Linköping	Hb Palmerston North	Hb Trollhättan
Hb Aurillac	Hb Ethiopia	Hb Little Rock	Hb Pierre-Bénite	Hb Tsurumai
Hb Aurora	Hb Fukutomi	Hb Luton	Hb Pitie-Salpetriere	Hb Ty Gard
Hb Badalona	Hb Gavle	Hb Malmö	Hb Poissy	Hb Vancleave
Hb Barcelona	Hb Geldrop St Anna	Hb McKees Rocks	Hb Potomac	Hb Vanderbilt
Hb Bethesda	Hb Grange-Blanche	Hb Meulan	Hb Radcliffe	Hb Venissieux
Hb Bologna-St.Orsola	Hb Hanamaki-1	Hb Milledgeville	Hb Rahere	Hb Vexin
Hb Bramall Lane	Hb Hanamaki-2	Hb Mito	Hb Rainier	Hb Vila Real
Hb Brie Comte Robert	Hb Headington	Hb Miyano	Hb Regina	Hb Villaverde
Hb Brigham	Hb Heathrow	Hb Monplaisir	Hb Saint Nazaire	Hb Waterland
Hb British Columbia	Hb Helsinki	Hb Nancy	Hb Saint-Jacques	Hb Wood
Hb Bunbury	Hb Hinwil	Hb Nantes	Hb San Cataldo	Hb Yakima
Hb Burlington	Hb Hiroshima	Hb Natal	Hb San Diego	Hb York
Hb Cambridge-MA	Hb Hotel-Dieu	Hb Nebraska	Hb Saratoga Springs	Hb Ypsilanti
Hb Cardarelli	Hb J-Cape Town	Hb New Mexico	Hb Sassari	Hb Zoeterwoude
Hb Chemilly	Hb Johnstown	Hb North Chicago	Hb South Milwaukee	
Hb Chesapeake	Hb Kempsey	Hb Northwood	Hb Sparta	

Tabella 6. Diagnosi differenziale dell'eritrocitosi in età pediatrica [7]

Eritrocitosi primaria

- Policitemia vera (rara in età pediatrica)
- Mutazioni congenite nei recettori o nelle vie di segnalazione dell'eritropoietina

Eritrocitosi secondaria

- Ipossia cronica
 - Cardiopatie congenite cianogene
 - Patologie respiratorie croniche
 - Malattie neuromuscolari
 - Sindrome da ipoventilazione (OSAS)
- Aumento della produzione di eritropoietina
 - Emoglobinopatie con alta affinità per l'ossigeno
 - Tumori
 - Malattie renali
- Altitudini elevate
- Esposizione a sostanze (farmaci stimolanti EPO)
- Eritrocitosi relativa (disidratazione)

Il dosaggio dell'EPO può aiutare a orientarsi in questo contesto: nei soggetti portatori di una variante emoglobinica ad alta affinità, infatti, risulta elevata o inappropriatamente normale in presenza di livelli di emoglobina aumentati e di una normale saturazione di ossigeno [5]. Nel sospetto quindi una variante emoglobinica con alta affinità, una volta escluse le principali cause di eritrocitosi, è suggestivo un p50 ridotto (sensibilità 5%, specificità 77%) a cui deve seguire, al fine della diagnosi, l'indagine cromatografica o elettroforetica e gli eventuali test genetici.

Se StO₂ e SaO₂ sono discordanti?

Talora, a una StO₂ bassa potrebbe corrispondere una SaO₂ normale (StO₂ e SaO₂ discordanti).

L'evenienza più comune è la presenza di una interferenza nella misurazione transcutanea della saturazione dell'emoglobina come artefatti da movimento, ipoperfusione periferica, interferenza con la luce ambiente, smalto per le unghie. Una volta escluse queste eventualità, in caso di persistenza di StO₂ con riscontro allo studio emogasanalitico di valori di SaO₂ e PaO₂

Tabella 7. Emoglobine a normale affinità con alterata SpO₂ [4,8,9]

Variante emoglobinica	Mutazione	Possibile manifestazione clinica	Affinità per O ₂
Hb Lansing	α2-globin His87Gln	asintomatica	Normale
Hb Bonn	α1-globin His87Asp	asintomatica anemia cronica lieve	Normale
Hb M-Iwate	α-globin His87Tyr	cianosi da MetHb	Ridotta
Hb Cheverly	β-globin Phe45Ser	lieve anemia emolitica cronica	Ridotta
Hb Hammersmith	β-globin Phe42Ser	anemia emolitica grave	Ridotta
Hb Titusville	α1/α2-globin Asp94Asn	lieve cianosi periferica possibile associazione con α-thalassemia	Ridotta
Hb Koln	β-globin Val98Met	lieve anemia emolitica	Aumentata
Hb Delaware	α2-globin Leu91Val	-	-
Hb Okazaki	β-globin Cys93Arg	asintomatica	Aumentata
Hb Regina	β-globin Leu96Val	lieve eritrocitosi	Aumentata

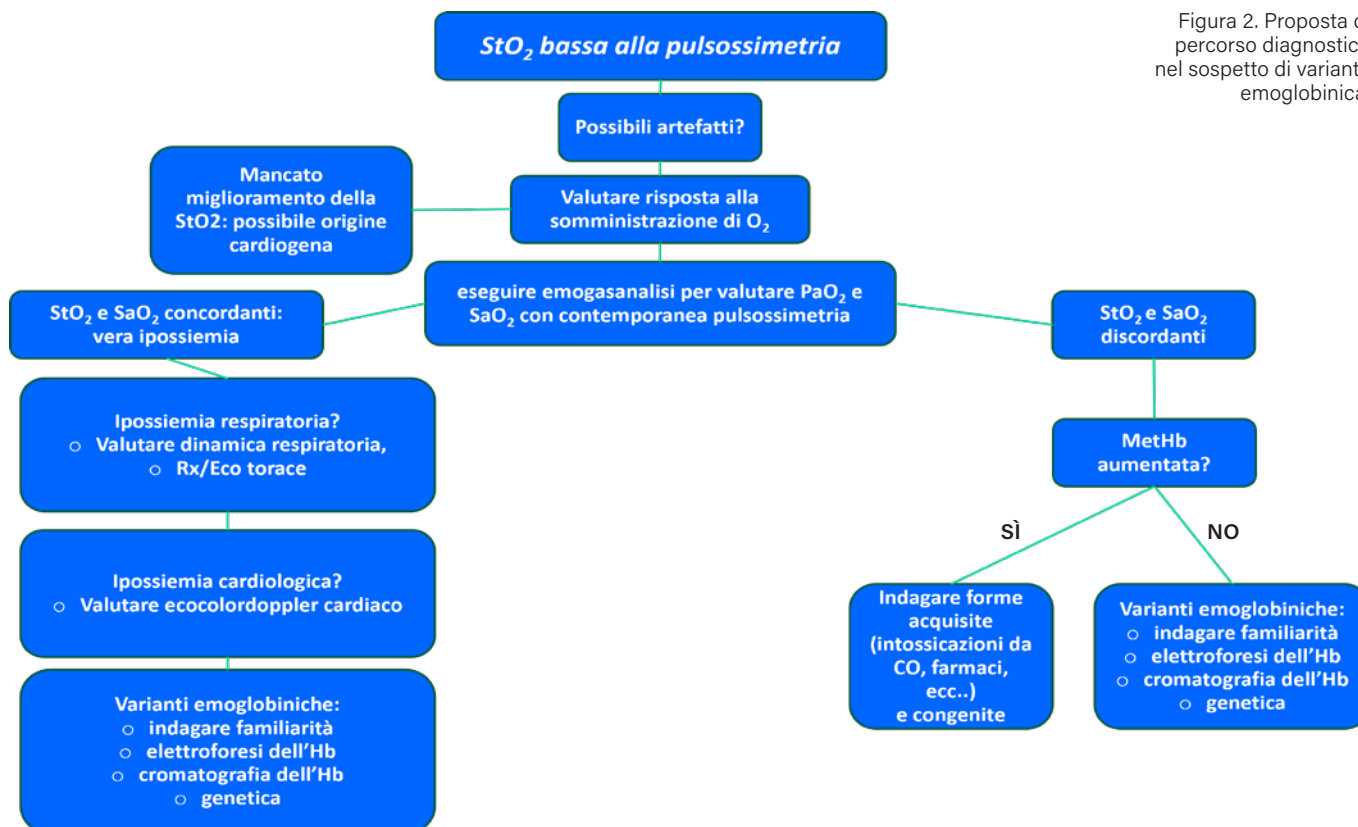


Figura 2. Proposta di percorso diagnostico nel sospetto di variante emoglobinica.

normali, è possibile ipotizzare una variante emoglobinica con alterata assorbanza alle lunghezze d'onda del pulsossimetro (660 nm e 940 nm) [Tabella 7] [4,8,9]. Il numero di queste varianti emoglobiniche è piuttosto ridotto e non presentano caratteristiche univoche. Considerando l'affinità per O₂, possono manifestarsi con StO₂ e SaO₂ discordanti, sia varianti a bassa affinità (Hb M-Iwate, Hb Cheverly, Hb Hammersmith e Titusville), ad affinità normale (Hb Lansing e Hb Bonn) o con affinità aumentata (Hb Koln, Hb Okazaki e Hb Regina). Alcune di queste varianti emoglobiniche possono avere un certo grado di instabilità che, peraltro, non è presente né di grado sovrapponibile in tutte.

Dal punto di vista clinico, lo spettro fenotipico può andare da forme asintomatiche come Hb Lansing, forme di anemia emolitica grave per la Hb Hammersmith a una cianosi a esordio precoce anche neonatale da metaemoglobinemia congenita per Hb M-Iwate [4,5].

In termini di frequenza sono varianti complessivamente rare; le più descritte sono la Hb di Koln – la variante instabile più frequente e identificata in diversi gruppi etnici – dovuta per lo più a una mutazione de novo e la Hb M-Iwat che dà gravi quadri di metaemoglobinemia congenita.

Commento

L'approfondimento rispetto all'iniziale osservazione di una bassa StO₂ in assenza di una franca sintomatologia respiratoria o cardiaca ci ha portati alla conferma di una persistente-

mente ridotta SaO₂ in presenza di una normale PaO₂ e, quindi, all'ipotesi di un'alterazione dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno. Valorizzare il dato di un p50, costantemente elevato rispetto al normale nonostante la risoluzione della chetoacidosi diabetica, ha rafforzato ulteriormente questa ipotesi. La successiva indagine genetica, ci ha portati alla possibile identificazione di una mutazione missenso del gene della beta-globina il cui significato è in corso di valutazione.

Il numero delle varianti emoglobine è elevatissimo – certamente superiore a 1000 – ma solo alcune sono associate ad un'alterata affinità per l'ossigeno [9]. L'uso della pulsossimetria e il successivo confronto con i valori ottenuti con l'EGA (PaO₂, SaO₂ e p50) può consentire, non solo di porre il sospetto di una variante emoglobinica con alterata affinità per l'ossigeno, ma anche di evitare preoccupazione e indagini non necessarie per il paziente che non richiederà poi alcun trattamento specifico [8,10].

Proponiamo, infine, una flow chart diagnostica che può orientare il clinico nel sospettare e indagare una possibile variante emoglobinica [Figura 2]. ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online

melodieolivialoredanarosa.arico@auslromagna.it

blister Stress prenatale nelle madri migranti e tratti autistici nella prole

Recentemente stanno emergendo prove di una maggiore prevalenza di autismo nei figli di madri con un background migratorio, come riportato dalla Commissione su migrazione e salute di *Lancet*.

A oggi, i meccanismi alla base di questa relazione sono poco compresi, ma verosimilmente l'evento stressante della migrazione da un Paese a un altro agisce in particolare nella fase intrauterina di sviluppo del cervello infantile. La migrazione infatti include vari elementi causanti stress significativo: dai motivi che rendono necessaria la partenza (povertà, guerre, violenza) alle frequenti difficoltà di trasferimento, in particolare nei viaggi transcontinentali, ai problemi di adattamento, riassetto, separazione familiare e discriminazione vissuta nel nuovo Paese.

Uno studio olandese ha valutato il ruolo dell'esposizione allo stress prenatale come mediatore nell'associazione tra migrazione materna e tratti autistici infantili, valutando 4.727 madri – fra cui 1.773 (il 38%) erano migranti di prima e seconda generazione nei Paesi Bassi – e i loro figli.

Lo studio è stato condotto nella coorte prospettica "Generation R" basata sulla popolazione. Lo stress prenatale è stato valutato con questionari relativi a eventi di vita stressanti, funzionamento familiare, autostima, difficoltà di lunga durata, sintomi di psicopatologia, supporto sociale e discriminazione percepita. I tratti autistici sono stati misurati all'età di 6 anni esclusivamente con la scala di reattività sociale riportata dai genitori (SRS); questa scala non ha un cut-off diagnostico, ma fornisce una buona impressione dei tratti autistici ed è utilizzata di routine per lo screening nella pratica clinica olandese. È composta da 3 gruppi di item, che valutano la cognizione sociale, la comunicazione sociale e le stereotipie, ed è relativa alle osservazioni dei genitori sul comportamento dei figli nei 6 mesi precedenti.

Sono state eseguite analisi di mediazione multipla longitudinale, stratificate in base al Paese di origine della migrazione (in Europa e fuori dall'Europa) a causa delle differenze nelle caratteristiche della migrazione.

La storia materna di migrazione è stata associata a maggiore stress vissuto e a punteggi più alti nei tratti autistici dei figli (da Paesi europei: media SRS = 0,42; da Paesi extraeuropei: media = 0,50) rispetto alle donne native olandesi (media SRS: 0,38, p < 0,01). Lo stress prenatale, in particolare dato dalla discriminazione percepita, e poi dallo stato psicopatologico della madre e dal basso livello di supporto sociale, ha contribuito per circa metà all'effetto totale della migrazione materna, risultato valido anche dopo l'aggiustamento per i fattori sociodemografici.

Ciò dimostra che lo stress vissuto durante la gravidanza media in maniera significativa l'associazione tra l'evento migratorio materno e i tratti autistici infantili. Studi precedenti hanno già riportato che il rischio di spettro autistico a basso funzionamento nella prole aumenta quando la migrazione materna avviene nell'anno precedente o nell'immediata prossimità del parto.

Il risvolto sulle pratiche assistenziali dovrebbe includere un potenziamento delle cure alle donne gravide immigrate, offrendo supporto adattato al livello socioculturale per colmare le disparità in termini di offerta di salute e di integrazione sociale.

La ricerca futura potrebbe individuare interventi precoci per poi valutare se la conseguente riduzione dello stress prenatale tra le donne migranti possa portare a riduzione dell'incidenza di spettro autistico nella prole.

- de Leeuw AE, Ester WA, Bolhuis K, et al. Maternal Migration, Prenatal Stress and Child Autistic Traits: Insights From a Population-Based Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025 Jan;64(1):41-52.

Bibliografia

1. Aricò MO, Pagano G, Pretolati G, La Fauci G. Emogas: istruzioni per l'uso. *Quaderni acp* 2023;30:147-55. DOI: 10.53141/QACP.2023.147-154
2. Webb KL, Dominelli PB, Baker SE et al. Influence of High Hemoglobin-Oxygen Affinity on Humans During Hypoxia. *Front Physiol.* 2022;12:763933. doi: 10.3389/fphys.2021.763933. PMID: 35095551; PMCID: PMC8795792.
3. Steinberg MH, Takemoto CM. Hemoglobin variants that alter hemoglobin-oxygen affinity. *UtoDate* 11 Ottobre 2024. https://www.uptodate.com/contents/hemoglobin-variants-that-alter-hemoglobin-oxygen-affinity?search=affinity%20haemoglobin&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
4. HbVar: A database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias. https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3
5. Yudin J, Verhovsek M. How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *Am J Hematol* 2019;94:597-603. doi: 10.1002/ajh.25425. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30690774.
6. Verhovsek M, Henderson MP, Cox G et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am J Hematol* 2010;85:882-5. doi: 10.1002/ajh.21810. PMID: 20890907.
7. Cario H, McMullin MF, Bento C et al. Erythrocytosis in children and adolescents-classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1734-8. doi:10.1002/pbc.24625
8. Zur B, Bagci S, Ludwig M, Stoffel-Wagner B. Oxygen saturation in pulse oximetry in hemoglobin anomalies. *Klin Padiatr* 2012;224:259-65. doi: 10.1055/s-0032-1312612. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22815129.
9. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011858. doi: 10.1101/cshperspect.a011858. PMID: 23388674; PMCID: PMC3579210.
10. Bruns CM, Thet LA, Woodson RD et al. Hemoglobinopathy case finding by pulse oximetry. *Am J Hematol* 2003;74:142-3. doi: 10.1002/ajh.10394. PMID: 14508804.