

In questo numero:

Maggio - Giugno 2022 / Vol. 29 n.3

Newsletter pediatrica pag. n. 1

Fattori di rischio per infezione grave da SARS-CoV-2 nei bambini: i dati in era prevaccinale di un anno di epidemia confermano che i bambini che si ammalano gravemente sono pochi e con comorbidità

Documenti pag. d.1

Domande sulla diagnosi di asma? L'ERS risponde

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Ambiente e Salute *News* (n. 14, 2022)

L'articolo del mese pag. am.1

Sindrome infiammatoria multisistemica: caratteristiche genetiche e cliniche in pazienti pediatrici del Medio Oriente

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (2° parte) - "Parmapediatria2022", 18-19 febbraio 2022



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

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Fattori di rischio per infezione grave da SARS-CoV-2 nei bambini: i dati in era prevaccinale di un anno di epidemia confermano che i bambini che si ammalano gravemente sono pochi e con comorbidità
- n.2 Ondansetron orale per la gastroenterite pediatrica nelle cure primarie: uno studio randomizzato controllato che non dà utili indicazioni
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (marzo-aprile 2022)

## Documenti

- d.1 Domande sulla diagnosi di asma? L'ERS risponde  
Commento a cura di Enrico Valletta
- d.2 Il marketing dei sostituti del latte materno secondo OMS e UNICEF  
Commento a cura di Adriano Cattaneo
- d.3 I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia – I dati regione per regione 2021  
Introduzione a cura di Arianna Saulini  
Contrasti regionali nell'immagine dei diritti dell'infanzia in Italia  
Commento a cura di Maurizio Bonati

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 14, 2022)

## L'Articolo del Mese

- am.1 Sindrome infiammatoria multisistemica: caratteristiche genetiche e cliniche in pazienti pediatrici del Medio Oriente  
Commento a cura di Daniele De Brasi

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (2° parte)  
"Parmapediatría2022", 18-19 febbraio 2022

## Direttore

*Michele Gangemi*

## Coordinatore

*Giacomo Toffol*

## Comitato editoriale

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

## Collaboratori

Gruppo PuMP ACP  
Gruppi di lettura della  
*Newsletter Pediatrica*  
Redazione di Quaderni acp

## Presidente ACP

*Stefania Manetti*

## Progetto grafico ed editing

### Programmazione web

*Gianni Piras*

## Internet

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

## Redazione

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

---

## Electronic pages Quaderni ACP index (number 3, 2022)

### ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Risk Factors for Severe SARS-CoV-2 Infection in Children: Data in the pre vaccinal era of one year of epidemic confirm that children who become seriously ill are few and comorbid
- n.2 Oral Ondansetron for Paediatric Gastroenteritis in Primary Care: A Randomized Controlled Trial with no useful indications
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions March April 2022

## Documents

- d.1 Questions about the diagnosis of asthma in children? ERS answers  
Comment by Enrico Valletta
- d.2 The marketing of breast milk substitutes according to WHO and UNICEF  
Comment by Adriano Cattaneo
- d.3 The rights of children and adolescents in Italy - Region-by-region data for 2021  
Introduction by Arianna Saulini  
Regional conflicts in the image of children's rights in Italy  
Comment by Maurizio Bonati

## Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

## Article of the month

- am.1 Multisystem inflammatory syndrome: genetic and clinical characteristics in middle east pediatric patients  
Comment by Daniele De Brasi

# Fattori di rischio per infezione grave da SARS-CoV-2 nei bambini: i dati in era prevaccinale di un anno di epidemia confermano che i bambini che si ammalano gravemente sono pochi e con comorbidità

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

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor AC et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children

Pediatrics 2022;149:e2021053418

Sono descritti i risultati di una sorveglianza condotta in 250 ospedali pediatrici per acuti, negli USA, nel periodo marzo 2020 aprile 2021. In un gruppo di 2.293 bambini ricoverati per COVID-19 vengono definiti il tasso ed i fattori di rischio per malattia grave. Circa il 30% dei bambini ricoverati è risultato avere una forma grave e lo 0.5% è deceduto durante il ricovero. Mediante una analisi multivariata sono stati identificati i possibili fattori di rischio per COVID-19 grave. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni la presenza di malattie respiratorie croniche, neurologiche, cardiovascolari, prematurità e anomalie respiratorie è risultata associata a malattia grave. Nel gruppo di età 2-17 anni sono risultate associate obesità, diabete mellito e nutrizione enterale artificiale. Tali risultati sono ritenuti utili per identificare i bambini a rischio di malattia grave e che possono trarre beneficio da strategie preventive come la vaccinazione.

## **Risk Factors for Severe SARS-CoV-2 Infection in Children: Data in the pre vaccinal era of one year of epidemic confirm that children who become seriously ill are few and comorbid**

The results of a population-based surveillance conducted in 250 pediatric acute-care U.S.A. hospitals, during March 2020–May 2021 are described. Rates and risk factors for severe COVID-19 among a group of 2,293 children primarily admitted for COVID-19 are defined. Approximately 30% of the hospitalized children had severe COVID-19 and 0.5% died during hospitalization. By means of a multivariate analysis the possible risks of severe COVID-19 were identified. Among children aged <2 years, chronic lung disease, neurologic disorders, cardiovascular disease, prematurity and airway abnormality were associated with severe COVID-19. Among children aged 2–17 years, feeding tube dependence, diabetes mellitus and obesity were associated with severe COVID-19. These results are considered useful to identify children at risk of severe disease and who can benefit from COVID-19 prevention strategies, including vaccination.

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale di popolazione che intende descrivere i tassi di infezione nella popolazione pediatrica e i fattori di rischio per malattia grave da SARS-CoV-2 nei bambini ospedalizzati. Si tratta di un preprint, accettato per la pubblicazione, ma ancora in fase di revisione.

### Popolazione

Sono stati ricoverati 3106 bambini con infezione confermata in laboratorio da SARS-CoV-2 in 250 ospedali per acuti aderenti alla rete di studio americana COVID-NET (COVID-19 Associated Hospitalization Surveillance Network); è stato possibile stabilire il rischio relativo di infezione grave tramite studio di variabili legate a condizioni demografiche e mediche in 2.293 di questi bambini (74%). Gli ospedali aderenti al COVID-NET sono situati in 14 stati degli Stati Uniti di America e coprono circa il 10% della popolazione statunitense. I bambini erano arruolati se residenti nell'area di pertinenza degli ospedali partecipanti, di età <18 anni compiuti e se con test molecolare o antigenico positivo per SARS-CoV-2 al momento del ricovero o nei 14 giorni precedenti; sono stati arruolati pazienti con malattia acuta da Covid 19, MIS-C o asintomatici positivi ricoverati per altro motivo.

Sono stati esclusi dall'analisi: pazienti con cartelle incomplete, ragazze in gravidanza, outcome non noto (15 bambini); pazienti con accesso in ospedale verosimilmente non legato all'infezione da SARS-CoV-2 (ad esempio per problemi psichiatrici, ostetrici/ginecologici, trauma, procedure che necessitano di ospedalizzazione, positivi asintomatici-32 bambini).

### Esposizione

È stata valutata la presenza o meno di:

- **Caratteristiche demografiche:** età, genere, etnia, tipologia di abitazione (privata o comunitaria).
- **Caratteristiche cliniche in base all'età:**
  - età <2 anni: anomalie delle vie respiratorie, malattie cardiovascolari, malattia polmonare cronica, nutrizione enterale artificiale, disturbi neurologici, prematurità (< 37 sg), altro (immunodeficienza, malattie gastrointestinali o epatiche, malattie metaboliche croniche, ematologiche, renali, ...);
  - età 2-17 anni: anomalie delle vie aeree, asma, malattia polmonare cronica, malattie ematologiche, cardiovascolari, disturbi dello sviluppo neuromotorio, malattie neurologiche, diabete mellito tipo 1 o 2, malattia metabolica cronica, nutrizione enterale artificiale, immunodeficienza, obesità (BMI > 95° p.le), altro (malattie gastrointestinali o epatiche, renali, reumatologiche, autoimmuni, infiammatorie).

### Outcome/Esiti

Malattia grave da SARS-CoV2 intesa come necessità di ricovero

in ambiente intensivo o necessità di ventilazione meccanica, decesso nel corso del ricovero.

## Tempo

Da Marzo 2020 a Maggio 2021.

## Risultati principali

Circa il 30% dei bambini ospedalizzati ha avuto una malattia da SARS-CoV-2 grave (22% nei bambini di età <2 anni, 34% nei bambini di età 2-17 anni); lo 0.5% è morto durante il ricovero. Nell'analisi multivariata, il rischio di malattia grave è stato maggiore nei pazienti con più di una condizione medica sottostante (aRR 1.5; CI 1.02-1.09. P=0.001) e nei bambini che non vivono in abitazione privata (escludendo i ricoveri per MIS-C). I lattanti di età inferiore ai 6 mesi hanno sviluppato meno frequentemente malattia grave (aRR 0.7; p=0.004); i bambini di età compresa tra 5-11 anni hanno avuto meno rischio di malattia grave dei ragazzi di età 12-17 anni. Nei bambini ricoverati di età inferiore ai 2 anni, i fattori associati a malattia grave sono stati: la presenza di malattia polmonare cronica (aRR 2.2, CI 1.1-4.3), di disturbi neurologici (aRR 2, CI 1.5-2.6), malattia cardiovascolare (aRR 1.7, CI 1.2-2.3), prematurità (aRR 1.6, CI 1.1-2.2), anomalie delle vie respiratorie (aRR 1.6, CI 1.1-2.2). Nei bambini e ragazzi ricoverati di età compresa tra 2 e 17 anni, i fattori associati a malattia grave sono stati: nutrizione enterale artificiale (aRR 2, CI 1.5-2.5), diabete mellito (aRR 1.9, CI 1.6-2.3), obesità (aRR 1.2, CI 1.0-1.4). Il tasso calcolato di ricovero per infezione da SARS-CoV2 è stato di 43/100.000 bambini di età <18 anni; il tasso calcolato di malattia grave è stato di 12/100.000 bambini ed è stato maggiore nella prima infanzia e nei bambini di etnia ispanica e non ispanico nera.

## Conclusioni

Questo studio identifica, in era pre-vaccinale, in un paese ad alto reddito, il tasso di malattia grave e le condizioni a rischio aumentato di infezione grave da Sars-Cov2 in età pediatrica. In particolare viene evidenziato che la presenza di una o più malattie di base espone al rischio di malattia grave.

## Altri studi sull'argomento

In uno studio prospettico svolto in Canada presso le strutture aderenti al Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP) da Aprile a Dicembre 2021 sono stati valutati i fattori di rischio per outcome severo causato da infezione da SARS-CoV-2 [1]. In questo periodo si sono registrate 264 ospedalizzazioni per infezione da SARS-CoV-2, di cui il 37% in bambini <1 anno di età ed il 30% in adolescenti. Il 35% dei ricoveri avevano un quadro severo e di questi il 28% ha necessitato di supporto emodinamico o respiratorio. Nel 39% dei casi gravi era presente una comorbidità sottostante (obesità, patologie neurologiche croniche, malattia polmonare cronica, asma).

Un secondo studio retrospettivo di coorte su 454 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 identificata tra marzo e luglio 2020 in Colorado ha evidenziato come la presenza di comorbidità sia un predittore significativo di ricovero e che il rischio di ricovero aumenta con il numero di comorbidità (OR 1.36; P <0.0001) [2].

La presenza di obesità raddoppia di per sé la probabilità di ricovero, con un rischio fino a 5 volte superiore in caso di obesità grave.

Un gruppo australiano ha condotto una revisione sistematica ed una meta-analisi per valutare le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei bambini di età inferiore a 5 anni con infezione da SARS-CoV-2 (65 articoli, 1.214 bambini): di questi il 50% aveva meno di un anno, il 53% era di sesso maschile, il 43% era asintomatico, il 40% non ha richiesto ospedalizzazione ed il 7% dei casi ha richiesto cure intensive [3].

Infine, una revisione sistematica con metanalisi della letteratura ha selezionato 42 studi che includevano 275.661 bambini sani e 9.353 con comorbidità (soprattutto obesità, patologie croniche respiratorie, cardiovascolari, neurologiche, immunologiche, metaboliche ed ematologiche) [4]. Un quadro severo di infezione da SARS-CoV-2 era presente nello 0.2% dei bambini sani e nel 5,1% dei pazienti con comorbidità, che avevano un rischio maggiore sia di infezione severa (RR 1.79, 95% CI 1.27-2.51; I2= 94%) che di mortalità (RR 2.81, 95% CI 1.31-6.02; I2= 82%). Il rischio relativo nei bambini con obesità era di 2.87 (95% CI 1.16-7.07; I2= 36%).

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio ribadisce, come nell'adulto, il ruolo di comorbidità come obesità e diabete mellito per COVID 19 grave; vengono inoltre identificati fattori di rischio specifici per l'età pediatrica, tra cui la nutrizione enterale artificiale e, per i bambini di età inferiore ai 2 anni, anche la presenza di malattie neurologiche, cardiovascolari, respiratorie e la prematurità. Viene, infine, calcolato il tasso di malattia grave sulla popolazione pediatrica.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio è ben disegnato, in particolare l'ampia copertura della popolazione dei centri partecipanti rende particolarmente attendibili i dati ricavati dallo studio (ridotto rischio di selection bias). Gli ospedali partecipanti allo studio appartengono a un network pediatrico di ospedali per acuti: non è possibile escludere che gli esiti ottenuti in ospedali non specializzati siano differenti, con una sovrastima del tasso di casi gravi. Gli autori stessi dello studio sottolineano che la disponibilità dei test per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 non è stata la stessa nell'intero arco dello studio (possibile sottostima dei casi nelle prime fasi dell'epidemia). Essendo i dati raccolti da cartelle precompilate, è possibile che qualche bambino sia stato misclassificato per condizioni mediche sottostanti non segnalate. Uno dei criteri di inclusione dello studio era la positività del test molecolare o del test antigenico per SARS-CoV-2 nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento e non solo al momento del ricovero: forse sarebbe stato più rigoroso includere i soli pazienti positivi all'ingresso in ospedale o nel corso della degenza. In tal modo è possibile che almeno una parte dei pazienti ricoverati per MIS-C (n=198) non sarebbero stati inclusi nell'analisi, essendo questa tipicamente una forma infiammatoria post-infezione.

**Esiti:** sono chiaramente definiti e sono rilevanti, pur sapendo che stabilire la gravità di una malattia sulla base dell'eventuale decesso o dell'accesso a un reparto di cure intensive/ventilazione mec-

canica è sicuramente un compromesso (vengono persi bambini con ospedalizzazioni protratte, con sequele, etc).

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è sovrapponibile a quella che accede nei nostri ospedali (tranne che per l'etnia); come anche sovrapponibile è la disponibilità di cure in ambito ospedaliero e in ambito intensivo.

**Tipo di intervento:** i risultati dello studio sono applicabili alla nostra realtà. Vengono infatti identificati i soggetti a rischio di malattia grave da proteggere potenziando strategie preventive (es. vaccinazione) e che meritano un monitoraggio più stretto in caso di infezione o ospedalizzazione. Infine, il calcolo del tasso di malattia grave permette di avere un termine di paragone per monitorare eventuali modificazioni nella severità dell'infezione da Covid 19 in età pediatrica con l'aumento della copertura vaccinale e l'insorgenza di nuove varianti, e di modulare eventuali misure aggiuntive di prevenzione del contagio in base al rischio calcolato (uso o meno di mascherine, apertura delle scuole, regole per le quarantene, etc ...).

- 
1. Drouin O, Moore Hepburn C, Farrar. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020; CMAJ. 2021 Sep 27; 193(38): E1483–E1493. doi: 10.1503/cmaj.210053
  2. Graff K, Smith C, Silveira L et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children, *Pediatr Infect Dis J* 2021 Ap. doi: 10.1097/INF.0000000000003043.
  3. Uddin Bhuiyan M., Stiboy E., Zakiul Hassan MD, Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis *Vaccine*. 2021 Jan 22;39(4):667-677. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.078. Epub 2020 Dec 5.
  4. Tsankov B.K, Allaire JM, Irvine M.A et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* 2021 Feb;103:246-256. Doi:10.1016/j.ijid.2020.11.163.

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

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

# Ondansetron orale per la gastroenterite pediatrica nelle cure primarie: uno studio randomizzato controllato che non dà utili indicazioni

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

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor AC et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children  
Pediatrics 2022;149:e2021053418

Questo studio pragmatico controllato randomizzato realizzato in tre centri di continuità assistenziale nei Paesi Bassi apre all'utilizzo dell'Ondansetron come antiemetico nelle cure primarie nella gastroenterite acuta. Purtroppo gli autori hanno modificato l'outcome primario da "invio a cure ospedaliere" a "vomito nelle prime 4 ore dalla randomizzazione" in corso di studio a causa dello scarso arruolamento dei pazienti (soli 194 bambini arruolati in 2 anni da quasi 600 medici di base). Il nuovo outcome scelto, pur risultando statisticamente significativo, è di scarso interesse clinico. I pazienti arruolati sono arrivati a valutazione tardivamente, dopo una durata media dei sintomi di 2 giorni. Un utilizzo più precoce dell'ondansetron nei casi di gastroenterite acuta nel contesto delle cure primarie potrebbe quindi rivelarsi efficace per ridurre la necessità di reidratazione per via endovenosa ma servono ulteriori studi per verificarlo.

## Oral Ondansetron for Paediatric Gastroenteritis in Primary Care: A Randomized Controlled Trial with no useful indications

This randomized controlled pragmatic study carried out in three continuity care centers in the Netherlands promotes the use of Ondansetron as an antiemetic for acute gastroenteritis in primary care. Unfortunately, during the study, the authors changed the primary outcome from "referral to hospital treatment" to "vomiting in the first 4 hours after randomization" due to the low enrolment of patients (only 194 children enrolled in 2 years by almost 600 primary care doctors). The new outcome chosen, although statistically significant, is of little clinical interest. Enrolled patients arrived at late evaluation, after a mean symptom duration of 2 days. An earlier use of ondansetron for acute gastroenteritis in the context of primary care might therefore be effective in reducing the need for intravenous rehydration, but further studies are needed.

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio pragmatico controllato randomizzato condotto in tre centri di continuità assistenziale (cure primarie) dei Paesi Bassi con lo scopo di determinare l'efficacia dell'aggiunta orale di ondansetron all'assistenza abituale per il trattamento del vomito nei bambini con gastroenterite acuta.

### Popolazione

194 bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni;  $\geq 4$  episodi di

vomito riportati nelle 24 ore prima della presentazione;  $\geq 1$  episodio segnalato di vomito nelle 4 ore prima della presentazione. Criteri di esclusione erano: utilizzo o prescrizione di antiemetici nelle precedenti 6 ore, ipoalbuminemia o insufficienza renale cronica note, diabete mellito o malattie infiammatorie croniche intestinali, storia di chirurgia intestinale potenzialmente causa del vomito, nota ipersensibilità a antagonisti dei recettori 5HT<sub>3</sub> della serotonina, noto allungamento del QTc o utilizzo concomitante di farmaci che allungano il QT, precedente arruolamento nello studio.

### Intervento

97 bambini del gruppo di intervento hanno ricevuto soluzione reidratante orale più una dose di ondansetron orale (0.1 mg/kg). Se il bambino vomitava entro 15 minuti, la dose è stata somministrata solo una seconda volta.

### Controllo

97 bambini del gruppo di controllo hanno ricevuto la terapia di reidratazione orale.

### Outcome/Esiti

Esito primario: la percentuale di bambini che continuavano a vomitare nelle prime 4 ore dopo la randomizzazione.

Esiti secondari valutati fino a 4 ore dopo la randomizzazione:

- numero di episodi di vomito per bambino;
- assunzione di soluzione di reidratazione orale (in ml) per partecipante;
- percentuale di bambini che hanno manifestato  $\geq 1$  evento/i avverso/i correlato/i all'ondansetron.

Esiti secondari valutati fino a 7 giorni dopo la randomizzazione:

- proporzione di bambini affidati a cure specialistiche;
- percentuale di bambini ricoverati in ospedale;
- soddisfazione dei genitori in terapia con ondansetron valutata utilizzando una scala Likert a cinque punti.

### Tempo

I partecipanti sono stati arruolati da dicembre 2015 a gennaio 2018 in tre centri di continuità assistenziale nel nord dei Paesi Bassi.

### Risultati principali

Una dose di ondansetron riduce la percentuale di bambini che

continuano a vomitare entro 4 ore dal 42.9% al 19.5% (OR 0.37, IC 95% 0.20, 0.72, numero necessario da trattare 4); tra gli esiti secondari, l'ondansetron riduce il numero di episodi di vomito entro 4 ore (IRR 0.51, IC 95% 0.29, 0.88) e migliora la soddisfazione dei genitori verso il trattamento. Non sono presenti altri esiti secondari statisticamente significativi.

## Conclusioni

I bambini con gastroenterite con aumentato rischio di disidratazione potrebbero essere trattati con ondansetron per risolvere più rapidamente la sintomatologia emetica e per migliorare la soddisfazione dei genitori.

## Altri studi sull'argomento

In letteratura non sono presenti altri studi sull'utilizzo di Ondansetron nelle cure primarie pediatriche, mentre sono presenti numerosi studi primari e secondari sull'utilizzo del farmaco in corso di gastroenterite in setting ospedalieri.

Una revisione sistematica ha selezionato 10 studi (1.215 bambini) sull'utilizzo dell'ondansetron in età pediatrica in caso di gastroenterite acuta. Il trattamento con ondansetron ha aumentato la percentuale di bambini senza vomito fino a 1 ora dopo la somministrazione del farmaco rispetto al placebo (RR 1.49, IC 95% 1.17, 1.89) ma non è stata rilevata differenza tra i gruppi a 4, 24 e 48 ore dopo la somministrazione. L'ondansetron ha ridotto il rischio di fallimento della terapia reidratante orale (RR 0.5, IC 95% 0.37, 0.69), ha aumentato l'assunzione di liquidi nella reidratazione orale, ha ridotto il rischio di ospedalizzazione (RR 0.53, IC 95% 0.29, 0.97) e ridotto la necessità di reidratazione endovenosa (RR 0.45, IC 95% 0.31, 0.63), tuttavia non ha avuto effetto sulla necessità di ulteriori visite al PS [1].

Una revisione sistematica più recente ha raccolto 24 studi (3.482 bambini) sull'efficacia degli antiemetici in corso di gastroenterite; ondansetron è risultato più efficace del placebo nella riduzione del vomito (OR 0.28, IC 95% 0.16, 0.46, qualità dell'evidenza alta) ed è stato l'unico intervento che ha ridotto la necessità di reidratazione endovenosa e il numero di episodi di vomito: la revisione non ha riscontrato rischi di sicurezza nell'utilizzo del farmaco [2].

Una terza revisione con metanalisi ha selezionato 13 RCT (2.146 bambini) con lo scopo di valutare le prove di efficacia e di sicurezza di una dose di ondansetron vs placebo per il controllo del vomito in bambini e adolescenti con gastroenterite. Una singola dose di ondansetron ha mostrato di ridurre il vomito entro 8 ore (RR 1.41, IC 95% 1.19, 1.68; evidenza di bassa qualità), di ridurre il rischio di fallimento della terapia di reidratazione orale (RR 0.43, IC 95% 0.34, 0.55; evidenza di alta qualità), la necessità di idratazione per via endovenosa (RR 0.44, IC 95% 0.34, 0.57; evidenza di alta qualità) e la frequenza di ospedalizzazione entro 8 ore (RR 0.49, IC 95% 0.32, 0.75; evidenza di alta qualità); non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle ulteriori visite al PS (RR 1.14, IC 95% 0.74, 1.76; evidenza di alta qualità) rispetto al placebo [3].

Uno studio di coorte retrospettivo ha arruolato 11.785 pazienti pediatrici (6 mesi - 18 anni) afferenti a un pronto soccorso di cure terziarie dal 2010 al 2015 per gastroenterite. Il 35.5% (n. 4.187) è stato rinvio a domicilio con prescrizione di ondansetron.

Non ci sono state differenze nel successivo ricorso a una ulteriore visita al PS o ricovero tra i bambini con o senza prescrizione di ondansetron dopo aggiustamento per indice di gravità, età, modello di assicurazione sanitaria, ora di accesso al PS, utilizzo di formula per la reidratazione orale e ondansetron somministrato in PS. (aOR 1.12 IC95% 0.92, 1.33); in questa coorte non si è pertanto evidenziata alcuna correlazione tra somministrazione di ondansetron e ulteriori visite in PS in bambini con gastroenterite acuta [4].

Un RCT in doppio cieco multicentrico italiano ha valutato l'efficacia di una singola dose orale di ondansetron (0.15 mg/kg) vs domperidone (0.5 mg/kg) o placebo nel controllo del vomito in bambini di età compresa tra 1 e 6 anni con gastroenterite afferenti al PS dopo il fallimento della somministrazione iniziale di reidratazione orale. L'esito primario era la percentuale di bambini sottoposti a reidratazione nasogastrica o endovenosa. 1.313 bambini sono stati eleggibili per il primo tentativo con soluzione di reidratazione orale, che ha avuto successo per 832 (63.4%); 356 sono stati randomizzati (i genitori di 125 bambini non hanno dato il consenso): 118 nel gruppo placebo, 119 nel gruppo domperidone e 119 nel gruppo ondansetron. 14 bambini (11.8%) necessitavano di reidratazione endovenosa nel gruppo ondansetron contro 30 (25.2%) e 34 (28.8%) rispettivamente nei gruppi domperidone e placebo. Ondansetron ha ridotto il rischio di reidratazione endovenosa di oltre il 50%, sia rispetto al placebo (RR 0.41, IC 95% 0.20-0.83) che al domperidone (RR 0.47, IC 95% 0.23-0.97). Non sono state osservate differenze per gli eventi avversi tra i gruppi. Nelle conclusioni gli autori segnalano che in un contesto di PS 6 bambini su 10 di età compresa tra 1 e 6 anni con vomito dovuto a gastroenterite e senza grave disidratazione possono essere gestiti efficacemente con la somministrazione della sola soluzione reidratante orale. Nei bambini che falliscono la reidratazione orale, una singola dose orale di ondansetron riduce la necessità di reidratazione endovenosa e la percentuale di bambini che continuano a vomitare, facilitando così il successo della reidratazione orale. Il domperidone non è risultato efficace per il trattamento sintomatico del vomito durante la gastroenterite acuta [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Un intervento di interesse nelle cure pediatriche primarie che tuttavia manca di un esito primario significativo dal punto di vista clinico, cioè la quantità di soluzione reidratante orale assunta o la necessità di ricorrere a reidratazione per via endovenosa o sondino naso-gastrico in ospedale.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** corretta la procedura di randomizzazione; i bambini sono stati randomizzati a blocchi (allocazione 1:1) ai gruppi di intervento mediante un programma informatico e sono stati stratificati per età (6-24 mesi o >24 mesi) e stato di disidratazione. I confronti tra i gruppi sono stati aggiustati per questi fattori di stratificazione. L'allocazione non è stata generata prima dell'inclusione per garantire l'occultamento. L'assegnazione del trattamento non era in cieco per i genitori, il bambi-

no, il medico, mentre era in cieco il ricercatore che ha eseguito le analisi statistiche. L'esito primario non era noto ai genitori e al curante. I genitori hanno utilizzato un diario strutturato per registrare i sintomi (cioè diarrea, vomito e febbre), la terapia di reidratazione orale e l'assunzione di liquidi, l'uso di farmaci, le reazioni avverse, l'uso dell'assistenza sanitaria, le ore perse dal lavoro e la soddisfazione per il trattamento durante il follow-up. Il diario doveva essere compilato ogni ora per le prime 4 ore e successivamente ogni giorno per 7 giorni. I dati sono stati analizzati sia su base ITT che per protocollo (PP). Sono descritti i pazienti persi al follow-up (meno del 10% in entrambi i gruppi) e la perdita al follow-up era bilanciata tra i due gruppi. Il limite principale dello studio è la modifica dell'esito principale da "invio a cure ospedaliere" a "vomito nelle prime 4 ore dalla randomizzazione" in corso di studio a causa dello scarso arruolamento dei pazienti: questa scelta può portare ad enfatizzare un risultato di scarso interesse clinico. Altro limite importante dello studio e probabile fonte di bias è la mancanza di cecità dei genitori e dei medici; inoltre questo dato potrebbe aver influito sull'esito della soddisfazione dei genitori.

**Esiti:** esito primario ben definito ma scarsamente rilevante dal punto di vista clinico. Tra gli esiti secondari gli autori risaltano la soddisfazione dei genitori, ma questa soddisfazione può non essere quella dei bambini; un esito soddisfacente per il bambino potrebbe essere il mancato invio a una consulenza di secondo livello o il mancato invio a cure ospedaliere: questi due esiti secondari in realtà sono risultati non significativi. La soddisfazione del genitore per un trattamento farmacologico che non ha modificato il rischio clinico di malattia può produrre una distorsione nell'aspettativa del genitore, ossia la necessità di avere sempre a disposizione un farmaco per eliminare un sintomo del bambino; l'aspettativa che un farmaco risolve la malattia alimenta la prospettiva genitoriale di un intervento esterno per risolvere una situazione quando invece sappiamo che molto spesso sono i comportamenti del genitore (proporre di continuo da bere, la scelta delle soluzioni reidratanti orali, offrire una corretta alimentazione) a modificare nella maggior parte dei casi una situazione non gradita; infatti nello studio non c'è stato miglioramento significativo dell'intake di soluzioni reidratanti orali, che è stato eccessivamente basso nei due gruppi (in media 10 ml in 4 ore in entrambi i gruppi!). Pertanto questa soddisfazione rischia di aumentare in modo improprio le richieste dei genitori per interventi farmacologici scarsamente rilevanti o, talvolta, del tutto inappropriati. Infine, lascia perplessi l'assenza di un indicatore per il sintomo diarrea.

**Conflitto di interesse:** nessuno.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** simile a quella italiana e quindi i risultati sono trasferibili nel nostro contesto. Tuttavia i bambini arruolati nello studio sono piccoli (0.9 -2.1 anni) e si sono presentati mediamente dopo 2 giorni dall'inizio dei sintomi; questo ritardo di accesso alle cure potrebbe aver influito sull'esito dell'intervento. Un accesso più precoce alla cura potrebbe influire positivamente sull'esito finale.

**Tipo di intervento:** attualmente l'ondansetron nelle cure primarie è disponibile solo per la popolazione adulta e in età pediatrica è indicato per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia in bambini di età  $\geq 6$  mesi, e per la prevenzione e il

trattamento della nausea e del vomito postoperatori in bambini di età  $\geq 1$  mese.

1. Tomasik E, Ziolkowska E, Kołodziej M, et al. Systematic review with meta-analysis: ondansetron for vomiting in children with acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(5):438-46.
2. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, et al. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20193260.
3. Fugetto F, Filice E, Biagi C, et al. Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1007-1016.
4. McLaren SH, Yim RB, Fleegler EW. Impact of Ondansetron Prescription on Return Emergency Department Visits Among Children with Acute Gastroenteritis. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e1087-e1092
5. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al; SONDO (Study ONdansetron vs DOMperidone) Investigators. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165441

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

*Francesca Bontempo, Carlo Boni, Jennifer Chiarolanza, Angelo Cigarini, Elena Corbelli, Annalisa Correggi, Anna Maria Davoli, Anna Rita Di Buono, Elena Ferrari, Monica Malventano, Elena Manzotti, Maddalena Marchesi, Luciana Monti, Rosaria Ollari, Luisa Seletti, Mariassunta Torricelli, Maria Candida Tripodi, Daniela Vignali, Marialuisa Villani, Costantino Panza.*

## Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (marzo-aprile 2022)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica di marzo-aprile 2022. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

### Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica gennaio-febbraio 2022 (Issue 3-4, 2022)

1. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data
2. Probiotics for treatment of chronic constipation in children
3. Rapid molecular tests for tuberculosis and tuberculosis drug resistance: a qualitative evidence synthesis of recipient and provider views
4. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever
5. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes
6. Fortification of salt with iron and iodine versus fortification of salt with iodine alone for improving iron and iodine status
7. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome
8. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema
9. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age
10. Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy
11. Topical pharmacologic interventions versus placebo for epidemic keratoconjunctivitis
12. Unconditional cash transfers for reducing poverty and vulnerabilities: effect on use of health services and health outcomes in low- and middle-income countries
13. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis
14. Point-of-care viral load tests to detect high HIV viral load in people living with HIV/AIDS attending health facilities
15. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children
16. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants
17. Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
18. Periodic change of body position under phototherapy in term and preterm neonates with hyperbilirubinaemia

19. Routine vaginal examinations compared to other methods for assessing progress of labour to improve outcomes for women and babies at term
20. Prophylactic cyclo-oxygenase inhibitor drugs for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants: a network meta-analysis
21. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)

### Probiotici per il trattamento della costipazione cronica nei bambini

Chris Wallace et al.

**Probiotics for treatment of chronic constipation in children**  
*The Cochrane Library, 2021*

La stitichezza funzionale è definita come stitichezza cronica senza una causa sottostante identificabile. È una causa significativa di morbilità nei bambini, rappresentando fino al 25% delle visite ai gastroenterologi pediatrici. I probiotici possono alterare il microbioma intestinale e promuovere la normale fisiologia intestinale in modo da aiutare ad alleviare la stitichezza funzionale. Diversi studi hanno cercato di affrontare questa ipotesi, così come il ruolo dei probiotici in altri disturbi intestinali funzionali.

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia e la sicurezza dei probiotici per la gestione della stitichezza cronica senza una spiegazione fisica nei bambini.

**Metodi di ricerca.** Sono stati inclusi RCT che hanno valutato i preparati probiotici (compresi i sinbiotici) rispetto al placebo, nessun trattamento o qualsiasi altra preparazione interventistica in persone di età compresa tra 0 e 18 anni con diagnosi di costipazione funzionale secondo criteri di consenso (come Roma IV).

**Risultati principali.** Sono stati inclusi 14 studi (1.127 partecipanti randomizzati): 12 studi hanno valutato i probiotici nel trattamento della stitichezza funzionale, mentre due studi hanno studiato i preparati sinbiotici. Tre studi hanno confrontato i probiotici con il placebo in relazione alla frequenza della defecazione alla fine dello studio, ma non sono stati raggruppati in quanto vi era un'eterogeneità inspiegabile molto significativa. Quattro studi hanno confrontato i probiotici con il placebo in relazione al successo del trattamento. Potrebbe non esserci alcuna differenza nel miglioramento globale/successo del trattamento (RR 1.29, IC 95% 0.73, 2.26; 313 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Cinque studi hanno confrontato i probiotici con il placebo in relazione ai ritiri dovuti a eventi avversi, con l'effetto combinato che suggerisce che potrebbe non esserci alcuna differenza (RR 0.64, IC 95% 0.21 a 1.95; 357 partecipanti; evidenza di bassa certezza). La stima combinata di tre studi che hanno confrontato i probiotici più un lassativo osmotico con il

lassativo osmotico da solo ha rilevato che potrebbe non esserci alcuna differenza nella frequenza della defecazione (MD -0.01, IC 95% -0.57, 0.56; 268 partecipanti; evidenza a bassa certezza). Due studi hanno confrontato i probiotici più un lassativo osmotico con il lassativo osmotico da solo in relazione al miglioramento globale/successo del trattamento e hanno scoperto che potrebbe non esserci alcuna differenza tra i trattamenti (RR 0.95, IC 95% 0.79, 1.15; 139 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Tre studi hanno confrontato i probiotici più lassativo osmotico con il lassativo osmotico da solo in relazione ai ritiri dovuti a eventi avversi, ma non è chiaro se vi sia una differenza tra loro (RR 2.86, IC 95% 0.12, 68.35; 268 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). Due studi hanno confrontato i probiotici con l'ossido di magnesio. Non è chiaro se vi sia una differenza nella frequenza della defecazione (MD 0.28, IC 95% -0.58, 1.14; 36 partecipanti), successo del trattamento (RR 1.08, IC 95% 0.74, 1.7; 36 partecipanti) o ritiri dovuti a eventi avversi (RR 0.50, IC 95% 0.05, 5.04; 77 partecipanti). La certezza dell'evidenza è molto bassa per questi risultati. Uno studio ha valutato il ruolo di un preparato simbiotico rispetto al placebo. Potrebbe esserci un maggiore successo del trattamento a favore dei sinbiotici rispetto al placebo (RR 2.32, IC 95% 1.54, 3.47; 155 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Lo studio ha riportato che non ci sono stati ritiri a causa di effetti avversi in entrambi i gruppi. Uno studio ha valutato un simbiotico più paraffina rispetto alla sola paraffina. Non è chiaro se vi sia una differenza nella frequenza della defecazione (MD 0.74, IC 95% -0.96, 2.44; 66 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa) o nel successo del trattamento (RR 0.91, IC 95% 0.71, 1.17; 66 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). Lo studio ha riportato che non ci sono stati ritiri a causa di effetti avversi in entrambi i gruppi. Uno studio ha confrontato un preparato simbiotico con la paraffina. Non è chiaro se vi sia una differenza nella frequenza della defecazione (MD -1.53, IC 95% -3.00, -0.06; 60 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa) o nel successo del trattamento (RR 0.86, IC 95% 0.65, 1.13; 60 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). Lo studio ha riportato che non ci sono stati ritiri a causa di effetti avversi in entrambi i gruppi. Tutti gli esiti secondari non sono stati riportati o riportati in un modo che non consentiva l'analisi.

**Conclusioni degli autori.** Non ci sono prove sufficienti per concludere se i probiotici siano efficaci nel trattare con successo la stitichezza cronica senza una spiegazione fisica nei bambini o nel modificare la frequenza della defecazione, o se vi sia una differenza nei ritiri dovuti a eventi avversi rispetto al placebo. Ci sono prove limitate da uno studio per suggerire che un preparato simbiotico potrebbe avere maggiori probabilità del placebo di portare al successo del trattamento, senza differenze nei ritiri a causa di eventi avversi. Non ci sono prove sufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia o sulla sicurezza sull'uso dei probiotici in combinazione o rispetto a uno qualsiasi degli altri interventi riportati. La maggior parte degli studi che hanno presentato dati su eventi avversi gravi ha riportato che non si sono verificati eventi. Due studi non hanno riportato questo risultato. Sono necessari studi futuri per confermare l'efficacia, ma la comunità di ricerca richiede una guida sul miglior contesto per i probiotici in tali studi, considerando dove dovrebbero essere considerati meglio in una potenziale gerarchia di trattamento e dovrebbero allinearsi con i set di risultati principali per supportare l'interpretazione futura dei risultati.

## Strategie per l'uso di corticosteroidi topici nei bambini e negli adulti con eczema

Stephanie J Lax et al.

### Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema

*The Cochrane Library*, 2021

L'eczema è una condizione comune della pelle. Sebbene i corticosteroidi topici siano da decenni un trattamento di prima linea per l'eczema, ci sono incertezze sul loro uso ottimale.

**Obiettivi.** Stabilire l'efficacia e la sicurezza dei diversi modi di utilizzare i corticosteroidi topici per il trattamento dell'eczema.

**Criteri di selezione.** RCT in adulti e bambini con eczema che hanno confrontato almeno due strategie di uso topico di corticosteroidi. Sono stati esclusi i confronti con placebo, a parte gli studi che hanno valutato il trattamento proattivo rispetto a quello reattivo.

**Risultati principali.** Inclusi 104 trial (8.443 partecipanti). La maggior parte degli studi sono stati condotti in paesi ad alto reddito (81/104), molto probabilmente in regime ambulatoriale o in altri contesti ospedalieri. Un solo studio è stato ritenuto a basso rischio di bias in tutti i domini. 55 studi hanno avuto un alto rischio di bias in almeno un dominio, principalmente a causa della mancanza di dati sui risultati in cieco o mancanti. Corticosteroidi topici a potenza più forte rispetto a quelli a potenza più debole. 63 studi hanno confrontato diverse potenze di corticosteroidi topici: 12 moderati contro lievi, 22 potenti contro lievi, 25 potenti contro moderati e 6 molto potenti contro potenti. Le prove erano generalmente in bambini con eczema moderato o grave, ove specificato, della durata da una a cinque settimane. L'esito più riportato è stato lo Investigator Global Assessment (IGA) dei segni di eczema riportati dai medici. Sono stati raggruppati 4 studi che hanno confrontato i corticosteroidi topici di potenza moderata rispetto a quelli di potenza lieve (420 partecipanti). I corticosteroidi topici di moderata potenza probabilmente portano un numero maggiore di partecipanti a raggiungere il successo del trattamento, definito come un miglioramento netto o marcato dell'IGA (52% contro 34%; OR 2.07, IC 95% 1.41, 3.04; certezza moderata della prova). Raggruppato 9 studi che hanno confrontato i corticosteroidi topici potenti contro quelli di potenza lieve (392 partecipanti). I potenti corticosteroidi topici probabilmente provocano un forte aumento del numero che ha raggiunto il successo del trattamento (70% contro 39%; OR 3.71, IC 95% 2.04, 6.72; evidenza di certezza moderata). Raggruppato 15 studi che hanno confrontato corticosteroidi topici potenti contro corticosteroidi di potenza moderata (1.053 partecipanti). Non c'era evidenza sufficiente di un beneficio dei corticosteroidi topici potenti rispetto ai corticosteroidi topici moderati (OR 1.33, IC 95% 0.93, 1.89; evidenza di certezza moderata). Raggruppato 3 studi che hanno confrontato corticosteroidi topici molto potenti contro potenti (216 partecipanti). L'evidenza è incerta con un ampio intervallo di confidenza (OR 0.53, IC 95% 0.13, 2.09; evidenza di bassa certezza). Applicazione due volte al giorno o più rispetto a una volta al giorno. Raggruppato 15 di 25 prove in questo confronto (1.821 partecipanti, tutti segnalati IGA). Gli studi di solito hanno valutato adulti e bambini con eczema moderato o grave, ove specificato, utilizzando potenti corticosteroidi topici, della durata da due a sei settimane. L'applicazione di poten-

ti corticosteroidi topici solo una volta al giorno probabilmente non riduce il numero di risultati positivi del trattamento rispetto all'applicazione due volte al giorno (OR 0.97, IC 95% 0.68, 1.38; 15 studi, 1.821 partecipanti; evidenza di certezza moderata).

**Eventi avversi locali.** All'interno degli studi che hanno testato le strategie di "trattamento delle riacutizzazioni dell'eczema", sono stati identificati solo 26 casi di assottigliamento della pelle anormale da 2.266 partecipanti (1% in 22 studi). La maggior parte dei casi derivava dall'uso di corticosteroidi topici di maggiore potenza (16 con molto potente, 6 con potente, 2 con moderato e 2 con lieve). Questa evidenza è stata valutata come bassa certezza, fatta eccezione per i corticosteroidi topici molto potenti contro potenti, che erano prove di certezza molto bassa. Applicazione due volte alla settimana (fine settimana o "terapia proattiva") per prevenire le ricadute (riacutizzazioni) rispetto all'assenza di corticosteroidi topici /applicazione reattiva: 9 studi hanno valutato questo confronto, generalmente della durata di 16-20 settimane. Sono stati raggruppati 7 studi che hanno confrontato la terapia con corticosteroidi topici (proattivi) nel fine settimana rispetto a nessun corticosteroide topico (1.179 partecipanti, bambini e adulti con una gamma di gravità dell'eczema, sebbene principalmente moderata o grave). La terapia del fine settimana (proattiva) probabilmente si traduce in una grande diminuzione della probabilità di una ricaduta dal 58% al 25% (RR 0.43, IC 95% 0.32, 0.57; 7 studi, 1.149 partecipanti; evidenza di certezza moderata). Non sono stati identificati casi di assottigliamento cutaneo anormale in sette studi che hanno valutato eventi avversi locali (1.050 partecipanti) alla fine del trattamento. Questa evidenza è stata valutata come bassa certezza.

**Altri confronti.** Altri confronti includevano preparazioni più recenti rispetto a quelle più vecchie di corticosteroidi topici (15 studi), crema contro unguento (7 studi), corticosteroidi topici con impacco umido rispetto a nessun impacco umido (6 studi), numero di giorni alla settimana applicati (4 studi), diverse concentrazioni degli stessi corticosteroidi topici (2 trial), applicazione all'ora del giorno (2 trial), corticosteroidi topici in alternanza con inibitori topici della calcineurina rispetto a corticosteroidi topici da soli (1 trial), applicazione su pelle bagnata rispetto a quella asciutta (1 trial) e applicazione prima rispetto a dopo l'emolliente (1 trial). Nessuno studio ha confrontato i corticosteroidi topici di marca rispetto a quelli generici e il tempo tra l'applicazione di corticosteroidi topici e emollienti.

**Conclusioni degli autori.** I corticosteroidi topici potenti e moderati sono probabilmente più efficaci dei corticosteroidi topici lievi, principalmente nell'eczema moderato o grave; tuttavia, ci sono prove incerte a sostegno di qualsiasi vantaggio di corticosteroidi topici molto potenti rispetto a potenti. L'efficacia è simile tra l'uso frequente una volta al giorno e due volte al giorno (o più) di potenti corticosteroidi topici per trattare le riacutizzazioni dell'eczema e la terapia con corticosteroidi topici nel fine settimana (proattivo) è probabilmente migliore di nessun corticosteroide topico / uso reattivo per prevenire la ricaduta dell'eczema (riacutizzazioni). Gli eventi avversi non sono stati ben riportati e provenivano in gran parte da studi a breve o bassa certezza. Negli studi che hanno riportato un assottigliamento della pelle anormale, la frequenza era complessivamente bassa e aumentava con l'aumentare della potenza. Non sono stati trovati studi sulla durata ottimale del trattamento di una riacutizzazione marcata rispetto ai corticosteroidi topici generici e sul tempo trascorso

tra l'applicazione di corticosteroidi topici ed emolliente. C'è bisogno di prove a lungo termine nelle persone con eczema lieve.

### Strategie di erogazione delle cure e di autogestione per i bambini con epilessia

Nigel Fleadman et al.

#### Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy

*The Cochrane Library, 2022*

L'epilessia è un disturbo neurologico che colpisce sia i bambini che gli adulti. Le crisi epilettiche sono il risultato di un'attività elettrica eccessiva e anormale delle cellule corticali nel cervello. In risposta alle critiche secondo cui la cura dell'epilessia per i bambini ha scarso impatto sui risultati a lungo termine, gli operatori sanitari hanno sviluppato vari modelli di servizio e strategie per affrontare le inadeguatezze percepite.

**Obiettivi.** Valutare gli effetti di qualsiasi intervento specializzato o dedicato per l'epilessia rispetto alle cure abituali nei bambini e negli adolescenti con epilessia e nelle loro famiglie.

**Criteri di selezione.** Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che reclutavano bambini e adolescenti con epilessia.

**Raccolta e analisi dei dati.** Due revisori hanno selezionato indipendentemente gli studi per l'inclusione ed hanno estratto i dati rilevanti. Sono stati valutati i seguenti risultati: **1.** Frequenza e gravità delle crisi; **2.** Appropriatezza e volume dei farmaci prescritti (compresa l'evidenza della tossicità del farmaco); **3.** La conoscenza da parte dei partecipanti delle informazioni e dei consigli ricevuti dai professionisti; **4.** Rapporti dei partecipanti sulla salute e sulla qualità della vita; **5.** Misure oggettive dello stato di salute generale; **6.** Misure oggettive del funzionamento sociale o psicologico (compreso il numero di giorni trascorsi in congedo per malattia/assenza dalla scuola o dal lavoro, e la situazione lavorativa); e **7.** Costi per cure o trattamenti. I risultati dell'estrazione dei dati e della valutazione della qualità per ogni studio sono stati presentati in tabelle strutturate e come sintesi narrativa. Tutte le statistiche di riepilogo sono state estratte per ciascun risultato.

**Risultati principali.** Sono stati inclusi 9 studi su 8 interventi nella revisione, riportando su 7 distinti programmi di autogestione per educare o consigliare i bambini con epilessia e i loro genitori, e un nuovo modello di cura. Basato in gran parte su risultati auto-riferiti, ogni programma ha mostrato alcuni benefici per il benessere dei bambini con epilessia; tuttavia, tutti gli studi inclusi presentavano difetti metodologici. Nessun singolo programma è stato valutato con campioni di studio diversi e in nessun caso lo stesso risultato è stato misurato e riportato allo stesso modo in tutti gli studi, precludendo qualsiasi possibile meta-analisi, anche se gli interventi sono stati considerati sufficientemente simili da essere inclusi nella meta-analisi. Sono stati selezionati i risultati per i quali i dati potrebbero essere importanti per le decisioni sugli interventi secondo le linee guida nel Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Sono state trovate prove di certezza moderata che uno degli interventi educativi ha ridotto la frequenza delle crisi. C'erano prove di scarsa certezza che altri due interventi educativi riducessero la gravità delle crisi, il controllo delle crisi e i tassi di guarigione delle crisi. L'evidenza

per tutti gli altri esiti (aderenza al farmaco, conoscenza, auto-efficacia e auto-percezione dell'epilessia sulla qualità della vita) era mista.

**Conclusioni degli autori.** Sebbene ciascuno dei programmi valutati in questa revisione abbia mostrato alcuni benefici per i bambini con epilessia, il loro impatto è stato estremamente variabile. Nessun programma ha mostrato benefici nell'intera gamma di risultati e tutti gli studi hanno avuto problemi metodologici. Attualmente non ci sono prove sufficienti a favore di un singolo programma. Sono necessarie ulteriori prove da studi randomizzati controllati utilizzando misure convalidate e considerando la significatività clinica nonché la significatività statistica dei risultati.

### Probiotici per la prevenzione dell'enterocolite associata a Hirschsprung

Fen Mei et al.

#### Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis

*The Cochrane Library, 2022*

L'enterocolite associata a Hirschsprung (HAEC) è una delle principali cause di grave morbidità e potenziale mortalità nei bambini con malattia di Hirschsprung (HD). Le persone con HAEC soffrono di infiammazione intestinale e presentano diarrea, evacuazioni improvvise e distensione addominale. I probiotici sono microrganismi vivi con effetti benefici sulla salute, che possono ottimizzare la funzione gastrointestinale e la flora intestinale. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza della supplementazione di probiotici nella prevenzione dell'HAEC rimane poco chiara.

**Obiettivi.** Valutare gli effetti degli integratori probiotici usati da soli o in combinazione con interventi farmacologici sulla prevenzione dell'enterocolite associata a Hirschsprung.

**Criteri di selezione.** RCT che confrontavano probiotici e placebo, o qualsiasi altro intervento non probiotico, per la prevenzione dell'HAEC.

**Raccolta e analisi dei dati.** Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente e valutato il rischio di bias degli studi inclusi; i disaccordi sono stati risolti mediante discussione con un terzo autore della recensione. È stata valutata la certezza delle prove utilizzando l'approccio GRADE e calcolato gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (IC) del 95% per risultati dicotomici.

**Risultati principali.** Inclusi 2 RCT, con un totale di 122 partecipanti. È stato giudicato alto il rischio complessivo di bias. Inoltre sono state declassate le prove a causa del rischio di bias (generazione di sequenze casuali, occultamento dell'allocatione e accecamiento) e della piccola dimensione del campione.

L'evidenza è molto incerta sull'effetto dei probiotici sulla presenza di HAEC (OR 0.58, IC 95% 0.10, 3.43; I<sup>2</sup> 74%; 2 studi, 120 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). È stato trovato 1 studio incluso che non ha misurato eventi avversi gravi e 1 studio incluso che non ha riportato eventi avversi gravi correlati ai probiotici. I probiotici possono comportare una differenza minima o nulla tra probiotici e placebo in relazione alla gravità dei bambini con HAEC di Grado I (OR 0.66, IC 95% 0.14, 3.16; I<sup>2</sup> 25%; 2 studi, 120 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Gli effetti dei probiotici sulla gravità dell'HAEC al Grado II sono molto incerti

(OR 1.14, IC 95% 0.01, 136.58; I<sup>2</sup> 86%; 2 studi, 120 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). Allo stesso modo, l'evidenza suggerisce che i probiotici determinano una differenza minima o nulla in relazione alla gravità dell'HAEC al Grado III (OR 0.43, IC 95% 0.05, 3.45; I<sup>2</sup> 0%; 2 studi, 120 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Non sono state riportate mortalità complessive o ritiri dovuti a eventi avversi. I probiotici possono comportare una differenza minima o nulla nella ricorrenza degli episodi di HAEC rispetto al placebo (OR 0.85, IC 95% 0.24, 3.00; 1 studio, 60 partecipanti; evidenza di bassa certezza).

**Conclusioni degli autori.** Attualmente non ci sono prove sufficienti per valutare l'efficacia o la sicurezza dei probiotici per la prevenzione dell'enterocolite associata a Hirschsprung rispetto al placebo. La presenza di prove di certezza da bassa a molto bassa suggerisce che sono necessari ulteriori RCT ben progettati e sufficientemente potenti per chiarire la vera efficacia dei probiotici.

### Pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) per bronchiolite acuta nei bambini

Kana R Jat et al.

#### Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children

*The Cochrane Library, 2022*

La bronchiolite acuta è una delle cause più frequenti di visite al pronto soccorso e di ricovero nei bambini fino a tre anni di età. Non esiste un trattamento specifico per la bronchiolite ad eccezione del trattamento di supporto, che include garantire un'adeguata idratazione e un'integrazione di ossigeno. La pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) mira ad allargare le vie aeree periferiche dei polmoni, consentendo la normale distensione dei polmoni sovradistesi nella bronchiolite. L'aumento della pressione delle vie aeree previene anche il collasso delle piccole vie aeree periferiche scarsamente supportate durante l'espirazione. Studi osservazionali riportano che la CPAP è benefica per i bambini con bronchiolite acuta. Questo è un aggiornamento di una recensione pubblicata per la prima volta nel 2015 e aggiornata nel 2019.

**Obiettivi.** Per valutare l'efficacia e la sicurezza della CPAP rispetto a nessuna CPAP o CPAP fittizia nei neonati e nei bambini fino a tre anni di età con bronchiolite acuta.

**Criteri di selezione.** RCT, quasi-RCT, RCT cross-over e cluster-RCT per valutare l'effetto della CPAP nei bambini con bronchiolite acuta.

**Risultati principali.** Sono stati inclusi 3 studi con un totale di 122 bambini (62/60 nei bracci di intervento/controllo) di età fino a 12 mesi che valutavano la CPAP nasale rispetto alla terapia di supporto (o "standard"). È stato incluso 1 nuovo studio (72 bambini) nell'aggiornamento del 2019 che ha fornito dati alla valutazione della frequenza respiratoria e alla necessità di ventilazione meccanica per questo aggiornamento. Non sono state identificate nuove prove da includere nell'aggiornamento corrente. Gli studi inclusi erano studi monocentrici condotti in Francia, Regno Unito e India. Due studi erano RCT a gruppi paralleli e uno studio era un RCT crossover. L'evidenza fornita dagli studi inclusi era di scarsa certezza; è stata effettuata una valutazione dell'alto rischio di bias per l'accecamiento, i dati sugli esiti incompleti e la

segnalazione selettiva e gli intervalli di confidenza erano ampi. L'effetto della CPAP sulla necessità di ventilazione meccanica nei bambini con bronchiolite acuta era incerto a causa del rischio di bias e imprecisione intorno alla stima dell'effetto (differenza di rischio -0,01, IC 95% -0.09, 0.08; 3 RCT, 122 bambini; prove di scarsa certezza). Nessuna delle prove ha misurato il tempo di recupero. Evidenze limitate e a bassa certezza hanno indicato che la CPAP ha ridotto la frequenza respiratoria (la diminuzione della frequenza respiratoria è migliore) (differenza media (MD) da -3.81, IC 95% -5.78, -1.84; 2 RCT, 91 bambini; evidenza di bassa certezza). Solo una prova ha misurato il cambiamento della saturazione arteriosa di ossigeno e i risultati sono stati imprecisi (MD -1.70%, IC 95% -3.76, 0.36; 1 RCT, 19 bambini; evidenza di bassa certezza). L'effetto della CPAP sulla variazione della pressione arteriosa parziale dell'anidride carbonica ( $pCO_2$ ) (la diminuzione della  $pCO_2$  è migliore) era impreciso (MD -2.62 mmHg, IC 95% -5.29, 0.05; 2 RCT, 50 bambini; evidenza di bassa certezza). La durata della degenza ospedaliera è stata simile sia nel gruppo CPAP che nel gruppo di terapia di supporto (MD 0.07 giorni, IC 95% -0.36, 0.50; 2 RCT, 50 bambini; evidenza di scarsa certezza). Due studi non hanno riportato pneumotorace, ma in uno studio non si è verificato pneumotorace. Nessuno studio ha riportato occorrenze di decessi. Diversi esiti (variazione della pressione parziale dell'ossigeno, tasso di ricovero ospedaliero (dal pronto soccorso all'ospedale), durata della degenza in pronto soccorso e necessità di ricovero in unità di terapia intensiva) non sono stati riportati negli studi inclusi.

**Conclusioni degli autori.** L'uso della CPAP non ha ridotto la necessità di ventilazione meccanica nei bambini con bronchiolite, sebbene l'evidenza fosse di scarsa certezza. Prove limitate e di bassa certezza suggeriscono che la respirazione è migliorata (una frequenza respiratoria ridotta) nei bambini con bronchiolite che hanno ricevuto CPAP; questo risultato è invariato rispetto alla recensione del 2015 e all'aggiornamento del 2019. A causa delle limitate evidenze disponibili, l'effetto della CPAP nei bambini con bronchiolite acuta è incerto. Sono necessari studi più ampi e adeguatamente potenziati per valutare l'effetto della CPAP per i bambini con bronchiolite acuta.

### Farmacoterapia per il disturbo post-traumatico da stress (PTSD)

Taryn Williams et al.

#### Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)

The Cochrane Library, 2022

Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) è un disturbo di significativa prevalenza e invalidante. L'evidenza che il disturbo da stress post-traumatico è caratterizzato da disfunzioni psicologiche specifiche ha contribuito a un crescente interesse per l'uso dei farmaci nel suo trattamento.

**Obiettivi.** Valutare gli effetti dei farmaci per ridurre i sintomi del disturbo da stress post-traumatico negli adulti con disturbo da stress post-traumatico.

**Criteri di selezione.** Tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) di farmacoterapia per adulti con PTSD.

**Raccolta e analisi dei dati.** Tre revisori hanno valutato in modo indipendente gli RCT per l'inclusione nella revisione, hanno rac-

colto i dati dello studio e hanno valutato la qualità dello studio. Sono stati contattati gli investigatori per ottenere i dati mancanti. Sono state stratificate le statistiche di riepilogo per classe di farmaci e per agente farmacologico per tutti i farmaci.

**Risultati principali.** Nella revisione sono stati inclusi 66 RCT (da 13 giorni a 28 settimane; 7.442 partecipanti; fascia di età da 18 a 85 anni) e 54 nella meta-analisi. Per l'esito primario della risposta al trattamento, sono state trovate prove di effetti benefici per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) rispetto al placebo (RR 0.66, IC 95% 0.59, 0.74; 8 studi, 1078 partecipanti), che ha migliorato i sintomi del disturbo da stress post-traumatico nel 58% dei partecipanti all'SSRI rispetto al 35% dei partecipanti al placebo, sulla base di prove di moderata certezza. Per questo risultato sono state trovate prove di effetti benefici per l'antidepressivo noradrenergico e specifico serotoninergico (NaSSA) mirtazapina: (RR 0.45, IC 95% 0.22, 0.94; 1 studio, 26 partecipanti) nel 65% delle persone in trattamento con mirtazapina rispetto al 22% dei partecipanti al placebo e per l'antidepressivo triciclico (TCA) amitriptilina (RR 0.60, IC 95% da 0.38 a 0.96; 1 studio, 40 partecipanti) nel 50% dei partecipanti all'amitriptilina rispetto al 17% dei partecipanti al placebo, che ha migliorato i sintomi del disturbo da stress post-traumatico. Questi risultati si basano su prove di bassa certezza. Non vi era tuttavia alcuna prova di effetti benefici per il numero di partecipanti che sono migliorati con gli antipsicotici (RR 0.51, IC 95% 0.16, 1.67; 2 studi, 43 partecipanti) rispetto al placebo, sulla base di prove di certezza molto bassa. Per l'esito della sospensione del trattamento, sono state trovate prove di un danno per i singoli agenti SSRI rispetto al placebo (RR 1.41, IC 95% 1.07 a 1.87; 14 studi, 2.399 partecipanti). I prelievi sono stati anche maggiori per il gruppo SSRI paroxetina separato rispetto al gruppo placebo (RR 1.55, IC 95% 1.05 a 2.29; 5 studi, 1.101 partecipanti). Tuttavia, la percentuale assoluta di individui che hanno abbandonato il trattamento a causa di eventi avversi nei gruppi SSRI era bassa (9%), sulla base di prove di moderata certezza. Per il resto dei farmaci rispetto al placebo, non sono state trovate prove di danni per le persone che abbandonano il trattamento a causa di eventi avversi.

**Conclusioni degli autori.** I risultati di questa revisione supportano la conclusione che gli SSRI migliorano i sintomi del PTSD; sono agenti di prima linea per la farmacoterapia del PTSD, sulla base di prove di moderata certezza. Anche la mirtazapina NaSSA e l'amitriptilina TCA possono migliorare i sintomi del disturbo da stress post-traumatico, ma questo si basa su prove di bassa certezza. Inoltre, non sono state trovate prove di beneficio per il numero di partecipanti che sono migliorati dopo il trattamento con il gruppo antipsicotico rispetto al placebo, sulla base di prove di certezza molto bassa. Permangono importanti lacune nelle prove e una continua necessità di agenti più efficaci nella gestione del disturbo da stress post-traumatico.

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

## Domande sulla diagnosi di asma? L'ERS risponde

Commento a cura di Enrico Valletta

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

Affronto questo documento - e il relativo commento - dal punto di vista del pediatra ospedaliero che, nel corso degli ultimi venti anni (e dopo una discreta, ma preistorica, consuetudine con il Vitalograph), ha visto pressoché scomparire i ricoveri per asma acuto traendone la convinzione che diagnosi e, soprattutto, trattamento dell'asma costituissero un problema ormai risolto. Evidentemente non è così perché, nonostante l'intensa e pressoché annuale produzione di autorevoli linee guida internazionali sull'asma, l'ERS ha ritenuto che valesse la pena ribadire i capisaldi diagnostici focalizzandosi sui pazienti dai 5 ai 16 anni, quelli cioè in grado di essere sottoposti più agevolmente ai test di funzionalità respiratoria [1-5]. Ed è proprio sulla valutazione della funzione respiratoria, esplorata attraverso l'impiego di metodiche diverse, che poggia la grande parte dell'impianto diagnostico dell'asma in questa fascia d'età. L'assunto di partenza, sostenuto da ampia letteratura, è che senza una corretta diagnosi il rischio di sotto- o sovra-trattamento è alto e, come è logico, da evitare [6]. Perché, se non riconoscere un'asma in un bambino lo pone evidentemente in una condizione di rischio a breve e lungo termine, è anche vero che un errore diagnostico in eccesso lo può esporre ad un uso improprio di farmaci – spesso corticosteroidi – e a trascurare diagnosi alternative. L'ERS individua, in questo, una carenza nelle linee guida esistenti che non sarebbero specificamente pensate per il bambino-adolescente, ma per lo più estrapolate dall'esperienza nell'adulto.

### Quali risposte a quali domande

Il panel si è trovato, anzitutto, a dovere scegliere una definizione di asma tra le molte riportate dalla letteratura. Quella adottata è stata la seguente: “L'asma è una malattia i cui sintomi includono il respiro sibilante, la tosse, la difficoltà respiratoria insieme all'ostruzione reversibile delle vie aeree, l'infiammazione delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale. Tuttavia, l'asma è una condizione eterogenea e variabile e spesso non tutti gli elementi di cui sopra sono presenti in ogni singolo paziente allo stesso tempo”.

Una sintesi delle domande alle quali gli esperti hanno dato risposta è riportata nella **Tabella 1**. Volendo riassumere ulteriormente le indicazioni, ne emerge che: **1.** i sintomi sono un aspetto importante dell'asma, ma non è bene concludere la diagnosi solo sulla loro base e occorre evitare di trascurare le possibili diagnosi differenziali; **2.** il miglioramento dei sintomi dopo un trial terapeutico è senz'altro suggestivo, ma deve essere necessariamente accompagnato da prove di funzionalità respiratoria che rendano oggettiva la modificazione del quadro; **3.** la spirometria si conferma indagine fondamentale per confermare la diagnosi, avendo sempre presente la necessità di un'adeguata collaborazione nei bambini più piccoli; **4.** il test di broncoreversibilità dopo somministrazione di beta-2 agonista è ugualmente raccomandato sulla base dell'esperienza clinica così come un ruolo diagnostico di rilievo è attribuito alla misurazione dell'ossido nitrico esalato ( $F_{eNO}$ ); **5.** il test di broncospirazione

con metacolina, la misurazione del picco di flusso (PEFR) e il test da sforzo sono considerati test di seconda linea da utilizzare per dirimere residui dubbi diagnostici non chiariti dai test funzionali più accreditati o in situazioni cliniche particolari (asma da esercizio fisico); **6.** la misurazione delle IgE totali o specifiche e gli skin-prick test non hanno alcun ruolo nella diagnosi di asma.

### L'algoritmo

Secondo la linea guida dell'ERS, la diagnosi di asma nei bambini-adolescenti di 5-16 anni di età si deve basare, sostanzialmente, su tre test principali: la spirometria, il test di broncoreversibilità e la misurazione del  $F_{eNO}$ . La positività di due di questi test è sufficiente per concludere. Si tratta di test ampiamente diffusi ( $F_{eNO}$  certamente un po' meno degli altri due) e poco invasivi. L'algoritmo che origina dalla combinazione di questi test è schematizzato nella **Figura 1** e deve essere ritenuto valido per tutti i livelli di cura e (almeno allo stato attuale delle conoscenze) per tutto l'arco di età considerato.

### Conclusioni

Le più evidenti novità di **questa linea guida** rispetto alle precedenti sono l'essere specificamente focalizzate sull'età pediatrica, l'attribuire una preminente rilevanza diagnostica a test che misurano in maniera obiettiva la funzionalità respiratoria e l'infiammazione delle vie aeree e il ridefinire i valori limite per alcuni di questi test. Rispetto alla linea guida Scozzese che dava maggiore rilevanza alla diagnosi clinica di asma, l'ERS incrementa il tasso di oggettività ma anche di rigidità diagnostica [2]. È prevedibile una minore libertà di movimento per il livello delle cure primarie che non sempre ha disponibilità diretta dei test funzionali ed è ribadita, nella sostanza, la natura specialistica dell'asma nel bambino, almeno nella sua fase diagnostica.

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. 2019.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. NICE Guideline [NG80]. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng80](http://www.nice.org.uk/guidance/ng80).
4. Arakawa H, Adachi Y, Ebisawa M, Fujisawa T. Committee for Japanese Pediatric Guideline for Childhood Asthma; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergol Int.* 2020;69:314-330.
5. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J.* 2021;58:2004173.
6. Danvers L, Lo DKH, Gaillard EA. The role of objective tests to support a diagnosis of asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2020; 33: 52–57.
7. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136

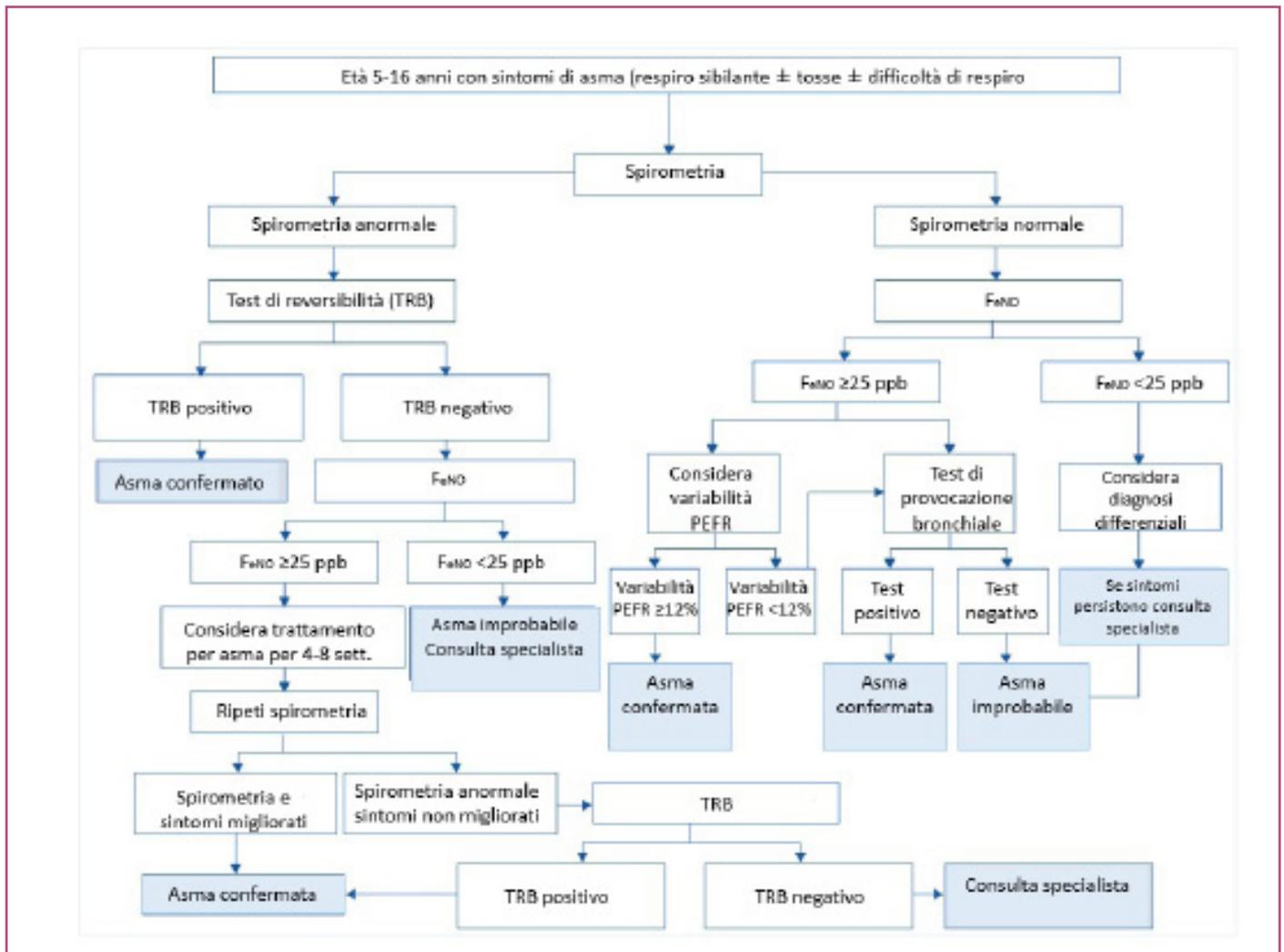
Tabella 1. Raccomandazioni basate sull'evidenza per l'uso di ciascuno dei metodi considerati per la diagnosi di asma nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, per tutti i livelli di cura

Quesiti PICO	Raccomandazione	Osservazioni
La presenza di sintomi quali respiro sibilante, tosse e difficoltà respiratorie dovrebbe essere usata per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda di non diagnosticare l'asma solo sulla base dei sintomi da soli (forte raccomandazione, qualità moderata delle evidenze).	- Il respiro sibilante ricorrente, la tosse e le difficoltà respiratorie sono sintomi chiave dell'asma. La task force considera una storia di respiro sibilante ricorrente o di respiro sibilante all'auscultazione come il più importante sintomo di asma. - I bambini con tosse cronica (tosse per > 4 settimane) come unico sintomo è improbabile che abbiano l'asma e dovrebbero essere esaminati secondo le linee guida ERS per la tosse cronica nei bambini [7] ed inviati per ulteriori indagini per escludere altre diagnosi.
Il miglioramento dei sintomi dopo una prova con farmaci preventivi dovrebbe essere usato per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda di non usare il miglioramento dei sintomi dopo una prova con farmaci preventivi per diagnosticare l'asma (raccomandazione condizionale, basata sull'esperienza clinica).	- La task force non ha trovato alcuna evidenza a favore o contro una prova con farmaci preventivi per diagnosticare l'asma. - Nonostante la mancanza di evidenze, sulla base dell'esperienza clinica, i membri della task force hanno convenuto che una prova con farmaci preventivi può essere considerato; ma solo in bambini sintomatici con spirometria anormale e risposta negativa al broncodilatatore. In tali casi, la spirometria e, se indicato, il TRB dovrebbero essere ripetuti dopo 4-8 settimane.
La spirometria dovrebbe essere utilizzata per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda la spirometria come parte del work-up diagnostico nel sospetto di asma (raccomandazione forte, qualità moderata delle evidenze).	- Un $FEV_1/FVC < LIN$ o $< 80\%$ , o un $FEV_1 < LIN$ o $< 80\%$ del predetto dovrebbe essere considerato di supporto a una diagnosi di asma. È importante essere consapevoli che non tutti i bambini sono in grado di eseguire una corretta manovra di FVC, con il risultato di un rapporto $FEV_1/FVC$ falsamente normale. - Un risultato spirometrico normale non esclude l'asma.
Il TRB dovrebbe essere usato per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda il TRB in tutti i bambini con $FEV_1 < LIN$ o $< 80\%$ del predetto e/o $FEV_1/FVC < LIN$ o $< 80\%$ del predetto (forte raccomandazione basata sull'esperienza clinica).	- Considerare, come diagnosi di asma, un aumento di $FEV_1 \geq 12\%$ e/o $\geq 200$ mL dopo l'inalazione di 400 $\mu g$ di SABA. - Un TRB $< 12\%$ non esclude l'asma. - La maggior parte dei membri della task force considera il TRB quando la spirometria di base è normale se la storia clinica è fortemente suggestiva di asma.
Il test FeNO dovrebbe essere usato per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda di non utilizzare la variabilità del PEFR come unico test per diagnosticare l'asma (raccomandazione condizionale, qualità moderata delle evidenze).	- Altri test oggettivi sono da preferire, ma un test di variabilità del PEFR può essere considerato in determinati contesti sanitari in mancanza di altri test oggettivi. - Se viene utilizzato un test di variabilità del PEFR, il risultato dovrebbe essere basato su 2 settimane di misurazioni, idealmente utilizzando misuratori elettronici del flusso di picco. - Un cut-off $\geq 12\%$ nella variabilità del PEFR dovrebbe essere considerato un test positivo. - Una variabilità del PEFR $< 12\%$ non esclude l'asma.
I test allergici dovrebbero essere usati per diagnosticare l'asma?	- La task force raccomanda di non utilizzare i test cutanei agli aeroallergeni come test diagnostici per l'asma (forte raccomandazione, qualità moderata delle evidenze). - La task force raccomanda di non utilizzare le IgE totali e specifiche nel siero come test diagnostico per l'asma (forte raccomandazione, qualità moderata delle evidenze).	
Il test di provocazione bronchiale diretta, incluso il test con metacolina, dovrebbe essere usato per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda un test di provocazione bronchiale diretta con metacolina quando la diagnosi di asma non può essere confermata con i test funzionali di prima linea (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle evidenze).	- Un valore $PC_{20} \leq 8$ mg·mL <sup>-1</sup> dovrebbe essere considerato come un test positivo. - La task force non ha trovato evidenze a favore o contro l'esecuzione di test di provocazione con istamina nei bambini.
Un test di provocazione bronchiale indiretta, incluso l'esercizio fisico o il test con mannitolo, dovrebbe essere usato per diagnosticare l'asma?	La task force raccomanda un test indiretto di provocazione bronchiale utilizzando un tapis roulant o una bicicletta nei bambini con sintomi legati all'esercizio fisico, quando la diagnosi di asma non può essere confermata con i test funzionali di prima linea (raccomandazione condizionale, qualità moderata delle evidenze).	- Una diminuzione del $FEV_1 > 10\%$ dal basale dovrebbe essere considerato come un test positivo. - Il challenge con mannitolo può essere considerato come alternativa al test da sforzo. Tuttavia, a causa della sua disponibilità limitata nella maggior parte dei contesti clinici e del fatto che i bambini spesso trovano il test sgradevole, il mannitolo dovrebbe essere evitato a favore di altri test di provocazione.

TRB: test di reversibilità con broncodilatatore;  $F_{eNO}$ : frazione di ossido nitrico esalato; PEFR: picco di flusso espiratorio;  $FEV_1$ : volume espiratorio forzato in 1 sec.; FVC: capacità vitale forzata; LIN: limite inferiore della norma; SABA:  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione;  $PC_{20}$ : concentrazione di metacolina che provoca un calo del 20% del  $FEV_1$ .

Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'asma dai 5 ai 16 anni di età.

TRB: test di broncoreversibilità; PEFR: picco di flusso espiratorio;  $F_{eNO}$ : frazione di ossido nitrico esalato



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

## Il marketing dei sostituti del latte materno secondo OMS e UNICEF

Commento a cura di Adriano Cattaneo

Epidemiologo in pensione, Trieste

Il 23 febbraio 2022 OMS e UNICEF hanno lanciato un rapporto dal titolo **“Come il marketing del latte formulato influenza le nostre decisioni sull'alimentazione infantile”**. La versione integrale del rapporto, in inglese, si può scaricare liberamente dal sito dell'OMS [1], mentre dal sito di Ibfan Italia si può scaricare la traduzione in italiano dell'executive summary [2]. Dopo quest'ultimo, il rapporto continua con una breve introduzione, alla fine della quale sono brevemente presentati i metodi di indagine, e con cinque sezioni:

1. La descrizione dell'esposizione delle donne al marketing durante gravidanza e allattamento, e dei canali e delle tattiche usate dalle ditte per raggiungerle.
2. La presentazione sommaria dei temi del marketing, dei messaggi e delle immagini usate dalle ditte.
3. Un riassunto delle conoscenze e delle opinioni degli operatori sanitari sull'alimentazione infantile, e sulla loro esposizione al e posizione sul marketing.
4. Un resoconto sulle principali percezioni delle donne in tema di alimentazione infantile e sulle loro esperienze in quanto target del marketing.
5. Uno sguardo al futuro per identificare opportunità per un'azione mirante a mitigare gli effetti negativi del marketing e a creare un ambiente di sostegno reale per l'allattamento.

Il rapporto ribadisce, ammesso che sia necessario, che il marketing funziona. Oltre a numerose prove scientifiche [3], e non solo nel campo dell'alimentazione infantile, basta la semplice considerazione che le ditte non spenderebbero tra 3 e 6 miliardi di dollari l'anno (il 5-10% dei quasi 60 miliardi che incassano) se non avessero certezza di un ritorno adeguato. Nota inoltre che il marketing diretto ai genitori diventa sempre più digitale e personalizzato, spodestando la pubblicità cartacea e televisiva che ha contraddistinto gli ultimi decenni del secolo scorso. Marketing digitale e personalizzato al quale Ibfan Italia aveva dedicato dei capitoli nelle ultime edizioni de *Il Codice Violato* [4]. Infine, il rapporto conferma che il marketing indiretto continua a privilegiare gli operatori sanitari, pediatri in primis. Non è un caso se, a livello globale, 68 (60%) su 114 associazioni pediatriche con un sito internet dichiarano di ricevere finanziamenti dalle ditte [5].

Fin qui ciò che già si sapeva. Ma il rapporto è importante anche per alcune novità di rilievo. Innanzitutto, l'indagine su cui si basa non è stata condotta direttamente da OMS e UNICEF, né è stata affidata a qualche istituzione accademica o gruppo di ricerca, come spesso accade. OMS e UNICEF hanno preferito affidare l'incarico a una nota società internazionale di comunicazione so-



ciale. Questa ha adottato un approccio più qualitativo che quantitativo: interviste con domande aperte, esperienze e narrative personali, gruppi focali, valorizzazione delle parole più che dei numeri, campioni non rappresentativi di tutta la popolazione ma indicativi delle tendenze del marketing, poche statistiche. Tutti metodi di ricerca focalizzati sul consumatore, tipici del marketing e poco o per nulla usati in epidemiologia e salute pubblica, e preceduti da un'indagine di mercato. L'approccio qualitativo e quasi emozionale del rapporto (tra parentesi, quello usato anche dalle ditte e dai loro uffici di marketing) si percepisce non solo nella descrizione dei metodi di indagine, ma anche nella presentazione dei risultati, leggendo i quali sembra quasi di ascoltare le voci delle mamme e degli operatori sanitari intervistati.

La seconda novità consiste, appunto, nell'aver dato voce a mam-

me, compagni, parenti e amiche. Ne sono state intervistate oltre 8.500 in grandi città di 8 paesi: Bangladesh, Cina, Messico, Marocco, Nigeria, Sud Africa, Gran Bretagna e Vietnam. Gli agglomerati urbani sono stati scelti, in opposizione alle aree rurali, perché si sa da decenni che è nelle città che si formano le tendenze, che poi diventano valori e norme culturali che si estendono al resto della popolazione [6]. Nell'indagine sono stati coinvolti anche oltre 300 operatori sanitari, intervistati con le stesse tecniche qualitative sia individualmente (per 80 di loro sono state effettuate delle interviste in profondità) che nel corso di 100 gruppi focali. Il quadro che emerge dalle voci delle madri e degli operatori sanitari è preoccupante. La maggioranza delle donne esprime il desiderio di allattare, ma un flusso sostenuto di messaggi persuasivi mina la loro fiducia nell'allattamento e in se stesse. Il marketing, e in particolare quello digitale, è senza sosta e personalizzato. Le tecniche di marketing giocano sulle ansie e le aspirazioni delle madri. Le ditte rendono credibili i loro claims su salute e nutrizione con etichette e linguaggi costruiti ad arte e testati sul campo. Lo scopo è creare una relazione di fiducia con le madri. Con gli operatori sanitari, questa relazione di fiducia si traduce in sostegno e promozione del prodotto.

Infine, ed è forse la novità più importante, il rapporto fa un forte appello ai governi per mettersi in regola con il Codice Internazionale, come parte di sei opportunità di azione rivolte a governi, operatori sanitari, società civile e individui [2]. In contemporanea con il lancio del rapporto, OMS e UNICEF hanno anche avviato una campagna per porre fine al marketing dei sostituti del latte materno, alla quale possono partecipare individui e associazioni [7]. Uno dei modi per porre fine a questo marketing è bandire la pubblicità dalle riviste mediche. L'ACP, assieme a UPPA, lo ha già fatto, come anche il British Medical Journal [8]. In un articolo pubblicato poco dopo il lancio del rapporto, alcuni ricercatori chiedono che tutte le riviste mediche seguano questo esempio [9]. Bisogna ora fare in modo che sia l'appello per bandire la pubblicità di sostituti del latte materno dalle riviste mediche, sia quello per proibire qualsiasi tipo di marketing di questi prodotti, e sia quello per adeguare le leggi nazionali al Codice Internazionale abbiano un esito positivo.

1. How the marketing of formula milk influences our decisions on infant feeding

2. <http://www.ibfanitalia.org/wp-content/uploads/2022/02/05-03-2022-Report-Unicef-formula-marketing-Executive-summary.pdf>

3. Hastings G et al. Selling second best: how infant formula marketing works. *Globalization and Health* 2020;16:77

4. <http://www.ibfanitalia.org/wp-content/uploads/2012/11/paragrafo-12.pdf>; [http://www.ibfanitalia.org/wp-content/uploads/2021/05/ICV\\_2021.pdf](http://www.ibfanitalia.org/wp-content/uploads/2021/05/ICV_2021.pdf)

5. Grummer-Strawn LM et al. Sponsorship of national and regional professional paediatrics associations by companies that make breast-milk substitutes: evidence from a review of official websites. *BMJ Open* 2019;9:e029035

6. The prevalence and duration of breastfeeding: a critical review of available information. *World Health Statistics Quarterly* 1982;35:92-116

7. <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/formula-milk-industry/endexploitativemarketing-of-formula-milk-products>

8. Godlee F et al. Calling time on formula milk adverts. *BMJ* 2019;364:l1200

9. Pereira-Kotze C et al. Conflicts of interest are harming maternal and child health: time for scientific journals to end relationships with manufacturers of breast-milk substitutes. *BMJ Global Health* 2022;7:e008002

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

## I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia – I dati regione per regione 2021

Arianna Saulini

Coordinatrice del Gruppo CRC e/o Advocacy Manager Save the Children Italia

In occasione della giornata nazionale infanzia del 2021, il Gruppo CRC ha pubblicato la seconda edizione del Rapporto “**I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia – I dati regione per regione 2021**”. La pubblicazione affianca l'analisi nazionale sviluppata con cadenza annuale nei Rapporti di monitoraggio della CRC con l'obiettivo di offrire una fotografia regionale della condizione dell'infanzia e dell'adolescenza attraverso una serie di indicatori disponibili su base disaggregata. Con questo Rapporto il Network intende sollecitare le istituzioni pubbliche alla raccolta puntuale, sistematica e disaggregata di informazioni necessarie a programmare interventi efficaci e sostenibili per bambini, adolescenti e le loro famiglie. Infatti, come recentemente evidenziato anche dal Comitato ONU sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza nelle proprie raccomandazioni all'Italia, occorre “portare avanti misure urgenti per rispondere alle disuguaglianze regionali rispetto all'accesso al sistema sanitario, alla lotta alla povertà, alla garanzia di alloggi dignitosi, inclusa la prevenzione di sgomberi, allo sviluppo sostenibile e all'educazione in tutto il Paese”. In Italia permangono ancora numerose e profonde disuguaglianze regionali nell'accesso e nella qualità dei servizi di salute, dei servizi educativi, e nell'incidenza della povertà, che vuol dire che le persone di minore età hanno differenti opportunità e diritti a seconda di dove nascono e crescono. Si tratta di una discriminazione su base regionale, che ha un forte impatto sulla vita dei bambini, e che rende indispensabile avviare una programmazione strategica in grado di investire con efficacia le risorse per l'infanzia e l'adolescenza, comprese quelle che arriveranno dal livello europeo, sia dal PNRR che dai fondi della prossima programmazione 2021 -2027. I tempi sono ormai maturi anche per colmare la carenza di dati riguardo l'infanzia e adolescenza, che caratterizza alcuni settori in modo particolare, e l'adozione della Garanzia europea per

l'infanzia (*Child Guarantee*), che prevede tra l'altro “di aumentare la disponibilità, la portata e la pertinenza di dati comparabili a livello dell'Unione” relativamente alle persone di minore età, può essere l'occasione per compiere un passo in avanti anche nel nostro Paese. Anche nel 12° Rapporto CRC, in corso di pubblicazione, si denuncia ad esempio l'incompletezza dei dati raccolti rispetto ai minorenni fuori dalla propria famiglia di origine, l'assenza di dati quantitativi e qualitativi riguardanti i bambini con disabilità in particolare nella fascia 0-5, nonché dati rispetto al fenomeno della violenza e maltrattamento a danno delle persone di minore età.

La pubblicazione è organizzata in schede regionali che offrono dati sintetici e comparabili relativi alle aree tematiche individuate: partendo dai contenuti dei rapporti annuali di monitoraggio sono stati infatti individuati sette raggruppamenti tematici, due in più rispetto alla prima edizione.

- 1. Dati demografici**
- 2. Risorse dedicate all'infanzia e all'adolescenza**
- 3. Povertà materiale ed educativa**
- 4. Ambiente familiare e misure alternative**
- 5. Educazione, gioco e attività culturali**
- 6. Salute e servizi di base**
- 7. Protezione**

Per ognuno di essi è stato individuato un set di indicatori che, seppur limitato, anche in considerazione della difficoltà di reperire dati disaggregati per la fascia 0-17 anni a livello regionale, possa rappresentare la condizione dell'infanzia nei diversi territori per le specifiche aree tematiche. Vengono riportati in seguito alcuni dati significativi per ciascuna area indagata. Il Rapporto è stato presentato nel corso di un evento on line promosso in collaborazione con Vita non profit, ed a seguire sono stati organizzati 14 incontri

territoriali (Torino, Milano, Padova, Trieste, Genova, Padova, Firenze, Bologna, Perugia, Campobasso, Napoli, Bari, Catanzaro, Palermo) in cui si sono alternate numerose organizzazioni del Gruppo CRC, invitando istituzioni locali, garanti regionali, accademici e reti territoriali ad un confronto proprio a partire dai dati del Rapporto.

Auspichiamo che questo lavoro possa incentivare lo sviluppo di analisi capaci di aumentare le conoscenze rispetto all'organizzazione territoriale dei servizi per le persone di minore età e di indagare il sistema di risposta dei territori, individuandone potenzialità e criticità, così da meglio comprendere la condizione dei bambini e delle bambine a livello territoriale e organizzare politiche di reale tutela e garanzia dei loro diritti.

### 1. Dati demografici

L'area fornisce una fotografia delle tendenze socio-demografiche in corso, confermando il problema correlato alla denatalità che attraversa ormai in modo diffuso il nostro Paese. In quest'area inoltre sono riportati i dati rispetto ai contesti familiari maggior-

mente vulnerabili – nuclei monogenitoriali e nuclei numerosi - che le analisi relative alla povertà minore ci dicono essere quelli più a rischio di svantaggio economico. I nuclei monogenitoriali hanno un trend in crescita rispetto alla precedente edizione (in Sardegna di 5.7 punti in più rispetto alla media nazionale), mentre sono in diminuzione le famiglie con 5 o più componenti, ma in 8 Regioni da Nord a Sud, la media è più alta rispetto a quella nazionale.

### 2. Risorse dedicate all'infanzia e all'adolescenza

Nella consapevolezza che si tratta di dati limitati, che forniscono solo una fotografia parziale, è stato ritenuto importante dare visibilità all'allocazione di adeguate risorse all'infanzia e all'adolescenza in quanto ha un'importanza enorme nel garantire a tutti i bambini e a tutti gli adolescenti l'effettiva attuazione dei diritti. Le disuguaglianze sono tutt'ora enormi se si guarda l'ammontare complessivo dei fondi e l'impatto che hanno sulla condizione dei minorenni rispetto all'offerta di Servizi.

### 3. Povertà materiale ed educativa

Il dato sulla povertà assoluta, in costante e preoccupante aumento per i minorenni (nel 2020 riguarda il 13.5% dei bambini e degli adolescenti in Italia), non viene riportato in quanto disponibile a livello di macro-area e non di singola regione. Si riporta invece il dato sull'incidenza della povertà relativa che nel 2020 ha registrato una diminuzione a livello nazionale dovuto probabilmente al calo dei consumi, ma aumenta in ben 10 regioni dal Nord al Sud del Paese, mentre nove regioni hanno una percentuale più alta della media nazionale (20.4), in molti casi anche in misura significativa (Campania +14 e Basilicata +13.6). Vengono riportati inoltre i dati relativi alla povertà alimentare, all'abitudine alla lettura nel tempo libero e alla povertà educativa digitale.

### 4. Ambiente familiare e misure alternative

Le informazioni relative al numero delle persone di minore età che vivono fuori della propria famiglia di origine e che sono inserite in percorsi di affidamento familiare e in comunità di accoglienza, continuano ad essere non adeguati sia temporalmente (i dati disponibili si riferiscono al 2017), sia rispetto alle caratteristiche del percorso di accoglienza. Per l'affido familiare il tasso per mille residente è passato dal 1.4 (2014) a 1.5 (in Abruzzo, Campania, Friuli Venezia Giulia, Molise, Trentino Alto Adige il tasso è sotto l'1, mentre



è di 2.6 in Liguria e 2 in Piemonte). Per le comunità di accoglienza il tasso è passato dal 1.2 (2014) a 1.3 (con differenze che vanno da 0.9 in Friuli Venezia Giulia al 2.9 in Liguria).

### **5. Educazione, gioco e attività culturali**

Il numero di posti nei servizi educativi per la prima infanzia per 100 bambini di 0-2 anni è in aumento a livello nazionale (26.9 mentre era di 22.8 nella precedente edizione), e in tutte le regioni (tranne nella Provincia di Bolzano). Tuttavia permangono forti differenze regionali che vanno dal 43 dell'Umbria e 43.9 della Valle D'Aosta, al 10.4 della Campania e 10.9 della Calabria. Rispetto alla scuola dell'infanzia, se rassicura il dato nazionale del 96% di bambini di 4-5 anni che frequentano la scuola dell'infanzia o il primo anno di scuola primaria, fanno riflettere le forti differenze regionali rispetto agli iscritti alle sezioni antimeridiane, che rappresentano il 10.53% a livello nazionale ma con divari che vanno dal 0.56% in Friuli e 1.30% in Lombardia, al 43.41% in Sicilia, 21.84% in Puglia, 17.36% del Lazio. Anche il dato relativo alla percentuale di classi della scuola primaria (statali) senza tempo pieno, il 70.47% a livello nazionale, mette in evidenza le forti differenze regionali.

### **6. Salute e servizi di base**

Nel Rapporto CRC è stata evidenziata la presenza di numerose e profonde diseguaglianze regionali anche nell'accesso e nella qualità dei servizi di salute: la mortalità infantile (2.88 ‰ a livello nazionale in lieve aumento rispetto alla precedente edizione pari a 2.8, ma con tassi elevati e superiori al 3.8 in Calabria, Campania, Sicilia e Basilicata, all'opposto le Marche con 1.67); l'obesità e sovrappeso (la percentuale di bambini obesi e gravemente obesi è in aumento a livello nazionale passando da 9.3 a 9.4, in particolare in alcune regioni del Sud, come Puglia, Calabria e Campania dove supera il 15%); il numero di parti cesarei (per i quali si conferma una media nazionale elevata del 31.7%, anche se in calo rispetto alla precedente edizione, e con notevoli differenze regionali che raggiungono il 50.3% in Campania, 39.9% in Sicilia e 39.2 in Puglia, 38% in Calabria).

### **7. Protezione**

In questa ultima sezione sono riportati i dati relativi ai minorenni stranieri non accompagnati (il dato sui MSNA presenti e censiti è in calo a livello nazionale, anche se in crescita in poche regioni tra cui il Friuli

Venezia Giulia e la Puglia dove sono presenti rispettivamente il 10.65% e l'11.59% del totale); i dati dei minorenni inseriti nel circuito della giustizia minorile, per i quali ci sono dati disponibili in merito ai minori in stato di detenzione o sottoposti a misure alternative (con un trend in diminuzione rispetto ai dati raccolti nella prima edizione); e per la prima volta quest'anno sono stati inseriti i dati forniti dal Ministero dell'Interno rispetto ai minori vittime di abuso e di maltrattamento per una serie di reati, che in mancanza di qualsiasi altra informazione relativa al fenomeno della violenza a danno di minori, abbiamo ritenuto importante includere, nella consapevolezza che forniscono solo uno sguardo parziale sul fenomeno.

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

## Contrasti regionali nell'immagine dei diritti dell'infanzia in Italia

*Commento a cura di Maurizio Bonati*

*Responsabile del Dipartimento di Salute Pubblica e del Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Istituto Mario Negri - IRCCS, Milano*

Lungo il percorso avviato nel dicembre del 2000 il Gruppo CRC ha prodotto la seconda edizione del Rapporto "I dati regione per regione 2021" con l'obiettivo di definire una fotografia, che fosse il più possibile nitida, delle realtà regionali attraverso una serie di indicatori espressione delle condizioni di benessere complessivo suddiviso in sette domini. Lavoro improbo in considerazione della frammentazione dei dati disponibili, della difficoltà di accesso e delle limitazioni, anche temporali, di rappresentatività dei contesti locali, regionali. Indice di una disattenzione cronica a monitorare in modo appropriato e sistematico lo stato di salute, del benessere complessivo che è un diritto, dei bambini e degli adolescenti. È stata impressa un'immagine a tutt'oggi unica che evidenzia i contrasti di tonalità nell'attuazione della Convenzione dei diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza tra le regioni italiane.

Il Rapporto rappresenta quindi un utile strumento, soprattutto per le amministrazioni regionali e locali, per orientare la programmazione delle loro politiche e dei loro interventi a favore delle persone di minore età e delle rispettive famiglie, che potrà arricchirsi anche nel confronto tra i territori.

La popolazione italiana di bambine, bambini e adolescenti (poco meno di 10 milioni di residenti nel 2021) negli ultimi 15 anni si è ridotta di 600.000 unità, ma è drammaticamente aumentata la povertà assoluta che colpisce oltre un milione e 300.000 minori, il numero più alto raggiunto dal 2005.

Profonde disuguaglianze regionali sono state documentate in tutte le aree considerate (salute, educazione, ambiente familiare) e per le risorse dedicate per ridurre l'entità. Purtroppo la novità non è il documentare l'incapacità a contenere, se non a ridurre, le disuguaglianze regionali nel corso degli ultimi decenni, ma l'evidenziare la persistente mancata garanzia di alcuni diritti dell'infanzia e dell'adolescenza.

Le disuguaglianze si evidenziano sin dalla nascita e si ampliano durante l'età evolutiva, e spesso si mantengono per l'intera vita. Nascere in Calabria presenta un rischio doppio che nascere in Lombardia di morire nelle prime settimane dopo il parto (mortalità perinatale 4.3 vs 1.6 per 1.000 nati in Calabria vs Lombardia). Le cause e i potenziali fattori di rischio rimandano a una differente qualità dell'assistenza alla madre e al neonato che va migliorata per ridurre gli eventi evitabili già a partire dal concepimento.

Una sorveglianza e iniziativa attiva che accompagni la futura mamma sin dall'inizio della gravidanza. Una riorganizzazione dell'intero percorso nascita in alcune realtà è anche richiesto dall'elevato ricorso al parto strumentale (taglio cesareo) spesso ingiustificato ed espletato in strutture private o convenzionate (50.3 in Campania vs 20.9% dei parti in Friuli Venezia Giulia). Disuguaglianze che rimandano anche ad approcci culturali e sociali che necessitano di profondi cambiamenti negli stili di vita quali per esempio il percorso nutrizionale. Se l'allattamento al seno nei primi sei mesi di vita del neonato è maggiore nel Mezzogiorno (32.6 in Abruzzo vs 25.8% dei neonati in Trentino Alto Adige) la prevalenza di bambini obesi, anche gravemente, a 8-9 anni d'età è maggiore al Sud rispetto al Nord (Campania 18.8 vs 7% dei bambini in Veneto). Un andamento continuo e sistematico delle disuguaglianze lungo la latitudine italiana.

Disuguaglianze celate da profili di welfare locale non ottimali, ma che si evidenziano quando i bisogni di salute aumentano per gravità o intensità. Così il 20% della popolazione pediatrica della Calabria che necessita di ricovero ospedaliero ordinario migra in altre regioni (38% dei bambini e adolescenti molisani e 32% di quelli lucani).

Un'area omogenea su tutto il territorio nazionale che si caratterizza per la disattenzione istituzionale e la cronica carenza dell'organizzazione dei servizi di

cura e di riabilitazione è quella della neuropsichiatria dell'età evolutiva. Un'area dove si scontano ritardi nell'allocazione di risorse e nell'uso appropriato e qualitativo di queste ultime. Si può fare molto per migliorare la qualità della vita dei bambini e degli adolescenti che soffrono di disturbi mentali, la loro e quella delle loro famiglie, anche con la prevenzione e il contenimento dei disturbi, ma è necessaria un'azione concertata per rispondere ai molti bisogni inevasi con lo sviluppo di politiche e programmi efficaci e continuativi.

Per dare ad ogni bambina e ad ogni bambino le stesse opportunità sin dalla nascita, a prescindere dal luogo in cui nasce, è necessario creare un'Agenzia per l'Infanzia che realizzi programmi di prevenzione, che monitorizzi lo stato di salute dei minori e delle rispettive famiglie, che indichi i bisogni per migliorare lo star bene di bambini e adolescenti, che valuti gli esiti degli interventi, a partire dall'utilizzo dei fondi del PNRR, messi in atto con queste finalità.

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

Mentre scriviamo sono appena terminati un inverno con scarse precipitazioni e una primavera con temperature al di sopra della media. Stiamo vivendo il cambiamento climatico e ci troviamo a dover gestire e mitigare l'effetto della scarsità della risorsa idrica che non riguarda solo i contadini o i coltivatori e allevatori, ma tutti noi visto che la penuria di acqua si traduce in riduzione di raccolti. Preoccupa la dissociazione tra le politiche di salute pubblica e l'azione per il clima, che si traduce in milioni di esiti avversi e decessi evitabili ogni anno. Ma forse qualcosa si sta muovendo: la proposta del piano del Ministero per la transizione ecologica pubblicata nell'agosto 2021 per la prima volta menziona i benefici per la salute dell'azione per il clima e chiede un approccio alla salute in tutte le politiche. L'importanza delle bonifiche del suolo da sostanze tossiche evidenzia ancora la difficoltà e la complessità del problema, ma anche l'importanza per la salute umana di adeguati sistemi di bonifica e controllo delle stesse. La presenza di spazi verdi nelle scuole e nelle aree urbane si conferma una scelta vincente per la salute dei bambini come le indicazioni al non utilizzo nei primi 1000 giorni di devices elettronici. In questo numero vengono riassunti sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate, che ci permettono di approfondire questi temi. Tutti gli articoli e gli editoriali ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Marzo e Aprile 2022.

#### Environment and health

As we write, a winter with little rainfall and spring with above-average temperatures have just ended. We are experiencing climate change and have to manage and mitigate the effect of the scarcity of water resources. This does not only affect farmers or growers and ranchers but all of us because the water shortage translates into a reduction in crops. The dissociation between public health policies and climate action, which results in millions of avoidable adverse outcomes and deaths every year is worrying. But maybe something is moving: the Ministry's Ecological Transition Plan proposal published in August 2021 for the first time reports the health benefits of climate action and calls for a health approach in all policies. The importance of soil remediation from toxic substances still highlights the difficulty and complexity of the problem, but also the importance for human health of adequate remediation and control systems. The presence of green spaces in schools and urban areas is confirmed as a winning choice for the children's health as the indications not using electronic devices in the first 1000 days. This issue summarizes the main articles published in the monitored journals, which allows us to deepen these issues. All articles and editorials deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a concise comment. This number is based on the systematic review of the March and April 2022 publications.



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

# Ambiente e Salute News

## Indice

### :: Cambiamento climatico

1. Riscaldamento globale: impatto dell'innalzamento di 1.5°-2° C sulle enteriti nella Striscia di Gaza
2. ► Co-benefici per la salute dei programmi di contrasto al cambiamento climatico in Italia (vedi approfondimento)

### :: Inquinamento atmosferico

1. Esposizione dei bambini all'inquinamento veicolare: un esempio di ingiustizia ambientale
2. Esposizione all'inquinamento dell'aria durante l'infanzia e obesità: una revisione sistemica e una meta-analisi
3. Mortalità dovuta al COVID-19 in Spagna e associazione con fattori ambientali e determinanti di salute

### :: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Coloranti alimentari e comportamento nei bambini: una revisione di studi umani e animali
2. Studio indipendente sulla contaminazione da benzene nelle creme solari (vedi approfondimento)
3. Esposizione dei bambini al piombo ambientale: una rassegna di potenziali fonti e metodi utilizzati per ridurre l'esposizione
4. Stima degli effetti della bonifica del suolo sui livelli ematici del piombo nei bambini che vivono vicino a un'ex fonderia di piombo a Omaha, Nebraska, USA (vedi approfondimento)
5. Contaminazione da metalli pesanti nel suolo in strutture prescolastiche vicino a siti industriali in Sud Africa
6. Lo studio EMASAR: livelli ematici materni di elementi tossici ed essenziali e esiti neonatali in Argentina
7. Esposizione in utero a bisfenoli e asma, respiro sibilante e funzionalità polmonare nei bambini in età scolare: una meta-analisi prospettica di 8 coorti di nascita europee
8. Pattern alimentari e concentrazione urinaria dei metaboliti degli ftalati in bambini e adolescenti di 6-19 anni
9. Associazione di bisfenolo A, bisfenolo F e bisfenolo S con sintomi di ADHD nei bambini
10. Esposizione a 15 ftalati e due sostituti (DEHTP e DINCH) valutata in neonati e i loro genitori, nonché longitudinalmente in neonati allattati esclusivamente al seno e dopo l'introduzione di una dieta mista
11. Esposizione a miscele di ftalati e esiti avversi alla nascita in una coorte di nascita di Porto Rico
12. Controllare le sostanze persistenti, mobili e tossiche (PMT) e quelle molto persistenti e molto mobili (vPvM) per proteggere la risorsa acqua: strategie proposte da diverse prospettive
13. One planet, One health. Una chiamata a supporto dell'iniziativa di un organismo globale di politica collegata alla scienza sui prodotti chimici e i rifiuti

### :: Devices digitali

1. Uso dei devices digitali nei bambini a 1 anno di età e rischio di disturbi dello spettro autistico in una coorte giapponese
2. Effetti del tempo di utilizzo degli schermi sulla durata del sonno e sull'ora di coricarsi in bambini di età tra 1-3 anni in uno studio giapponese
3. ► Bambini e digital devices: quanto vengono seguite le linee guida? una revisione sistematica

### :: Ambienti naturali

1. Aree verdi in prossimità delle scuole e pressione sanguigna: uno studio trasversale cinese
2. ► Un confronto tra il comportamento ludico e non ludico dei bambini nei cortili scolastici prima e dopo aver incrementato il verde, monitorato attraverso video
3. L'esposizione precoce allo spazio verde residenziale ha un impatto sul funzionamento cognitivo nei bambini dai 4 ai 6 anni

### :: Psicologia ambientale

1. Importanza delle "persone centrali" nel consumo alimentare sostenibile

### :: Approfondimenti

- Co-benefici per la salute dei programmi di contrasto al cambiamento climatico in Italia
- Studio indipendente sulla contaminazione da benzene nelle creme solari
- Stima degli effetti della bonifica del suolo sui livelli ematici del piombo nei bambini che vivono vicino a un'ex fonderia di piombo a Omaha, Nebraska, USA

### ► Articoli in evidenza

#### Riviste monitorate

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

#### Revisione delle riviste e testi a cura di:

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

#### Pediatri per Un Mondo Possibile

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

mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)

### Cosa aggiungono questi studi: indicazioni pratiche

- È importante promuovere azioni di sensibilizzazione nelle scuole per creare un'alleanza a sostegno della salute ambientale dei bambini e costruire strategie di mitigazione al fine di ridurre l'esposizione all'inquinamento veicolare. Favorire la diffusione degli spazi verdi sia nei cortili scolastici che nelle aree urbane può essere un elemento di queste strategie, giovando alla salute fisica e mentale dei bambini e degli adolescenti
- Incrementare nei bambini l'attività fisica e il movimento da casa a scuola con strategie come il pedibus ottiene due effetti: ridurre il traffico veicolare con conseguente riduzione di emissioni (probabile fattore di rischio per incremento del peso in bambini e adolescenti) e contrastare direttamente l'incremento del peso.
- Porre particolare attenzione al cibo che mangiamo e privilegiare cibo fatto in casa, non industriale e non imballato rimane sempre la soluzione migliore per ridurre la possibile azione di interferenti endocrini come gli ftalati introdotti con la dieta. Analoga considerazione può essere fatta per i coloranti presenti in alcuni cibi.
- Poniamo attenzione anche ai componenti delle creme solari per la protezione UV e dopo sole. In alcuni campioni testati negli USA sono stati trovate percentuali di benzene pericolose per la salute.
- È necessario insistere per spiegare ai genitori i rischi delle tecnologie digitali: evitarne l'uso nei bambini è importante per tutelare lo sviluppo cognitivo-relazionale e per garantire un sonno fisiologico
- Bonificare i suoli contaminati permette di ridurre l'esposizione al piombo e a metalli tossici nei bambini, con benefici soprattutto per le fasce di popolazione a basso reddito, che vivono in condizione di marginalità.
- È importante infine che tutte le società scientifiche pongano come priorità una chiamata all'azione su scala globale in cui scienziati e professionisti si mobilitino attraverso le proprie associazioni/reti scientifiche e intensifichino l'interazione di tipo scientifico-politico con i governi dei propri paesi sostenendo l'istituzione di un organismo internazionale politico-scientifico finalizzato ad arginare la minaccia dell'inquinamento chimico e derivante dai rifiuti per l'ambiente e per la salute umana.

di un accesso alle strutture sanitarie durante il periodo 2009-2020 sono state collegate alle temperature e alle precipitazioni settimanali, usando l'analisi di regressione di serie temporali con modelli non lineari (DLNMs). I modelli sono stati applicati alle proiezioni climatiche e sono stati stimati i carichi di enterite in scenari futuri di aumento della temperatura di 1.5°- 2° C. Vi era un significativo aumento delle enteriti nella fascia d'età 0-3 anni associato sia alla temperatura media settimanale sopra i 19°C sia alle precipitazioni settimanali totali inferiori ai 6 mm. Vi era anche un effetto calore presente in soggetti sopra i 3 anni. Nelle proiezioni in entrambi i gruppi (calore/scarse precipitazioni) i casi legati al calore potrebbero aumentare oltre il 10% sotto i 2° C di riscaldamento globale, ma potrebbero limitarsi ad un aumento del 2% sotto ai 1.5° C. Aumenti medi dello 0.9% e del 2.7% di casi di diarrea sarebbero associati con una riduzione delle precipitazioni di 1.5° C e 2° C rispettivamente, nella fascia di età 0-3 anni. Gli autori concludono che se il riscaldamento globale fosse limitato a 1.5° C si potrebbero ottenere sostanziali guadagni in termini di salute.

° Hajat, S. Et al. (2022). Climate Change and Diarrhoeal Disease Burdens in the Gaza Strip, Palestine: Health Impacts of 1.5 °C and 2 °C Global Warming Scenarios. *International journal of environmental research and public health*, 19(8), 4898

### 2. ► Co-benefici per la salute dei programmi di contrasto al cambiamento climatico in Italia (vedi approfondimento)

Un editoriale pubblicato recentemente su *Lancet* e firmato da Paolo Vineis e altri scienziati italiani di fama internazionale conferma come spesso i cobenefici per la salute sono ignorati nelle politiche climatiche nazionali, e questo si traduce in milioni di esiti avversi e decessi evitabili ogni anno. Tuttavia, il cambiamento potrebbe essere in corso, come dimostrano il Piano nazionale di prevenzione quinquennale definito dal Ministero della Salute nel 2020 e un lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità che ha adottato e migliorato le metriche standardizzate e peer-reviewed del *Lancet Countdown on Health and Climate Change*, permettendo lo sviluppo di parametri che consentono il confronto internazionale, il benchmarking e il monitoraggio dei risultati delle azioni intraprese.

° VINEIS, Paolo, et al. Health co-benefits of climate change action in Italy. *The Lancet Planetary Health*, 2022, 6.4: e293-e294

## Cambiamento climatico

### 1. Riscaldamento globale: impatto dell'innalzamento di 1.5°- 2° C sulle enteriti nella Striscia di Gaza

La Striscia di Gaza è uno dei paesi più fragili del mondo e deve affrontare notevoli sfide per la salute pubblica e lo sviluppo. Il cambiamento climatico sta intensificando i problemi ambientali esistenti, tra cui la riduzione delle precipitazioni con conseguente carenza idrica. Gli autori forniscono in questo articolo la prima valutazione dell'impatto climatico sulle patologie enteriche in Gaza con proiezioni in vari scenari di cambiamento climatico. Oltre 1.000.000 di casi di enterite acuta che hanno necessitato

## Inquinamento atmosferico

### 1. Esposizione dei bambini all'inquinamento veicolare: un esempio di ingiustizia ambientale

La ricerca scientifica sulla giustizia ambientale riguardo all'esposizione dei bambini all'inquinamento veicolare è poco sviluppata e negli Stati Uniti sono stati condotti pochi studi empirici. Gli autori di questo studio cercano di colmare questa lacuna analizzando se i bambini socialmente svantaggiati siano dislocati in modo sproporzionato nei distretti scolastici pubblici gravati da un maggiore inquinamento veicolare in Texas. L'esposizione all'inquinamento veicolare dei vari distretti scolastici è stata mi-

surata utilizzando due variabili: (1) un indice sviluppato dalla US Environmental Protection Agency che combina prossimità e volume del traffico; e (2) le concentrazioni all'aperto di biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), dato ampiamente utilizzato in letteratura per stimare l'inquinamento atmosferico legato al traffico. Queste variabili sono state correlate ai dati socio-demografici dei bambini frequentanti i vari distretti scolastici ottenuti dall'ultima American Community Survey. I risultati hanno evidenziato in modo significativo una maggiore vicinanza al traffico ed una maggiore esposizione a NO<sub>2</sub> nei distretti scolastici del Texas con proporzioni significativamente maggiori di bambini appartenenti a minoranze razziali/etniche, nati all'estero, disabili e vulnerabili dal punto di vista socioeconomico. Questi risultati evidenziano l'urgente necessità di sviluppare strategie di mitigazione per ridurre l'esposizione dei bambini all'inquinamento veicolare, soprattutto nei distretti con percentuali più elevate di studenti socialmente svantaggiati. Gli autori suggeriscono che i consigli distrettuali scolastici potrebbero fungere da sostenitori della salute ambientale dei bambini e attuare strategie di mitigazione per ridurre la loro esposizione all'inquinamento.

° CHAKRABORTY, Jayajit. Children's exposure to vehicular pollution: Environmental injustice in Texas, USA. *Environmental Research*, 2022, 204: 112008

## 2. Esposizione all'inquinamento dell'aria durante l'infanzia e obesità: una revisione sistemica e una meta-analisi

L'obesità è diventata un'epidemia mondiale, 340 milioni di bambini e adolescenti erano in sovrappeso o obesi nel 2016 e questo numero continua a crescere a un ritmo rapido. La ricerca epidemiologica ha suggerito che l'inquinamento atmosferico possa influire sul peso e sull'obesità infantile, ma i dati dei diversi studi sono contrastanti. Lo scopo di questa meta-analisi è stato quello di stimare gli effetti sul peso dell'esposizione infantile agli inquinanti atmosferici. PubMed, Web of Science, Embase e Cochrane Library sono stati consultati alla ricerca di pubblicazioni fino al 31 dicembre 2021 e 15 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione per la meta-analisi. Gli odds ratio (OR) uniti, i coefficienti ( $\beta$ ) e gli intervalli di confidenza del 95% (IC del 95%) correlati agli inquinanti atmosferici sono stati stimati utilizzando un modello ad effetti casuali. La meta-analisi ha indicato che gli inquinanti atmosferici erano correlati con l'obesità infantile e l'aumento di peso. Per l'obesità, l'associazione era considerevole per PM<sub>10</sub> (OR = 1.12, IC 95%: 1.06, 1.18), PM<sub>2.5</sub> (OR = 1.28, IC 95%: 1.13, 1.45), PM1 (OR = 1.41, IC 95%: 1.30, 1.53) e NO<sub>2</sub> (OR = 1.11, IC 95%: 1.06, 1.18). Allo stesso modo, il BMI è aumentato di 0.08 (0.03-0.12), 0,11 (0.05-0.17) e 0.03 (0.01-0.04) kg/mq con incremento di 10 µg/mc nell'esposizione a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> e NO<sub>2</sub>. In sintesi, l'inquinamento atmosferico può essere considerato un probabile fattore di rischio per incremento del peso in bambini e adolescenti. Il prossimo passo per fornire prove dettagliate sarà quello di condurre studi a lungo termine e su larga scala in diversi sottogruppi di popolazione, con concentrazioni di esposizione e con combinazioni di inquinanti diverse. Nel frattempo gli autori sottolineano l'importanza che i decisori politici adottino misure per regolamentare e controllare l'emissione degli inquinanti atmosferici.

° Huang, C. Et al. (2022). The Association between Childhood Exposure to Ambient Air Pollution and Obesity: A Systematic Review and Me-

ta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*,19(8), 4491

## 3. Mortalità dovuta al COVID-19 in Spagna e associazione con fattori ambientali e determinanti di salute

L'obiettivo di questo studio è stato identificare quali inquinanti, variabili atmosferiche e determinanti di salute (ovvero stile di vita, ambiente fisico, sociale e socio-economico) abbiano potuto influenzare la mortalità per COVID-19 (CM) in Spagna. Lo studio ha utilizzato i dati provenienti da 41 di 52 province spagnole (dal 1° febbraio al 31 maggio 2021). Come variabile dipendente è stato utilizzato il tasso di mortalità per COVID-19 per 1.000.000 di abitanti e come variabile indipendente le concentrazioni giornaliere di PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub>, i dati sono stati analizzati con il metodo della regressione lineare generalizzata (GLM) e correlata alla regressione di Poisson. Le variabili meteorologiche includevano il valore massimo della temperatura giornaliera (Tmax) e la media assoluta dell'umidità giornaliera (HA). Il rischio relativo (RR) era calcolato dall'incremento di 10 g/m<sup>3</sup> in PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub> e da 1° C nel caso di Tmax e 1g/m<sup>3</sup> nel caso di HA. Successivamente è stata effettuata una regressione lineare includendo i determinanti sociali di salute. È stata trovata una significativa associazione statistica con valore positivo tra PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub> e la mortalità relata al COVID-19. Temperatura e umidità avevano un'associazione negativa. Il PM<sub>10</sub> era la variabile con una maggiore associazione con il CM seguita dal NO<sub>2</sub> nella maggior parte delle province analizzate. Alcuni determinanti di salute analizzati potrebbero spiegare le differenze nel comportamento geografico. Gli autori sottolineano il ruolo del PM<sub>10</sub> come inquinante atmosferico per il quale vi era la maggiore associazione con la mortalità da COVID-19. Il ruolo delle variabili meteorologiche quali temperatura e umidità era decisamente inferiore rispetto agli inquinanti atmosferici. Nessuno dei determinanti di salute proposti potrebbe spiegare l'eterogenea distribuzione geografica identificata in questo studio, ciò è probabilmente dovuto al fatto che le variabili alle quali gli autori hanno avuto accesso durante la loro analisi non erano le uniche variabili che influenzavano la mortalità al COVID-19. La mortalità era anche influenzata da fattori quali l'accesso ai ventilatori meccanici, la disponibilità dello staff di emergenza, dei pneumologi e degli specialisti delle terapie intensive. L'informazione su questi fattori non era disponibile durante questo studio.

° Culqui Lévano et al: (2022). Mortality due to COVID-19 in Spain and its association with environmental factors and determinants of health. *Environmental sciences Europe*,34(1), 39

## Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

### 1. Coloranti alimentari e comportamento nei bambini: una revisione di studi umani e animali

L'Ufficio per la valutazione dei rischi per la salute ambientale della California (OEHHA) ha condotto questa review per valutare se i coloranti alimentari sintetici possano avere un impatto sul comportamento dei bambini. Si tratta di una revisione sistematica sui coloranti alimentari sintetici e sugli esiti neurocomportamentali conseguenti alla loro assunzione da parte dei bambini con o senza

disturbi comportamentali identificati (in particolare attenzione e attività). In parallelo è stata condotta una ricerca nella letteratura sulla tossicologia animale per identificare gli studi riguardanti gli effetti neurocomportamentali negli animali da laboratorio esposti a coloranti alimentari sintetici. Infine è stato valutato il rischio dei potenziali impatti neurocomportamentali legati al consumo di coloranti alimentari. Sono stati selezionati 27 studi clinici su bambini esposti a coloranti alimentari sintetici (di cui 25 erano "challenge studies"). Tutti gli studi hanno utilizzato un disegno crossover randomizzato e la maggior parte sono stati condotti in doppio cieco. Sedici lavori (64%) hanno identificato un'associazione positiva fra assunzione di coloranti alimentari e disturbi neurocomportamentali e in 13 di questi (52%) l'associazione è risultata statisticamente significativa. Questi studi supportano quindi una correlazione diretta tra esposizione ai coloranti alimentari e esiti comportamentali avversi nei bambini. Anche la letteratura sulla tossicologia animale fornisce ulteriore supporto a conferma di questo. Le attuali assunzioni giornaliere accettabili di coloranti alimentari secondo la Food and Drug Administration (FDA) si basano su una letteratura datata e non volta a valutare i tipi di effetti comportamentali osservati nei bambini. Solo per quattro coloranti si sono reperiti dati da studi sia su animali che su umani che evidenziano un'adeguata correlazione dose-risposta e indicano che i livelli minimi accettabili di assunzione quotidiana indicati dalla FDA potrebbero non essere adeguati per proteggere lo sviluppo nei bambini suscettibili. Sono quindi necessari ulteriori studi che valutino l'esposizione nei bambini e forniscano dati più completi per stabilire livelli di assunzione soglia protettivi sui possibili effetti neurocomportamentali.

° MILLER, Mark D., et al. Potential impacts of synthetic food dyes on activity and attention in children: a review of the human and animal evidence. *Environmental Health*, 2022, 21.1: 1-19

## 2. Studio indipendente sulla contaminazione da benzene nelle creme solari (vedi approfondimento)

Le linee guida internazionali per la prevenzione dei tumori della pelle consigliano l'utilizzo di creme protettive con riapplicazioni anche ogni ora. Si stima che solo negli USA siano registrate 11.000 differenti creme solari. Gli agenti anti-UV chimici o fisici negli USA sono regolati dalla FDA come ingredienti farmaceutici attivi, facendo così rientrare a tutti gli effetti le creme solari tra i prodotti farmaceutici. Molti prodotti utilizzati come "dopo sole" sono anch'essi regolati in USA dalla FDA. Durante dei test di routine in due prodotti solari è stato trovato del benzene, sostanza cancerogena. Esso può essere facilmente assorbito per inalazione, contatto cutaneo o ingestione. L'FDA limita la concentrazione del benzene a 2 parti per milione (ppm) nei casi in cui il suo uso sia inevitabile nella manifattura e nei farmaci quando costituisce l'unica possibilità terapeutica. In tutti gli altri casi, che ovviamente includono anche le creme solari, l'FDA vieta l'utilizzo del benzene. Il benzene a qualsiasi concentrazione nei prodotti di consumo è un rischio per i consumatori e per l'ambiente. Il laboratorio indipendente Valisure ha intrapreso uno studio testando prodotti solari appartenenti a marche e tipologie diverse per valutare la portata del problema ed è emerso che il benzene è presente in molti prodotti solari (sia protettivi che dopo sole).

° HUDSPETH, Amber, et al. Independent sun care product screening

for benzene contamination. *Environmental Health Perspectives*, 2022, 130.3: 037701

## 3. Esposizione dei bambini al piombo ambientale: una rassegna di potenziali fonti e metodi utilizzati per ridurre l'esposizione

Da molti decenni sono noti gli effetti nocivi del piombo negli adulti e soprattutto nei bambini (fin dalla gravidanza), dove avvengono danni renali per valori di piombemia superiore a 70 µg/L, anemia per valori compresi tra 50 e 60 µg/L, rallentamento della crescita muscolare e ossea per valori compresi tra 30 e 40 µg/L, neuropatie per valori intorno a 20 µg/L, e disturbi neuropsichiatrici (problemi comportamentali, basso QI, disturbi dell'apprendimento, perdita di udito) per valori inferiori a 5 µg/L. L'articolo affronta in modo capillare le possibili fonti di esposizione al Pb (ambientale, occupazionale e hobbistica). Vengono elencate le misure di prevenzione primaria e secondaria (dieta con sufficiente apporto di ferro e calcio e vitamine B1, B2, B6, B9, C). È stata creata un'app per smartphone con l'obiettivo di poter monitorare il livello di Pb nell'acqua potabile. I metodi di rilevamento del Pb dal suolo e nell'acqua sono diversi e sempre più precisi. Negli USA si stima che oltre 500.000 bambini siano tutt'oggi esposti significativamente al Pb tanto da avere livelli di piombemia superiore a 5 µg/L, livello peraltro non ancora sufficiente ad evitare rischi, per cui ad ottobre 2021 il CDC ha abbassato la soglia di sicurezza per i bambini a 3.5 µg/L. In Italia non ci sono studi recenti che diano un quadro dei livelli di esposizione dei bambini; nel 2013 Annamaria Moschetti e Piero Minardi hanno riscontrato dati elevati in tutti e 9 i bambini studiati a Taranto. I dati pubblicati da UNICEF (The toxic truth: children's exposure to lead pollution undermines a generation of future potential 2020) stimano in oltre 160 mila i bambini italiani (fino a 19 anni) con piombemia superiore a 10 µg/L.

## 4. Stima degli effetti della bonifica del suolo sui livelli ematici del piombo nei bambini che vivono vicino a un'ex fonderia di piombo a Omaha, Nebraska, USA (vedi approfondimento)

Lo studio ha indagato le associazioni dei livelli di piombo nel suolo (definiti come Soil Lead Level SLL) e lo stato di bonifica del suolo (cioè scavo e sostituzione del suolo) con i livelli del piombo nel sangue (Blood Lead Levels BLL) tra i bambini che vivono vicino all'Omaha Lead Superfund Site (OLSS) nel Nebraska, sito contaminato da piombo e successivamente bonificato. Per lo studio sono stati utilizzati grandi database raccolti per scopi di sorveglianza e tracciamento. Valutare l'efficacia delle azioni di bonifica e comprendere i fattori che contribuiscono a livelli elevati di BLL (EBLLs) sono cruciali a causa dei costi associati alle attività di pulizia e della significativa preoccupazione per la salute pubblica posta dagli EBLL.

° Dongni Ye et al: 2022 Estimating the Effect of Soil Remediation on Children's Blood Lead near a Former Lead Smelter in Omaha, Nebraska, USA *Environmental Health Perspectives* 130:3 CID: 037008

## 5. Contaminazione da metalli pesanti nel suolo in strutture prescolastiche vicino a siti industriali in Sud Africa

Le cattive pratiche urbanistiche, la crescita industriale e l'urbanizzazione hanno portato all'ubicazione di vari processi indu-

triali in prossimità di aree residenziali. L'emissione di metalli pesanti nell'aria, nell'acqua e nel suolo può causare una significativa contaminazione locale e a valle, nonché esposizioni dannose nelle comunità colpite. I suoli sono noti per influenzare la salute umana e svolgere una varietà di servizi eco-sistemic (base per le piante, produzione alimentare e materie prime). Quando vengono modificati dal loro stato naturale o influenzati dall'inquinamento, i suoli non sono in grado di svolgere questi servizi o mantenere ecosistemi funzionali. La contaminazione del suolo da metalli pesanti è quindi un potenziale rischio per la salute, soprattutto tra le popolazioni vulnerabili. Lo scopo di questo studio è stato misurare i livelli di metalli pesanti, identificarne i livelli di contaminazione e le possibili fonti e valutare il rischio per la salute causato da essi nei bambini. Campioni compositi di terreno sono stati raccolti in 34 scuole materne. Le concentrazioni misurate di metalli sono state utilizzate per stimare il rischio per la salute dei bambini. I livelli medi dei metalli erano 16, 4.469, 137, 30, 176, 1.547 e 232 mg / kg per arsenico (As), ferro (Fe), manganese (Mn), piombo (Pb), stronzio (Sr), titanio (Ti) e zinco (Zn), rispettivamente. L'indice sanitario (HI) per gli effetti non cancerogeni ha mostrato che la via di ingestione era la via principale che contribuiva al rischio totale, con il rischio cancerogeno cumulativo che supera il livello massimo accettabile. Questo studio ha fornito le prove della necessità di agire per proteggere la popolazione creando delle zone cuscinetto tra le attività generatrici di sostanze inquinanti e gli insediamenti umani.

° Shezi, B. Et al. (2022). Heavy Metal Contamination of Soil in Preschool Facilities around Industrial Operations, Kuils River, Cape Town (South Africa). *International journal of environmental research and public health*, 19(7), 4380

## 6. Lo studio EMASAR: livelli ematici materni di elementi tossici ed essenziali e esiti neonatali in Argentina

I livelli di elementi tossici ed essenziali nelle donne in gravidanza sono stati collegati agli esiti alla nascita, ma non sono stati adeguatamente studiati in Sud America. In Argentina tra il 2011-12 sono stati raccolti 696 campioni di sangue materno in due differenti aree del paese: Ushuaia (n=198) e Salta (n = 498) in primipare a 36 ± 12 h postpartum e analizzati per le concentrazioni ematiche di arsenico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg), piombo (Pb), rame (Cu), manganese (Mn), selenio (Se) e zinco (Zn). Questo studio ha esaminato le associazioni tra i livelli di questi elementi nel sangue materno e gli esiti alla nascita con i fattori socio-demografici che contribuiscono ai livelli di queste sostanze. L'età materna, la parità, l'indice di massa corporea, il fumo e l'istruzione erano legati alle concentrazioni di alcuni, ma non di tutti gli elementi. Dopo adeguamento statistico si è evidenziato che un aumento di un'unità dei livelli di Pb è stato associato ad un aumento dell'età gestazionale (0.2 settimane, IC 95% = 0.01-0.48) e alla diminuzione del peso alla nascita (-88.90 g, IC 95% = da -173.69 a -4.11) e della lunghezza al parto (-0.46 cm, IC 95% = da -0.85 a -0.08) nel campione di Salta. Le concentrazioni di elementi tossici non sono state associate agli esiti alla nascita nei partecipanti a Ushuaia. I risultati del presente studio di biomonitoraggio forniscono nuove intuizioni rilevanti per la salute pubblica sia nel nord che nel sud dell'Argentina. La regione di residenza è stata uno dei principali determinanti per l'esposizione sia agli elementi tossici che a quelli essenziali. Le caratteristiche materne come l'età, il BMI pre-gravidanza, il fumo e l'istruzione

consentivano di prevedere i livelli nel sangue materno di certi elementi nella fase post natale. Le madri che partorivano a Salta avevano un'istruzione significativamente più bassa, mostravano livelli più elevati di Cd, Hg e Pb dopo aggiustamento statistico, e avevano livelli rilevabili di quasi tutti gli elementi tossici. Le differenze tra Ushuaia e Salta riflettono le differenze nelle condizioni socioeconomiche, nelle emissioni industriali precedenti o attuali, nella contaminazione del suolo, nell'assunzione dietetica e in altri potenziali fattori che contribuiscono all'inquinamento regionale attuale e pregresso. Gli esiti alla nascita sono ad eziologia multifattoriale, questi risultati forniscono una base per capire come il carico corporeo di elementi tossici ed essenziali, all'interno del contesto socioeconomico, possa influenzare gli stessi.

° Xu S et al. Maternal Blood Levels of Toxic and Essential Elements and Birth Outcomes in Argentina: The EMASAR Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(6):3643

## 7. Esposizione in utero a bisfenoli e asma, respiro sibilante e funzionalità polmonare nei bambini in età scolare: una meta-analisi prospettica di 8 coorti di nascita europee

Si presume che l'esposizione in utero ai bisfenoli possa alterare lo sviluppo polmonare e aumentare il rischio di morbilità respiratoria nella prole. Tuttavia, le prove ad oggi sono scarse e per lo più focalizzate solo sul bisfenolo A (BPA). Gli autori hanno quindi disegnato questo studio di coorte per esaminare le associazioni dell'esposizione in utero a BPA, bisfenolo F (BPF) e bisfenolo S (BPS) con lo sviluppo di asma, respiro sibilante e funzionalità polmonare nei bambini in età scolare. Sono state incluse nello studio 3.007 coppie madre-figlio provenienti da otto coorti di nascita europee. Le concentrazioni di bisfenolo sono state determinate in campioni di urina materna raccolti durante la gravidanza (1999-2010). Tra i 7 e gli 11 anni di età dei bambini sono state valutate la presenza di asma e respiro sibilante tramite questionari e la funzionalità polmonare mediante spirometria. I risultati hanno evidenziato come il 90% dei campioni materni analizzati contenesse concentrazioni di bisfenoli superiori ai limiti di rilevamento. BPF e BPS sono stati trovati nel 27% e nel 49% dei campioni. Il risultato più significativo dello studio è stato che l'esposizione in utero al BPA è risultata associata a una maggiore probabilità di asma (OR = 1.13, IC 95% = 1.01, 1.27) e di respiro sibilante (OR = 1.14, IC 95% = 1.01, 1.30) tra le ragazze in età scolare. Gli autori concludono come la valutazione dei determinanti precoci della salute respiratoria durante l'infanzia sia della massima importanza, dato il loro effetto a lungo termine sulla malattia per tutta la vita. Sono necessarie ulteriori ricerche in tal senso anche al fine di migliorare l'attuale legislazione UE che è incentrata sul BPA, non prendendo in considerazione gli analoghi e i singoli composti che invece si sospetta abbiano una tossicità simile.

° ABELLAN, Alicia, et al. In utero exposure to bisphenols and asthma, wheeze, and lung function in school-age children: a prospective meta-analysis of 8 European birth cohorts. *Environment International*, 2022, 162: 107178

## 8. Pattern alimentari e concentrazione urinaria dei metaboliti degli ftalati in bambini e adolescenti di 6-19 anni

È ampiamente dimostrato in letteratura che i bambini sono vulnerabili agli effetti negativi sulla salute degli ftalati e che il cibo è una delle principali fonti di esposizione. Non esiste però ad oggi un'analisi completa che studi le concentrazioni dei metaboliti degli ftalati urinari in relazione al tipo e alla fonte di cibo. In questo ampio studio statunitense gli autori hanno cercato di associare le abitudini alimentari con il dosaggio dei metaboliti urinari degli ftalati ( $\Sigma$ di-2-etilesilftalato e altri sette metaboliti degli ftalati). Sono stati arruolati 2.369 partecipanti di età compresa tra 6 e 19 anni dal NAHNES, National Health and Nutrition 2011–2016, una survey non istituzionalizzata della popolazione statunitense. I partecipanti hanno tenuto un diario dietetico nelle 24 ore precedenti alla raccolta delle urine e per 136 alimenti è stata presa in considerazione la quantità di assunzione e l'origine (ad esempio se il cibo fosse stato preparato in un ristorante rispetto a quello acquistato da un negozio di alimentari). I risultati hanno permesso di identificare otto modelli dietetici che spiegano cumulativamente il 12.1% della variazione degli ftalati urinari. In particolare un modello dietetico caratterizzato dall'assunzione di alcune verdure amidacee diverse dalle patate (ad es. platano e fagioli di Lima), quick breads (pane preparato senza lievitazione e senza uso di lieviti chimici) e succo di agrumi preparato in un ristorante è risultato associato a un aumento della concentrazione di monocarbossitilftalato (MCOP) del 37.2% (IC 95%: 30.3, 44.4). Anche l'assunzione di diversi gruppi di prodotti lattiero-caseari e di carne è risultata associata all'aumento di metaboliti degli ftalati urinari e questo dato può essere rilevante per la popolazione infantile che tende ad assumere una maggior quota di latticini con la dieta. Gli autori sottolineano come siano necessari più studi e informazioni più dettagliate che pongano particolare attenzione alle metodiche di lavorazione e imballaggio degli alimenti per meglio definire e quindi ridurre le fonti di assunzione di ftalati con la dieta.

° CARWILE, Jenny L., et al. *Dietary correlates of urinary phthalate metabolite concentrations in 6–19 Year old children and adolescents*. *Environmental Research*, 2022, 204: 112083

## 9. Associazione di bisfenolo A, bisfenolo F e bisfenolo S con sintomi di ADHD nei bambini

Il bisfenolo A (BPA) è stato in letteratura collegato all'insorgenza di ADHD, ma gli effetti neurotossici dei sostituti del bisfenolo come il bisfenolo F (BPF) e S (BPS) non sono ancora stati ben indagati. In questo lavoro gli autori hanno indagato le associazioni tra BPA, BPF e BPS con sintomi da ADHD nei bambini. Sono stati misurati i livelli di BPA (a 4, 6 e 8 anni), BPF (a 6 e 8 anni) e BPS (a 6 e 8 anni) in 619 bambini. I sintomi da ADHD sono stati valutati utilizzando l'ADHD Rating Scale IV (ARS). La presenza di BPA è stata rilevata nella maggior parte dei partecipanti (>97%), mentre BPF e BPS sono stati rilevati meno frequentemente (a 6 anni: 17.5% per BPF e 42.0% per BPS; a 8 anni: 51.6% per BPF e 73.3% per BPS). I risultati hanno evidenziato come il raddoppio dei livelli di BPA è risultato associato ad un aumento dei punteggi ARS del 4.7% (intervalli di confidenza al 95% [CI]: 0.5, 9.2) all'età di 6 anni. I risultati suggeriscono che BPA, BPF e BPS possono essere correlati con l'esordio di sintomi dell'ADHD all'età di 6 anni e l'associazione è risultata maggiore tra quelli

con livelli più elevati di BPA sempre a 6 anni. La correlazione tra dosaggio di bisfenoli e punteggi ARS è inoltre risultata significativamente positiva nel sesso femminile. Sono anche state valutate le esposizioni in più momenti temporali dello sviluppo e si è evidenziato come i bambini all'età di 6 anni sembrano essere più vulnerabili agli effetti neurotossici dei bisfenoli. Considerando il rapido aumento dell'uso di BPF e BPS, la consapevolezza dei possibili effetti neurotossici dei sostituti del bisfenolo nell'infanzia dovrebbe essere incrementata.

° KIM, Johanna Inhyang, et al. *Association of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S with ADHD symptoms in children*. *Environment International*, 2022, 161: 107093

## 10. Esposizione a 15 ftalati e due sostituti (DEHTP e DINCH) in neonati e genitori, in neonati allattati esclusivamente al seno e dopo l'introduzione di alimenti complementari

Diversi ftalati sono stati limitati/vietati in alcuni Paesi a causa delle loro note proprietà di interferenti endocrini. Parallelamente l'utilizzo di altre tipologie di ftalati e loro sostituti è però aumentato. In questo lavoro gli autori hanno esaminato l'esposizione agli ftalati in triadi familiari composte dai neonati e dai loro genitori e in neonati allattati esclusivamente al seno e dopo l'introduzione di alimenti complementari. I partecipanti sono stati reclutati nell'ambito del COPENHAGEN Mini-puberty Study (ClinicalTrials.gov ID: NCT02784184), uno studio longitudinale che ha reclutato, tra il 2016 e il 2018, oltre 200 neonati danesi sani e i loro genitori durante il primo anno di vita. Sono stati misurati i metaboliti di 15 ftalati e di due sostituti, di(2-etilesil)-teraftalato (DEHTP) e diisononil-cicloesano-1.2-dicarbossilato (DINCH), in campioni di urina raccolti da oltre 100 neonati e nei loro genitori e in campioni di urina raccolti da 67 bambini allattati esclusivamente e dopo l'introduzione di alimenti complementari. I risultati hanno mostrato la presenza dei metaboliti di nove ftalati su 15 e di entrambi i sostituti in più del 74% di tutti i campioni raccolti. L'assunzione giornaliera stimata (DI) calcolata come  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giorno}$ , ha mostrato livelli di esposizione simili tra i bambini e i loro genitori per molte delle sostanze, mentre i bambini sono risultati più esposti al DEHTP rispetto alle loro madri. Indipendentemente dal tipo di alimentazione, tutti i bambini arruolati sono stati esposti a diverse tipologie di ftalati e sostituti. Le modalità e i livelli di esposizione sono risultati simili per bambini e genitori all'interno della stessa famiglia. La valutazione del rischio di esposizione ha superato il livello di sicurezza per gli effetti anti-androgeni in un certo numero di neonati e genitori. Preoccupante è risultata la l'esposizione a molti ftalati il cui utilizzo risulta regolamentato o addirittura vietato nell'UE.

° FREDERIKSEN, Hanne, et al. *Exposure to 15 phthalates and two substitutes (DEHTP and DINCH) assessed in trios of infants and their parents as well as longitudinally in infants exclusively breastfed and after the introduction of a mixed diet*. *Environment International*, 2022, 161: 107107

## 11. Esposizione a miscele di ftalati e esiti avversi alla nascita in una coorte di nascita di Porto Rico

Sono già presenti in letteratura dimostrazioni di associazioni significative tra i singoli metaboliti degli ftalati e gli esiti della gravidanza, ma sono ancora limitati i dati relativi alle esposizio-

ni cumulative. Per ottenere queste informazioni gli autori hanno analizzato i valori della coorte PROTECT, una coorte di nascita longitudinale di Porto Rico che comprendeva donne di età compresa tra 18 e 40 anni reclutate dal 2011 al 2019 a 14±2 settimane di gravidanza. La coorte era costituita da 1.325 madri (620 feti femminili e 686 feti maschi) le analisi di questo studio sono state condotte su un sottogruppo di queste donne (n=1.011) con dati completi su tutti i 13 metaboliti degli ftalati. L'età gestazionale mediana alla nascita era di 39,3 settimane [intervallo interquartile (IQR): 1.79]. Il parto pretermine (PTB) è stato osservato nell'8.9% delle donne, il parto pretermine spontaneo nel 7.1% delle donne, il 9.2% delle donne ha partorito un neonato piccolo per l'età gestazionale (SGA) e l'11% un neonato grande per l'età gestazionale (LGA). I risultati principali dimostrano che un aumento dell'intervallo interquartile della miscela di ftalati gestazionali è stato associato ad un aumento delle probabilità di PTB [ per il sesso maschile odds ratio (OR)=1.56; IC 95%: 1.08, 2.27; per quello femminile OR=1.91; IC 95%: 1.23, 2.98], di PTB spontaneo [maschio OR=2.32; IC 95%: 1.46, 3.68; femmina OR=2.00; IC 95%: 1.04, 3.82] e di ridotta età gestazionale alla nascita (maschio  $\beta$ =-0.39 settimana, IC 95%: -0.62, -0.15; femmina  $\beta$ =-0.29 settimana, IC 95%: -0.52, -0.05). Questi risultati suggeriscono che l'esposizione a miscele di ftalati è associata ad un aumentato rischio di parto precoce.

° CATHEY, Amber L., et al. Biomarkers of Exposure to Phthalate Mixtures and Adverse Birth Outcomes in a Puerto Rico Birth Cohort. *Environmental health perspectives*, 2022, 130.3: 037009

## 12. Controllare le sostanze persistenti, mobili e tossiche (PMT) e quelle molto persistenti e molto mobili (vPvM) per proteggere la risorsa acqua: strategie proposte da diverse prospettive

Acqua potabile sicura è essenziale per la vita dell'uomo. Sostanze persistenti, mobili e tossiche (PMT) e molto persistenti e molto mobili (vPvM) sono un importante gruppo per il quale potrebbero essere necessarie misure aggiuntive a protezione della risorsa idrica e per evitare conseguenze negative all'ambiente e alla salute dell'uomo. PMT/vPvM non sono sufficientemente biodegradabili nell'ambiente e possono essere trasportate a lunghe distanze attraverso l'acqua. La ricerca e la regolamentazione sono solo all'inizio e per ottenerne il controllo è necessario colmare una serie di lacune conoscitive quali la reale incidenza sull'ambiente, l'idoneità degli attuali metodi analitici, l'efficacia e la disponibilità delle tecnologie di trattamento, la capacità dei governi e delle industrie nel garantire la sicurezza dell'acqua potabile supportando l'innovazione, oltre a legislazioni efficaci. Il lavoro è il risultato di un workshop tenutosi nel marzo 2021 che ha visto coinvolti numerosi scienziati, legislatori, ONG, rappresentanti del settore idrico e del settore chimico tutti interessati alla tutela della qualità della risorsa acqua. Le strategie per cercare di colmare il gap conoscitivo possono essere mutuare dalla strategia sui prodotti chimici della commissione europea così come dai recenti progressi del settore della ricerca e dell'industria. I punti chiave sono: 1) il progresso nelle strategie di bonifica e rimozione di PMT/vPvM già presenti nell'ambiente e che però non è una strategia efficace sul lungo termine; 2) definizioni chiare e concordi fra le diverse legislazioni europee e internazionali; 3) garantire una più ampia disponibilità di metodi analitici e standard di riferimento; 4) affrontare le lacune conoscitive riguardanti le

sostanze chimiche persistenti, mobili e tossiche, in modo particolare le sostanze chimiche intermedie e quelle presenti come miscela di sostanze complesse; 5) avere strumenti di monitoraggio e di valutazione del rischio al fine di una conformità ambientale. Le due principali strade sono state identificate nel controllo della fonte attraverso gli sforzi di gestione del rischio e incentivi di mercato per alternative a PMT/vPvM utilizzando strategie di progettazione sicure e sostenibili.

° Hale, S.E. et al. Getting in control of persistent, mobile and toxic (PMT) and very persistent and very mobile (vPvM) substances to protect water resources: strategies from diverse perspectives. *Environ Sci Eur* 34,22 (2022)

## 13. One planet, One health. Una chiamata a supporto dell'iniziativa di un organismo globale di politica collegata alla scienza sui prodotti chimici e i rifiuti

Un recente rapporto del programma ambiente delle Nazioni Unite (UNEP) ha evidenziato che una delle tre minacce alla salute umana e ambientale a livello globale è rappresentata dall'inquinamento chimico e da rifiuti, insieme al cambiamento climatico e alla perdita della biodiversità. Esistono già istituti quali IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) per le valutazioni dell'impatto del cambiamento climatico o IPBES (Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services) per la tutela della biodiversità, ma è carente la presenza di un organismo che valuti l'impatto dell'inquinamento chimico sull'uomo e sulla salute del pianeta. Recentemente è stata proposta da ambientalisti, chimici e tossicologi l'istituzione di un organismo internazionale politico-scientifico per migliorare la comunicazione tra i decisori politici e la comunità scientifica, finalizzato a porre freno alla minaccia rappresentata dall'inquinamento chimico e derivante dai rifiuti per l'ambiente e per la salute umana. Gli autori di questa "chiamata all'azione" supportano fortemente questa iniziativa basata sulla consapevolezza che l'umanità ha già abbandonato lo spazio di sicurezza in ambito planetario legato agli inquinanti chimici. È indispensabile un'azione immediata e questa necessita di una solida conoscenza scientifica e di dati valutati criticamente da un organismo interposto tra scienza e politica. Le principali sfide per una tale istituzione sono: 1) promuovere la conoscenza globale sulla esposizione e sugli impatti andando oltre i paesi ricchi di dati quali l'Europa e il Nord America, 2) mappare la totalità delle aree inquinate da sostanze chimiche e rifiuti, 3) seguire l'obiettivo di una salute globale considerando i rischi che le sostanze chimiche ed i rifiuti determinano all'ecosistema e alla salute umana, 4) infine promuovere valutazioni che siano orientate a soluzioni di tipo sistemico. Gli autori invitano scienziati e professionisti a mobilitarsi attraverso le proprie associazioni/reti scientifiche e intensificare l'interazione di tipo scientifico-politico con i governi dei propri paesi sostenendo i passi negoziali per l'istituzione di tale organismo intergovernativo. È fondamentale l'apporto dei governi nazionali e delle comunità internazionali per la prevenzione e la mitigazione dell'inquinamento, ponendo attenzione alla regolamentazione delle attività industriali e dei comportamenti individuali al fine di proteggere la nostra salute e la salute dell'intero pianeta.

° Brack, W. et al. One planet: one health. A call to support the initiative on a global science-policy body on chemicals and waste. *Environ Sci Eur* 34,21 (2022)

## Devices digitali

### 1. Uso dei devices digitali nei bambini a 1 anno di età e rischio di disturbi dello spettro autistico in una coorte giapponese

Questo studio di coorte ha analizzato i dati di 84030 diadi madre-figlio arruolate tra gennaio 2011 e marzo 2014 in una grande coorte di nascita in Giappone. La prevalenza di bambini con disturbo dello spettro autistico a 3 anni di età era di 392 per 100.000 (0.4%) con una probabilità 3 volte maggiore per i maschi rispetto alle femmine. L'analisi di regressione logistica ha mostrato che utilizzando come riferimento il non utilizzo degli schermi gli odds ratio corretti tra i maschi erano i seguenti: meno di 1 ora di utilizzo OR 1.38 (95 % CI, 0.71-2.69; P = .35), tra 1 e 2 ore, OR 2.16 (IC 95 %, 1.13-4.14; P = .02), tra 2 e 4 ore OR 3.48 (IC 95%, 1.83-6.65; P < .001), e più di 4 ore OR 3.02 (95% CI, 1.44-6.34; P = .04). Tra le ragazze invece non era evidente alcuna associazione tra disturbo dello spettro autistico e tempo dedicato allo schermo. Le conclusioni degli autori sono che tra i maschi, il tempo di esposizione agli schermi a 1 anno di età è stato significativamente associato al disturbo dello spettro autistico a 3 anni di età. Si conferma quindi l'importanza di evitare qualsiasi utilizzo dello schermo fino ad almeno 2 anni di età.

° KUSHIMA, Megumi, et al. Association between screen time exposure in children at 1 year of age and autism spectrum disorder at 3 years of age: the Japan Environment and Children's Study. *JAMA pediatrics*, 2022, 176.4: 384-391

### 2. Effetti del tempo di utilizzo degli schermi sulla durata del sonno e sull'ora di coricarsi in bambini di età tra 1-3 anni in uno studio giapponese

L'obiettivo di questo lavoro è stato di chiarire gli effetti del tempo di visualizzazione di uno schermo quale quello TV o DVD e del tempo di utilizzo di dispositivi elettronici portatili (PEDs: tablet, cellulare) sulla durata del sonno e sull'ora di coricarsi e di ricercare delle differenze tra gli effetti della TV/DVD e dei PEDs sul sonno. L'analisi è stata condotta con il metodo della regressione logistica multipla. Un totale di 74.525 soggetti partecipanti a uno studio giapponese su ambiente ed infanzia (JECS) sono stati inclusi nell'analisi. L'utilizzo di strumenti come i PEDs è stato associato ad una riduzione della durata del sonno rispetto all'utilizzo dei TV/DVD ed il rischio di riduzione risulta aumentato con l'aumento del tempo di utilizzo dei PEDs. Gli autori hanno inoltre studiato l'orario in cui si coricavano i bambini di 1 anno e di 3 anni e hanno dimostrato che coricarsi ad un'ora tarda all'età di 1 anno rappresentava un rischio significativo anche per l'ora dell'addormentamento ai 3 anni. In sintesi deve essere posta particolare cautela all'uso dei PEDs dal punto di vista della salute e della fisiologia del sonno nel bambino e una attenzione particolare dovrebbe essere posta all'ora dell'addormentamento già all'età di un anno.

° Nishioka T, et al. Effects of Screen Viewing Time on Sleep Duration and Bedtime in Children Aged 1 and 3 Years: Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3914. Published 2022 Mar 25. doi:10.3390/ijerph1907391

### 3. ▶ Bambini e digital devices: quanto vengono seguite le linee guida? Una revisione sistematica

Le linee guida pediatriche adottate in tutto il mondo sconsigliano l'utilizzo dei devices digitali (DD) fino a 2 anni di età e indicano in 1 ora al giorno il tempo massimo di utilizzo tra 2 e 5 anni. Gli autori di questo studio hanno effettuato una revisione sistematica per indagare quanto queste linee guida siano rispettate. Sono stati ricercati e analizzati tutti gli articoli su questo argomento fino a marzo 2020 (63 studi con un totale di 89.163 partecipanti). Tra i bambini di età inferiore ai 2 anni solo il 24.7% (IC 95%, 19.0% -31.5%) rispetta le linee guida sul tempo trascorso davanti allo schermo (0 ore al giorno) Tra i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni le indicazioni delle linee guida (1 ora / die) sono rispettate dal 35.6% (IC 95%, 30.6% -40.9%). I risultati di questa meta-analisi indicano che solo una minoranza di bambini di età pari o inferiore a 5 anni soddisfa le linee guida sul tempo trascorso davanti allo schermo. Ciò evidenzia la necessità di fornire supporto e risorse alle famiglie per comprendere e mettere in pratica le raccomandazioni suggerite.

° McArthur BA et al. Global prevalence of meeting screen time guidelines among children 5 years and younger: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 2022

## Ambienti naturali

### 1. Aree verdi in prossimità delle scuole e pressione sanguigna: uno studio trasversale cinese

L'ipertensione anche in età pediatrica, è un fattore di rischio di mortalità e morbilità negli anni futuri. Ridurre questa condizione determina quindi benefici evidenti. Questo studio osservazionale ha testato l'associazione tra spazi verdi presenti intorno alle scuole e valori pressori degli studenti. I ricercatori hanno scelto in modo casuale 7 regioni centrali della Cina, 2 città in ogni regione, 12 scuole in ogni città (totale 94 scuole), e analizzato i dati di 62.517 soggetti di età 6-18 anni (95.5% del campione originario). Sono state eseguite misurazioni delle aree verdi con due sistemi satellitari (tre indicatori di copertura del verde, fino a 500 mt e 1.000 mt di distanza) e dei parametri ambientali di inquinamento atmosferico. Il tasso di soggetti con ipertensione era del 10.7%. Con l'utilizzo di tutti e tre gli indicatori di copertura del verde la percentuale di soggetti con ipertensione era del 17-20% inferiore. All'aumento della copertura di verde corrispondeva una riduzione della pressione sia diastolica che sistolica. L'effetto era indipendente dal BMI e dagli indicatori di inquinamento. L'effetto maggiore era sui bambini di età superiore agli 11 anni (gli AA spiegano tale associazione con la maggiore autonomia di questa età e quindi con la possibilità di godere maggiormente degli spazi verdi) e nelle aree urbane (lo stress è maggiore e quindi la protezione più evidente). L'effetto era più forte nei maschi (anche qui gli AA lo giustificano con la maggiore autonomia dei maschi rispetto alle femmine a muoversi e a svolgere attività sportiva tipica della cultura cinese). Perché il verde sembra far bene al cuore e alla mente? Sono numerose le ipotesi: la riduzione dell'esposizione a sostanze inquinanti in grado di aumentare lo stress ossidativo, la disregolazione del sistema nervoso autonomo e l'infiammazione; l'aumento dell'attività fisica, protettiva

per l'apparato cardiovascolare e cofattore di riduzione del tasso di sovrappeso e obesità; l'aumento della coesione sociale; la riduzione dello stress e l'esposizione a un microbiota commensale protettivo.

° LUO, Ya-Na, et al. Associations of greenness surrounding schools with blood pressure and hypertension: A nationwide cross-sectional study of 61,229 children and adolescents in China. *Environmental Research*, 2022, 204: 112004

## 2. ► Un confronto tra il comportamento ludico e non ludico dei bambini nei cortili scolastici prima e dopo aver incrementato il verde, monitorato attraverso video

Lo studio ha indagato l'impatto dell'incremento del verde nei cortili scolastici sul comportamento dei bambini tra i 7 e gli 11 anni in attività di gioco e non, durante la ricreazione. 5 scuole primarie nei Paesi Bassi hanno preso parte a questo studio longitudinale prospettico pre e post, con follow-up a 2 anni. Nella fase pre tutti i cortili avevano una pavimentazione e tra la fase pre e post vi è stato un incremento del verde. Il comportamento dei bambini è stato video registrato in specifiche aree ed è stato codificato utilizzando le categorie di gioco e non, della scala di osservazione del gioco (Rubin 2001). Sono stati videoregistrati 352 bambini nella fase pre e 325 nella fase di follow-up. Il comportamento di ogni bambino è stato codificato al 30esimo di ogni registrazione ottenendo un database di 17.046 osservazioni. I risultati mostrano un incremento dell'attività di gioco comparata a quella di non gioco dopo l'incremento del verde nei cortili. Inoltre si è osservato un incremento nei giochi con regole, un piccolo incremento nel comportamento esplorativo e costruttivo ed una riduzione nei comportamenti passivi di non gioco. Gli autori sottolineano come la sfida sia nel creare un design che promuova il coinvolgimento di tutti i bambini, in modo che possano sviluppare la loro creatività e contemporaneamente rilassarsi. Gli autori suggeriscono ai ricercatori e alle scuole di collaborare allo sviluppo di uno strumento che possa valutare l'attività ludica nell'ambito di progetti di incremento del verde nei cortili scolastici.

° Janke E. van Dijk-Wesselius et al: A comparison of children's play and non-play behavior before and after schoolyard greening monitored by video observations, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 80, 2022, 101760, ISSN 0272-4944

## 3. L'esposizione precoce allo spazio verde residenziale ha un impatto sul funzionamento cognitivo nei bambini dai 4 ai 6 anni

Durante la prima infanzia le reti neuronali sono altamente suscettibili ai fattori ambientali. Alcune ricerche hanno già in passato suggerito come l'esposizione allo spazio verde sia benefica per il funzionamento cognitivo. Gli autori di questo lavoro hanno indagato in particolare le associazioni tra esposizione allo spazio verde residenziale e problemi comportamentali e sviluppo cognitivo in bambini dai quattro ai sei anni. Sono stati inclusi nello studio i bambini reclutati nel 2010 della coorte di nascita ENVIRONAGE in Belgio. Gli spazi verdi residenziali sono stati valutati sulla base di dati sulla copertura verde del suolo ottenuti utilizzando foto aeree ad alta risoluzione (1mx1m) all'interno di diverse aree (50 m, 100 m, 300 m, 500 m e 1.000 m) circostanti

alla residenza. Il comportamento di 411 bambini è stato quindi valutato somministrando il Questionario SDQ, uno strumento di screening per individuare difficoltà comportamentali ed emotive. Per valutare la funzione cognitiva è stato invece somministrato a 456 bambini il Test CANTAB, un sistema di valutazione cognitiva computerizzato costituito da una batteria di test neuropsicologici, somministrati tramite un computer touch screen. I risultati hanno evidenziato come un aumento interquartile (IQR) dello spazio verde residenziale entro 50 m fosse associato a un 38% in meno di sviluppare problemi di iperattività (95% CI: 56;14). Inoltre è stata riscontrata un'influenza benefica della presenza di spazio verde residenziale nelle immediate vicinanze alla residenza (50–100 m) sull'attenzione e sulle abilità psicomotorie. Infine si è osservato un miglioramento delle capacità di riconoscimento visivo e della memoria di lavoro all'interno di tutte le aree esaminate (50–1.000 m). Questo studio fornisce chiare indicazioni sull'influenza benefica dell'esposizione allo spazio verde circostante la residenza sullo sviluppo neuropsicologico, compresa l'iperattività e la funzione cognitiva, nei bambini fin dai quattro anni di età. Questi dati potrebbero contribuire a fornire un incentivo ai pianificatori delle aree urbane a considerare lo spazio verde residenziale come un potente e poco costoso intervento sanitario pubblico

° DOCKX, Yinthe, et al. Early life exposure to residential green space impacts cognitive functioning in children aged 4 to 6 years. *Environment International*, 2022, 161: 107094

## Psicologia ambientale

### 1. Importanza delle “persone centrali” nel consumo alimentare sostenibile

Il consumo di alimenti malsani e non ecologici è un problema importante e in continuo aumento, ed è un fattore causale dell'aumento delle malattie prevenibili, delle morti premature e dei disastri ecologici nei paesi di tutto il mondo. Un'ambizione chiave dichiarata in tutti i paesi è quella di incoraggiare i cittadini a scegliere cibo più ecologico, rispettoso del clima e sano. Negli ultimi anni le sfere digitali sembrano essere diventate una fonte sempre più importante di informazioni sul cibo, con implicazioni per la salute e l'ambiente. Questo studio empirico utilizza i dati raccolti da un sondaggio effettuato nel 2019 su un campione di 443 alunni svedesi delle scuole superiori (età 16-22 anni; 59% ragazze, 39% ragazzi, 1% altro genere). Accanto alle domande sulle abitudini alimentari quotidiane e sulle fonti di informazione su cibo, salute ed ecologia, lo studio si propone di identificare persone influenti sulle scelte alimentari, chiamate “persone centrali”, e di valutare se le loro abitudini alimentari, i loro comportamenti o le loro raccomandazioni possano fungere da catalizzatori di un più ampio impegno rispettoso del clima. Dall'analisi dei risultati è emerso che nella scelta del cibo i fattori principali sono gli aspetti sensoriali ed emotivi, poi il costo del cibo, i criteri di salute e, alla fine, la sostenibilità. I media digitali, in particolare i social media, sono il principale canale attraverso il quale i giovani ricevono informazioni su questioni relative al cibo. La scuola e la famiglia possono essere considerate fonti importanti, mentre gli amici meno. Circa il 38% dei giovani afferma che c'è una persona centrale che ha influenza nella scelta del

cibo, mentre una maggioranza sostiene di non poter nominare nessuno con questo ruolo. Quando si tratta di influenza effettiva sulla scelta del cibo, sembra che i membri della famiglia, e in particolare i genitori, abbiano un'importanza elevata come i social media; i genitori non possono essere considerati fonti primarie di informazioni sul cibo, ma sono fonti primarie di influenza. Anche i migliori amici sono importanti, e sono allo stesso livello degli influencer. Le scuole e gli insegnanti, a loro volta, sembrano essere importanti fonti di informazione, ma secondo questo studio, mancano di influenza. Dall'analisi statistica dei risultati, inoltre, lo studio conferma la valenza delle "persone centrali" nell'influenzare le abitudini alimentari; le persone centrali possono essere famigliari, amici o influencer sui social media. A seconda del fatto che queste persone centrali siano viste mangiare in modo rispettoso del clima o meno, i giovani considerano rispettivamente gli aspetti ambientali importanti anche nelle loro scelte alimentari, oppure non lo fanno. L'influenza delle persone centrali è particolarmente elevata sui ragazzi e, in misura minore, sulle ragazze; inoltre questa influenza sembra estendersi oltre le abitudini alimentari quotidiane e si accompagna ad una consapevolezza più ampia, che si esprime nel consumismo politico ovvero un consumismo motivato da ragioni etiche, ecologiche, e rispettose del clima. Questo studio rappresenta un primo sforzo per confrontare i ruoli di diversi tipi di persone nel processo di cambiamento dei modelli di consumo. Conferma che mangiare è profondamente connesso agli ambienti sociali, tuttavia, aggiunge l'intuizione che non tutti i legami sociali sono ugualmente rilevanti. Studi futuri potrebbero approfondire questa idea e studiare se l'influenza di alcune persone può far progredire, in modo particolarmente efficace, il consumo sostenibile in una popolazione più ampia.

° Zorell CV. *Central Persons in Sustainable (Food) Consumption. International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19(5):3139

## Approfondimenti

### Co-benefici per la salute dei programmi di contrasto al cambiamento climatico in Italia

a cura di *Giacomo Toffol*

La Conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici (COP26) a Glasgow, nel Regno Unito, ha posto poca attenzione agli obiettivi relativi alla salute. Allo stesso modo, la salute è spesso ignorata nelle politiche climatiche nazionali dei vari paesi. La dissociazione tra la politica di salute pubblica e l'azione per il clima si traduce in milioni di esiti avversi evitabili per la salute e decessi ogni anno. Basti pensare ad esempio alla possibile riduzione delle emissioni di gas a effetto serra, che riduce anche gli effetti dell'inquinamento atmosferico, principale causa ambientale di malattie e mortalità in Europa. L'Italia non fa eccezione a questo problema e la salute è ancora sottorappresentata nelle politiche climatiche italiane. Tuttavia il cambiamento potrebbe essere in corso. La proposta del piano del Ministero per la transizione ecologica pubblicata nell'agosto 2021 menzionava per la prima volta i benefici per la salute dell'azione per il clima e chiedeva un approccio alla salute in tutte le politiche. Anche la

comunità sanitaria in Italia è sempre più impegnata con i cambiamenti climatici. Dal 2004, il Ministero della Salute italiano ha implementato un programma nazionale per la prevenzione degli effetti sulla salute legati al calore, che ad oggi comprende 52 grandi città e il 93% dei residenti di età pari o superiore a 65 anni. Il programma italiano rappresenta un importante esempio di approccio integrato per prevenire l'effetto del calore sulla salute delle persone, mirato ai sottogruppi sensibili. Nel 2020 è stato approvato il Piano nazionale di prevenzione quinquennale, che ha messo tra i suoi obiettivi principali il clima e la salute. Anche l'Istituto Superiore di Sanità italiano ha recentemente lavorato sull'adozione e adeguamento a livello nazionale delle metriche standardizzate e peer-reviewed del Lancet Countdown on Health and Climate Change, permettendo lo sviluppo di parametri che consentono il confronto internazionale, il benchmarking e il monitoraggio dei progressi. Il quadro generale illustrato da questo esercizio ha rivelato due risultati chiave. In primo luogo, il cambiamento climatico sta già influenzando la salute degli italiani: tra il 2010 e il 2020, c'è stata una media annua di quasi 100 milioni di giorni-persona in più di esposizione alle ondate di calore rispetto al 1986 e al 2005, e ciò porta in Italia ogni estate a un carico quantificabile di mortalità e morbilità; Il 2.3% dei decessi totali osservati nel 2015 era attribuibile all'esposizione al calore. La seconda scoperta chiave è che una risposta di mitigazione più ambiziosa potrebbe comportare guadagni sostanziali per la salute umana. L'uso continuato di combustibili fossili sta ancora contribuendo ad alte concentrazioni di inquinamento atmosferico, che ha portato l'Italia ad avere il secondo più alto numero di decessi attribuibili all'esposizione al PM<sub>2,5</sub> nell'UE nel 2019. L'Italia ricava ancora il 6% della sua elettricità dal carbone (2018) e i combustibili fossili rappresentavano ancora il 96% di tutta l'energia utilizzata per i viaggi su strada nel 2017. Al tasso medio annuo di decarbonizzazione osservato tra il 2015 e il 2020, l'Italia impiegherebbe diversi decenni per decarbonizzare completamente il proprio sistema energetico. I lenti progressi verso la decarbonizzazione potrebbero essere in parte dovuti al continuo utilizzo di fondi pubblici per sovvenzionare la combustione di combustibili fossili: nel 2018, l'Italia ha dedicato l'equivalente del 4.77% del suo bilancio sanitario nazionale a questo scopo. Per quanto riguarda il sistema alimentare, le emissioni di gas serra legate al consumo di prodotti animali hanno rappresentato l'82% di tutte le emissioni provenienti dai prodotti agricoli consumati in Italia nel 2018. Secondo Il modello Lancet Countdown si stima che il consumo associato di carne rossa abbia contribuito a più di 16.000 morti nello stesso anno. Queste analisi hanno portato alla formulazione di raccomandazioni politiche per promuovere e massimizzare i benefici per la salute derivanti dall'azione per il clima, contenuti nel Piano nazionale di prevenzione quinquennale.

### Raccomandazioni politiche per promuovere e massimizzare i benefici per la salute derivanti dall'azione per il clima in Italia

- Migliorare l'interazione tra le autorità sanitarie e ambientali; garantire che i benefici e gli effetti per la salute delle politiche in materia di cambiamenti climatici siano presi in considerazione nel loro sviluppo e che le politiche con potenziali benefici collaterali per la salute siano prioritarie.
- Accelerare l'azione sulle politiche di mitigazione dei cambiamenti climatici che riducono l'inquinamento atmosferico nelle aree urbane; ciò dovrebbe includere la promozione

della decarbonizzazione dei viaggi su strada nei centri urbani incentivando i viaggi attivi e il trasporto pubblico e disincentivando l'uso di veicoli privati.

- Fornire una rapida decarbonizzazione del sistema energetico; eliminare tempestivamente l'uso del carbone e fornire incentivi finanziari per l'adozione di fonti di energia pulite e rinnovabili.
- Smettere di sovvenzionare i combustibili fossili; eliminare urgentemente i sussidi ai combustibili fossili e reindirizzare i fondi verso attività che promuovano la salute, il benessere e l'equità, anche attraverso misure volte a ridurre al minimo gli effetti dell'eliminazione delle sovvenzioni sui gruppi più vulnerabili.
- Promuovere il passaggio a diete sane e a basse emissioni di carbonio, come quella proposta dalla Commissione EAT-Lancet, con particolare attenzione alla riduzione del consumo di carne rossa.

## Studio indipendente sulla contaminazione da benzene nelle creme solari

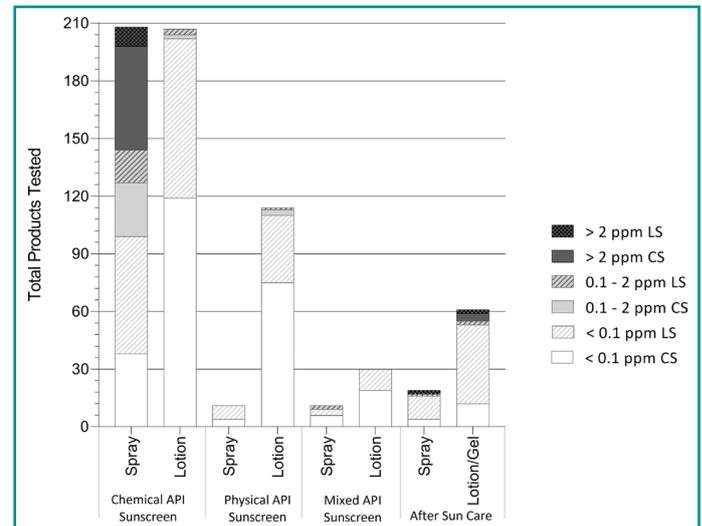
a cura di *Ilaria Mariotti*

Si stima che solo negli USA siano registrate 11.000 differenti creme solari. Durante dei test di routine in due prodotti solari è stato trovato del benzene, sostanza cancerogena, classificata dallo IARC nel gruppo 1. Questo riscontro ha portato a uno studio di screening effettuato da un laboratorio indipendente, Valisure (<https://www.valisure.com/>), recentemente pubblicato su Environmental Health Perspectives. Valisure è un laboratorio indipendente accreditato secondo gli standard dell'Organizzazione internazionale per la standardizzazione ("ISO/IEC") e per i test chimici. La missione di Valisure è aiutare a garantire la sicurezza e la qualità dei farmaci e dei prodotti sanitari prima che raggiungano i consumatori.

**Metodi.** Nel periodo compreso tra Maggio e Agosto 2021 sono stati raccolti campioni provenienti da 32 stati USA e 2 regioni del Canada. Sono state utilizzate metodiche di analisi dei campioni molto dettagliate e replicabili. Il limite inferiore di rilevamento (LLOD) di benzene nelle protezioni solari è stato 0.01 microgrammi e il limite inferiore quantitativo (LLOQ) è stato 0.025 microgrammi, equivalente a 0.05 ppm. I risultati della concentrazione di benzene sono stati riportati in microgrammi per grammo di prodotto testato o parti per milione.

**Risultati e discussione.** In totale sono stati valutati 661 campioni tra creme solari e dopo sole. Il benzene è stato rintracciato a una concentrazione maggiore di 2.0 ppm soprattutto negli spray solari ad azione chimica e nei prodotti spray dopo sole. In particolare su 661 campioni, 192 avevano livelli rilevabili di benzene: 61 avevano un rilevamento di benzene al di sotto del LLOQ, 59 contenevano benzene in concentrazioni comprese tra 0.1 e 2.0 ppm e 72 campioni contenevano benzene in concentrazioni superiori a 2.0 ppm (Figura 1). Benché gli Autori riconoscano i limiti del campionamento di questo studio a causa delle variabili legate al mercato di questi prodotti, emerge chiaramente che gli spray solari con filtro chimico e gli spray dopo-sole contengono benzene in quantità maggiore (superiori a 2 ppm) rispetto alle altre formulazioni. Probabilmente questo aumento di concentrazione di benzene è legato agli altri ingredienti contenuti in queste

**Figura 1.** Il numero di prodotti testati che rientrano in categorie di preoccupazione per il rilevamento del benzene superiori a 2.0 ppm (> 2.0 ppm) o tra 0.1 e 2.0 ppm (0.1 - 2.0 ppm) rispetto a < 0.1 ppm o non rilevato (< 0.1 ppm o ND) separati per tipo di prodotto e distinti tra lab-sourced (LS) e crowdsourcing (CS) in base all'ombreggiatura. Nota: ND, non rilevato.



formulazioni quali: propellenti per aerosol, ingredienti inattivi derivati dall'industria petrolifera, agenti gelificanti, ingredienti etichettati come "fragranza".

Gli Autori sono venuti a conoscenza dell'esistenza di provvedimenti da parte di tre società per rimuovere o modificare questi prodotti a causa della contaminazione da benzene e di un documento della FDA che dettaglia i risultati di altri test che dimostravano concentrazioni del benzene ancora più elevata in alcuni prodotti spray. Nel dicembre 2021, la FDA ha formalmente allertato i produttori di farmaci del rischio di contaminazione da benzene e ha richiesto un aumento dei test atti a identificare la contaminazione da benzene. Ulteriori studi sono necessari per approfondire questa problematica da un punto di vista ambientale e di salute pubblica.

◦ HUDSPETH, Amber, et al. Independent sun care product screening for benzene contamination. Environmental Health Perspectives, 2022, 130.3: 037701

## Stima degli effetti della bonifica del suolo sui livelli ematici del piombo nei bambini che vivono vicino a un'ex fonderia di piombo a Omaha, Nebraska, USA

a cura di *Vincenza Briscioli*

I livelli di piombo nel sangue dei bambini (BLL) negli Stati Uniti sono diminuiti costantemente negli ultimi decenni, in gran parte a causa della graduale eliminazione del piombo nella benzina e nei prodotti di consumo come la vernice. Nell'ottobre 2021, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) hanno abbassato il livello di riferimento del piombo nel sangue (BLRV) per identificare i bambini con BLL più elevati rispetto alla maggior parte dei bambini a 3.5µg/dL (concentrazione di Pb nel sangue del 97°ile percentile dei bambini statunitensi di età tra 1-5 anni) durante il periodo 2015-2018. Precedentemente il BLRV stabilito nel 2012 era di 5µg/dL, e prima del 2012, il CDC

aveva stabilito un BLL di rischio a 10µg/dL. Anche le esposizioni a bassi livelli di piombo sono associate a decrementi della funzione cognitiva nei bambini piccoli; in particolare, gli effetti sullo sviluppo cognitivo sono stati osservati in popolazioni con BLL medi <5µg/dL. Sebbene i BLL attuali negli Stati Uniti siano in media inferiori rispetto al passato, il piombo proveniente da fonti antropogeniche persiste nell'ambiente e i bambini sono potenzialmente esposti a fonti storiche; infine è documentato che non è stata identificata alcuna soglia per gli effetti cognitivi correlati al piombo nei bambini. Esistono migliaia di siti contaminati negli Stati Uniti, dove i rifiuti pericolosi sono stati scaricati o gestiti in modo improprio. L'Omaha Lead Superfund Site (OLSS) nel Nebraska era un sito contaminato da piombo proveniente dalle lavorazioni di una fonderia e di un impianto di raffinazione che ha funzionato per circa 125 anni fino alla sua chiusura nel 1997; altre fonti di contaminazione da piombo nel sito includevano un ex produttore di vernici, un impianto di batterie al piombo e uno vernice a base di piombo. Nella contea di Douglas dove si trova l'Omaha Lead Superfund Site, il 7.4% della popolazione ha meno di 5 anni. L'Agenzia per le sostanze tossiche e il registro delle malattie (ATSDR) ha condotto una valutazione della salute pubblica dal luglio 2000 all'agosto 2002 e ha scoperto che il 9.7% dei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni a Omaha aveva livelli di piombemia nel sangue (BLL) superiori a 10µg/dL, mentre questa proporzione era del 3.1% nei bambini statunitensi nello stesso periodo di tempo. Nel 2003, l'OLSS è stato ufficialmente designato come sito Superfund ed è stato incluso nell'elenco delle priorità nazionali dei siti contaminati da bonificare. L'Agenzia per la protezione ambientale degli Stati Uniti ha effettuato la bonifica del sito tra il 1999 e il 2016.

Lo studio ha indagato le associazioni dei livelli di piombo nel suolo (definiti come Soil Lead Level SLL) e lo stato di bonifica del suolo (cioè scavo e sostituzione del suolo) con i livelli del piombo nel sangue (Blood Lead Levels BLL) tra i bambini che vivono nei pressi dell'ex sito. Per lo studio sono stati utilizzati grandi database raccolti per scopi di sorveglianza e tracciamento; inoltre gli autori hanno cercato di differenziare l'effetto della bonifica del suolo dal declino temporale dei BLL verificatosi per altri motivi, nonché dal previsto declino dei BLL man mano che i bambini crescono. Gli autori si sono focalizzati sul OLSS al fine di esaminare se uno dei più grandi sforzi di bonifica nella storia del programma Superfund abbia raggiunto i suoi obiettivi. Valutare l'efficacia delle azioni di bonifica e comprendere i fattori che contribuiscono a livelli elevati di BLL (EBLLs) sono cruciali a causa dei costi associati alle attività di pulizia e della significativa preoccupazione per la salute pubblica posta dagli EBLL. La letteratura sull'efficacia delle azioni di bonifica del suolo è scarsa e gli studi sugli interventi per mitigare l'esposizione e gli effetti dannosi sulla salute hanno prodotto risultati contrastanti. Le informazioni ottenute da un database sul SLL misurato tra il 1999-2016 sono state poste in correlazione con i dati di uno screening dei livelli di Pb nel sangue in bambini (747.537) che hanno vissuto nell'area di studio dal 1999 al 2016 con età compresa tra 1 e 24 mesi o tra 36 e 72 mesi. Tra di essi il 62.3% dei bambini viveva in aree a reddito medio inferiore a \$ 40.000 all'anno e più della metà dei bambini (54.8%) viveva in aree in cui circa la metà degli alloggi era stata costruita prima del 1940. Combinando un grande set di dati da biomonitoraggio medico e dati di monitoraggio del suolo gli autori hanno trovato prove a sostegno del valore della bonifica da sostanze pericolose. Hanno inoltre osservato

che i livelli elevati di Pb si trovavano nei bambini che vivevano in aree del quartiere vicino al sito già bonificate in precedenza, dimostrando così che anche le procedure di bonifica sono migliorate nel tempo. Infine hanno dimostrato che il quartiere vicino al sito è rimasto un forte predittore anche dopo la bonifica. La percentuale di EBLL era generalmente più alta nei maschi che nelle femmine e in giugno-agosto rispetto ad altri mesi, ed era più elevata nella categoria a basso reddito. Questo studio è il primo a collegare direttamente la bonifica del suolo dal piombo con una ridotta esposizione nei bambini e questa analisi risulta fondamentale per documentare i benefici per la salute pubblica derivanti dalle attività di pulizia e per informare i decisori politici ed i responsabili incaricati di proteggere la salute umana.

° Dongni Ye et al: 2022 Estimating the Effect of Soil Remediation on Children's Blood Lead near a Former Lead Smelter in Omaha, Nebraska, USA *Environmental Health Perspectives* 130:3 CID: 037008

# Sindrome infiammatoria multisistemica: caratteristiche genetiche e cliniche in pazienti pediatrici del Medio Oriente

Abuhammour W, Yavuz L, Jain R, et al.

Genetic and Clinical Characteristics of Patients in the Middle East With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

JAMA Netw Open. 2022;5(5):e2214985. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.14985

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Daniele De Brasi

Le caratteristiche cliniche, genetiche e di laboratorio dei pazienti pediatrici mediorientali con sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) non sono ancora ben delineate, e questo studio di coorte su 45 pazienti con MIS-C, principalmente arabi e di origine asiatica, permette di definire il contributo genetico a tale patologia. Nei pazienti analizzati è stata riscontrata una concentrazione di varianti genetiche rare, verosimilmente patogeniche, a carico di geni immuno-correlati, ed è ipotizzata una possibile correlazione tra risultati genetici, insorgenza di MIS-C e resistenza al trattamento. Una alterazione significativa dei markers infiammatori è stata riscontrata in tutti i pazienti analizzati, mentre manifestazioni mucocutanee e gastrointestinali sono state riscontrate in 36 pazienti (80%), alterazioni cardiache in 22 (48.9%), manifestazioni neurologiche in 14 (31.1%). Alterazioni genetiche a carico di geni immuno-correlati, tra cui TLR3, TLR6, IL22RA2, IFNB1, e IFNA6, sono state identificate in 19 pazienti (42.2%), con una differenza significativa rispetto ai controlli (29 vs 3,  $P = <0.001$ ). I pazienti con queste varianti tendevano ad avere un esordio più precoce di malattia rispetto ai controlli (7 pazienti [36.8%] con presenza di varianti genetiche erano all'esordio più giovani di 3 anni, rispetto ai 2 pazienti senza varianti genetiche [7.7%]) e maggiore resistenza al trattamento (8 pazienti [42.1%] con varianti genetiche hanno ricevuto 2 dosi di immunoglobuline per via endovenosa, rispetto a 3 pazienti [11.5%] senza riscontro di varianti genetiche). I risultati dello studio suggeriscono che varianti genetiche rare e probabilmente deleterie possono svolgere un ruolo nella MIS-C. Ciò apre la strada a ulteriori studi su popolazioni più ampie e diversificate per caratterizzare in maniera completa il contributo della genetica in questa nuova entità patologica.

## Multisystem inflammatory syndrome: genetic and clinical characteristics in middle east pediatric patients

Clinical, genetic and laboratory characteristics of Middle Eastern patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in children (MIS-C) are not yet defined, this cohort study of 45 patients affected by MIS-C, mainly of Arab and of Asian origin, allows to define the genetic contribution to this disease. In the patients analyzed, a concentration of rare and probably pathogenic genetic variants of immune-related genes was found, and a possible association between genetic results, onset of MIS-C and resistance to treatment was also scored. Significant dysregulation of inflammatory mar-

kers was found in all patients analyzed, while mucocutaneous and gastrointestinal manifestations were found in 36 patients (80%), cardiac alterations in 22 (48.9%), neurological manifestations in 14 (31.1%). Genetic alterations in immune-related genes, including TLR3, TLR6, IL22RA2, IFNB1, and IFNA6, were identified in 19 patients (42.2%), with a significant difference with the control group (29 vs 3,  $P = <0.001$ ). Patients with these variants tend to have an earlier onset of disease than controls (7 patients [36.8%] with genetic variants were 3 years younger at onset than 2 patients [7.7%] without genetic variants) and more resistance to treatment (8 patients [42.1%] with genetic variants who received 2 doses of intravenous immunoglobulins, compared to 3 patients [11.5%] with no evidence of genetic variants). The results of the study suggest that rare and probably deleterious genetic variants may play a role in MIS-C. This paves the way for further studies on larger and more diverse populations to fully characterize the contribution of genetics to this novel pathological entity.

## Introduzione

La sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) è una possibile complicanza del COVID-19, potenzialmente fatale in contesti pediatrici. La MIS-C è stata identificata per la prima volta in Europa, inizialmente chiamata Sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica correlata a SARS-CoV-2. I bambini a cui era stata diagnosticata la MIS-C presentavano febbre per più di 4 giorni e risultavano positivi per infezione da SARS-CoV-2 (mediante RT-PCR o test anticorpale). La presentazione più comune era caratterizzata da sintomi gastrointestinali (80%-100%), coinvolgimento mucocutaneo, sintomi neurologici, congiuntivite e complicanze cardiache. Indagini epidemiologiche, cliniche e immunologiche hanno rivelato che la MIS-C presenta somiglianze fenotipiche con la malattia di Kawasaki. Tuttavia, la risposta immunitaria nei pazienti con malattia di Kawasaki è tipicamente caratterizzata da 'signature' proinfiammatorie, inclusi l'aumento dell'interleuchina (IL) 17 e un relativamente minore aumento delle citochine coinvolte nella sindrome da attivazione macrofagica (MAS), mentre i pazienti con MIS-C hanno alti livelli di IL-15 e interferone (IFN)  $\gamma$  nei casi più gravi, e oltre il 50% dei pazienti con MIS-C ha un pattern citochinico molto simile alla MAS. In un recente studio il sequenziamento

dell'esoma di 2 pazienti con MIS-C ha delineato un ruolo del gene SOCS1, nella via dell'IFN, nella predisposizione a citopenie autoimmuni associata all'infezione. Allo stesso modo, un altro studio di sequenziamento dell'esoma ha identificato difetti in XIAP e CYBB in 3 dei 18 pazienti sequenziati con MIS-C, mentre lo studio dell'RNA di pazienti con MIS-C ha rivelato una disregolazione delle risposte linfocitarie citotossiche all'infezione da SARS-CoV-2. Questi studi genetici suggeriscono una disregolazione della risposta infiammatoria come caratteristica di MIS-C, sebbene siano limitati a un piccolo numero di pazienti, per lo più di origine europea. Nel presente studio è stato praticato il sequenziamento dell'intero esoma in 45 pazienti principalmente di origine mediorientale con MIS-C paragonati a 25 bambini sani infettati da SARS-CoV-2, ma rimasti asintomatici o che avevano sviluppato solo lievi sintomi clinici. È quindi stato ipotizzato che varianti genetiche rare e deleterie che colpiscono i geni immuno-correlati siano maggiormente presenti in pazienti di origine mediorientale con MIS-C rispetto ai controlli e che tale variazione contribuirebbe all'insorgenza della malattia, ai sintomi ed esiti clinici e/o alla gestione della patologia.

## Metodi

### *Progettazione dello studio, informazioni cliniche e demografiche dei partecipanti*

Studio di coorte prospettico della durata di un anno (1 settembre 2020 - 31 agosto 2021), su 70 bambini di età 0-18 anni reclutati a Dubai o in Giordania, provenienti da paesi di lingua araba, includenti tutti i paesi del Medio Oriente, ad eccezione di Iran e Turchia. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi. Il primo gruppo era costituito da 45 pazienti con diagnosi di MIS-C, con criteri di inclusione per questo gruppo coerenti con la definizione del caso di MIS-C stabilita dall'OMS o dai CDC, con evidenza di infezione da SARSCoV-2 per positività di anticorpi anti SARS-CoV-2, RT-PCR, o recente esposizione a un caso confermato di COVID-19. Almeno 2 organi dovevano essere stati colpiti dalla malattia e i profili ematici di questi pazienti rivelavano un aumento dei marcatori di infiammazione. Criteri di esclusione: cardiopatia congenita, ritardo di crescita o altre condizioni associate. Il secondo gruppo è stato reclutato contemporaneamente e comprendeva 25 bambini sani (gruppo di controllo) che avevano avuto un'infezione da SARS-CoV-2 confermata da RT-PCR, ma asintomatici o con sintomi lievi. Gli individui nel gruppo di controllo venivano seguiti per 12 settimane per garantire che non fossero rilevati segni di MIS-C. Le variabili analizzate includevano informazioni demografiche, incluso paese di origine del paziente, segni e sintomi al momento del ricovero, marcatori infiammatori con profilo delle citochine, manifestazione cardiaca, decorso della malattia, ammissione alla terapia intensiva pediatrica (PICU), trattamento ed esito.

### *Sequenziamento dell'esoma, analisi Bioinformatica e filtrazione delle varianti*

Il sequenziamento dell'intero esoma è stato eseguito dopo estrazione del DNA da sangue periferico utilizzando protocolli standard. Le 'library' arricchite sono state sottoposte a sequenziamento di nuova generazione (NGS) (2 × 150 bp) utilizzando una piattaforma altamente performante. I dati di sequenziamento sono stati elaborati utilizzando una pipeline bioinformatica su misura interna per conservare letture di sequenziamento di alta

qualità con una copertura superiore a 10 × in tutte le regioni di codifica. È stata data priorità alle varianti rare a carico di 186 geni potenzialmente implicati nella progressione di malattia in MIS-C, principalmente geni associati a risposte immunitarie, compresa la risposta cellulare alle citochine, l'immunità cellulo-mediata, e le vie di 'signaling' immunitario e dell'interferone.

### *Analisi di arricchimento e dell'interazione proteica*

L'arricchimento di varianti genetiche rare e probabilmente deleterie in pazienti con MIS-C è stato determinato confrontando la proporzione di individui con almeno 1 allele funzionale nel gruppo MIS-C con quello nei controlli. Per l'analisi è stato utilizzato il test esatto di Fisher.

### *Analisi statistica*

I pazienti sono stati divisi nei 2 gruppi in base alla presenza o all'assenza di variante genetica. È stato eseguito un test Mann-Whitney U per confrontare i risultati clinici e patologici, marcatori infiammatori, trattamento, gestione ed esiti. Le variabili sono state confrontate utilizzando il test esatto di Fisher.

## Risultati

### *Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con MIS-C*

Un totale di 45 pazienti con MIS-C sono stati reclutati prospetticamente nella coorte in studio (51.1% maschi; 66.7% originari di paesi del Medio Oriente; età media 6.7 anni), e 25 controlli (68% maschi; 96% originari di paesi del Medio Oriente; età media 7.4 anni). Trentasei pazienti (80%) avevano un test RT-PCR o test anticorpale positivo per infezione da SARS-CoV-2, mentre 9 (20%) avevano avuto contatto con pazienti con COVID-19. La durata media (SD) della febbre è stata di 5 giorni e tutti i pazienti avevano evidenza di infiammazione agli esami di laboratorio, compresa la linfopenia e/o marcatori infiammatori significativamente elevati, come proteina C-reattiva, velocità di eritrosedimentazione, D-dimero, ferritina, fibrinogeno e IL-6. Sintomi gastrointestinali e coinvolgimento mucocutaneo rappresentano le manifestazioni cliniche più comuni e sono stati riportati in 36 pazienti (80.0%). Sintomi neurologici sono stati riportati in 14 pazienti (31.1%) e alterazioni respiratorie sono state riportate in 12 pazienti (26.6%). Il coinvolgimento cardiaco è stato riportato in 22 pazienti (48.9%) e 19 pazienti (42.2%) avevano ipotensione e shock. Le manifestazioni cliniche presenti nella coorte analizzata erano coerenti con i risultati della letteratura scientifica.

### *Analisi genetica*

Sono state rilevate 20 varianti eterozigoti troncanti a carico di 16 geni immuno-correlati (CD84, CD163, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFNA21, IFNA4, IFNA6, IFNB1, IL22RA2, IRAK3, LY9, NLRP12, NLRP2, RAB27A e TLR6), in 14 pazienti con MIS-C. Viceversa, nel gruppo di controllo sono state rilevate solo 3 varianti troncanti in tutti i 186 geni (vs 20 nei pazienti con MIS-C), confermando ulteriormente il maggiore peso di tali varianti nel gruppo MIS-C. Inoltre, 6 dei 14 pazienti con MIS-C con varianti troncanti ospitavano 2 di questi varianti in 2 geni diversi, inclusi 2 pazienti che risultavano doppi eterozigoti per varianti troncanti in IL22RA2 e IFI44L e 1 paziente con 2 varianti in eterozigosi in IFNA6 e IFNA21. Risultati simili sono stati ottenuti quando l'analisi si è concentrata solo su pazienti con MIS-C risultati positivi al SARS-CoV-2, escludendo quelli con sola esposizione a

COVID-19. Sono state inoltre identificate 6 varianti rare missenso in 9 pazienti con MIS-C (3 dei quali portavano anche varianti troncanti dall'analisi di cui sopra) in 5 dei 14 geni (IFNAR2, IRF3, TLR3, TRAF3 e TRIM69) noti causare una forma grave di COVID-19 e nessuna nel gruppo di controllo. Complessivamente, in 19 pazienti con MIS-C (42.2%) sono state riscontrate varianti rare troncanti o missenso e 7 (36.8%) di questi pazienti avevano più di 1 variante. L'analisi combinata per entrambe le varianti missenso e troncanti ha mostrato che i pazienti con MIS-C avevano un carico maggiore di tali varianti rispetto al gruppo di controllo.

#### Analisi dei pathway e del network proteico

I geni con varianti più frequentemente riscontrate nei pazienti con MIS-C appartenevano ai pathway del 'signaling' del Toll-like receptor, del recettore del gene I-like inducibile dall'acido retinoico, della risposta immune interferone-mediata e del NOD-like receptor. Le interazioni riscontrate tra i prodotti dei geni IFNB1, IFNA21, IFNA4, IFNA6, IFNAR2, TRAF3, IRF3 e TLR3 indicano un ruolo della risposta immune IFN-mediata.

#### Associazioni delle caratteristiche genetiche con le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con MIS-C (Figura 1)

È stata analizzata l'associazione tra lo stato genetico dei pazienti con MIS-C e le loro caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio. Sulla base della distribuzione per età dei pazienti con MIS-C è stato osservato che nei pazienti di età inferiore ai 3 anni era più probabilmente presente una variante rara a carico dei geni immuno-correlati (7 pazienti con reperti genetici [36.8%] vs 2 senza risultati genetici [7.7%] avevano meno di 3 anni all'esordio). Non è stata trovata alcuna associazione clinica significativa tra reperti genetici e sintomi. La maggior parte dei marcatori di laboratorio sono risultati anormali in modo analogo in tutti i pazienti con MIS-C; quelli con riscontro di alterazioni genetiche avevano livelli di fibrinogeno più alti, ma questo risultato non risultava statisticamente significativo. Allo stesso modo, nessuna associazione è stata riscontrata quando l'analisi si è concentrata

solo su pazienti con MIS-C positivi per SARS-CoV-2, escludendo quelli con sola esposizione a COVID-19.

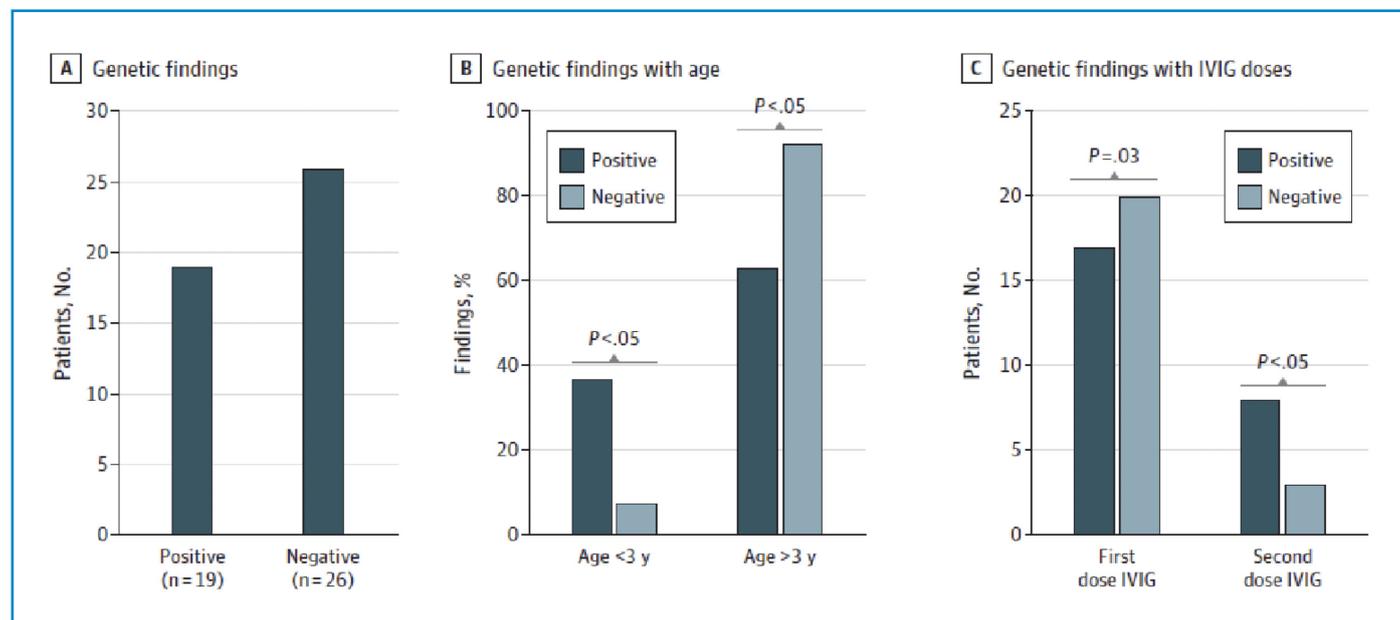
#### Gestione, decorso clinico e risultati

Tutti i pazienti sono guariti dopo una durata media della degenza di 6,5 giorni. Diciannove pazienti (42.2%) sono stati ricoverati in PICU. Trentasette pazienti (82.2%) hanno ricevuto almeno 1 dose elevata (2 g/kg) di IVIG per 12 ore. Degli 11 pazienti che hanno ricevuto 2 dosi di IVIG, in 8 sono state riscontrate alterazioni genetiche, suggerendo una possibile resistenza al trattamento in tali pazienti (persistenza della febbre, peggioramento della disfunzione d'organo, e aumento dei marcatori infiammatori che hanno richiesto l'intensificazione del trattamento, mediante seconda dose di IVIG). Trentuno pazienti (68.9%) sono stati trattati con corticosteroidi e 36 (80%) con aspirina. L'enoxxaparina è stata utilizzata in 9 pazienti (20,0%). Non è stata trovata alcuna associazione tra lo stato genetico e il trattamento con corticosteroidi, aspirina, enoxaparina o ossigeno. Da sottolineare che dei 7 pazienti che avevano più di 1 variante genetica, 5 sono stati ricoverati in PICU e hanno ricevuto un trattamento intensivo di cura (2 hanno ricevuto un trattamento ventilatorio invasivo e 3 non invasivo), 4 avevano disfunzioni cardiache e tutti avevano sintomi gastrointestinali. Non si sono verificati decessi tra i pazienti reclutati in questo studio.

#### Discussione

In questo studio di coorte, sono stati caratterizzati l'assetto genomico, il fenotipo clinico, i marcatori cellulari e infiammatori, e la gestione clinica e gli outcome della più grande coorte prospettica fino ad oggi studiata di pazienti con MIS-C del Medio Oriente. Anche se la presentazione clinica e i marcatori di laboratorio sono risultati in accordo con altri casi di MIS-C recentemente descritti, la nostra analisi ha rivelato nei pazienti un significativo aumento di varianti genetiche rare e probabilmente deleterie principalmente a carico di geni del 'signaling' del Toll-like receptor, del recettore del gene I-like inducibile all'acido retinoico, del

Figura 1. Reperti genetici e associazioni con età dei pazienti e risposta al trattamento



NOD-like receptor e delle vie di risposta immunitaria mediate dall'interferone riscontrate, rispetto all'età degli stessi pazienti ed ai controlli dello studio, e alla popolazione generale di diversa origine. Tali pathway coincidono con i profili immunologici attualmente caratterizzati nei pazienti con MIS-C. Peraltro, il profilo trascrittomico dei pazienti con COVID-19 grave ha mostrato una sovra regolazione dell'espressione di citochine e chemochine, tra cui CCL2, CCL22, CXCL9, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-1A, e CCL4/MIP1B e CXCL12, e di alcuni geni codificanti per interferoni e interleuchine, tra cui IFIH1, IFI44, IFIT1, e IL10. Analogamente, il profilo trascrittomico a singola cellula di individui con SARS-CoV-2 più anziani ha identificato ridotta espressione degli interferoni di tipo 1 e 2 e di geni di difesa antivirale in alcuni tipi di cellule, il che indica una diminuzione della capacità immunitaria in risposta all'infezione da SARS-CoV-2 negli anziani. Tali studi e i risultati genetici di quello attuale indicano possibili convergenze dei meccanismi patogenetici tra MIS-C e COVID-19 grave riguardo i pathway chiave immuno-correlati. Ciononostante, sebbene l'analisi genetica abbia rivelato alcune sovrapposizioni con la via IFN di tipo 1, che è risultata essere alterata nei pazienti con COVID-19 grave, la maggior parte delle varianti, in particolare quelle troncanti, identificate nei pazienti con MIS-C sono a carico di geni che non si sovrappongono a quelli dei pazienti con COVID-19 grave. Questi risultati suggeriscono che MIS-C e COVID-19 grave hanno determinanti genetici distinti, pur potendo alterare pathway infiammatori simili. La presente analisi genetica ha anche rivelato che 7 dei 19 pazienti avevano più di 1 variante, tra cui 2 pazienti con 4 e 3 varianti, rispettivamente, evidenziando ulteriormente il peso significativo di variazioni genetiche nella coorte studiata. Nonostante il tasso relativamente alto di matrimonio tra consanguinei nella popolazione esaminata, l'analisi non ha identificato alcuna variante omozigote rara che potrebbe predisporre individui alla MIS-C. È possibile che tali varianti possano portare a gravi disturbi immuno-correlati indipendentemente dall'infezione da SARS-CoV-2. I pazienti con tali varianti o disordini genetici potrebbero essere stati esclusi dallo studio attuale poiché quasi tutti i pazienti non avevano una storia medica significativa prima dell'infezione virale.

### Limiti dello studio

L'analisi effettuata ha mostrato che i pazienti con alterazioni genetiche tendono ad avere un esordio precoce della malattia (età inferiore ai 3 anni) e una possibile resistenza al trattamento con IVIG; tuttavia, non sono state trovate associazioni significative tra marcatori infiammatori o sintomi clinici e reperti genetici. Tali associazioni non possono essere escluse per diversi motivi. Innanzitutto, la dimensione del campione potrebbe non essere in grado di rilevare tali associazioni, e poi la popolazione di pazienti, principalmente di origine mediorientale. In secondo luogo, lo studio è stato progettato principalmente per identificare varianti rare e con effetto relativamente rilevante in geni selezionati (N = 186). Pertanto, il contributo genetico di varianti non codificanti o varianti deleterie al di fuori dei 186 geni studiati o attribuibili a varianti poligeniche a piccolo effetto attraverso lo studio del genoma non può essere escluso. Sono ancora necessarie dimensioni del campione più grandi per identificare il contributo genetico di un così piccolo effetto. Un altro limite di questo studio è la mancanza di analisi funzionali per caratterizzare il meccanismo(i) attraverso il quale i geni mutati contribuiscono all'in-

sorgenza della malattia MIS-C e/o la sua progressione. Tuttavia, la maggior parte delle varianti sono altamente concentrate nei geni dell'IFN e Toll-like receptor, suggerendo che l'alterazione di tali vie potrebbe essere alla base della tempesta citochinica e della disregolazione dei marcatori infiammatori in tali pazienti. L'analisi del network proteina-proteina conferma ulteriormente la significativa interazione e convergenza della maggior parte dei geni mutati in questo studio.

### Conclusioni

I risultati di questo studio di coorte su pazienti provenienti dal Medio Oriente suggeriscono che la MIS-C presenta una componente genetica. Ciò apre la strada a ulteriori studi progettati per includere un numero maggiore di pazienti provenienti da background diversi insieme ad analisi funzionali per caratterizzare completamente il contributo della genetica in questa nuova entità patologica.

### Commento

Le caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti con sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) sono abbastanza bene definite [1], sebbene una certa variabilità esista tra le diverse popolazioni. Le potenziali basi genetiche della MIS-C viceversa sono ancora poco note e pochi lavori scientifici sono disponibili [2-4], in cui viene analizzato per lo più un numero limitato di pazienti. L'articolo ha il merito di provare a fare luce sugli aspetti genetici delle MIS-C. Tuttavia, per l'esiguità del campione e l'impostazione dell'analisi genetica, che, sebbene in grado di rilevare alterazioni di un certo rilievo e correlate con alcuni aspetti clinici, è ristretta ad un numero limitato di geni, lo studio risulta non esauriente, pur restando uno dei primi tentativi di approccio genetico al problema. Sarebbero auspicabili ulteriori studi su campione più ampio e popolazioni diverse, utilizzando tecnologie genetiche di nuova generazione più efficaci, quali lo studio dell'esoma, che consenta di analizzare anche geni non necessariamente implicati nei pathway usualmente coinvolti nella MIS-C.

1. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.

2. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K, Devana S, Vitali S, Randolph AG, McDonald DR, Geha RS, Chou J. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov;146(5):1194-1200.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.033. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853638; PMCID: PMC7445138.

3. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, Peters Z, Day-Lewis M, Novak T, Armant M, Williams L, Rockowitz S, Sliz P, Williams DA, Randolph AG, Geha RS; Taking on COVID-19 Together Study Investigators. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep;148(3):732-738.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.024. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224783; PMCID: PMC8252701.

4. Mogensen TH. Human genetics of SARS-CoV-2 infection and critical COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Feb 24:S1198-743X(22)00097-0. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.022. Epub ahead of print. PMID: 35218979; PMCID: PMC8865963.