

In questo numero:

Settembre - Ottobre 2022 / Vol. 29 n.5

Newsletter pediatrica pag. n. 1

Il placebo è efficace come l'amoxicillina nella cura della bronchite acuta: i risultati di un RCT in doppio cieco

Documenti pag. d.1

PARENT: un progetto europeo per ridurre la violenza domestica e promuovere una paternità attiva

Ambiente & Salute pag. a&s.1

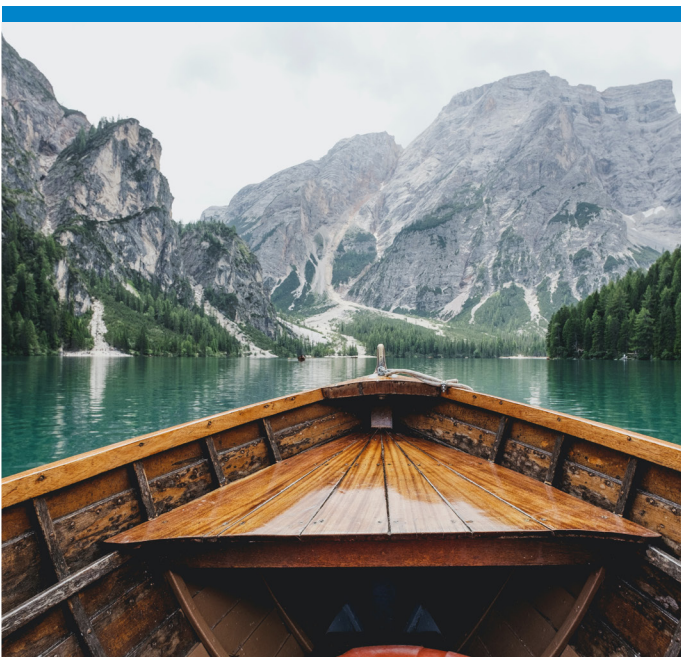
Ambiente e Salute *News* (n. 16, 2022)

L'articolo del mese pag. am.1

Ridurre la prescrizione di antibiotici nelle cure primarie: dai test point-of-care in ambulatorio alla gestione della comunicazione senza rinunciare alle prove di efficacia

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (4° parte) - "Parmapediatria2022", 18-19 febbraio 2022



"Lago di Braies, Italy". Foto di Luca Bravo su Unsplash, (particolare)

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Il placebo è efficace come l'amoxicillina nella cura della bronchite acuta: i risultati di un RCT in doppio cieco
- n.2 Effetti negativi dell'utilizzo dello smartphone nell'interazione della diade madre-bambino: risultati di uno studio sperimentale
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (luglio-agosto 2022)

## Documenti

- d.1 PARENT: un progetto europeo per ridurre la violenza domestica e promuovere una paternità attiva  
Commento a cura di Costantino Panza
- d.2 La Sorveglianza HBSC 2018 - Health Behaviour in School-aged Children: risultati dello studio italiano tra i ragazzi di 11, 13 e 15 anni. Istituto Superiore di Sanità  
Commento a cura di Miriana Callegari, Luisa Zuccolo, Gruppo di Lavoro Adolescenza dell'ACP
- d.3 Le vostre lettere...

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 16, 2022)

## L'Articolo del Mese

- am.1 Ridurre la prescrizione di antibiotici nelle cure primarie: dai test point-of-care in ambulatorio alla gestione della comunicazione senza rinunciare alle prove di efficacia  
Commento a cura di Costantino Panza

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (4° 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 5, 2022)

### ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Placebo is as effective as amoxicillin in the treatment of acute bronchitis: results of a double-blind RCT
- n.2 Effects of smartphone use in the interaction of the mother-child dyad: results of an experimental study
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions July-August 2022

### Documents

- d.1 PARENT: a European project to reduce domestic violence and promote active parenthood  
Comment by Costantino Panza
- d.2 The 2018 HBSC Surveillance-Health Behaviour in School-aged Children: results of the Italian study among 11-, 13-, and 15-year-olds  
Comment by Miriana Callegari, Maria Luisa Zuccolo
- d.3 Your letters...

### Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

### Article of the month

- am.1 Reducing antibiotic prescriptions in primary care: from point-of-care tests in the clinic to managing communication without giving up evidence of efficacy  
Comment by Costantino Panza

# Il placebo è efficace come l'amoxicillina nella cura della bronchite acuta: i risultati di un RCT in doppio cieco

Little P, Francis NA, Stuart B, et al.

**Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial**

The Lancet. 2021;398(10309):1417-26

L'efficacia della terapia antibiotica con amoxicillina sulla durata dei sintomi nelle infezioni non complicate delle basse vie respiratorie (con esclusione della polmonite) in età pediatrica è stata confrontata con placebo in questo studio svolto a livello delle cure primarie in UK. I criteri di inclusione corrispondevano a quelli comunemente utilizzati per la diagnosi di bronchite acuta sia nella pratica clinica che in precedenti revisioni Cochrane. 432 bambini sono stati randomizzati al gruppo antibiotico (n=221) o placebo (n=211). I genitori hanno compilato un diario dei sintomi e delle attività quotidiane per almeno una settimana e sino alla persistenza dei sintomi nelle 4 settimane successive alla randomizzazione. La durata media dei sintomi non è risultata significativamente diversa nei 2 gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo placebo), e neppure nei soggetti appartenenti a specifici sottogruppi con particolare gravità dei sintomi nei quali l'antibiotico viene comunemente prescritto. Pur con i limiti legati alla valutazione soggettiva degli esiti, lo studio permette di concludere che, in assenza di sospetto clinico di polmonite, nella maggior parte dei bambini con infezioni delle basse vie respiratorie i medici dovrebbero fornire spiegazioni sul decorso della malattia e non prescrivere antibiotici.

## **Placebo is as effective as amoxicillin in the treatment of acute bronchitis: results of a double-blind RCT**

In this study conducted at the primary care level in UK, the efficacy of amoxicillin antibiotic therapy on the duration of symptoms in uncomplicated lower respiratory tract infections (excluding pneumonia) in children was compared with placebo. Inclusion criteria matched those commonly used for the diagnosis of acute bronchitis both in clinical practice and in previous Cochrane reviews. 432 children were randomized to the antibiotic (n=221) or placebo (n=211) group. Parents completed a diary of symptoms and daily activities for at least 1 week and until persistence of symptoms in the 4 weeks following randomization. The average duration of symptoms was not significantly different in the 2 groups (5 days in the antibiotic group vs. 6 days in the placebo group), nor in subjects belonging to specific subgroups with symptom severity in which antibiotic is commonly prescribed. Despite the limitations related to the subjective evaluation of the outcomes, the study allows us to conclude that, in the absence of clinical suspicion of pneumonia, in most children with lower respiratory tract infections, doctors should provide explanations on the course of the disease and not prescribe antibiotics.

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Valutare con un RCT in doppio cieco se l'amoxicillina è più efficace del placebo nel ridurre la durata dei sintomi più impegnativi nelle infezioni non complicate delle basse vie respiratorie con l'esclusione della polmonite (LRTI) diagnosticate in un contesto di cure primarie inglesi.

### Popolazione

#### Criteria di inclusione:

Bambini di età tra 6 mesi e 12 anni valutati in un contesto di cure primarie inglesi con:

- LRTI non complicate giudicate essere di origine infettiva (con esclusione della polmonite)
- sintomi presenti da meno di 21 giorni;
- sintomo prevalente la tosse acuta;
- altri segni/sintomi indicativi di un coinvolgimento delle basse vie aeree (respiro corto, espettorato o dolore) secondo la definizione di bronchite acuta utilizzata nelle Cochrane review.

#### Criteria di esclusione:

- diagnosi di croup o di altra infezione di natura virale (sulla base della valutazione clinica);
- asma o tosse correlabile ad allergia;
- assunzione di antibiotico nell'ultimo mese;
- sospetto di polmonite;
- condizioni generali non buone da richiedere l'ospedalizzazione;
- tosse di natura non infettiva (es. causata da reflusso);
- utilizzo immunosoppressori o paziente immunocompromesso.

### Intervento

216 bambini allocati a ricevere amoxicillina 50 mg/ kg/die in 3 volte al giorno per 7 giorni.

### Controllo

222 bambini allocati a ricevere placebo in 3 somministrazioni per 7 giorni.

### Outcome/Esiti

**Outcome primario:** durata dei sintomi (tosse, catarro, respiro corto, fischio, ostruzione o secrezione nasale, sonno disturbato, malessere generale, febbre, interferenza con le normali attività)

classificati come un problema moderatamente importante o importante (misurati secondo un punteggio da 0 a 6 attraverso un diario giornaliero validato) fino alla scomparsa dei sintomi per un massimo di 28 giorni.

#### **Outcome secondario:**

- severità degli stessi sintomi valutati dopo 2-4 giorni dalla prima visita;
- durata complessiva dei sintomi definita come il tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la riduzione della loro severità a un punteggio di 2 o meno;
- necessità di rivalutazione medica per nuovi sintomi o peggioramento di quelli già presenti o insorgenza di complicazioni;
- effetti collaterali inclusi diarrea, rash cutanei o nausea;
- uso di servizi sanitari;
- aderenza alla terapia (numero di dosi assunte).

### **Tempo**

L'arruolamento è avvenuto tra il 9 novembre 2016 e il 17 marzo 2020.

### **Risultati principali**

1.460 partecipanti sono risultati eleggibili (56 medici generici) e 438 sono stati arruolati e randomizzati. Tra i 1022 esclusi 144 non hanno accettato di partecipare, 178 non sono stati reclutati per mancanza di tempo o di personale coinvolto nella ricerca, 718 sono stati esclusi in base ai criteri di inclusione/esclusione, 82 per altre ragioni. Tra i bambini arruolati: 26/216 non hanno assunto il placebo e 21/222 non hanno assunto l'antibiotico. I persi al follow-up sono stati il 25% nel gruppo placebo e 27% nel gruppo antibiotico. La durata media dei sintomi giudicati moderatamente importanti o importanti è risultata simile nei due gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo controllo HR 1.13, IC 95% 0.90, 1.42). Non sono state riscontrate differenze nell'outcome primario in cinque sottogruppi clinici (pazienti con segni obiettivi al torace, febbre, tachipnea, valutazione di malessere da parte del medico, espettorato o rumori toracici). La risoluzione dei sintomi era equivalente nei due gruppi (7 giorni nel gruppo antibiotico vs 8 giorni nel gruppo controllo, HR 1.09, IC 95% 0.86, 1.38) così come tutti gli outcome secondari considerati.

### **Conclusioni**

Gli autori dello studio concludono che probabilmente l'amoxicillina non è efficace nei pazienti pediatrici con infezioni respiratorie non complicate, neppure nei soggetti appartenenti a specifici sottogruppi con particolare gravità dei sintomi nei quali l'antibiotico viene comunemente prescritto. A meno che non si sospetti una polmonite, i medici dovrebbero astenersi dal prescrivere antibiotici alla maggior parte dei pazienti pediatrici che si presentano con infezione respiratoria delle basse vie.

### **Altri studi sull'argomento**

Una revisione sistematica della letteratura ha ricercato gli studi di popolazione sulla tosse nelle cure primarie pediatriche; sono

stati selezionati 14 studi sulla prevalenza, 5 sull'eziologia e 1 sulla prognosi. Le stime della prevalenza variavano tra il 4.7% e il 23.3% degli accessi ambulatoriali. La tosse acuta è principalmente causata da infezioni del tratto respiratorio superiore (62.4%) e bronchite (33.3%); la tosse subacuta o cronica da infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (27.7%), asma (fino al 50,4% di tosse che persiste per più di 3 settimane) e pertosse (37.2%). Malattie potenzialmente gravi come il croup, la polmonite o la tubercolosi sono rare. Nei bambini con tosse subacuta e cronica la durata totale della tosse variava da 24 a 192 giorni. Circa il 62.3% dei bambini che soffrono di tosse protratta tossisce anche dopo due mesi dall'inizio dei sintomi [1]. Una revisione Cochrane sui benefici degli antibiotici nella bronchite acuta (Box) ha raccolto 17 trial (n 5.099); i risultati indicano nessuna differenza nel miglioramento della patologia tra il gruppo antibiotici vs gruppo di controllo (11 studi, n 3.841, RR 1.07, IC 95% 0.99, 1.15) [2]; tuttavia la revisione seleziona 1 solo studio con popolazione pediatrica [3]. Uno studio randomizzato controllato ha arruolato 807 pazienti (di cui 136 bambini di età > 3 anni) con infezione acuta delle vie respiratorie inferiori persistente da ≤21 giorni e caratterizzata da tosse e almeno 1 dei seguenti sintomi: escreato, dolore toracico, dispnea, respiro sibilante. I pazienti sono stati randomizzati in 6 gruppi (prescrizione antibiotica immediata, prescrizione antibiotica ritardata e nessuna prescrizione; ognuno di questi tre gruppi era ulteriormente suddiviso in un gruppo a cui erano consegnate informazioni scritte o nessun foglio informativo). L'opuscolo informativo non ha avuto alcun effetto sui risultati. Non c'è stato alcun effetto statisticamente significativo sulla durata della tosse nelle strategie di prescrizione degli antibiotici rispetto alla mancata offerta dell'antibiotico [3]. Un follow-up a un anno ha evidenziato una maggiore frequenza di consultazioni mediche nel gruppo a cui era stato prescritto un antibiotico per la tosse vs gruppo con strategia di prescrizione ritardata (IRR 2.55, IC 95% 1.62, 4.01) [4].

### **Che cosa aggiunge questo studio**

Conferma che la maggior parte dei bambini con infezioni delle basse vie respiratorie, ad esclusione della polmonite, non trae importante beneficio dal trattamento antibiotico con amoxicillina.

### **Commento**

#### **Validità interna**

**Disegno dello studio:** studio randomizzato in doppio cieco. La randomizzazione, eseguita da un PC, può essere considerata valida. Il farmaco e il placebo erano indistinguibili per aspetto e packaging, ogni confezione era contrassegnata da un numero identificativo. La percentuale di persi al follow-up è stata alta (25-27%) ma bilanciata tra i due gruppi; tuttavia è da considerare il possibile attrition bias, ossia la distorsione legata alla perdita dei pazienti. Non viene descritto il motivo per cui i pazienti sono stati persi al follow-up e l'analisi è stata fatta sia per intenzione a trattare che per protocollo ed è stata eseguita un'analisi di sensibilità attraverso il metodo CACE (Compliers average causal effect). La numerosità del campione, tuttavia, non è sufficiente per valutare in modo corretto il rischio di complicazioni.

**Esiti:** l'esito primario è clinicamente rilevante e chiaramente de-



finito, tuttavia si basa sulla valutazione dei genitori.

**Conflitto di interessi:** 2 su 32 autori dichiarano un conflitto di interesse.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** simile a quella italiana che accede agli ambulatori delle cure primarie. Gli esiti sono riproducibili anche nella nostra realtà.

**Tipo di intervento:** realizzabile anche nelle cure primarie italiane.

1. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, et al. Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr.* 2021;21 (1):260
2. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 19;6(6):CD000245
3. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a ran-

domized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(24):3029-35.

4. Moore M, Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Warner G, Fahey T, Williamson I. Effect of antibiotic prescribing strategies and an information leaflet on longer-term reconsultation for acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2009 Oct; 59(567):728-34.

5. National Institute for Health and Care Excellence. Cough (Acute): Antimicrobial Prescribing. 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng120](http://www.nice.org.uk/guidance/ng120)

6. Camarda LE, Goodman DM. Bronchitis. In Kliegman R, Stanton D, St. Geme J, N. Schor N. (eds). *Nelson's textbook of pediatrics* (20th ed) Elsevier, Philadelphia, 2016

7. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al; British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008 Apr;63 Suppl 3:1-ili15

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

*Elena Cobelli, Maddalena Marchesi, Anna Rita Di Buono, Romano Manzotti, Daniela Vignali, Federica Persico, Carla Cafaro, Monica Malventano, Anna Maria Davoli, Elena Ferrari, Sara Pellacini, Francesca Bontempo, Costantino Panza.*

## Box

### Definizione clinica di bronchite acuta in pediatria

Lo studio oggetto di questa scheda definisce l'infezione acuta delle basse vie respiratorie, ad esclusione della polmonite, come malattia giudicata infettiva dal medico, caratterizzata da tosse di durata di meno di 21 giorni associata a sintomi o segni di localizzazione delle basse vie respiratorie (difficoltà alla respirazione, espettorazione, dolore toracico), criteri clinici utilizzati nella pratica quotidiana per diagnosticare la bronchite acuta.

La letteratura scientifica non offre una definizione precisa e condivisa di bronchite acuta in età pediatrica e non indica segni o sintomi patognomonici di questa condizione ad eccezione della presenza di tosse.

Nella revisione Cochrane segnalata in questa scheda newsletter [2] la bronchite acuta è definita come una malattia comune caratterizzata da febbre e tosse, spesso con respiro sibilante e con possibile produzione di espettorato. Questa patologia si verifica quando i bronchi si infiammano a causa di una infezione virale o batterica. I sintomi generalmente durano due settimane, ma la tosse può durare fino a otto settimane.

La linea guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sulla prescrizione antibiotica in corso di tosse acuta [5] definisce la bronchite acuta un'infezione del tratto respiratorio inferiore con infiammazione temporanea delle vie aeree (trachea e bronchi principali) che provoca tosse e produzione di muco che può durare fino a 3 settimane. Di solito è causata da un'infezione virale, ma può essere causata anche da un'infezione batterica.

Dal Nelson (20th ed) [6]: "La bronchite acuta spesso segue un'infezione virale delle vie respiratorie superiori [...] Il bambino si presenta per la prima volta con sintomi infettivi non specifici delle vie respiratorie superiori, come la rinite. Tre o quattro giorni dopo, si sviluppa una tosse frequente, secca e stizzosa, che può essere anche produttiva. Dopo diversi giorni, l'espettorato può diventare purulento, indicando una componente leucocitaria, ma questo segno non è necessariamente indice di infezione batterica. Molti bambini deglutiscono l'espettorato che può scatenare emesi. Il dolore al petto può essere un disturbo frequente nei bambini più grandi ed è esacerbato dalla tosse. Il muco si riduce gradualmente, di solito entro 5-10 giorni, e quindi si attenua gradualmente anche la tosse. L'intero episodio di solito dura circa 2 settimane o più raramente fino a 3 settimane. I risultati dell'esame fisico variano con l'età del paziente e lo stadio della malattia. I primi riscontri includono febbre senza o con lievi segni respiratori superiori come rinfaringite, congiuntivite e rinite. L'auscultazione del torace può essere insignificante in questa fase iniziale. Man mano che la sindrome progredisce e la tosse peggiora, all'auscultazione si riscontrano rumori grossolani, con crepitii fini o grossolani e dispnea diffusa ad alta tonalità. Le radiografie toraciche sono normali o possono avere un aumento del disegno bronchiale.

La British Thoracic Society Cough Guideline Group [7] definisce acuta la tosse nel bambino se insorta da meno di 3 settimane, cronica se insorta da più di 8 settimane. Il motivo principale per classificare la tosse su questa base temporale è il fatto che in 3-4 settimane si risolvono la maggior parte delle cause infettive di tosse e permette di identificare quei bambini con tosse cronica che potrebbero richiedere ulteriori indagini. La tosse persistente oltre le 3 settimane e meno di 8 settimane è definita tosse acuta protratta e può descrivere situazioni in cui il bambino, con pertosse o tosse post-virale, risolve lentamente questa sintomatologia.

# Effetti dell'utilizzo dello smartphone nell'interazione della diade madre-bambino: risultati di uno studio sperimentale

Lederer Y, Artzi H, Borodkin K.

**The effects of maternal smartphone use on mother-child interaction**

Child Dev. 2022 Mar;93(2):556-570. doi: 10.1111/cdev.13715

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare in modo sperimentale gli effetti dell'uso materno dello smartphone sull'interazione madre - bambino. 33 madri israeliane con i loro figli di 24-36 mesi hanno partecipato a 3 sessioni consecutive videoregistrate, ognuna con specifiche indicazioni: uso dello smartphone, lettura di una rivista, gioco libero diadico. L'interazione madre-bambino è stata valutata in termini di: "input" linguistico materno, responsività e non responsività materna, e turni conversazionali, di cui sono state definite le decodifiche operative. Le madri impegnate con lo smartphone o con la rivista stampata hanno prodotto meno espressioni, fornito meno risposte ai richiami del bambino, perso più spesso i richiami del bambino e scambiato meno turni conversazionali rispetto al setting di gioco libero. Anche la qualità della responsività materna risultava ridotta. Alla luce della costante presenza dello smartphone nella vita quotidiana attuale si ipotizza un effetto negativo sullo sviluppo del bambino. A fronte di un interesse crescente sugli effetti dell'uso genitoriale dello smartphone sulla relazione con il bambino, i dati sono ancora molto limitati, e la complessità degli aspetti da considerare non sufficientemente studiata.

## **Effects of smartphone use in the interaction of the mother-child dyad: results of an experimental study**

This study aimed to experimentally evaluate the effects of maternal smartphone use on mother-child interaction. 33 Israeli mothers with their 24-36-month-old children participated in 3 consecutive videotaped sessions, each with specific indications: use of the smartphone, reading a magazine, dyadic free play. The mother-child interaction was assessed in terms of maternal linguistic "input", maternal responsiveness and non-responsiveness, and conversational shifts, whose operational decoding were defined. Mothers engaged with smartphones or printed magazines produced fewer expressions and responses to baby's calls, missed baby's calls more often, and exchanged fewer conversational shifts compared to the free play setting. The quality of maternal responsiveness was also reduced. Smartphone are constantly used in current daily life and a negative effect on the development of the child is hypothesized. There is growing interest in the effects of parental use of smartphones on the relationship with the child, but data are still very limited, and the complexity of the aspects to be considered insufficiently studied.

## **Metodo**

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

Verificare gli effetti dell'uso dello smartphone da parte della madre sull'interazione madre-bambino con uno studio empirico.

### **Popolazione**

40 madri israeliane e i loro figli di età 24-36 mesi (16 maschi) di stato socio-economico medio alto, reclutate via social media dall'Università di Tel Aviv. Le donne parlavano ebraico, non presentavano disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), possedevano uno smartphone e un account Facebook. I bambini, secondo quanto riportato dalle madri, avevano un normale sviluppo, nessuna storia di otite media, regolare acquisizione del linguaggio ed erano esposti all'ebraico per almeno il 50% del tempo. Sono state escluse 7 diadi per partecipazione incompleta alle sedute sperimentali (3), nessuna espressione del bambino durante la sperimentazione (1), problemi tecnici con la registrazione (3).

### **Esperienze**

L'esperimento è stato condotto in un'apposita stanza-gioco, con le caratteristiche di un ambiente domestico, in 3 sessioni videoregistrate di circa 15 minuti; le madri avevano l'indicazione di giocare con il proprio bambino e svolgere i compiti richiesti per ogni condizione: 1) usare il proprio smartphone per vedere un'apposita pagina Facebook e segnalare (like) i post più interessanti 2) guardare le riviste e segnalare gli articoli più interessanti 3) giocare con il proprio bambino come a casa.

Nelle sessioni "riviste" e "gioco libero" lo smartphone veniva lasciato fuori dalla stanza.

Alla fine delle 3 sessioni è stata eseguita valutazione del linguaggio espressivo dei bambini con il Tavor vocabulary test (Tavor, 2008), mentre le madri hanno compilato il questionario sull'uso dei media.

### **Outcome/Esiti**

Sono stati valutati gli effetti dello smartphone in termini di:

- 1) effetti sull'interazione madre-bambino rispetto al gioco libero e confrontata con la lettura della rivista;
- 2) effetti dell'assorbimento nello smartphone/rivista sull'interazione madre-bambino, identificando i periodi in cui le madri erano continuamente impegnate con i media per almeno 3 secondi;

3) effetto della mera presenza dello smartphone nella stanza, anche quando non attivamente usato dalle madri, rispetto al gioco libero della diade senza lo smartphone nella stanza.

L'interazione madre-bambino è stata codificata in termini di "input" linguistico materno, responsività e non responsività materna, e turni conversazionali. L'input materno è stato misurato come numero di espressioni prodotte dalla madre. La responsività materna è stata definita come risposta verbale della madre a un'espressione del bambino contingente al suo contenuto. La non responsività materna corrispondeva alle situazioni in cui l'espressione del bambino non riceveva alcuna risposta (verbale o non-verbale) entro una finestra temporale di 3 secondi o la risposta verbale non era appropriata al contenuto. I turni conversazionali adulto-bambino erano definiti come una coppia di espressioni consecutive prodotte dalla madre e dal bambino, con una pausa non superiore a 5 secondi tra le due.

### Tempo

Non viene riportato il periodo in cui è stato effettuato lo studio.

### Risultati principali

I risultati si riferiscono a 33 coppie mamma bambino su cui è stata eseguita l'analisi delle 3 ipotesi: H1, effetto dell'uso materno dei media sull'interazione madre-bambino; H2, effetti dell'assorbimento materno sull'interazione madre-bambino; H3, effetto della mera presenza. Tutte le 3 componenti dell'interazione madre-bambino sono risultate ridotte durante l'utilizzo dello smartphone e lettura di una rivista rispetto al gioco non interrotto: le madri, indipendentemente che ne fossero assortite o meno, hanno prodotto meno espressioni, hanno risposto meno ai bisogni contingenti dei bambini (sia in termini di mancata risposta a domande del bambino, che di mancata attenzione a ciò che il bambino sta facendo o dicendo) e hanno scambiato meno turni conversazionali. L'analisi esplorativa dei tipi di risposta materna ha evidenziato anche una riduzione della qualità dell'interazione madre-bambino durante l'uso dello smartphone, con una più marcata riduzione delle espansioni rispetto alle affermazioni. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due media analizzati ( $p < 0.05$ ). Per quanto riguarda invece la presenza dei media nella stanza non sono state riscontrate differenze significative tra i primi e il gioco libero non interrotto.

### Conclusioni

L'uso materno dello smartphone compromette l'interazione madre - bambino e potrebbe avere effetti negativi sullo sviluppo del bambino in vari ambiti, tra cui linguaggio, conoscenza e regolazione socio-emozionale.

### Altri studi sull'argomento

Gli smartphone sono sempre più presenti nella quotidianità delle famiglie, con un impatto sulle relazioni genitori-bambino sin dalle prime settimane di vita. Poiché i neonati e i bambini piccoli dipendono essenzialmente dai comportamenti sensibili e reattivi dei caregiver nel contesto dello sviluppo dei modelli

di attaccamento, numerosi studi hanno cercato di indagare se l'interferenza tecnologica o "technoferece", interruzioni delle interazioni sociali attraverso la tecnologia, e il coinvolgimento nei dispositivi digitali possano modificare la sensibilità dei genitori nei confronti dei propri figli con ripercussioni sui processi di interazione e di attaccamento [1,2]. Braune-Krickau et al. hanno eseguito una revisione con il seguente quesito: l'uso parentale dello smartphone in presenza dei propri bambini ha un impatto sulla sensibilità e responsività nei genitori di bambini di età < 5anni, e in questo hanno un ruolo specifico la technoferece o il livello di immersione? Sono stati inclusi 12 studi che con un approccio empirico hanno esaminato la relazione tra uso genitoriale di smartphone o tablet e sensibilità o responsività genitoriale [3]. Un gruppo di questi studi è stato condotto in ambienti naturali, come ristoranti, parchi gioco o sale di attesa. Nel contesto dei pasti condivisi è stato osservato un utilizzo dello smartphone tra i genitori dal 65% in Israele al 70% negli USA. Circa 1/3 dei genitori usava lo smartphone tra il 40 e il 100% del tempo del pasto. I genitori molto assortiti tendevano a posizionarsi lontano dai bambini, cessare il contatto visivo, e non prestare attenzione al loro distress emozionale, alle loro azioni, ai tentativi di comunicare, e alla loro sicurezza. I bambini reagivano esprimendo frustrazione, evitamento dell'interazione, o ricercando l'attenzione dei genitori con comportamenti dirompenti. Nei parchi gioco la percentuale di genitori che utilizzava lo smartphone variava dal 42,6 al 79%, con una tendenza dei genitori impegnati più a lungo con lo smartphone a ignorare i tentativi di interazione dei bambini e a mostrare una sensibilità ridotta. Un secondo gruppo di studi è stato condotto in setting di laboratorio, applicando un disegno sperimentale tra cui l'interruzione delle interazioni genitore - bambino indotte dallo smartphone. Alcuni di questi hanno utilizzato una versione adattata dell'esperimento originale "still-face": i bambini hanno mostrato significative variazioni nei comportamenti interattivi. Complessivamente è emerso che l'uso genitoriale dello smartphone può essere associato con cambiamenti della sensibilità e responsività genitoriale. Il coinvolgimento nel device sembra contribuire a questa associazione con più forza rispetto alle brevi interruzioni. Un altro studio sperimentale ha esaminato l'effetto di un'interruzione dovuta all'uso materno di smartphone o all'uso di un mezzo analogico sulla qualità dell'interazione madre - bambino (54 bambini di età compresa tra 20 e 22 mesi). Le interazioni madre-bambino durante il gioco libero sono state interrotte per 2 minuti chiedendo alle madri di compilare un questionario (a) digitando sullo smartphone (gruppo smartphone) o (b) su carta con una penna (gruppo carta-matita). L'analisi della varianza ha indicato che la reattività materna e il comportamento pedagogico sono diminuiti durante la fase di interruzione per entrambi i gruppi di interruzione (smartphone e carta e matita), ma non per il gruppo senza interruzioni. I bambini hanno anche aumentato le loro richieste di attenzione durante le situazioni di interruzione rispetto al controllo di non interruzione, suggerendo che è probabile che i bambini rilevino e cerchino di riparare tali interruzioni [4]. Secondo un recente studio sperimentale su 106 diadi madre-bambino (età media 11.88 mesi) le interruzioni date dall'utilizzo del telefono cellulare durante le interazioni madre-bambino si associano a un maggior aumento di frequenza cardiaca e stati affettivi negativi (in termini di distress emozionale con un grado variabile da lieve-manifestato con espressioni fac-

ciali- a severo- manifestato con pianto intenso), rappresentando una reazione psicofisiologica da stress [5]. Un altro studio che ha utilizzato un metodo di Elettroencefalogramma hyperscanning ha esaminato i correlati neurobiologici madre-bambino nella lettura dialogica (DR) vs DR interrotta da smartphone in 24 bambini di età 24-42 mesi e le loro madri. La condizione DR-interrotta era correlata a una ridotta sincronia neurale madre-bambino tra le regioni cerebrali materne del linguaggio (emisfero sinistro) e le regioni del bambino correlate alla comprensione (emisfero destro) rispetto alla DR non interrotta, mostrando un'evidenza neurale degli effetti negativi dell'uso parentale dello smartphone sulla qualità di interazione genitore – bambino [6]. Allo stato attuale gli studi non consentono di stabilire se la riduzione di sensibilità e responsività legata all'uso dello smartphone sia temporanea o persista a lungo, e quanto incida l'uso abituale dello smartphone da parte dei genitori. È verosimile, come nel caso di figli di madre depresse, che intervengano processi bidirezionali di adattamento [7]. Come evidenziato in alcuni studi, bambini di madri con un elevato uso abituale di smartphone erano meno facilmente disturbati durante l'uso materno del device e presentavano una riduzione delle reazioni negative [8,9].

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio sperimentale, analizzando l'interazione madre-bambino attraverso 3 componenti ben definite (linguaggio materno, risposta materna ai bisogni del bambino e conversazioni), in un setting preciso, conferma che le madri impegnate con lo smartphone interagiscono meno con i loro bambini sia dal punto di vista verbale che non verbale e rispondono meno ai loro bisogni. Gli stessi effetti sono stati osservati anche nelle madri impegnate nella lettura di una rivista.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** attraverso una sperimentazione ben strutturata lo studio ha valutato gli effetti sull'interazione mamma bambino di un'esposizione "regolamentata" a smartphone e riviste rispetto al gioco libero. Il setting controllato rappresenta un punto di forza dello studio, poiché riducendo l'effetto di variabili confondenti, aumenta il peso dell'associazione con gli esiti valutati. Per non influenzare i risultati, l'obiettivo reale dello studio non è stato comunicato inizialmente alle madri, ma solo dopo il completamento della raccolta dati. Il metodo per valutare l'esposizione è ben codificato e descritto; tuttavia, la definizione in termini operativi delle 3 condizioni (utilizzo, assorbimento, mera presenza), sebbene utile per avere dati confrontabili, è limitante; in particolare sembra poco oggettivo valutare il livello di assorbimento. Non è riportato in che anni è stata eseguita la sperimentazione.

**Esiti:** rilevanti, e con riferimenti a classificazioni già pubblicate, tuttavia l'estrazione dalle videoregistrazioni poteva essere operatore dipendente. L'affidabilità delle decodifiche è stata verificata sul 27% dei video che sono stati analizzati da 2 operatori indipendenti, con coefficienti di concordanza dal 72% al 96%.

**Conflitto di interessi:** non riportato.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** è sovrapponibile alla popolazione italiana con livello socio-economico e di istruzione medio alto.

**Tipo di intervento:** i risultati dello studio sono applicabili alla nostra realtà, dove lo smartphone ha una diffusione capillare (dati del 2019 indicano che in Italia vi sono 89 milioni di abbonamenti al cellulare su 59 milioni di abitanti).

I dati di questo studio, pur con i limiti legati alla difficoltà di misurare in modo oggettivo gli effetti dello smartphone sulla relazione madre- bambino, confermano che il tema è di grande rilevanza per gli operatori sanitari a contatto con le famiglie. È necessario un continuo aggiornamento sui dati disponibili per affrontare con i genitori una riflessione anche su questo aspetto.

1. Ainsworth MDS, Bell SM, Stayton DF. Infant–mother attachment and social development: Socialization as a product of reciprocal responsiveness to signals. In M. P. M. Richards (Ed.): The integration of a child into a social world. 1974, New York, NY: Cambridge University Press
2. McDaniel BT. Parent distraction with phones, reasons for use, and impacts on parenting and child outcomes: A review of the emerging research. *Human Behavior and Emerging Technologies* 2019;1:72-80
3. Braune-Krickau K, Schneebeli L, Pehlke-Milde J, et al. Smartphones in the nursery: Parental smartphone use and parental sensitivity and responsiveness within parent–child interaction in early childhood (0–5 years): A scoping review. *Infant Mental Health Journal* 2021;42(2):161-175
4. Konrad C, Hillmann M, Rispler J et al. Quality of Mother-Child Interaction Before, During, and After Smartphone Use. *Front Psychol.* 2021;12:616656
5. Rozenblatt-Perkal Y, Davidovitch M, Gueron-Sela N. Infants' physiological and behavioral reactivity to maternal mobile phone use—An experimental study. *Computers in Human Behavior* 2022;127:107038.
6. Zivan M, Gashri C, Habuba N, et al. Reduced mother-child brain-to-brain synchrony during joint storytelling interaction interrupted by a media usage. *Child Neuropsychol.* 2022;28(7):918-937.
7. Graham K. A, Blisset J, Antoniou E, et al. Effects of maternal depression in the Still-Face Paradigm: A meta-analysis, *Infant Behavior and Development* 2018;50:154-164
8. Ventura AK, Levy J, Sheeper S. Maternal digital media use during infant feeding and the quality of feeding interactions. *Appetite.* 2019;143:104415.

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

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



# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (luglio-agosto 2022)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. 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 luglio-agosto 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 luglio-agosto 2022 (Issue 7-8, 2022)

1. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection
2. School dental screening programmes for oral health
3. Anti-IL-5 therapies for asthma
4. Child protection training for professionals to improve reporting of child abuse and neglect
5. Maternal postures for fetal malposition in labour for improving the health of mothers and their infants
6. Strategies for enhancing the implementation of school-based policies or practices targeting diet, physical activity, obesity, tobacco or alcohol use
7. Memantine for autism spectrum disorder
8. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections
9. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women
10. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis
11. Interventions to increase COVID-19 vaccine uptake: a scoping review

## Test antigenici rapidi per la diagnosi di infezione da Sars-CoV2

Dinnes J. et al.

### Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection

*The Cochrane Library, 2022*

Si tratta dell'aggiornamento di una revisione pubblicata per la prima volta nel 2020 con lo scopo di valutare l'accuratezza diagnostica dei test antigenici rapidi per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, separatamente nei gruppi di popolazione sintomatici e asintomatici. Sono stati inclusi studi su persone con sospetta infezione da SARS-CoV-2, infezione nota da SARS-CoV-2 o assenza nota di infezione, o su coloro che venivano sottoposti a screening per l'infezione, pubblicati fino a Marzo 2021. Gli stan-

dard di riferimento per la presenza o l'assenza di infezione erano qualsiasi test molecolare di laboratorio (principalmente reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR)) o campione respiratorio pre-pandemia. Le principali conclusioni degli autori sono le seguenti: i test antigenici rapidi sono più accurati quando vengono utilizzati in persone che hanno segni o sintomi di COVID-19, specialmente durante la prima settimana di malattia; sono considerevolmente meno accurati quando vengono utilizzati in persone senza segni o sintomi di infezione (negli studi analizzati i test antigenici hanno identificato correttamente l'infezione da COVID-19 in una media del 73% delle persone con sintomi, rispetto al 55% delle persone senza sintomi). La loro accuratezza varia tra i test prodotti da diversi produttori e vi è ancora una mancanza di prove per molti test disponibili in commercio. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'efficacia dei programmi di screening nel ridurre la trasmissione dell'infezione, sia che si tratti di screening di massa o di approcci mirati, tra cui scuole, strutture sanitarie e screening dei viaggiatori.

## Programmi di screening dentale scolastico per la salute orale

Arora A. et al.

### School dental screening programmes for oral health

*The Cochrane Library, 2022*

Con il termine di screening dentale scolastico si intende l'ispezione della cavità orale dei bambini effettuata da uno specialista in ambito scolastico. Si tratta del secondo aggiornamento di una revisione pubblicata per la prima volta nel 2017 per valutare l'efficacia dei programmi di screening dentale scolastico sullo stato generale di salute orale e sull'uso dei servizi odontoiatrici. Questa revisione ha incluso studi randomizzati controllati (RCT; cluster o randomizzati individualmente) che hanno valutato lo screening dentale scolastico rispetto a nessun intervento o che hanno confrontato due diversi tipi di screening. Sono stati inclusi otto studi (sei cluster-RCT) con 21.290 bambini di età compresa tra 4 e 15 anni. Nessuno studio ha avuto un follow-up a lungo termine per accertare gli effetti duraturi dello screening dentale scolastico. Gli studi hanno valutato i risultati a 3-11 mesi di follow-up. Nessuno studio ha riportato la percentuale di bambini con malattie orali trattate o non trattate diverse dalla carie. Non sono mai stati riportati dati sull'efficacia in termini di costi o sugli eventi avversi. Le prove ottenute dall'analisi di questi studi sono insufficienti per trarre conclusioni sul fatto che esista un ruolo per lo screening dentale scolastico nel migliorare la frequenza delle cure dentarie nei bambini.

## Terapie anti interleuchina-5 (IL-5) per l'asma

Farne H.A. et al.

### Anti-IL-5 therapies for asthma

*The Cochrane Library, 2022*

Si tratta del secondo aggiornamento delle recensioni precedentemente pubblicate nella Cochrane Library (2015, primo aggiornamento 2017). L'obiettivo era confrontare gli effetti delle terapie anti IL-5 con placebo sulle esacerbazioni, sulle misure di qualità della vita correlate alla salute e sulla funzione polmonare negli adulti e nei bambini con asma cronica, e in particolare in quelli con asma eosinofila refrattaria ai trattamenti esistenti. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati che confrontavano mepolizumab, reslizumab e benralizumab rispetto al placebo in adulti e bambini con asma pubblicati entro febbraio 2022. Diciassette studi su circa 7600 partecipanti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Sei hanno usato mepolizumab, cinque hanno usato reslizumab e sei hanno usato benralizumab. Uno era in bambini di età compresa tra 6 e 17 anni; altri nove includevano bambini di età superiore ai 12 anni, ma non riportavano i risultati per fascia di età separatamente. Il rischio complessivo di bias è stato considerato basso, e la certezza dell'evidenza di tutti i confronti era complessivamente elevata utilizzando lo schema GRADE. Nel complesso questa analisi supporta l'uso di trattamenti anti-IL-5 in aggiunta alle cure standard nelle persone con asma eosinofila grave e scarso controllo dei sintomi. Questi trattamenti dimezzano approssimativamente il tasso di esacerbazioni dell'asma in questa popolazione. Sono necessarie ulteriori ricerche sui biomarcatori per valutare la risposta al trattamento, la durata ottimale e gli effetti a lungo termine del trattamento, il rischio di recidiva alla sospensione, i pazienti non eosinofili, i bambini (in particolare sotto i 12 anni).

### **Importanza della formazione dei professionisti per migliorare la segnalazione di abusi e abbandono dei minori**

Walsh K. et al.

#### **Child protection training for professionals to improve reporting of child abuse and neglect**

*The Cochrane Library, 2022*

Si tratta di una revisione volta a valutare l'efficacia della formazione nel migliorare la segnalazione di abusi e abbandoni sui minori da parte di professionisti e a indagare le possibili componenti di interventi formativi efficaci. Sono stati selezionati tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), quasi-RCT e controllati prima e dopo, pubblicati fino a giugno 2021, che hanno esaminato gli effetti degli interventi di formazione per professionisti qualificati (ad esempio insegnanti, professionisti dell'assistenza all'infanzia, medici, infermieri e professionisti della salute mentale) per migliorare la segnalazione di abusi e negligenza sui minori, rispetto a nessuna formazione, o a una formazione alternativa non correlata all'abuso e all'abbandono dei minori. Sono stati inclusi 11 studi (1484 partecipanti), solo 3 dei quali effettuati negli ultimi 10 anni. In 8 degli 11 studi, gli interventi sono stati erogati in workshop o seminari faccia a faccia, e in 3 studi gli interventi sono stati erogati come moduli di e-learning autogestiti. Tre studi hanno misurato il numero di casi di abuso e abbandono di minori attraverso l'auto-segnalazione dei partecipanti di casi reali segnalati, tre mesi dopo la formazione. I risultati di uno studio (42 partecipanti) sono a favore dell'intervento rispetto a nessun intervento, ma l'evidenza è molto incerta (differenza media standardizzata (SMD) 0.81, IC 95% (CI) da 0,18 a 1.43; evidenza

di certezza molto bassa). Tre studi hanno misurato il numero di casi di abuso e abbandono di minori attraverso le risposte dei partecipanti a ipotetiche vignette di casi immediatamente dopo la formazione. Una meta-analisi di due studi (87 partecipanti) ha favorito la formazione rispetto a nessuna formazione, ma l'evidenza è molto incerta (SMD 1.81, IC 95% da 1.30 a 2.32; evidenza di certezza molto bassa). Non sono stati identificati studi che misurassero il numero di casi di abuso e abbandono di minori attraverso registrazioni ufficiali di segnalazioni fatte alle autorità di protezione dei minori. Gli studi che hanno misurato dopo l'intervento la conoscenza dei professionisti dei doveri, dei processi e delle procedure di segnalazione e la conoscenza dei concetti fondamentali in tutte le forme di abuso sui minori e negligenza sembrano dimostrare che gli interventi hanno una lieve efficacia, ma le evidenze sono molto incerte. In conclusione gli autori di questa revisione affermano che gli studi inclusi suggeriscono che potrebbero esserci prove di miglioramenti nei risultati della formazione per i professionisti esposti alla formazione rispetto a quelli che non sono esposti, tuttavia, le prove sono molto incerte. Gli autori raccomandano vivamente ulteriori ricerche per valutare l'efficacia degli interventi di formazione.

### **Strategie per migliorare l'attuazione di politiche o pratiche scolastiche mirate alla dieta, all'attività fisica, all'obesità, al consumo di tabacco o alcol**

Wolfenden L. et al.

#### **Strategies for enhancing the implementation of school-based policies or practices targeting diet, physical activity, obesity, tobacco or alcohol use**

*The Cochrane Library, 2022*

Si tratta del secondo aggiornamento di una revisione pubblicata nel 2006 per valutare i benefici e i danni delle strategie volte a migliorare l'effettuazione scolastica degli interventi per affrontare la dieta degli studenti, l'attività fisica, l'uso di tabacco o alcol e l'obesità e per valutarne l'efficacia sulla salute degli studenti. È stato definito come "Implementazione" l'uso di strategie per adottare e integrare interventi sanitari basati sull'evidenza e per cambiare i modelli di pratica all'interno di contesti specifici. È stato incluso qualsiasi studio (studio controllato randomizzato (RCT) o studio controllato non randomizzato (non RCT)) condotto su qualsiasi scala, con un gruppo di controllo parallelo, che ha valutato una strategia per attuare politiche o pratiche per affrontare la dieta, l'attività fisica, il sovrappeso o l'obesità, il tabacco o l'uso di alcol da parte degli studenti nei confronti di "nessun intervento", pratica "abituale" o una diversa strategia di implementazione. Sono stati aggiunti 11 nuovi studi, portando il numero totale di studi inclusi nella revisione a 38. 17 studi hanno testato strategie per implementare un'alimentazione sana, 12 attività fisica e 6 una combinazione di fattori di rischio. Solo uno studio ha cercato di aumentare l'effettuazione di interventi per ritardare l'iniziazione o ridurre il consumo di alcol. Tutte le prove hanno utilizzato più strategie di implementazione, le più comuni sono materiali educativi, sensibilizzazione educativa e incontri educativi. L'uso di strategie di implementazione può comportare grandi aumenti nell'effettuazione degli interventi ma solo lievi miglioramenti nella dieta degli studenti e nell'effettuazione

dell'attività fisica. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'impatto delle strategie di implementazione su tali esiti comportamentali e correlati all'obesità, comprese le misure del consumo di alcol. Per questa particolare aspetto i risultati di uno studio suggeriscono che gli interventi potrebbero addirittura aumentare leggermente il rischio per gli studenti. Data la scarsa certezza delle prove disponibili per la maggior parte delle misure, sono necessarie ulteriori ricerche per guidare gli sforzi volti a facilitare la traduzione delle prove in pratica in questo contesto.

### Memantina per i disturbi dello spettro autistico

Brignell A. et al.

#### Memantine for autism spectrum disorder

*The Cochrane Library, 2022*

È stato ipotizzato che la memantina, farmaco tradizionalmente usato per trattare la demenza, possa essere efficace nel ridurre i sintomi principali dell'autismo e alcuni sintomi concomitanti come l'iperattività e le difficoltà linguistiche. Questa revisione ha l'obiettivo di valutare gli effetti della memantina sui sintomi fondamentali dell'autismo, in particolare verso, la comunicazione sociale e i comportamenti stereotipati. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT) con qualsiasi dose di memantina rispetto al placebo nelle persone autistiche. Sono stati inclusi anche RCT in cui solo un gruppo ha ricevuto memantina, ma entrambi i gruppi hanno ricevuto la stessa terapia aggiuntiva (ad esempio un intervento comportamentale). I risultati primari misurati dagli autori erano sintomi di autismo di base ed effetti avversi. Gli esiti secondari sono stati linguaggio, intelligenza, memoria, comportamento adattivo, iperattività e irritabilità. Sono stati inclusi tre RCT (due in doppio cieco e uno in singolo cieco) con 204 partecipanti che hanno esaminato l'effetto a breve termine (immediatamente dopo l'intervento) della memantina nelle persone autistiche. Tutti e tre gli studi si sono concentrati su bambini e adolescenti, con un'età media di 9.40 anni (deviazione standard (SD) 2.26). Due studi hanno esaminato la memantina rispetto al placebo; nell'altro studio, entrambi i gruppi hanno avuto un intervento comportamentale mentre solo a un gruppo è stata somministrata memantina. In nessuno studio è stata evidenziata una chiara differenza tra memantina e placebo rispetto alla gravità dei sintomi principali dell'autismo, e nessuna differenza è stata evidenziata nemmeno su linguaggio (2 studi, 144 partecipanti); memoria o comportamento adattivo (1 studio, 23 partecipanti) o iperattività/irritabilità (1 studio, 121 partecipanti). Al momento attuale non è pertanto chiaro se la memantina sia un trattamento efficace per i bambini autistici.

### Probiotici per prevenire le infezioni acute del tratto respiratorio superiore

Zhao Y. Et al.

#### Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections

*The Cochrane Library, 2022*

Si tratta del secondo aggiornamento di una revisione pubblica-

ta nel 2011 con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei probiotici (qualsiasi ceppo o dose specificata), rispetto al placebo o nessun trattamento, nella prevenzione delle infezioni acute del tratto respiratorio superiore (URTI) in persone a rischio di tutte le età. Sono stati inclusi singoli studi randomizzati controllati (RCT) e cluster-RCT che hanno confrontato i probiotici con placebo o nessun trattamento. I partecipanti erano bambini, adulti o anziani della comunità, strutture di cura, scuole o ospedali. I principali risultati analizzati sono stati il numero di partecipanti con diagnosi di URTI (almeno un evento e almeno tre eventi), il tasso di incidenza (numero di casi / anno persona) di URTI e la durata media di un episodio di URTI. I risultati di questa revisione dimostrano che i probiotici possono ridurre il numero di partecipanti con URTI (almeno un evento) (RR 0.76, 95% CI 0.67 - 0.87;  $P < 0.001$ ; 16 studi, 4.798 partecipanti; prove di bassa certezza); probabilmente ridurre il numero di diagnosi di URTI (almeno tre eventi) (RR 0.59, IC 95% 0.38 - 0.91;  $P = 0.02$ ; 4 studi, 763 partecipanti; moderata certezza); ridurre il tasso di incidenza (numero di casi/anno personale) delle URTI (rapporto di tasso 0.82, IC 95% 0.73 - 0.92,  $P = 0.001$ ; 12 studi, 4.364 partecipanti; evidenza di bassa certezza); ridurre la durata media degli episodi di URTI (MD -1.22 giorni, IC 95% -2.12 - -0.33;  $P = 0.007$ ; 6 studi, 2.406 partecipanti; prove di bassa certezza). Nel complesso gli autori concludono che i probiotici sono migliori del placebo o nessun trattamento nella prevenzione delle infezioni acute del tratto respiratorio superiore.

*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.*

## PARENT: un progetto europeo per ridurre la violenza domestica e promuovere una paternità attiva

*Commento a cura di Costantino Panza  
Pediatra di famiglia, S. Ilario d'Enza (RE)*

PARENT (Promotion, Awareness, Raising and Engagement of men in Nurture Transformations) è un progetto europeo che intende promuovere la parità di genere e contrastare la violenza verso le donne, promuovendo fin dalla gravidanza l'impegno dei padri nelle cure familiari e domestiche coinvolgendoli in un impegno genitoriale e sostenendo una parità dell'impegno di cure domestiche. Il progetto è finanziato dalla Commissione europea ed è attivo in quattro paesi europei: Portogallo, Italia, Lituania e Austria; in Italia è sostenuto dall'Istituto Superiore di Sanità e il centro capofila è il Cerchio degli Uomini di Torino ([direttivo@cerchiodegliuomini.org](mailto:direttivo@cerchiodegliuomini.org)). PARENT promuove la paternità attiva integrando prospettive diverse: lo sviluppo e la salute del bambino, il benessere dell'uomo, della donna e della coppia, la prevenzione della violenza, la parità di genere e la condivisione delle cure. L'idea alla base di PARENT è che promuovendo la parità di genere e un'equa condivisione tra uomini e donne del lavoro familiare non retribuito è possibile produrre un cambiamento culturale della società, creando i presupposti per la fine di ogni tipo di discriminazione, sfruttamento e violenza verso le donne. Concretamente il progetto si articola in corsi di aggiornamento per il personale socio-sanitario, la realizzazione di un modulo formativo per le ostetriche, gruppi di sensibilizzazione di padri, produzione di materiali di formazione per operatori sanitari e per i percorsi di accompagnamento alla nascita, campagne di comunicazione e sensibilizzazione e ricerca su conoscenze, atteggiamenti e pratiche dei professionisti e genitori coinvolti. In particolare, il percorso formativo per gli operatori sanitari consta di 16 ore di attività soprattutto pratica/esperienziale con l'obiettivo di modificare le modalità operative al fine di coinvolgere attivamente i padri e prevenire e riconoscere la violenza maschile nelle diverse fasi del percorso nascita (il manuale europeo di oltre 230 pagine è scaricabile dal sito <https://parent.ces.uc.pt/>). Attualmente il progetto si focalizza su un intervento durante la gravidanza e nel periodo perinatale, ma speriamo che presto si possano realizzare programmi formativi anche per i pediatri di famiglia.

È utile il progetto PARENT in Italia? Un interrogativo non scontato in quanto le proposte di nuovi interventi sanitari nelle cure della famiglia sono molte e le energie, così come i tempi a disposizione, sono limitate. Per comprendere la necessità di PARENT diamo risposta ad alcune domande.

**È necessario un progetto per prevenire la violenza contro le donne?** In Italia 6 milioni e 788 mila donne hanno subito nel corso della propria vita una qualche forma di violenza fisica o sessuale, perpetuata prevalentemente da compagni, mariti, fidanzati o ex partner, senza differenze significative tra donne italiane e straniere; e la violenza domestica è la prima causa di morte e

invalidità permanente delle donne di età compresa tra i 15 e i 50 anni. I dati ISTAT evidenziano che il 41.1% delle donne maltrattate ha figli che vivono in famiglia al momento delle violenze e che nel 64.8% dei casi il figlio ha direttamente assistito ad almeno un episodio di violenza (nel 16.3% dei casi vi hanno assistito raramente, il 26% a volte e il 22.5% spesso); si può stimare pertanto un coinvolgimento di circa 1.5 milioni di bambini che vivono con la propria madre quando questa subisce violenza dal partner o ex partner, e di 1 milione di bambini che hanno assistito ad almeno un episodio di maltrattamento [1]. L'ultima rilevazione sul maltrattamento da parte di Cismai e Terre des hommes ha evidenziato che dal 2013 al 2018 è praticamente raddoppiato il numero dei bambini che ha subito violenza domestica.

**È presente una disparità di genere nelle cure familiari?** In Italia è ancora presente un forte squilibrio nel lavoro domestico e di cura non retribuito: oltre 5 ore/die per le donne mentre è poco meno di 2 ore/die per gli uomini con, negli ultimi anni, una tendenza a riequilibrarsi; i padri tendono a impegnarsi nelle attività di gioco con i figli anche se i dati ISTAT disponibili indicano che sono sempre le madri a giocare di più con i bambini durante i giorni feriali. Le disparità di genere sono aggravate dalla inadeguatezza dei congedi di paternità: dal 2012 in Italia è presente il congedo di paternità: attualmente è di 10 giorni obbligatori e 1 facoltativo; in Spagna il congedo è di 16 settimane mentre in Svezia e Slovenia è di 3 mesi di cui 1 mese condiviso con la partner.

**Ci sono problemi strutturali per la parità di genere in famiglia?** Il tasso di occupazione femminile in Italia, se escludiamo Malta, è il peggiore in Europa ed è ulteriormente calato a causa della pandemia (53% vs 66.5%) con un forte divario tra le regioni del nord vs quelle del sud. In Italia non è presente una parità salariale tra uomo e donna e spesso la gravidanza porta a non rinnovare un contratto di lavoro a termine o a demansionare la lavoratrice al rientro dall'aspettativa. L'accoglienza ai servizi educativi per la prima infanzia (0-3 anni) è gravemente sottodimensionata in Italia: a fronte di un obiettivo UE di offerta per il 33% della popolazione infantile e con una accoglienza per quasi totalità dei bambini nei paesi del nord-Europa, solo Emilia-Romagna, Valle d'Aosta, Toscana e Umbria raggiungono uno standard europeo. Sono presenti quindi solide motivazioni per accogliere PARENT tra i progetti di intervento della salute materno infantile e della famiglia, augurandoci che possa essere verificata l'efficacia di questo nuovo progetto di intervento. E i pediatri di famiglia cosa possono fare? Innanzitutto misurare quanto i padri frequentano l'ambulatorio. Anche se l'impressione è che molti più padri si impegnano nelle responsabilità di cura domestica, il padre è presente in ambulatorio in media a 1 visita su 5 o accompagna il bambino ad un bilancio di salute una volta all'anno solo nel 53%



dei casi, secondo le diverse statistiche [2]; prendere una misurazione ci può far comprendere sia la dimensione del fenomeno sia l'efficacia dell'intervento del pediatra nel coinvolgere il padre. Infatti, il pediatra di famiglia non è abituato a relazionarsi con il padre in occasione delle visite [3], tuttavia sono state individuate buone pratiche di intervento pediatrico in ambulatorio nell'incoraggiare la figura paterna ad avere un ruolo attivo in famiglia e nelle cure domestiche (Box): pertanto possiamo da subito misurare con regolarità la presenza e la partecipazione del padre nelle cure primarie e comprendere se il nostro impegno è efficace.

Un ultimo appunto, fondamentale ma spesso trascurato: chi è il padre a cui ci rivolgiamo? È quel genitore che, nella definizione di padre, è accessibile (presente e disponibile), coinvolto (nel gioco, nella lettura, nelle attività del bambino) e responsabile (partecipa alle decisioni sulla cura del bambino, nelle routine domestiche, nella gestione del sonno) [4]; quindi nessun riferimento al sesso, alla paternità biologica, al grado di mascolinità o a uno specifico ruolo maschile/paterno predicato da alcuni pensatori psicoanalitici. Ecco perché, ed è bene che sia così, il progetto PARENT prevede anche una riflessione sull'omogenitorialità.

1. Panza C, Berardi C, Apollonio MG, Paglino A. Maltrattamento all'infanzia. Manuale per gli operatori dell'area pediatrica. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2020
2. Panza C. Il padre e i programmi di sostegno alla genitorialità: cosa può fare il pediatra. Pagine elettroniche di Quaderni acp;2018;25(3):am1
3. Allport BS, Solomon BS, Johnson SB. The other parent: an exploratory survey of providers' engagement of fathers in pediatric primary care. *Clinical pediatrics*. 2019;58(5):555-63.
4. Lamb M. Parenting across the lifespan: Biosocial perspectives. New York: Academic Press 1987

## Box

### Cosa può fare il pediatra per coinvolgere il padre nell'accudimento dei figli

1. Accogliere il padre esprimendo l'apprezzamento di averlo presente in ambulatorio. Coinvolgerlo direttamente nei discorsi chiedendo la sua opinione.
2. Chiedere con tatto quale relazione è presente con la partner (se coniugato, convivente, non residente) e quali sono le sue opinioni sulle cure paterne.
3. Il padre e la madre possono non essere sempre d'accordo sulle strategie educative. Il pediatra può avere un ruolo di mediazione in queste discussioni.
4. Sottolineare come i bambini osservino il padre come un modello di comportamento da seguire.
5. Eseguire uno screening per la depressione paterna perinatale.
6. Valutare l'attitudine e l'impegno per le vaccinazioni.
7. Informare il padre dell'importanza del suo ruolo nelle attività di gioco e come esempio per l'attività fisica.
8. Conoscere la composizione della famiglia, le credenze culturali sulla paternità ed il ruolo maschile nella famiglia, la divisione dei compiti tra i genitori.
9. Incoraggiare il padre ad assumere alcuni impegni precocemente nel prendersi cura del bambino e incoraggiare la madre a lasciare spazio all'accudimento del partner.
10. Informare la famiglia sui sentimenti di euforia e stanchezza e sulle sfide dell'essere padre. Discutere chiaramente sulle modifiche del sonno per tutta la famiglia, sui cambiamenti della vita di coppia ecc. Questi momenti potrebbero essere la prima occasione per un padre di parlare di questi problemi.
11. Educare il padre a supportare la partner durante l'allattamento.
12. Discutere su come si sta aggiustando la vita di coppia nel nuovo ruolo di genitori.
13. Promuovere iniziative pubbliche per sostenere il coinvolgimento del padre nell'accudimento della prole.
14. Coinvolgere entrambi i genitori in caso di richiesta di consenso informato o per altre pratiche legali o medico-legali rivolte alla cura del bambino.

*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.*

## La Sorveglianza HBSC 2018 - Health Behaviour in School-aged Children: risultati dello studio italiano tra i ragazzi di 11, 13 e 15 anni

*Commento a cura di Miriana Callegari, Maria Luisa Zuccolo  
Gruppo di lavoro Adolescenza, Associazione Culturale Pediatri*

### Introduzione

Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) è un sistema di sorveglianza internazionale degli stili di vita dei ragazzi promosso nel 1982 da un gruppo di ricercatori inglesi, finlandesi e norvegesi e dal 1983 è svolta in collaborazione con l'OMS. Attualmente partecipano 50 stati tra Europa e Nord America rendendo possibile il monitoraggio dei comportamenti di ragazzi di 11, 13 e 15 anni attraverso dati epidemiologici aggiornati ogni 4 anni che permettono quindi una valutazione nel tempo. Gli adolescenti nel mondo sono circa 1.2 miliardi ed è fondamentale conoscere le loro esigenze per poter individuare soluzioni concrete e applicabili dai diversi Paesi, nella consapevolezza del loro ruolo chiave nel creare società sane e sostenibili. HBSC si è dimostrato un ottimo strumento di sorveglianza internazionale per raccogliere, analizzare e interpretare informazioni relative a comportamenti collegati alla salute dei ragazzi in età scolare, individuandone fattori di rischio e di protezione che possono influenzare le loro scelte quotidiane e che dovrebbero poi essere modificati grazie alla messa in atto di interventi specifici. L'indagine viene eseguita attraverso la compilazione di questionari fatti in classe; il questionario comprende una sezione comune obbligatoria per tutti i Paesi e una sezione opzionale con tematiche scelte dal gruppo coordinatore del rispettivo Paese. L'Italia dal 2001 partecipa allo studio HBSC che è stato incluso tra i "Sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale" come strumento di salute pubblica efficace per sviluppare strategie attraverso i piani regionali della prevenzione e le reti delle scuole che promuovono salute. Nell'ultimo studio del 2018 nell'ambito del quale sono stati intervistati 58.976 adolescenti di tutte le regioni italiane, il nostro Paese ha scelto le seguenti tematiche opzionali: contesto familiare, contesto scolastico, attività fisica e tempo libero, abitudini alimentari e stato nutrizionale, comportamenti di dipendenza, social media, salute e benessere. I risultati dello studio vengono confrontati con quelli del 2014 e con i dati internazionali del 2018.

### Risultati principali

Per quanto riguarda il contesto familiare la situazione è leggermente peggiorata rispetto all'indagine effettuata nel 2014 ma migliore rispetto ai dati internazionali poiché l'82% dei ragazzi vive con entrambi i genitori e ha almeno un fratello; il 71% riferisce un livello di benessere economico medio-alto in quasi tutte le regioni italiane tranne che per le regioni del Sud e la Liguria dove si riscontra una percentuale maggiore di famiglie con uno stato di benessere economico basso. Dal documento emerge che gli adolescenti italiani (soprattutto per la fascia di età più giovane) parlano facilmente dei propri problemi coi genitori in particolare con la madre, tuttavia in percentuale inferiore rispetto ai coetanei

nei internazionali.

Per quanto riguarda il contesto scolastico, il livello di gradimento è soddisfacente sia nel suo complesso che nel rapporto di fiducia con gli insegnanti e nel sentirsi da loro accettati, dato lievemente peggiorato rispetto al corrispettivo del 2014 ed anche peggiore rispetto alla media internazionale. L'adolescente italiano rivela una buona capacità di relazione con i pari (oltre l'80% ha amici con cui si confida). Rispetto al bullismo i dati rilevano che sono gli undicenni i più colpiti (tra il 10 e il 20%) sebbene in decremento rispetto al dato del 2014; stabile invece il fenomeno del cyberbullismo subito che come il bullismo è meno prevalente rispetto alla media internazionale.

Per quanto riguarda attività fisica e tempo libero non si sono evidenziati cambiamenti significativi rispetto alla precedente rilevazione ma rispetto agli altri Paesi i nostri ragazzi praticano meno attività fisica. Sono pochi i ragazzi (9.5%) che seguono totalmente le indicazioni dell'OMS che raccomandano almeno 60 minuti di attività fisica moderata-intensa al giorno; tuttavia tale raccomandazione è rispettata dalla maggior parte per 2-4 giorni alla settimana. Purtroppo sono ancora molti gli adolescenti che superano le 2 ore di attività davanti allo schermo, soprattutto i ragazzi più grandi. Rispetto alle abitudini alimentari è diminuito il consumo di bibite zuccherate e aumentato il consumo di verdura però è aumentata l'abitudine di saltare la prima colazione. Pure peggiorata la percentuale di ragazze che si percepiscono grasse seppur resti stabile l'incidenza di obesità. Per quanto riguarda l'uso di sostanze (tabacco, alcol, cannabis), pur non rilevando una differenza rispetto alla rilevazione del 2014, si sottolineano alcuni dati. La maggioranza dei ragazzi intervistati ha dichiarato di non aver mai fumato; la media nazionale però si riduce all'aumentare dell'età passando dal 96% a 11 anni, all'82% dei 13enni (con un 30% in Basilicata) e al 55% a 15 anni e tra questi ultimi quasi 1 su 5 ha fumato per 30 o più giorni della propria vita. Dato interessante è che le femmine quindicenni in media fumano più dei maschi (con un picco del 59% in Sardegna). Dal rapporto emerge inoltre che quasi il 40% dei tredicenni e il 70% dei 15enni dichiara di aver bevuto alcol almeno 1 volta nella vita e il 13% dei quindicenni per 30 o più giorni. Anche l'esperienza dell'ubriachezza almeno due volte nella vita è un fenomeno sperimentato soprattutto nell'età più alta con una media nazionale del 16% tra le ragazze e il 19% tra i ragazzi con differenze regionali e di genere importanti, dato comunque inferiore alla media internazionale per fascia di età e di genere. L'uso di binge drinking (ovvero l'assunzione di 5 o più bicchieri di bevanda alcolica in una sola occasione almeno 1 volta negli ultimi 12 mesi) è un fenomeno presente tra gli adolescenti, specie nei 15enni (43.5% dei maschi e 37.1% delle femmine), il dato è in aumento rispetto al 2014. Il consumo di cannabis almeno in un'occasione, pur in riduzione

rispetto al precedente rilevamento, è dichiarato in media dal 28% dei maschi e dal 21% delle femmine con differenze significative in molte regioni, questo dato è comunque superiore rispetto a quello internazionale. Rispetto allo studio del 2014 si riscontra una maggior frequenza del gioco d'azzardo, anche con atteggiamenti problematici (bisogno di scommettere sempre più danaro e/o mentire su quanti soldi si sono scommessi/giocati). La maggioranza dei nostri adolescenti usa i social media per contatti con amici ma una parte di loro interagisce anche con persone conosciute online, tale uso è considerato un fattore di rischio. Questa attività è praticata da un 15enne su 4, un po' meno dalle quindicenni. L'uso problematico dei social, definito come la presenza di almeno 6 dei 9 criteri indicati nella Social Media Disorder Scale (ansia di accedere ai social, voglia di passare sempre più tempo online, sintomi di astinenza quando offline, fallimento nel controllo del tempo, trascurare altre attività, liti con i genitori, uso dei social come strategia per fuggire da sentimenti negativi, problemi con gli altri, mentire ai genitori), viene dichiarato dal 14% delle tredicenni; da sottolineare comunque che il 42% circa dichiara un fallimento nel controllo del tempo impiegato per tale attività e circa la metà dichiara di farne uso per evitare i sentimenti negativi. Per quanto riguarda l'uso dei social media il confronto è stato possibile solo con i dati internazionali in quanto nel precedente rilevamento tale sezione non era compresa; al riguardo osserviamo che i nostri ragazzi trascorrono maggior tempo online con amici stretti rispetto ai coetanei internazionali tuttavia ne dichiarano un uso problematico maggiore. Nella sezione salute e benessere la grande maggioranza dichiara di godere di un alto livello di benessere e di avere una salute eccellente, dato in miglioramento sia rispetto al 2014 che al dato internazionale. Da segnalare che tale percezione peggiora con l'età. Nonostante ciò il 52%, in particolar modo le ragazze, dichiara di soffrire di disturbi ovvero di sentirsi "nervosa", o "giù di morale o irritabile" o di soffrire di insonnia e di assumere frequentemente dei farmaci per tali disturbi. Aumenta rispetto al rilevamento del 2014 la percentuale degli infortuni: la metà dei ragazzi e poco meno di metà delle ragazze ha subito un infortunio che ha richiesto una valutazione medica negli ultimi 12 mesi. Per quanto riguarda le abitudini sessuali e la contraccezione, diminuisce la percentuale di coloro che dichiarano di aver consumato un rapporto sessuale completo a 15 anni. Nei confronti internazionali i nostri adolescenti si dichiarano più precoci nell'inizio dell'attività sessuale e di fare maggiormente uso del preservativo.

### Commento

Questo documento offre l'opportunità di monitorare nel tempo alcuni indicatori di salute dei preadolescenti-adolescenti nel mondo occidentale e potrebbe offrire preziose indicazioni su possibili soluzioni dei problemi emersi. Inoltre la periodicità della raccolta dei dati permette di costruire un trend utile a capire quanto si è fatto e quanto ancora si deve fare. Tra gli aspetti positivi della rilevazione emerge una visione positiva della vita specie tra i più giovani, con riferite buone relazioni familiari, amicali e scolastiche. Gli ambiti invece ancora problematici e bisognosi di intervento sono quelli relativi all'uso di alcol, del fumo e della cannabis che rilevano delle differenze di genere significative, nei maschi prevale l'uso dell'alcol e nelle femmine il fumo. Come pure l'uso problematico delle "nuove dipendenze" (social e il gioco d'azzardo) evidenzia l'urgenza di programmare interventi mirati. Da non dimenticare che anche le abitudini ali-

mentari e l'attività fisica sono ancora lontani dal raggiungimento degli standard raccomandati. Prendere atto della situazione non è sufficiente, viene richiesta una presa di posizione con proposte fattibili ed efficaci da parte di molteplici agenzie che vivono tutti i giorni con gli adolescenti. Ci chiediamo: cosa può fare al riguardo il pediatra di famiglia? Quale difficoltà incontra nel comunicare all'adolescente un più salutare stile di vita? Abbiamo la concreta possibilità di modificare alcuni comportamenti o intercettare precocemente i disagi dei preadolescenti/adolescenti che si affidano alle nostre cure?

La difficoltà di reinventare il nostro ruolo con questa fascia di età, dipende in gran parte da come abbiamo lavorato bene nell'infanzia. In questa fase della vita, l'adolescente fatica a "riconoscere" il pediatra come responsabile della sua salute poiché spesso il pediatra è abituato a confrontarsi coi bisogni dei bambini piccoli. La prima sfida è quella di essere in grado di accogliere i bisogni di salute specifici di questa età. Emerge chiaramente infatti dal documento che, a fronte della dichiarazione da parte degli adolescenti di godere di buona salute, quando viene chiesto loro di dichiarare quante volte in una settimana hanno avuto mal di testa, mal di stomaco, mal di schiena, difficoltà ad addormentarsi, giramenti di testa o si sono sentiti giù di morale o di cattivo umore, irritabili, nervosi, le risposte cambiano completamente, ma difficilmente noi pediatri veniamo coinvolti in queste situazioni. La sfida che deve affrontare il pediatra di libera scelta in questa fase della vita dei propri pazienti risiede dunque nella necessità di costruire un rapporto diverso, più maturo, che accompagni l'adolescente nel responsabilizzarsi nella gestione della propria salute.



*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.*

## LE VOSTRE LETTERE...

*Lettera di Costantino Panza, Anna Maria Davoli, Laura Bonvicini, Paolo Giorgi Rossi  
Risposta di Rita Tanas*

Caro direttore, abbiamo letto con vivo interesse il commento a cura di Rita Tanas, Maura Carabotta e Francesco Chiarelli sul WHO European Regional Obesity Report 2022 pubblicato sulle Pagine elettroniche di Quaderni acp (n.4 2022).

Quello dell'obesità e degli stili salutari di vita è un complesso problema e come tale può avere solo nella complessità una risposta adeguata. All'intervento sanitario devono essere affiancate azioni legislative, di nudge e di modificazioni nell'ambiente urbano così come indicato nel Report WHO, ed è necessario creare una nuova consapevolezza culturale (che spesso viene aiutata ad affermarsi, appunto, dalla creazione di nuove leggi statali o regionali). Ma anche se le azioni legislative in Italia latitano, questo non deve fermare il pediatra.

Desideriamo spiegare quello che a Reggio Emilia stiamo facendo. Tutti i pediatri di famiglia sono stati formati ad affrontare l'eccesso ponderale e gli stili di vita attraverso il colloquio motivazionale secondo il modello Trans-teorico di Prochaska e DiClemente. Fino al 70% dei genitori sottostimano il peso del figlio e oltre la metà dei genitori non conoscono le patologie associate, in altre parole sono in fase precontemplativa e non hanno interesse ad affrontare un cambiamento del loro comportamento [1]. Il colloquio motivazionale è diretto a quelle famiglie disponibili ad affrontare questo problema, ossia per chi è nello stato di contemplazione, di determinazione e di azione, rispettando la volontà della famiglia; per il pediatra significa destinare con più efficacia le energie e il tempo a disposizione in ambulatorio senza essere intrusivo o direttivo. In più abbiamo aperto, in accordo con l'Azienda sanitaria, ambulatori di secondo livello gestiti da pediatri di famiglia e dietiste del SIAN (servizio igiene alimenti e nutrizione) e realizzato un percorso formativo comune fra secondo e terzo livello. Tutto questo è stato fatto misurando l'efficacia dell'intervento e pubblicando i risultati su riviste internazionali peer review [2,3]. Inoltre, attraverso un finanziamento europeo ricevuto per questo modello di intervento, abbiamo realizzato tramite un processo di co-creation [4] una app per le famiglie che offre: guide anticipatorie dalla nascita fino a 12 anni incentrate sugli stili di vita salutari e la genitorialità positiva, proposte per attività all'aria aperta o attività sportive presenti nella provincia, ricette di facile preparazione e una sezione dedicata esclusivamente a quelle famiglie che hanno deciso di affrontare un percorso motivazionale. Questa App, BeBa - Benessere Bambini, può essere utilizzata liberamente da tutte le famiglie ed è scaricabile gratuitamente sia per iPhone che Android.

Le difficoltà che si incontrano in ambulatorio sono tante, dai genitori non disposti al cambiamento, alla difficoltà di contrattare i

cambiamenti dello stile di vita - complice l'ostilità dell'ambiente, come ben descritto da Rita Tanas e colleghi - e a mantenere la motivazione nel genitore e nel bambino. Ma continuiamo nella formazione permanente e a misurare costantemente l'attività che svolgiamo con le famiglie.

Perché raccontare questa esperienza? Il pediatra deve sapere che qualcosa di concreto e di efficace si può fare, ci sono strumenti che è possibile utilizzare all'interno di un programma con alla base un solido supporto teorico e dopo una specifica formazione. Ogni pediatra e ogni organizzazione sanitaria potrà trovare la modalità di intervento più funzionale in quel particolare contesto, sempre misurando l'efficacia e confrontandosi tra pari. Affrontare l'obesità in ambulatorio in modo corretto è possibile e può essere fonte di soddisfazione, e non di frustrazione, da parte del professionista e della famiglia.

*Costantino Panza<sup>1</sup>, Anna Maria Davoli<sup>1</sup>, Laura Bonvicini<sup>2</sup>, Paolo Giorgi Rossi<sup>2</sup>*

1. Pediatra di famiglia, AUSL-IRCCS Reggio Emilia
2. Servizio di Epidemiologia, AUSL-IRCCS Reggio Emilia

1. Ramos Salas X, et al. Parental Perceptions of Children's Weight Status in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2021;14(6):658-674
2. Davoli AM et al. Pediatrician-led motivational interviewing to treat overweight children: an RCT. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1236-46. doi: 10.1542/peds.2013-1738.
3. Broccoli S et al. Understanding the association between mother's education level and effectiveness of a child obesity prevention intervention: a secondary analysis of an RCT. *Epidemiol Prev.* 2020;44(5-6 Suppl 1):153-162. English. doi: 10.19191/EP20.5-6.S1.P153.085.
4. Giorgi Rossi P et al. Childhood Obesity Prevention Working Group. Describing the Process and Tools Adopted to Co-create a Smartphone App for Obesity Prevention in Childhood: Mixed Method Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(6):e16165. doi: 10.2196/16165.

*Caro Direttore,*

*per chi come me cerca di fare Formazione Professionale in Sanità sul trattamento dell'Obesità non può non essere motivo di orgoglio vedere quanto i Pediatri di Reggio Emilia siano riusciti a realizzare nel loro contesto. Essi sono stati tra i primi nel lontano 2008 a chiamarmi per colmare un loro bisogno formativo. Saggiamente fecero tesoro del suggerimento di acquisire migliori competenze con il Colloquio Motivazionale (CM). Dalle prime esperienze nel campo delle dipendenze patologiche, questo approccio si è esteso in modo versa-*



tile alle discipline socio-sanitarie, in un ampio ventaglio di applicazioni, ponendo l'attenzione sul sostegno del percorso di cambiamento di stili di vita dannosi per la salute e il benessere. Nonostante che da quasi 40 anni il CM aiuti con successo i professionisti impegnati in diversi campi della salute e del benessere ad accompagnare le persone alle prese con decisioni legate ad un cambiamento, molti professionisti sanitari usano ancora approcci più tradizionali, prescrittivi che risultano stigmatizzanti proprio nei confronti delle famiglie con problemi di peso, ostacolandone così la cura e favorendo l'abbandono terapeutico. Secondo me il CM, come tutte le abilità trasversali, per essere utilizzato deve essere adattato alla patologia e all'età dei curati, e al contesto in cui si usa con pazienza, pratica e tempo, e così può dare ottimi frutti pur senza alcuna pretesa di perfezione. Ritengo che possa e debba essere utilizzato anche in quella fase definita di pre-contemplazione rispetto alla percezione del peso, fase presente, come è noto, in una elevata percentuale di famiglie. Le più difficili da curare con l'approccio tradizionale. Chi se non il pediatra, con la necessaria delicatezza, può fare emergere la consapevolezza di una condizione che minaccia di diventare una malattia cronica complessa? Chi se non il pediatra può gestirla in maniera che tale consapevolezza diventi costruttiva, facilitando cambiamenti salutari? Chi, se non il pediatra, può ricercare, i principali determinanti di una condizione di sovrappeso, ponendo fine al "mantra" sulla esclusiva o prevalente responsabilità individuale dei comportamenti, che è colpevolizzante, e alla conseguente offensiva semplificazione delle cure: <che ci vuole? Mangia meno e muoviti di più>. Considerando il triste primato in Italia dell'Obesità infantile si rende urgente far nascere negli operatori sanitari che si dedicano all'età evolutiva una nuova narrazione per una nuova e più efficace terapia, partendo proprio dall'istituzionalizzazione di una nuova formazione professionale volta a creare consapevolezza dello stigma del peso professionale ed al suo contrasto, e a offrire nuovi strumenti pratici di cura. Per esempio adottando la sua formulazione breve: il costrutto delle 5As da anni proposto in Canada per le Cura Primarie.

Rita Tanas, Pediatra Endocrinologa, Ferrara

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

La costruzione di una nicchia ecologica, ci spiega Telmo Pievani nel suo ultimo libro “La natura è più grande di noi”, è un processo in cui una specie modifica l’ambiente circostante per adattarlo alle sue esigenze, trasmettendo così alle generazioni successive ben più dei propri geni e delle proprie culture. Ma alcune volte la costruzione di queste nicchie può creare trappole evolutive, quando le trasformazioni dell’ambiente che determinano vantaggi nel breve termine, creano svantaggi nel lungo termine per le generazioni successive. È questo il caso del cambiamento climatico di cui ormai si sente parlare molto, che dovrebbe essere affrontato in un’ottica di mitigazione, adattamento ed educazione climatica anche in ambito scolastico e non solo sanitario. Servono obiettivi chiari, ricerche multidisciplinari e azioni politiche volte a tutelare l’ambiente dal degrado anche perché sempre più emerge come la questione ambientale sia strettamente connessa alle questioni sociali. Riassumiamo qui sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate, per contribuire alla conoscenza dei problemi ambientali e dei possibili rimedi. 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 Luglio e Agosto 2022.

### Environment and health

In his last book “La natura è più grande di noi” Telmo Pievani explains how the construction of an ecological niche is a process during which a species modifies the surrounding environment to adapt it to its needs. In this way future generation receive much more than genes and cultures. But sometimes, when the changes in the environment that determine short-term advantages create long-term disadvantages for subsequent generations, the construction of these niches can create evolutionary traps. It’s the case of climate change which should be addressed with a view to climate mitigation, adaptation and education also in schools and not just within health services. Clear objectives, multidisciplinary research and political actions aimed at protecting the environment from degradation are needed because it is increasingly emerging that the environmental issue is closely connected to social issues. The main articles published in the monitored journals are summarized in this paper to contribute to the knowledge of environmental problems and possible remedies. 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 July and August 2022 publications.



*“Lago di Braies, Italy”. Foto di Luca Bravo su Unsplash*

# Ambiente e Salute News

## Indice

### :: Cambiamento climatico

1. Life course epidemiology approach: un approccio epidemiologico originale per indagare gli esiti degli eventi climatici estremi

### :: Inquinamento atmosferico

1. Inquinamento atmosferico da traffico e tumori infantili: uno studio svizzero
2. L'esposizione materna al PM<sub>2.5</sub>/Black Carbon durante la gravidanza predispone i bambini alla rinite allergica
3. PM<sub>2.5</sub> nelle fasi precoci della vita, asma e respiro sibilante
4. Rischio di cancro nei figli di genitori esposti professionalmente a solventi idrocarburici e fumi di scarico del motore
5. Dove la qualità dell'aria sta migliorando e chi ne trae vantaggio? Uno studio su PM<sub>2.5</sub> e Ozono nell'arco di 15 anni
6. Esposizione pre e postnatale al particolato ambientale e neurosviluppo: uno studio di coorte
7. Esposizione outdoor al particolato ambientale e infezioni del tratto respiratorio nei bambini e negli adolescenti: una revisione sistematica
8. Inquinamento indoor e gruppi vulnerabili: revisione sistematica degli effetti su bambini e popolazione adulta con malattie polmonari preesistenti dell'esposizione a particolato (PM) e ai composti volatili (COV)

### :: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Inquinanti ambientali nel latte materno: uno studio spagnolo
2. ► Benefici dell'assunzione di pesce: risultati dell'esposizione al mercurio e esiti nei bambini dallo studio di coorte prenatale ALSPAC
3. Esposizione prenatale al bisfenolo A e esiti sul comportamento in rapporto ai fattori socio-demografici in bambine di 4-5 anni
4. Esposizione a pesticidi non persistenti, BDNF e funzione comportamentale in maschi adolescenti
5. Esposizione prenatale agli ftalati e esiti neurocomportamentali in lattanti di 4.5 e 7.5 mesi
6. Esposizione a derivati del petrolio non convenzionale e gas e rischio di leucemia linfoblastica acuta nell'infanzia: uno studio caso controllo americano
7. Nuovi materiali e nanomedicine: un rischio ambientale di difficile valutazione (vedi approfondimento)
8. Esposizione ambientale prenatale a inquinanti organici persistenti, profilo ormonale riproduttivo e sviluppo puberale negli adolescenti olandesi
9. Presenza di ftalati negli asili cinesi ed esposizione dei bambini
10. Esposizione prenatale ai pesticidi organofosforici e ADHD in uno studio di coorte norvegese coinvolgente madre, padre e bambino

### :: Rumore

1. Rumore in classe, capacità di autocontrollo e attitudine sociale dei bambini

### :: Devices digitali

1. ► Effetti delle limitazioni all'uso ricreativo dei dispositivi digitali sull'attività fisica e sul sonno in bambini e adulti

### :: Ambienti naturali

1. Effetti del verde residenziale sull'attenzione all'età di 8 e di 11-13 anni

### :: Psicologia ambientale

1. Le risposte affettive agli scenari urbani ma non a quelli naturali dipendono dalle differenze inter-individuali all'esposizione ad ambienti naturali nell'infanzia
2. ► Eco-ansietà e infanzia: impatto sulla salute mentale della consapevolezza del cambiamento climatico

### :: Miscellanea

1. Analisi dei quartieri scolastici a Londra: disparità socioeconomiche ed etniche

2. Ambiente urbano e comportamenti salutari nei bambini di 6 paesi europei
3. Ruolo dell'ambiente urbano sullo sviluppo delle abilità cognitive e della salute mentale nella prima infanzia
4. La comunicazione sui temi ambientali
5. ► Esposizione prenatale agli inquinanti ambientali ed altri fattori di stress: Impatto sullo sviluppo del feto, gli esiti neonatali e la salute infantile. Un editoriale introduttivo ad un numero speciale di IJERPH (vedi approfondimento)

### :: Approfondimenti

- Nuovi materiali e nanomedicine: un rischio ambientale di difficile valutazione
- Esposizione prenatale agli inquinanti ambientali ed altri fattori di stress: Impatto sullo sviluppo del feto, gli esiti neonatali e la salute infantile. Un editoriale introduttivo ad un numero speciale di IJERPH

### ► 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
- .. NeuroToxicology
- .. Neurotoxicology and Teratology
- .. New England Journal of Medicine
- .. Pediatrics
- .. The Lancet

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

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

#### Pediatri per Un Mondo Possibile

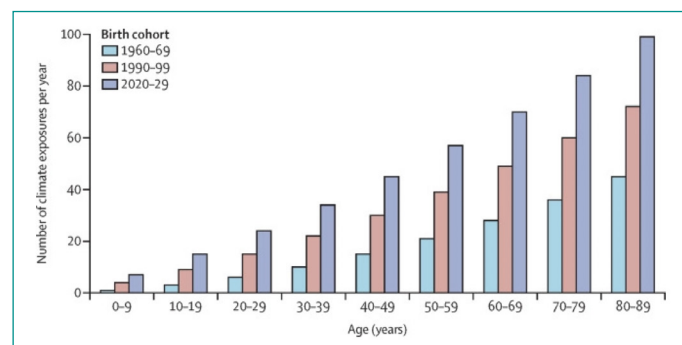
Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)



### Cosa aggiungono questi studi: indicazioni pratiche

- L'esposizione agli inquinanti atmosferici è nociva per la salute già durante la gravidanza. Nuovi studi confermano questa correlazione, evidenziando l'incremento di rischio di patologie neoplastiche, di patologie respiratorie, di disturbi del neurosviluppo, ovviamente più importante nelle popolazioni più disagiate. È fondamentale insistere per una riduzione globale di questi inquinanti.
- Il consumo di pesce in gravidanza, nonostante la presenza del mercurio in molti prodotti ittici, è più benefico che nocivo. Ricordiamolo quando parliamo con i futuri genitori.
- Due notizie positive per comunicare con i genitori e le amministrazioni: la riduzione del tempo trascorso dai bambini davanti agli schermi fa aumentare la loro attività fisica; gli spazi verdi urbani hanno effetti positivi sul benessere e sulla salute fisica e mentale della popolazione. Quindi meno tablet e più giochi all'aria aperta.
- I materiali avanzati e i nanomateriali sono promettenti per le applicazioni sanitarie, e c'è da aspettarsi un'ulteriore rapida crescita del loro utilizzo. Tuttavia il corpo umano non è un vicolo cieco e questi prodotti rischiano di entrare nell'ambiente, mentre il loro destino e gli effetti sull'ambiente sono sconosciuti. Questa parte del ciclo di vita dei medicinali avanzati tende a essere trascurata, se la prospettiva è centrata sull'uomo ed esclude la connessione dell'attività umana con le conseguenze per il nostro ambiente. Ricordiamocene prima di prescrivere.
- I giovani sono sempre più consapevoli degli effetti negativi dei cambiamenti climatici sul pianeta e sulla salute umana, ma questa conoscenza può spesso portare a disagio psicologico, rabbia o disperazione. Il termine eco-ansia è utilizzato per descrivere le principali emozioni "negative" (preoccupazione, senso di colpa e disperazione) che si sperimentano considerando il cambiamento climatico. Nei curricula scolastici è opportuno iniziare a pensare di sviluppare percorsi di educazione al cambiamento del clima adeguati alle diverse fasce d'età promuovendo strategie adattative e stimolando la consapevolezza delle proprie capacità (empowerment).
- I dati confermano come il rumore in classe possa interferire sul lavoro e sull'attenzione in particolare nei bambini a maggior rischio di insuccesso scolastico per la scarsa capacità di Autocontrollo. Maggiore attenzione dovrebbe essere posta alle situazioni di maggiore vulnerabilità.

Figura. Visualizzazione schematica della copertura dei dati necessaria per un approccio epidemiologico del corso della vita agli eventi climatici estremi e alla salute umana



Per indagare su come le esposizioni climatiche estreme influenzano la salute umana nelle generazioni presenti e future, gli autori di questo articolo propongono un approccio epidemiologico del corso della vita per valutare la relazione tra eventi climatici estremi e salute umana (LCE-CEHH, life course epidemiology approach to assess the relationship between climate extremes and human health). Secondo questo approccio gli effetti sulla salute dovuti ai cambiamenti climatici non sono solo immediati, ma anche latenti e cumulativi, specie per le esposizioni precoci. La figura riportata rappresenta l'intersezione delle esposizioni ambientali cumulative, dell'età e delle coorti di nascita e illustra la copertura dei dati necessaria per supportare la ricerca LCE-CEHH. Inoltre dal grafico si evince come le esposizioni agli eventi climatici estremi e ai disastri meteorologici si accumulano con l'età e aumentino tra le coorti di nascita, assumendo che il numero di eventi climatici estremi aumenti di uno per decennio. Un approccio LCE-CEHH può rafforzare le collaborazioni interdisciplinari tra scienziati sociali, epidemiologi e scienziati del clima, con conseguente costruzione di nuovi set di dati longitudinali, che possono essere utilizzati per rispondere a importanti domande di ricerca sugli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute.

° BURROWS, Kate; FUSSELL, Elizabeth. A life course epidemiology approach to climate extremes and human health. *The Lancet Planetary Health*, 2022, 6.7: e549-e550

## Inquinamento atmosferico

### 1. Inquinamento atmosferico da traffico e tumori infantili: uno studio svizzero

È noto come i gas di scarico dei veicoli a motore contribuiscano in modo determinante all'inquinamento atmosferico e all'esposizione della popolazione ad agenti noti cancerogeni come, fra gli altri, il benzene. Gli autori in questo articolo hanno studiato l'associazione tra l'esposizione all'inquinamento da traffico e il rischio di cancro infantile utilizzando i dati di una coorte nazionale Svizzera. I casi di tumori infantili sono stati estrapolati dal Registro svizzero dei tumori infantili diagnosticati prima dei 16 anni di età tra il 1990 e il 2015 e collegati probabilisticamente con i dati della coorte nazionale svizzera basata sul censimen-

## Cambiamento climatico

### 1. Life course epidemiology approach: un approccio epidemiologico originale per indagare gli esiti degli eventi climatici estremi

Le future generazioni di tutto il mondo sperimentano eventi climatici estremi sempre più frequenti, tra i quali temperature elevate, precipitazioni ed eventi meteorologici, rispetto alle generazioni attuali e passate. Si prevede che un bambino nato in qualsiasi parte del mondo nel 2020 subirà 4-7 volte più ondate di calore durante la sua vita rispetto a un bambino nato nel 1960.



to. Sono stati sviluppati modelli di regressione sull'uso del suolo per stimare i livelli ambientali medi annui di esposizione al biossido di azoto ( $\text{NO}_2$ ) e al benzene al di fuori delle case di 1.4 milioni di bambini. Per l'analisi gli autori hanno utilizzato modelli di regressione logistica adattati alla posizione socioeconomica del quartiere, al livello di urbanizzazione e alle radiazioni ionizzanti del suolo. I casi di cancro inclusi sono stati 2.960. Gli hazard ratio (HR) aggiustati e l'intervallo di confidenza del 95% per l'esposizione a  $\text{NO}_2$  per  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  sono risultati 1.00 (IC 95% 0.88–1.13) per leucemia linfoblastica acuta (ALL) e 1.31 (95%-CI 1.00–1.71) per la leucemia mieloide acuta (LMA). Valutando invece un'esposizione ritardata da 1 a 5 anni rispetto all'esposizione attuale è risultato attenuato l'effetto sui casi di LMA. L'HR rettificato per l'esposizione al benzene ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) è risultato 1.03 (95%-CI 0.86–1.23) per tutti i tipi di tumore e 1.29 (95%-CI 0.86–1.95) per LMA. È stato inoltre osservato un aumento dell'HR per altri gruppi diagnostici, in particolare il linfoma non Hodgkin. I risultati di questo studio si aggiungono alle prove già esistenti di come l'esposizione all'inquinamento atmosferico dovuto al traffico sia associata a un aumento del rischio di leucemia nell'infanzia, in particolare LMA.

° Kreis C. et al. *Childhood cancer and traffic-related air pollution in Switzerland: A nationwide census-based cohort study*, *Environment International*, Volume 166, 2022, 107380, ISSN 0160-4120

## 2. ► L'esposizione materna a $\text{PM}_{2.5}$ /Black Carbon durante la gravidanza predispone i bambini alla rinite allergica

Gli autori di questo studio partono dal presupposto che l'aumento della prevalenza della rinite allergica (AR) infantile possa essere uno dei potenziali effetti negativi dell'esposizione precoce all'inquinamento atmosferico. Infatti la letteratura scientifica prende in considerazione il particolato atmosferico tra i fattori associabili allo sviluppo di malattie allergiche. L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare gli effetti dell'esposizione materna al  $\text{PM}_{2.5}$  e ai suoi principali costituenti chimici (BC, OM,  $\text{SO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) durante la gravidanza sullo sviluppo di rinite allergica (AR) in bambini di età prescolare e di valutarne le possibili variazioni in base alla regione di residenza e all'allattamento esclusivo. Lo studio ha interessato, da novembre 2011 ad aprile 2012, 6 città in 3 regioni della Cina. Le informazioni su AR e su altre malattie allergiche e sull'ambiente abitativo in età prescolare sono state raccolte selezionando arbitrariamente e in ciascun distretto almeno 3 asili nido e fornendo alle famiglie un questionario (somministrato e raccolto da insegnanti formati). Sono stati inclusi nello studio 27.835 bambini di età compresa tra 3 e 6 anni, reclutati in 205 asili nido, e analizzati i 23.934 bambini che non avevano cambiato residenza dalla gravidanza fino al momento dell'indagine. I risultati hanno evidenziato un totale rispettivamente dell'8.8% e del 9.8% dei bambini inclusi con una diagnosi di rinite allergica diagnosticata dal medico. Il 48.6% è stato allattato esclusivamente al seno per meno di 6 mesi. I valori medi di  $\text{PM}_{2.5}$  durante la gravidanza sono stati di  $52.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $70.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  e  $76.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  rispettivamente nell'est, nel nord e nel centro sud della Cina. L'analisi statistica ha mostrato come l'aumento di concentrazione di  $\text{PM}_{2.5}$  durante la gravidanza fosse associato a un aumento medio del rapporto di prevalenza (PR) al momento dell'indagine di AR di 1.43 (IC 95%: 1.11, 1.84) e pollinosi di 1.79 (IC 95%: 1.26, 2.55). Per i bambini allattati esclusivamente per 6 mesi o più le associazioni sono risultate significativamen-

te ridotte. Gli autori concludono come l'esposizione materna al  $\text{PM}_{2.5}$  e ai suoi costituenti chimici, in particolare al BC, aumenti il rischio di sviluppare rinite allergica nei bambini in età prescolare. Si è evidenziato inoltre come l'allattamento esclusivo per più di 6 mesi abbia attenuato gli effetti negativi di questa esposizione. Questo studio risulta quindi rilevante nel sottolineare gli effetti dell'esposizione prenatale al particolato fine e ai suoi costituenti chimici, illustrando inoltre l'eterogeneità geografica di tali effetti e suggerendo misure di prevenzione, come l'allattamento, per alleviarne gli effetti negativi.

° Chen T et al. *Maternal exposure to  $\text{PM}_{2.5}$ /BC during pregnancy predisposes children to allergic rhinitis which varies by regions and exclusive breastfeeding*. *Environ Int*. 2022 Jul;165:107315

## 3. $\text{PM}_{2.5}$ nelle fasi precoci della vita, asma e respiro sibilante

Nuove evidenze suggeriscono che l'esposizione a  $\text{PM}_{2.5}$  già in utero e nel primo anno di vita in particolare, rappresenterebbe un fattore di rischio per l'insorgenza e l'aggravamento dell'asma nei bambini. Tuttavia, le potenziali associazioni dell'esposizione precoce alla massa di  $\text{PM}_{2.5}$  e ai suoi principali componenti chimici (black carbon [BC], materia organica [OM], nitrato, ammonio, solfato) con l'asma infantile ed il respiro sibilante non sono ancora state studiate. Questo studio, condotto nella fase 2 della survey "China, Children, Homes, Health" (CCHH), include 30.325 bambini in età pre-scolare (3-6 anni) reclutati tra 2019-2020 nella Cina continentale. L'esposizione precoce alla massa di  $\text{PM}_{2.5}$  ed ai suoi componenti si è basata su stime mensili relative ad un'area di  $1 \text{ km} \times 1 \text{ km}$ , calcolata su modelli satellitari. I risultati mostrano che le concentrazioni medie di  $\text{PM}_{2.5}$  in utero e nel primo anno di vita, calcolate mediante il GEOS-Chem chemical transport model, sistema di calcolo in grado di stimare l'esposizione relative a diverse sostanze chimiche in "aerosol" presenti nell'ambiente, erano pari a  $64.7 \pm 10.6$  e  $61.8 \pm 10.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  rispettivamente. L'esposizione precoce ad una miscela dei principali componenti del  $\text{PM}_{2.5}$  è stata significativamente associata ad un aumento del rischio di asma e respiro sibilante, ma non sono state riscontrate associazioni evidenti nel primo anno di vita. BC, OM e  $\text{SO}_2^-$  hanno contribuito maggiormente al rischio di asma e respiro sibilante rispetto agli altri costituenti del  $\text{PM}_{2.5}$  nei primi anni di vita, mentre gli effetti di BC sono stati osservati solo durante la gravidanza. Le analisi per sottogruppi hanno suggerito associazioni più forti per l'insorgenza di asma infantile nelle femmine esposte nel primo anno di vita ai componenti del  $\text{PM}_{2.5}$ .

° Zhang Y. et al. *Early-life exposure to  $\text{PM}_{2.5}$  constituents and childhood asthma and wheezing: Findings from China, Children, Homes, Health study*, *Environment International*, Volume 165, 2022, 107297, ISSN 0160-4120

## 4. Rischio di cancro nei figli di genitori esposti professionalmente a solventi idrocarburici e fumi di scarico del motore

L'obiettivo di questo studio era quello di stimare i rischi relativi di tumori infantili associati all'esposizione materna o paterna a solventi idrocarburici (HCS) alifatici / aliciclici, aromatici o clorurati o a gas di scarico dei motori (EEF) a benzina / diesel. Si tratta di uno studio caso-controllo effettuato in Svezia che ha confrontato dei bambini e ragazzi di età compresa tra 0 e 19 anni, con una prima diagnosi di cancro tra il 1960 e il 2015, identificati

dal registro nazionale svedese dei tumori, con dei controlli senza diagnosi di tumore associati per sesso e anno di nascita in rapporto di 25 controlli per ogni caso. L'età media alla diagnosi era di 9 anni. L'occupazione materna e paterna nel periodo di nascita del bambino, e quindi il tipo di esposizione, è stata recuperata per 9.653 casi e 172.194 controlli utilizzando le informazioni di sei censimenti e un registro nazionale. Le esposizioni di interesse erano quelle a HCS alifatici/alicyclici, aromatici e clorurati, e ai gas di scarico del motore (EEF) sia diesel che a benzina. Benzina, benzene, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e monossido di carbonio sono stati valutati separatamente per determinare gli effetti specifici dell'agente e consentire confronti con studi precedenti. Per 15 sottotipi di cancro infantile sono stati stimati l'Odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) utilizzando modelli di regressione logistica condizionale aggiustati per diversi fattori confondenti. L'esposizione materna a HCS aromatici è risultata associata a linfoma non-Hodgkin (OR; IC 95%: 1.05, 2.58). L'esposizione a HCS alifatico o alicyclico ai tumori a cellule germinali (OR; IC 95%: 0.89, 2.59) e l'esposizione agli scarichi dei motori benzina/diesel ad astrocitoma (OR; IC 95%: 1.04, 1.88), leucemia mieloide (OR; IC 95%: 0.84, 2.81), linfomi (OR; IC 95%: 0.85, 3.02 per Hodgkin; OR; IC 95%: 0.71, 2.91 per i tumori non-Hodgkin) e tumori epiteliali (OR; IC 95%: 0.93, 2.44). L'esposizione paterna allo scarico dei motori a benzina è stata associata a linfoma di Hodgkin (OR; IC 95%: 1.01, 1.44) e sarcomi dei tessuti molli (OR; IC 95%: 1.00, 1.48). I risultati di questo studio suggeriscono che l'esposizione professionale a HCS o EEF, specialmente nella madre, può aumentare il rischio di alcuni tumori infantili.

° Rossides M. et al. Risk of Cancer in Children of Parents Occupationally Exposed to Hydrocarbon Solvents and Engine Exhaust Fumes: A Register-Based Nested Case-Control Study from Sweden (1960-2015). *Environmental health perspectives*, 2022, 130.7: 077002

### 5. Dove la qualità dell'aria sta migliorando e chi ne trae vantaggio? Uno studio su PM<sub>2.5</sub> e Ozono nell'arco di 15 anni

Negli Stati Uniti le concentrazioni degli inquinanti atmosferici sono diminuite negli ultimi decenni. Uno studio del 2019 ha mostrato un calo dell'esposizione ai PM<sub>2.5</sub> negli Stati Uniti tra il 2005 e il 2015, ma lo stesso studio ha segnalato differenze tra i danni alla salute causati da questa esposizione fra le diverse etnie. Partendo da questo presupposto gli autori di questo lavoro si sono chiesti se i miglioramenti nella qualità dell'aria riscontrati negli ultimi anni negli States siano equamente distribuiti tra le sottopopolazioni. Sono state valutate la variabilità spaziale e l'andamento temporale delle concentrazioni di particolato di diametro aerodinamico  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (PM<sub>2.5</sub>) e dell'ozono (O<sub>3</sub>) in tutta la Carolina del Nord dal 2002 al 2016 e le associazioni con le caratteristiche della comunità. I valori di PM<sub>2.5</sub> e O<sub>3</sub> sono stati valutati correlandoli ad isolamento razziale di individui neri non ispanici, isolamento educativo di individui con istruzione non universitaria, indice di privazione del vicinato (NDI) e percentuale della popolazione nelle aree urbane. Le concentrazioni di PM<sub>2.5</sub> e O<sub>3</sub> sono risultate diminuite rispettivamente di 6.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  e 13.5 ppb. I risultati di questa analisi hanno evidenziato come, nonostante il calo delle concentrazioni di inquinanti nel tempo, la disparità nell'esposizione è aumentata a sfavore delle comunità isolate dal punto di vista razziale e educativo.

° Bravo MA. et al: Where Is Air Quality Improving, and Who Benefits? A Study of PM<sub>2.5</sub> and Ozone Over 15 Years, *American Journal of Epidemiology*, Volume 191, Issue 7, July 2022, Pages 1258-1269

### 6. Esposizione pre e postnatale al particolato ambientale e neurosviluppo: uno studio di coorte

L'impatto negativo sul neurosviluppo dell'esposizione prenatale o postnatale al particolato è noto in letteratura. Tuttavia, non è chiaro se l'effetto nei due periodi di esposizione sia diverso per le fasi iniziali del neurosviluppo. Questo studio mira a valutare e confrontare le associazioni tra l'esposizione pre e postnatale precoce al particolato con il livello di neurosviluppo a 2 anni di età e a identificare quale di questi periodi sia più sensibile agli effetti del particolato. Sono state valutate un totale di 1.331 coppie madre-figlio da una coorte di nascita reclutata fra ottobre 2013 e settembre 2014 a Wuhan, in Cina. Le concentrazioni giornaliere di PM<sub>2.5</sub> e di PM<sub>10</sub> sono state valutate all'indirizzo di residenza di ciascun partecipante durante la gravidanza e nei primi due anni dopo la nascita utilizzando modelli di regressione dell'uso del suolo (LUR). Il neurosviluppo è stato valutato utilizzando una revisione cinese della Bayley Scale of Infant Development (BSID-CR) per ogni bambino a 2 anni di età. L'indice di sviluppo mentale (MDI) e l'indice di sviluppo psicomotorio (PDI) estrapolati dal BSID-CR sono stati utilizzati come variabili di risultato. Dopo aver aggiustato i risultati per potenziali fattori confondenti, gli autori hanno scoperto come sia l'esposizione prenatale che quella postnatale precoce a PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub> risultavano associate a ridotti punteggi MDI e PDI nella progenie. Rispetto all'esposizione prenatale, l'associazione dell'esposizione postnatale precoce a PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub> è risultata più forte. Questo studio indica come l'esposizione al particolato ambientale, principalmente durante il primo periodo postnatale e, in misura minore, nel periodo prenatale, sia associata a un deterioramento del neurosviluppo della prole, suggerendo che il primo periodo postnatale potrebbe essere più sensibile rispetto a quello pre-natale agli effetti del particolato ambientale sul neurosviluppo. Tuttavia, considerando che gli studi in merito sono ancora pochi, i risultati vanno considerati preliminari e necessitano di ulteriori studi.

° Wang H. et al. Prenatal and early postnatal exposure to ambient particulate matter and early childhood neurodevelopment: A birth cohort study, *Environmental Research*, Volume 210, 2022, 112946, ISSN 0013-9351

### 7. Esposizione outdoor al particolato ambientale e infezioni del tratto respiratorio nei bambini e negli adolescenti: una revisione sistematica

Mentre la relazione tra emissioni di particolato (PM) e infezioni delle basse vie respiratorie nei bambini e negli adolescenti è ben documentata in letteratura, sappiamo ancora poco della correlazione fra PM e rischio di sviluppare o aggravare infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI). In questa review gli autori hanno revisionato la letteratura esaminando la relazione tra esposizione all'aperto al PM e URTI nei bambini e negli adolescenti. È stata effettuata una revisione sistematica degli studi pubblicati fra il 3 aprile 2020 e il 27 ottobre 2021. È stata effettuata una meta-analisi degli studi comparabili a breve termine di serie temporali o di case-crossover, mentre il resto degli studi è stato valutato con un'analisi narrativa. Su 1.366 articoli identificati, 34

sono stati inclusi nella revisione sistematica e 16 di questi sono stati inclusi nella meta-analisi. Nella meta-analisi sia livelli di  $PM_{2.5}$  che di  $PM_{10}$  sono risultati associati a un maggior numero di accessi in ospedale per URTI ( $PM_{2.5}$ : RR= 1.010, IC 95% = 1.007–1.014;  $PM_{10}$ : RR = 1.016, IC 95% = 1.011–1.021). L'analisi narrativa ha inoltre rilevato inequivocabilmente come il PM fosse associato agli episodi di URTI, ma si sono evidenziati risultati contrastanti considerando separatamente  $PM_{2.5}$  e  $PM_{10}$  sia nei bambini più piccoli che in quelli più grandi. Da questa review gli autori hanno evidenziato prove di un'associazione tre esposizione a PM e URTI in bambini e adolescenti, con una maggior forza dell'associazione per i  $PM_{10}$ . Tuttavia, il numero di studi analizzati era limitato e l'eterogeneità considerevole, quindi sono necessari ulteriori studi, che valutino in particolare l'esposizione a lungo termine per poter dar maggior peso al risultato emerso.

° Ziou M. et al. Outdoor particulate matter exposure and upper respiratory tract infections in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis, *Environmental Research*, Volume 210, 2022, 112969, ISSN 0013-9351

## 8. Inquinamento indoor e gruppi vulnerabili: revisione sistematica degli effetti su bambini e popolazione adulta con malattie polmonari preesistenti dell'esposizione a particolato (PM) e a composti volatili (COV)

L'inquinamento atmosferico influisce sulla salute, ma gran parte dell'attenzione fino a questo punto è stata rivolta all'aria esterna. Le fonti di inquinamento dell'aria interna sono varie, con differenze significative osservate tra aree urbane e rurali e tra luoghi pubblici (ad esempio, scuole) e case private. I PM sono principalmente associati alla cottura, al riscaldamento e agli attriti metallici, mentre i COV sono per lo più associati a prodotti per la casa, prodotti per la cura personale e materiali da costruzione. La via di esposizione è principalmente il tratto respiratorio. Altre possibili vie di esposizione sono attraverso la pelle e gli occhi. È molto probabile che i COV causino irritazione delle vie aeree superiori e che il PM causi l'infiammazione delle vie aeree influenzando la funzione polmonare e il FeNO. Nel futuro si prevede un maggiore inquinamento indoor a causa di edifici sempre più efficienti dal punto di vista energetico e meno permeabili insieme a più attività al coperto. Gli studi sull'inquinamento dell'aria indoor incentrati su bambini e persone con malattie respiratorie dal database Web of Science (1991-2021) sono stati sistematicamente rivisti secondo le linee guida PRISMA, con 69 studi inclusi nella selezione finale. Le emissioni dei materiali da costruzione hanno influenzato la qualità dell'aria interna così come la ventilazione ha avuto un'influenza. I principali inquinanti atmosferici interni sono i composti organici volatili (COV) e il particolato (PM). Le fonti di PM includevano fumo, cucina, riscaldamento, candele e insetticidi, mentre le fonti di particelle grossolane erano animali domestici, lavori domestici e movimenti umani. Le fonti di COV includevano prodotti per la casa, detersivi, colla, prodotti per la cura personale, materiali da costruzione ed emissioni dei veicoli. I livelli di formaldeide erano particolarmente alti nelle nuove case. L'esposizione personale è correlata ai livelli di inquinanti sia interni che esterni, evidenziando come fattori importanti le caratteristiche della casa e il ricambio dell'aria. Anche la temperatura, l'umidità, il livello di istruzione, i depuratori d'aria e il tempo vicino alle fonti erano correlati all'esposizione personale. È dimostrata un'associazione tra PM e ossido nitrico espirato fra-

zionario (FeNO), funzione polmonare, saturazione di ossigeno, asma infantile e sintomi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Alti COV sono stati associati a sintomi a carico delle vie aeree superiori, asma e cancro. Studi interventistici efficaci per il PM in futuro potrebbero concentrarsi sulle regole legate ai comportamenti umani insieme a depuratori d'aria e maggiore ventilazione, mentre gli interventi sui COV potrebbero concentrarsi maggiormente su materiali da costruzione e prodotti per la casa, oltre a purificazione e ventilazione.

° Maung TZ et al: Indoor Air Pollution and the Health of Vulnerable Groups: A Systematic Review Focused on Particulate Matter (PM), Volatile Organic Compounds (VOCs) and Their Effects on Children and People with Pre-Existing Lung Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(14):8752

## Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

### 1. Inquinanti ambientali nel latte materno: uno studio spagnolo

L'allattamento è uno dei modi più efficaci per garantire salute e sopravvivenza dei bambini, con numerosi vantaggi per i bambini e per le loro madri. Tuttavia, il latte materno può contenere inquinanti ambientali con funzione di interferenti endocrini, neurotossicità e/o potenziale alterazione del microbiota. Il monitoraggio del latte materno fornisce importanti informazioni sull'attuale esposizione chimica dei lattanti allattati al seno oltre a quella storica delle madri che allattano. In questo studio gli autori hanno misurato i livelli di un'ampia gamma di inquinanti nel latte di 60 madri spagnole. Le sostanze chimiche ricercate sono state il diclorodifeniltricloroetano (DDT), il diclorodifenil-dicloroetilene (DDE), l'esaclorobenzene (HCB), l'ossiclorodano, i bifenili policlorurati (PCB), gli eteri di difenile polibromurati (PBDE), sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) [compresi il perfluorottano sulfonato (PFOS) e l'acido perfluorottanoico (PFOA)], i clorpirifos, il bisfenolo A (BPA), il tetra-bromo-bisfenolo A (TBBPA) e, in aggiunta, una serie di altre sostanze potenzialmente tossiche. Nel latte materno sono state trovate tracce della maggior parte delle sostanze chimiche cercate. È stata riscontrata una correlazione tra i livelli di alcuni inquinanti organici persistenti (POP) e alcune caratteristiche materne (ad esempio età e indice di massa corporea), mentre l'essere fumatrice è stato associato al riscontro nel latte di concentrazioni più elevate di alcune sostanze tossiche. Livelli più elevati di PCB sono stati rilevati in campioni di latte prelevati da madri primipare spagnole rispetto a multipare. Il latte materno delle madri a basso reddito ha mostrato un contenuto più elevato di DDT e DDE rispetto alle madri ad alto reddito. Gli autori concludono come l'allattamento al seno sia ovviamente la scelta migliore per l'alimentazione dei bambini, ma come il latte umano contenga numerose tracce di inquinanti ambientali, la cui co-esposizione può avere un impatto evidente sullo sviluppo dei bambini e sulla loro salute. Questo cocktail di sostanze tossiche non è ovviamente esclusivo del latte materno, le medesime sostanze chimiche si trovano anche negli alimenti per lattanti. Sono quindi indispensabili studi di biomonitoraggio del latte materno e degli alimenti, non solo per controllare la presenza di inquinanti, ma anche per



sensibilizzare le autorità ispettive competenti a ricercare soluzioni per ridurre l'esposizione delle madri.

° Rovira J et al. Mixture of environmental pollutants in breast milk from a Spanish cohort of nursing mothers. *Environ Int.* 2022 Jun 25;166:107375

## 2. ► Benefici dell'assunzione di pesce: risultati dell'esposizione al mercurio e esiti nei bambini dallo studio di coorte prenatale ALSPAC

I consigli sanitari alle donne in gravidanza riguardo al consumo di alimenti contenenti mercurio hanno provocato ansia, con conseguente riduzione del consumo di pesce durante la gravidanza. Tuttavia il pesce contiene molti nutrienti cruciali per la crescita e lo sviluppo dei bambini. Studi longitudinali alle Seychelles, dove il pesce è una componente importante della dieta, non hanno evidenziato effetti dannosi a livello cognitivo nei bambini di madri con livelli di mercurio elevato rispetto a madri con normali livelli. Gli autori si sono chiesti se lo stesso potesse valere in un paese quale il Regno Unito, dove il pesce viene mangiato meno frequentemente. Per rispondere a questa domanda gli autori hanno analizzato le pubblicazioni basate sui dati raccolti dall'Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), studio di coorte che ha arruolato una popolazione di donne in gravidanza di un'area relativamente industrializzata nel sud-ovest dell'Inghilterra nel periodo tra il 1990 e il 1992 e ha seguito le loro gravidanze, e poi la prole durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta, confrontando gli esiti nei bambini nati da donne che avevano consumato pesce in gravidanza rispetto a donne che non lo avevano consumato. I livelli totali di mercurio sono stati misurati nel sangue intero materno e nel cordone ombelicale; alla raccolta del campione di sangue materno l'età gestazionale variava da 1 a 42 settimane (valore mediano di 11 settimane e un intervallo interquartile (IQR) di 9-13 settimane; il 93% dei campioni è stato raccolto nella prima metà della gravidanza < 18 settimane di gestazione). La prole è stata seguita per tutta l'infanzia, in particolare è stato seguito lo sviluppo cognitivo. Non sono state notate associazioni avverse. Nelle madri che consumano pesce rispetto a quelle che non consumano pesce sono state riscontrate associazioni significativamente benefiche tra livelli di mercurio prenatale per il QI totale e prestazionale, il ragionamento matematico/scientifico e il peso alla nascita. Risultati simili sono stati osservati alle Seychelles, dove il consumo di pesce è elevato e i livelli di Hg prenatale sono 10 volte superiori ai livelli statunitensi. Seppure le evidenze trovate siano intriganti, non è ancora stato dimostrato se siano correlate alle interazioni tra pesce e mercurio e agli esiti sulla prole e gli autori concludono che le raccomandazioni governative inglesi dovrebbero essere riviste per enfatizzare il valore benefico del consumo di pesce durante la gravidanza. Punti di forza dello studio ALSPAC è che tutti i dati sono stati raccolti in cieco rispetto ai livelli Hg, lo studio è numericamente più ampio rispetto ad altri pubblicati in passato, le valutazioni degli esiti sono più forti se raccolte dai professionisti rispetto ai report delle madri, i test cognitivi effettuati in questo studio sono simili e confrontabili con altri test effettuati in altri studi. I limiti erano i fattori confondenti presenti negli studi osservazionali, l'abbandono della popolazione reclutata e le difficoltà tecniche.

° Golding J. et al. The benefits of fish intake: Results concerning prena-

tal mercury exposure and child outcomes from the ALSPAC prebirth cohort. *NeuroToxicology*, Volume 91, 2022, 22-30, ISSN 0161-813X

## 3. Esposizione prenatale al bisfenolo A e esiti sul comportamento in rapporto ai fattori socio-demografici in bambine di 4-5 anni

Il bisfenolo A (BPA) è un polimero utilizzato nella produzione di plastiche in policarbonato e resine epossidiche considerato un interferente endocrino in quanto la sua azione mima quella degli estrogeni. È noto che l'esposizione ad esso è tendenzialmente maggiore negli strati socio-economici più bassi ed è stata associata a diversi esiti comportamentali nei bambini. Inoltre, sempre più evidenze suggeriscono che, a parità di BPA urinario, i fattori socio-demografici sembrerebbero modificare le associazioni tra l'esposizione al BPA e le caratteristiche cognitive-comportamentali dei bambini. L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare tale associazione, confrontando il dosaggio del BPA urinario materno prenatale e le caratteristiche comportamentali nelle bambine di 4-5 anni e valutando se i fattori socio-demografici modificassero questa relazione. Le madri iscritte allo studio TIDES (The Infant Development and Environment Study) hanno fornito un campione di urina al momento dell'arruolamento (età gestazionale mediana 11 settimane) e hanno completato il Behavior Assessment System for Children-2 (BASC-2) e la Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) quando le loro figlie avevano 4-5 anni, per un totale di 244 coppie madre-figlia. Il BPA era rilevabile nel 93% dei campioni di urina ed è stata condotta un'analisi statistica di correlazione, ma non è stata osservata alcuna associazione diretta tra BPA e i punteggi BASC-2 o SRS-2. Per esaminare il ruolo dei fattori socioeconomici e demografici associati al sito di studio, questi sono stati stratificati per centro TIDES, confrontando gli arruolati presso l'University of Rochester Medical Center (URMC), una popolazione prevalentemente di basso livello socioeconomico, e quelli arruolati altrove (University of Washington, University of Minnesota e University of California San Francisco), ma con caratteristiche demografiche socioeconomiche simili. Il BPA è stato significativamente associato ad una maggiore compromissione sociale misurata dal punteggio totale SRS-2 nei partecipanti URMC (N = 61) rispetto ai non URMC (N = 183), in cui la BPA era significativamente associata a punteggi più bassi della BASC-2 e della sottoscala Depression, ma non della SRS-2. I nostri risultati suggeriscono che i fattori sociodemografici possono modificare l'impatto del BPA materno prenatale sugli endpoint dello sviluppo.

° Ibroci E et al. Prenatal bisphenol A exposure in relation to behavioral outcomes in girls aged 4-5 and modification by socio-demographic factors in The Infant Development and Environment Study (TIDES). *Neurotoxicology*. 2022 Jul;91:262-268

## 4. Esposizione a pesticidi non persistenti, BDNF e funzione comportamentale in maschi adolescenti

Numerosi pesticidi non persistenti possono provocare disturbi dello sviluppo neurologico. Il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) è stato proposto come nuovo biomarcatore della funzione neurologica che potrebbe aiutare a comprendere le risposte biologiche di alcune esposizioni ambientali. In questo studio è stata studiata la relazione tra l'esposizione a vari pesticidi non persistenti, BDNF e funzionamento comportamentale tra gli



adolescenti. È stato studiato anche il meccanismo epigenetico attraverso la valutazione della metilazione del DNA che regola i pattern di regolazione BDNF. Una maggiore metilazione del DNA implica una minore espressione proteica. Sono state misurate in campioni urinari le concentrazioni di metaboliti insetticidi organofosfati (OP) 3,5,6-tricloro-2-piridinolo (TCPy), 2-isopropil-4-metil-6-idrossipirimidina (IMPy), diacido malathion (MDA) e dietiltiofosfato (DETP); metaboliti dell'acido 3-fenossibenzoico dei piretroidi (3-PBA) e dell'acido dimetilciclopropano carbossilico (DCCA), il metabolita dell'insetticida carbaril 1-naftolo (1-N) e il metabolita del fungicida ETU etilene-bis-ditiocarbammato. Sono stati inoltre misurati i livelli della proteina BDNF sierica e la metilazione del DNA nel sangue dell'esone IV del gene BDNF in ragazzi di 15-17 anni della coorte INMA a Granada in Spagna. La coorte di 151 adolescenti maschi di età 15-17 anni (2017-2019) che afferivano a San Cecilio University Hospital di Granada è stata inserita nello studio. Tutti i partecipanti hanno consegnato un campione di urine del mattino e 135 (89%) un campione di sangue. Lo studio ha incluso i partecipanti sui quali sono stati dosati i livelli di pesticidi nelle urine e valutata la scala comportamentale (140 ragazzi) e coloro ai quali sono stati dosati i pesticidi urinari, valutata la scala comportamentale e dosati i livelli sierici di proteina BDNF (130 ragazzi). Su 118 ragazzi è stata inoltre aggiunta a questi dati l'analisi di metilazione del DNA su esone IV a 6 CpGs. Il comportamento degli adolescenti è stato riportato dai genitori utilizzando la Child Behavior Check List (CBCL/6-18), un questionario in cui i genitori rispondono a 118 item relativi al comportamento dei figli negli ultimi 6 mesi. Questo studio ha incluso 140 adolescenti di cui 118 avevano dati sulla metilazione del DNA del gene BDNF. Risultati: IMPy, MDA, DCCA ed ETU sono stati rilevati in oltre il 70% dei campioni di urina, DETP nel 53% e TCPy, 3-PBA e 1-N in meno del 50% dei campioni. Livelli più elevati di IMPy, TCPy ed ETU sono stati significativamente associati con maggiori problemi comportamentali (sociali, problemi di pensiero e a sintomi legati a trasgressione delle regole). IMPy, MDA, DETP e 1-N erano significativamente associati a una diminuzione dei livelli sierici di BDNF, mentre MDA, 3-PBA ed ETU erano associati a percentuali di metilazione del DNA più elevate a diversi CpGs. Le analisi statistiche suggeriscono un effetto incrociato tra problemi comportamentali e percentuale di metilazione del DNA BDNF a diversi CpG. I livelli sierici di BDNF potrebbero avere un ruolo in questo processo.

**Conclusione:** i biomarcatori BDNF misurati a diversi livelli di complessità biologica hanno fornito nuove informazioni per quanto riguarda la potenziale disregolazione della funzione comportamentale a causa dei pesticidi contemporanei, evidenziando l'esposizione al diazinon (IMPy) e l'effetto combinato di IMPy, MDA, DCCA ed ETU. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie.

° Rodriguez-Carrillo A. et al. Exposure to non-persistent pesticides, BDNF, and behavioral function in adolescent males: Exploring a novel effect biomarker approach. *Environmental Research*, 2022, 211: 113115

## 5. Esposizione prenatale agli ftalati e esiti neurocomportamentali in lattanti di 4.5 e 7.5 mesi

In uno studio prospettico di coorte (Illinois Kids Development Study (IKIDS) sono stati raccolti cinque campioni di urina in donne gravide reclutate dal 2014 al 2018 in due cliniche oste-

triche locali durante il loro primo trimestre di gravidanza ed è stato creato un campione aggregato per stimare l'esposizione media agli ftalati durante la gravidanza. Delle 558 partecipanti che sono state arruolate dal 2013 al 2018, i dati per i metaboliti degli ftalati urinari erano disponibili per 481 (86%). Lo studio si è concentrato sui neonati con dati sui biomarcatori di ftalati prenatali che hanno partecipato alla visita di 4.5 mesi (novembre 2016 - luglio 2019) e alla visita di 7.5 mesi (novembre 2016 - novembre 2019). Un totale di 123 partecipanti ha restituito il questionario in entrambi i punti temporali e nessuno aveva dati covariati mancanti. Lo studio esamina i dati di questi 123 neonati. I marcatori di ftalati considerati sono stati suddivisi in metaboliti di ftalati antiandrogeni (somma dei metaboliti del di-(2-etilesil) ftalato ( $\Sigma$ DEHP), somma dei metaboliti del diisononil ftalato ( $\Sigma$ DINP), somma dei metaboliti del dibutile ftalato ( $\Sigma$ DBP), somma dei metaboliti antiandrogeni ( $\Sigma$ AA), metaboliti di ftalati non antiandrogeni (monoetilftalato (MEP) e somma di tutti i metaboliti di ftalati ( $\Sigma$ all). Ai genitori è stato quindi sottoposto il questionario "The Ages & Stages Questionnaires (AQS)", uno strumento standardizzato di screening che valuta le capacità personali-sociali, motorie, di problem solving e di comunicazione. È stata quindi valutata l'associazione tra le concentrazioni di biomarcatori urinari di ftalati prenatali e i punteggi del questionario, correggendo i risultati in base a età materna, reddito familiare annuo, età gestazionale alla nascita, età del bambino al momento della valutazione e sesso. Le madri erano per lo più bianche e con un'istruzione universitaria con reddito annuo superiore a \$ 60.000. Nel complesso, gli ftalati anti-androgeni erano associati a punteggi più alti (cioè migliori). Tuttavia, erano presenti alcune eccezioni, tra cui la scoperta che un aumento di un'unità di  $\Sigma$ DBP era associato ad un aumento del 12% dei punteggi di problem solving nelle femmine di 4,5 mesi ( $\beta = 1.12$ ; IC 95%: 0.99, 1.28;  $p = 0.067$ ) ma ad una diminuzione dell'85% per le femmine di 7.5 mesi ( $\beta = 0.54$ ; IC 95%: 0.3, 0.99;  $p = 0.047$ ). Al contrario, il MEP è stato associato a punteggi più bassi in diversi campi. Stime specifiche per sesso ed età hanno dimostrato che un aumento di un'unità del MEP era associato a una diminuzione del 52% dei punteggi circa le capacità personali-sociali nei maschi di 7.5 mesi ( $\beta = 0.66$ ; IC 95%: 0.46, 0.95;  $p = 0.02$ ), a una diminuzione del 39% dei punteggi legati alla motricità fine nei maschi di 7,5 mesi ( $\beta = 0.72$ ; IC 95%: 0.52, 0.98;  $p = 0.035$ ) e ad una diminuzione del 6% dei punteggi legati alla motricità fine nelle femmine di 4.5 mesi ( $\beta = 0.94$ ; IC 95%: 0.88, 0.99;  $p = 0.03$ ). Un aumento di un'unità di  $\Sigma$ all è stato associato a un aumento del 4% dei punteggi legati alle capacità personali-sociali nei maschi di 4.5 mesi ( $\beta = 1.04$ ; IC 95%: 0.99, 1.1;  $p = 0.08$ ) ma ad una diminuzione del 17% in maschi di 7.5 mesi ( $\beta = 0.85$ ; IC 95%: 0.73, 0.99;  $p = 0.03$ ). In conclusione, i risultati suggeriscono che l'esposizione prenatale agli ftalati può avere un impatto sullo sviluppo neurologico nei neonati. Con alcune eccezioni, gli ftalati che agiscono attraverso un meccanismo anti-androgenico sono stati prevalentemente associati a punteggi più alti tra gli esiti neurocomportamentali, mentre il metabolita non anti-androgeno MEP è stato associato a diversi esiti sfavorevoli. Data la natura diffusa dell'esposizione agli ftalati, ulteriori ricerche potrebbero fornire informazioni per comprendere meglio come gli ftalati possono influenzare lo sviluppo neurocomportamentale precoce.

° Sprowles JLN. et al. Associations of prenatal phthalate exposure with neurobehavioral outcomes in 4.5- and 7.5-month-old infants. *Neuro-*

toxicol Teratol. 2022 Jul-Aug;92:107102

## 6. Esposizione a derivati del petrolio non convenzionale e gas e rischio di leucemia linfoblastica acuta nell'infanzia: uno studio caso controllo americano

L'estrazione non convenzionale di petrolio e gas (UOGD) rilascia sostanze chimiche che sono state collegate al cancro e alla leucemia infantile. L'UOGD è comunemente indicato come fratturazione idraulica o "fracking" ed è un processo complesso con il potenziale rilascio di contaminanti chimici e radiologici sia nell'acqua che nell'aria; è una fonte di energia e produzione petrolchimica in rapida espansione negli Stati Uniti. Un passo importante nel processo UOGD comporta iniezioni pressurizzate di milioni di litri di acqua, prodotti chimici e propellenti (ad esempio, sabbia) in formazioni rocciose sotterranee per creare piccole fessure, consentendo al gas naturale di fluire in superficie. Oltre al gas naturale, anche i fluidi iniettati e l'acqua di formazione salgono in superficie come acque reflue. Il trasporto e lo stoccaggio di queste possono provocare fuoriuscite superficiali e la gestione impropria o i cedimenti strutturali dei pozzi di iniezione utilizzati per lo stoccaggio possono comportare la migrazione di sostanze chimiche nelle acque sotterranee o superficiali. I tassi medi annui di fuoriuscita (numero di fuoriuscite / pozzi UOG perforati) in quattro stati sono stati stimati al 5.6%, e molte fuoriuscite si sono verificate in bacini idrografici che fungono da fonti di acqua potabile. L'obiettivo di questo studio è stato valutare le potenziali associazioni tra la vicinanza residenziale all'UOGD e il rischio di leucemia linfoblastica acuta (LLA) in un ampio campione regionale utilizzando metriche specifiche per UOGD, inclusa una nuova metrica per valutare la via dell'acqua. Gli autori hanno condotto uno studio caso-controllo basato sul registro di 405 bambini di età compresa tra 2 e 7 anni con diagnosi di LLA in Pennsylvania tra il 2009 e il 2017 e 2.080 controlli abbinati all'anno di nascita. Hanno utilizzato la regressione logistica per stimare gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) per l'associazione tra vicinanza residenziale all'UOGD e LLA in due finestre di esposizione: una finestra primaria (da 3 mesi prima del concepimento ad 1 anno prima della diagnosi / data di riferimento) e una finestra perinatale (da preconcipimento alla nascita). I bambini con almeno un pozzo UOG entro 2km dalla loro residenza di nascita durante la finestra primaria avevano 1,98 volte le probabilità di sviluppare LLA rispetto a quelli senza pozzi UOG (IC 95%: 1.06, 3.69). I bambini con almeno uno versus nessun pozzo UOG entro 2 km durante la finestra perinatale avevano 2.80 volte le probabilità di sviluppare LLA (IC 95%: 1.11, 7.05). Queste relazioni sono state leggermente attenuate dopo l'aggiustamento per la etnia materna e lo stato socio-economico [odds ratio (OR)=(IC 95%: 0.93, 3.27) eOR(IC 95%: 0.93, 5.95)], rispettivamente). In sintesi: i bambini che vivono in prossimità di UOGD avevano fino a 2-3 volte più probabilità di sviluppare LLA e l'esposizione a UOGD può essere un importante fattore di rischio per la LLA, in particolare per i bambini esposti in utero.

° Cassandra J. Et al: Unconventional Oil and Gas Development Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case-Control Study in Pennsylvania, 2009–2017 *Environmental Health Perspectives* 130:8 CID: 087001, 2022

## 7. Nuovi materiali e nanomedicine: un rischio ambientale di difficile valutazione (vedi approfondimento)

I materiali avanzati e i nanomateriali sono promettenti per le applicazioni sanitarie e sono sotto i riflettori dell'innovazione medica: si pensi anche solo ai vaccini nano-formulati rapidamente sviluppati nella pandemia di SARS-CoV-2. C'è da aspettarsi un'ulteriore rapida crescita in quanto sempre più prodotti sono in fase di sviluppo e raggiungono il mercato a beneficio della salute umana. Tuttavia, il corpo umano non è un vicolo cieco e questi prodotti rischiano di entrare nell'ambiente, mentre il loro destino e gli effetti sull'ambiente sono sconosciuti. Questa parte del ciclo di vita dei medicinali avanzati tende a essere trascurata, visto che attualmente gli obiettivi sono centrati solo sull'uomo ed escludono le connessioni dell'attività umana, con le possibili conseguenze per l'ambiente. Gli autori analizzano, nella ricerca e nello sviluppo del prodotto e anche nelle metodologie disponibili e nelle linee guida normative, le lacune esistenti in termini di consapevolezza, visione prospettica, preoccupazioni ambientali.

° Berkner, S., Schwirn, K. & Voelker, D. Too advanced for assessment? Advanced materials, nanomedicine and the environment. *Environ Sci Eur* 34, 71 (2022)

## 8. Esposizione ambientale prenatale a inquinanti organici persistenti, profilo ormonale riproduttivo e sviluppo puberale negli adolescenti olandesi

Gli inquinanti organici persistenti (POP) sono sostanze chimiche vietate dalla legge e a causa della loro resistenza alla degradazione biologica e chimica si possono accumulare nell'ambiente ed in particolare nella catena alimentare. I POP includono tra gli altri bifenili policlorurati (PCB), eteri di difenile polibromurato (PBDE), dicloroetano (DDE), pentaclorofenolo (PCP), esabromociclododecano (HBCDD). I PCB e i loro metaboliti idrossi-PCB (OH-PCB) possono essere trasferiti attraverso la placenta dalla madre al feto. L'esposizione prenatale al PCB ha dimostrato di interferire con lo sviluppo neurologico, immunologico, metabolico ed endocrino nei bambini. Questo studio di coorte osservazionale ha lo scopo di determinare se l'esposizione ambientale prenatale a PCB e OH-PCB sia associata ai livelli di ormoni della sfera riproduttiva e alle caratteristiche puberali nei bambini di età compresa tra 13 e 15 anni. Sono state incluse 194 coppie madre-bambino (1998-2002); sono stati misurati i livelli sierici di PCB, OH-PCB e altri POP durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza. Al follow-up (2014-2016), sono stati misurati i livelli sierici di ormoni riproduttivi nei figli, e sono stati valutati gli stadi puberali di Tanner. I partecipanti hanno compilato questionari sull'età di esordio della pubertà. In totale, hanno partecipato 101 adolescenti (14.4 ± 0.8 anni; 53.7% degli invitati). Nei ragazzi, livelli più elevati di PCB prenatale sono stati associati a livelli di testosterone più elevati, stadio di peli pubici più elevato, volume testicolare più grande ed età più giovane dello scatto di crescita e della modifica del timbro vocale. Nelle ragazze, livelli più elevati di PCB prenatale sono stati associati a stadi più elevati di sviluppo del seno. Gli autori concludono che una maggiore esposizione prenatale al PCB potrebbe essere associata a uno sviluppo puberale più avanzato nei ragazzi di età compresa tra 13 e 15 anni. È necessario però indagare se i bambini con una maggiore esposizione ambientale prenatale abbiano anche livelli di POP più elevati durante l'adolescenza, nonché se l'impatto dei

POP sullo sviluppo puberale sia dovuto principalmente all'esposizione prenatale o postnatale.

° Berghuis SA et al: Prenatal Environmental Exposure to Persistent Organic Pollutants and Reproductive Hormone Profile and Pubertal Development in Dutch Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 1;19(15):9423

## 9. Presenza di ftalati negli asili cinesi ed esposizione dei bambini

Gli autori di questo studio hanno analizzato la presenza di 6 tipi di ftalati in 26 prodotti artificiali presenti negli asili cinesi (materassini e coprimaterassi, giocattoli, adesivi per pareti acquistabili on-line). Il DEHP (Di-2-ethyl-hexyl phthalate) era il più frequentemente rilevato. Gli autori hanno anche analizzato le emissioni di DHEP rilevabili sulla superficie degli oggetti e, tramite un modello matematico, hanno utilizzato questa emissione per predire la concentrazione di DHEP nell'asilo e l'esposizione dei bambini. Tale previsione di concentrazione era comparabile con quella ottenuta dalla misurazione reale. Gli autori hanno poi effettuato una stima dell'esposizione dei bambini al DHEP, tramite la via cutanea, orale e inalatoria, considerando anche le ore di frequenza all'asilo. La via di esposizione maggiore era tramite l'ingestione di polvere, l'esposizione totale arrivava a 0.42 µg/kg/die, pari al 18% dell'esposizione indoor totale a ftalati per i bambini cinesi. Le classi d'asilo con presenza di oggetti/arredi contenenti ftalati sono una fonte rilevante di esposizione a sostanze tossiche, risulta pertanto importante l'individuazione e la bonifica da tali inquinanti degli ambienti frequentati dai bambini.

° Wang J et al: Identification of Phthalates from Artificial Products in Chinese Kindergarten Classrooms and the Implications for Preschool Children's Exposure Assessments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(13):8011

## 10. Esposizione prenatale ai pesticidi organofosforici e ADHD in uno studio di coorte norvegese coinvolgente madre, padre e bambino

L'esposizione prenatale ai pesticidi organofosforici (OPP) è stata associata ad ADHD nelle comunità agricole e in quelle esposte a insetticidi utilizzati in ambiente residenziale. Per esaminare questa associazione in popolazioni esposte principalmente attraverso la dieta, gli autori hanno stimato le associazioni tra esposizione OPP prenatale e ADHD prescolare in uno studio norvegese di coorte madre, padre e figlio (MoBa) e hanno descritto la modifica da parte delle varianti del gene paraoxonase 1 (PON1). Hanno reclutato i partecipanti del sotto-studio MoBa Preschool ADHD (n= 259 casi) e un campione casuale di partecipanti alla sotto-coorte MoBa (n= 547) (anni di nascita dal 2004 al 2008). I metaboliti del dialchilfosfato urinario prenatale (DAP) (diethylfosfato totale [ΣDEP] e dimetilfosfato totale [ΣDMP]) sono stati misurati e sommati per concentrazione molare. Il DNA materno è stato genotipizzato per le varianti codificanti di PON1 (Q192R e L55M). Gli autori hanno poi utilizzato una regressione logistica multivariata per calcolare gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95%, aggiustati per l'educazione materna, la parità, il reddito, l'età, lo stato civile, i sintomi simili all'ADHD, l'uso di pesticidi, il consumo di prodotti e la stagione. Gli autori non hanno trovato associazioni tra le concentrazioni di metabo-

liti DAP e l'ADHD in età prescolare. Non sono state osservate tendenze monotone e le stime mancavano di precisione, probabilmente a causa delle piccole dimensioni del campione e della variazione della popolazione. Non hanno inoltre trovato prove di modifica da parte della variazione SNP PON1 o del sesso dei bambini. Le concentrazioni di DAP urinario materno non sono state associate all'ADHD prescolare. In conclusione, i metaboliti del DAP urinario prenatale non sono stati associati ad un aumentato rischio di ADHD in età prescolare in questo studio. Questa ricerca non ha quindi evidenziato una forte correlazione tra esposizione alimentare prenatale agli ERP e rischio di ADHD in età prescolare in una popolazione generale non agricola.

° Manley CK et al: Prenatal Exposure to Organophosphorus Pesticides and Preschool ADHD in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(13):8148

## Rumore

### 1. Rumore in classe, capacità di autocontrollo e attitudine sociale dei bambini

Questo articolo analizza due studi riguardanti il rumore in classe e la sensibilità dei bambini a tale situazione ambientale. Lo studio 1, compiuto su 112 bambini francesi tra i 8 e i 11 anni ha validato un questionario per valutare la reazione dei bambini al rumore. Il questionario, compilato direttamente dai bambini nella loro classe, conteneva domande con risposta multipla circa la sensibilità individuale al rumore, lo stato d'animo derivante, la difficoltà nell'udire in classe, la percezione del bambino sull'entità del rumore. Da questa prima parte sembra emergere che l'interferenza del rumore sulle attività in corso sia più legata alla reazione emotiva di insofferenza provocata nel bambino che non all'interferenza cognitiva del rumore sul compito in atto. Lo studio 2 ha valutato, usando il questionario dello studio 1, come la reazione al rumore di 240 bambini inglesi tra 7 e 11 anni fosse correlata alle loro capacità prosociali e di autocontrollo e concentrazione. La capacità di autocontrollo era valutata con un punteggio fornito dagli insegnanti, utilizzando domande adattate dal TMCQ (Temperament in Middle Childhood Questionnaire). Le capacità prosociali erano valutate dagli insegnanti con il questionario Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). I bambini con minor capacità di controllo sono risultati più sensibili al rumore in classe, in particolare avevano più difficoltà a udire le persone parlare, percepivano maggiormente l'interferenza sul lavoro in atto e ne venivano infastiditi. Gli autori concludono che i bambini a maggior rischio di insuccesso a scuola, a causa della loro scarsa capacità di autocontrollo, sono anche quelli più sensibili al rumore in classe, aggravando pertanto una situazione già fragile. Gli autori evidenziano come limiti dello studio la mancanza di dati sul rumore domestico vissuto quotidianamente dai bambini (e sugli effetti di un eventuale ambiente rumoroso familiare, con capacità 'allenanti' o 'affaticanti').

° Massonnié J et al: Children's Effortful Control Skills, but Not Their Prosocial Skills, Relate to Their Reactions to Classroom Noise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(14):8815



## Digital devices

### 1. ► Effetti delle limitazioni all'uso ricreativo dei dispositivi digitali sull'attività fisica e sul sonno in bambini e adulti

Lo studio è stato condotto in Danimarca tra il 2019 e il 2021 su un cluster di 89 famiglie (181 bambini e 164 adulti), reclutate da uno studio di popolazione che indagava l'uso dei media in famiglie con bambini. Il principale criterio di eleggibilità era il tempo di impiego, superiore al 40° percentile della popolazione di riferimento (>2.4 ore al giorno). Inoltre i genitori dovevano avere un lavoro a tempo pieno. 45 famiglie venivano randomizzate all'intervento, consistente nella riduzione del tempo di utilizzo a un massimo di 3 ore a settimana, per 2 settimane. Bambini e adulti dovevano portare sempre con sé lo smartphone o il tablet. Le 44 famiglie del gruppo controllo continuavano il loro abituale uso degli schermi. L'outcome primario era la differenza tra i 2 gruppi in attività non sedentarie (minuti al giorno) misurate con un accelerometro da polso e da coscia. I parametri del sonno venivano misurati con un elettroencefalografo a singolo canale. La compliance degli 86 bambini del gruppo intervento (età media 8.6 anni, tempo di utilizzo precedente allo studio di almeno 5 ore al giorno) è stata del 97%; le attività non sedentarie sono aumentate mediamente di 44.8 minuti al giorno, non significativo il cambiamento nel gruppo controllo. L'analisi intention to treat ha rilevato tra i due gruppi una differenza media di 45.8 minuti al giorno (95% IC, 27.9-63.6 minuti al giorno;  $P < 0.01$ ). Nessuna differenza sul sonno tra i due gruppi di bambini. Tra gli adulti, nessun miglioramento dell'attività fisica né dei parametri del sonno. In conclusione l'intervento di riduzione del tempo di utilizzo dei media a scopo ricreativo ha prodotto un sostanziale incremento dell'attività fisica dei bambini, con un largo effect size. Punti di forza dello studio sono la misurazione oggettiva delle attività non sedentarie, con l'accelerometro, l'elevata compliance e la distribuzione uniforme dei fattori socio demografici, che suggeriscono la generalizzabilità dei risultati. Tra le limitazioni, la non cecità dell'intervento; gli effetti sul sonno potrebbero essere stati sottostimati dal protocollo. Gli evidenti effetti dei dispositivi digitali sulla riduzione dell'attività fisica dovrebbero essere considerati un problema di salute pubblica, che dovrebbe portare ad azioni di contrasto all'inattività, specie per le fasce di basso livello socioeconomico.

° Pedersen J. et al. Effects of Limiting Recreational Screen Media Use on Physical Activity and Sleep in Families With Children. A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):741-749

## Ambienti naturali

### 1. Effetti del verde residenziale sull'attenzione all'età di 8 e di 11-13 anni

L'esposizione ambientale a fattori nocivi è particolarmente evidente in aree urbane dove l'inquinamento atmosferico, acustico e termico sono elevati, con ripercussioni sulla salute soprattutto delle categorie più fragili tra cui i bambini. Studi recenti affermano che gli spazi verdi urbani hanno potenziali effetti positivi sul benessere e sulla salute fisica e mentale della popolazione in parte spiegati attraverso la loro capacità di mitigare l'esposizione

agli inquinanti e di promuovere le interazioni sociali e l'attività fisica. Secondo la teoria della Attention Restoration (ART), formulata da Kaplan nel 1995 e continua materia di studio, per mantenere un buon livello di attenzione è necessario prendersi delle pause in aree verdi che permettono di allontanarsi dallo stress quotidiano e che favoriscono un benessere mentale. Il periodo dell'infanzia e dell'adolescenza è caratterizzato anche da un forte sviluppo di funzioni cognitive come l'attenzione. I ricercatori hanno utilizzato i dati di un grande studio di coorte in diverse regioni spagnole (INMA 2012) studiando i bambini di due regioni del nord (Asturie e Guipuzcoa) a 8 anni (nr. 751) e successivamente tra 11 e 13 anni (nr. 598) in modo longitudinale, ma anche confrontando i soggetti secondo la metodologia cross-sectional. È stata rilevata un'associazione protettiva della presenza di aree verdi fruibili a 300mt dalla propria abitazione sulla disattenzione nel gruppo di età 11-13 anni ( $p < 0.05$ ) stratificando per tutti i possibili fattori di confondimento, e una tendenza alla significatività nel gruppo 8 anni per la presenza di aree verdi entro 500 mt dalla abitazione ( $p < 0.083$ ). Non sono state rilevate significative modificazioni dei risultati considerati nella valutazione longitudinale. I ricercatori concludono che saranno necessari ulteriori studi per confermare i loro risultati che vanno comunque nella direzione della conferma riguardo la necessità di una progettazione urbana che contempli aree verdi in prossimità delle abitazioni, aree in grado di promuovere un favorevole sviluppo mentale dei bambini e dei ragazzi.

° Anabitarte A. et al. Effects of residential greenness on attention in a longitudinal study at 8 and 11–13 years, *Environmental Research*, Volume 210, 2022, 112994, ISSN 0013-9351

## Psicologia ambientale

### 1. Le risposte affettive agli scenari urbani ma non a quelli naturali dipendono dalle differenze inter-individuali all'esposizione ad ambienti naturali nell'infanzia

Gli autori si chiedono se gli esseri umani abbiano una tendenza innata a rispondere con emozioni positive agli ambienti naturali oppure se siano l'esperienza e l'ambiente a moderare le risposte affettive ed emozionali di fronte a scenari naturali o urbani; l'indagine ha studiato l'influenza di fattori ereditari e individuali (frequentazioni di ambienti naturali nell'infanzia e al momento dello studio, livello di "connessione" con la natura) sulle risposte affettive immediate ad ambienti naturali e a scenari urbani utilizzando la "Affect Misattribution Procedure (AMP)", uno strumento che misura le risposte emotive attivate automaticamente. Sono stati arruolati 316 partecipanti di cui tramite l'AMP (sommministrata online) è stata valutata la valenza delle risposte affettive all'esposizione a immagini naturali o urbane. I risultati hanno mostrato come fattori individuali (frequentazioni di ambienti naturali nell'infanzia e al momento dello studio, livello di "connessione" con la natura, sesso, età) non sembrano condizionare risposte emotive immediate alla natura, mentre l'esposizione ad ambienti naturali nell'infanzia sembra essere modicamente correlata alla risposta emotiva a immagini urbane. I risultati suggeriscono che gli esseri umani potrebbero avere una tendenza ereditaria innata a rispondere con emozioni positive alla natura, mentre le risposte emotive alla visione di scenari ur-



bani sarebbero maggiormente influenzate da fattori individuali. L'ipotesi evolucionista-costruttivista suggerita da questi risultati prevedrebbe che le risposte emotive automatiche alla natura siano simili, indipendentemente dal luogo di abitazione, mentre le risposte agli ambienti urbani potrebbero differire. Bisogna tener conto del fatto che lo studio è stato condotto in età adulta, quindi per i risultati relativi alla valutazione dell'esposizione alla natura dell'infanzia sarebbero necessari anche studi empirici che impieghino bambini come partecipanti per verificare se il livello di esposizione alla natura dei bambini sia correlato alla loro risposta ai diversi ambienti.

° Koivisto M. et al. *Affective responses to urban but not to natural scenes depend on inter-individual differences in childhood nature exposure*, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 82, 2022, 101840, ISSN 0272-4944

## 2. ► Eco-ansietà ed infanzia: impatto sulla salute mentale della consapevolezza del cambiamento climatico

I giovani sono sempre più consapevoli degli effetti negativi dei cambiamenti climatici sul pianeta e sulla salute umana, e questa conoscenza può spesso portare a disagio psicologico, rabbia o disperazione. Il termine eco-ansia è utilizzato per descrivere le principali emozioni "negative" (preoccupazione, senso di colpa e disperazione) che si sperimentano considerando il cambiamento climatico. La letteratura emergente si concentra sull'esperienza degli adulti, si sa poco sui modi in cui i bambini e i giovani sperimentano l'eco-ansia. In Australia, un sondaggio su 600 bambini tra i 10 e 14 anni ha rivelato che il 44% dei bambini è preoccupato per l'impatto futuro dei cambiamenti climatici e un quarto dei bambini teme che il mondo finirà prima di invecchiare. Conoscere il cambiamento climatico senza acquisire gli strumenti per far fronte alle emozioni che accompagnano questa conoscenza può portare alla disperazione e alla negazione. Le conseguenze sulla salute mentale dell'eco-ansia nei bambini non sono ancora ben comprese. Pertanto, una revisione dello stato attuale della letteratura può aiutare a comprendere l'estensione delle conoscenze accademiche su questo argomento. Gli scopi di questa revisione sono stati: (1) identificare le prove disponibili sul tema dell'eco-ansia nei bambini; (2) chiarire le conseguenze sulla salute mentale che la consapevolezza dei cambiamenti climatici determina in questa popolazione; (3) identificare le lacune di conoscenza nella letteratura e le implicazioni per la ricerca futura. Dato che la ricerca sul tema dell'eco-ansia nei bambini è limitata, che ci sono pochissimi studi randomizzati controllati e che l'obiettivo non era quello di analizzare i singoli studi in profondità, è stata utilizzata una revisione ricercando parole chiave relative ai temi dell'eco-ansia, dei cambiamenti climatici e dei bambini (di età compresa < 18 anni) in cinque banche dati. Un metodo descrittivo-analitico è stato utilizzato per tracciare i dati emersi dalla letteratura. Sono quindi stati esaminati 18 articoli. Tutti gli studi selezionati sono stati pubblicati dopo il 2002, con il 60% pubblicato dopo il 2016. La metà degli articoli proveniva dagli Stati Uniti e il metodo di ricerca più comune utilizzato era un disegno descrittivo mediante un'indagine trasversale (44%). I campi di ricerca più comuni erano l'educazione (39%) e la psicologia (28%). Due articoli provenivano da fonti non accademiche (giornali). Le prove confermano che i bambini sperimentano risposte affettive ed eco-ansia in reazione alla consapevolezza del cambiamento climatico. I risultati sulla salute mentale includono

depressione, ansia ed emozioni estreme come tristezza, rabbia e paura. I giovani provenienti da comunità vulnerabili, come le comunità indigene, o coloro che hanno forti legami con la terra sono spesso identificati come emotivamente colpiti dai cambiamenti climatici. La letteratura analizzata descrive anche come i bambini e i giovani stanno affrontando l'eco-ansia, comprese le risposte disadattive (ad esempio, la negazione) e adattive (come la speranza costruttiva, e le strategie adattive). Gli autori suggeriscono di includere nel curriculum scolastico l'educazione al cambiamento del clima adeguata alla fascia d'età promuovendo strategie adattive e stimolando la consapevolezza delle proprie capacità (empowerment). E segnalano le importanti lacune nella definizione dell'eco-ansia nei giovani, suggerendo che la ricerca futura dovrebbe indagare ulteriormente il fenomeno da una prospettiva specifica per il bambino. Questa revisione sottolinea anche il ruolo importante che genitori, insegnanti / educatori, professionisti della salute mentale, sistemi scolastici, decisori politici potrebbero svolgere al fine di mitigare gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute mentale dei bambini e dei giovani.

° Léger-Goodes Terra et al: *Eco-anxiety in children: A scoping review of the mental health impacts of the awareness of climate change* *Frontiers in Psychology* 13. 2022

## Miscellanea

### 1. Analisi dei quartieri scolastici a Londra: disparità socio-economiche ed etniche

Creare ambienti salutarì in prossimità delle scuole è un obiettivo essenziale per promuovere un sano sviluppo infantile, nonché per la salvaguardia della salute pubblica. In questo lavoro è stato presentato uno strumento per caratterizzare l'esposizione a molteplici elementi dell'ambiente urbano nel raggio di 400 m (5-10 minuti a piedi) delle scuole della Grande Londra, che comprende la gran parte del territorio della città e delle abitazioni, escludendo la City, cioè la parte dove si trovano i più importanti uffici e monumenti storici. L'esposizione all'inquinamento atmosferico ( $\text{NO}_2$  e  $\text{PM}_{2.5}$ ), l'accesso agli spazi verdi pubblici, il tipo di alimentazione e la sicurezza stradale sono stati analizzati per 2.929 scuole, identificando 12 cluster con profili di esposizione simili ed osservando alcuni modelli di raggruppamento spaziale. Le disparità socio-economiche ed etniche si sono manifestate rispetto ai profili di esposizione. In particolare, tre cluster (contenenti 645 scuole) hanno mostrato la più alta esposizione congiunta all'inquinamento atmosferico, all'alimentazione con cibo scadente e alle strade non sicure. Il quartiere del gruppo di scuole più disagiato aveva una mediana di 2.5 ettari di spazio verde,  $29.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  di  $\text{NO}_2$ ,  $19.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  di  $\text{PM}_{2.5}$ , 20 negozi di fast food e cinque incidenti pedonali con coinvolgimento di bambini in un periodo di tre anni. Il quartiere del gruppo di scuole meno disagiato aveva una mediana di 21.8 ettari di spazio verde,  $15.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  di  $\text{NO}_2$ ,  $15.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  di  $\text{PM}_{2.5}$ , 2 rivenditori di fast food e un solo incidente pedonale infantile in un periodo di tre anni. Questo studio si differenzia dalle precedenti indagini sull'esposizione alle scuole perché considera l'esposizione simultanea a più caratteristiche urbane che circondano le scuole, piuttosto che includere una singola caratteristica, come avviene di solito. Ciò consente un approccio integrativo al processo decisionale, tenendo conto di

esposizione multiple e considerando gli effetti sinergici o contrastanti che può determinare uno specifico intervento.

° Shoari N et al. *Towards healthy school neighbourhoods: A baseline analysis in Greater London*, *Environment International*, Volume 165, 2022, 107286

## 2. Ambiente urbano e comportamenti salutari nei bambini di 6 paesi europei

La progettazione ambientale urbana è sempre più considerata influente per la salute, ma le prove disponibili si basano per lo più su adulti e su studi a singola esposizione. Questo studio, invece, ha valutato l'esposizione a 32 caratteristiche dell'ambiente urbano, sia scolastico che domestico (urbanizzazione, traffico e spazi naturali) in relazione ad alcuni comportamenti di salute nell'infanzia, in una popolazione di 1.581 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, appartenenti a sei coorti europee. Sono state raccolte informazioni sui comportamenti salutari, tra cui la quantità totale di attività fisica "moderata-vigorosa", l'attività fisica al di fuori dell'orario scolastico, il "trasporto attivo" (spostamenti a piedi, bici), i comportamenti sedentari e la durata del sonno. È stato utilizzato uno studio di associazione a livello di esposizione per esaminare tutte le associazioni esposizione-risultato e l'algoritmo di delezione-sostituzione-aggiunta per costruire un modello finale multi-esposizione. Nei modelli multi-esposizione, gli spazi verdi (Normalized Difference Vegetation Index, NDVI) sono stati associati positivamente al trasporto attivo ed inversamente alla sedentarietà (22.71 min/giorno in meno (95 %CI - 39.90, - 5.51) per aumento dell'intervallo interquartile di NDVI). La residenza in aree densamente edificate era associata ad una maggiore attività fisica e a una minore sedentarietà, mentre le aree densamente popolate ad una minore attività fisica al di fuori dell'orario scolastico e ad una maggiore sedentarietà. La presenza di una strada principale è stata associata ad una minore durata del sonno (-4.80 min/giorno (95 %CI - 9.11, - 0.48)). Questo studio multicoorte suggerisce pertanto che le aree con più vegetazione, maggiore densità di edifici, minore densità di popolazione e senza strade principali sono associate a migliori comportamenti di salute nell'infanzia.

° Fernández-Barrés S. et al. *Urban environment and health behaviours in children from six European countries*, *Environment International*, Volume 165, 2022, 107319, ISSN 0160-4120

## 3. Ruolo dell'ambiente urbano sullo sviluppo delle abilità cognitive e della salute mentale nella prima infanzia

Gli autori hanno valutato il ruolo dell'ambiente urbano sullo sviluppo cognitivo e sulla salute mentale dei bambini. Il campione analizzato deriva da un ampio studio di coorte inglese (Millennium Cohort Study). Gli operatori hanno effettuato interviste e osservazione diretta per analizzare lo stato del quartiere (sicurezza percepita, degrado ambientale, graffiti, situazioni di svantaggio socio-economico, inquinamento dell'aria, spazi verdi etc.) nel momento in cui i 4.454 bambini oggetto di studio avevano 3 anni. È stata poi valutata l'influenza di tale ambiente urbano sulla salute mentale (questionario SDQ - Strengths and Difficulties Questionnaire) e sullo sviluppo cognitivo (scale BAS - British Ability Scales) dei bambini all'età di 3, 5, 7 e 11 anni. I dati sono stati corretti per diversi parametri (genere, età, etnia,

classe sociale, luogo di residenza urbano/rurale, struttura familiare, depressione materna, caratteristiche dell'ambiente indoor). Gli autori hanno riscontrato che l'ambiente urbano degradato era associato a problemi emotivi e problemi di comportamento ai 3 anni e correlato con le abilità cognitive dai 3 agli 11 anni. L'inquinamento dell'aria e gli spazi verdi non hanno dimostrato di incidere sugli obiettivi valutati. La ricerca vuole sottolineare l'importanza di particolari aspetti dell'ambiente urbano sulla salute mentale e abilità cognitive dei bambini e sull'importanza di una analisi dati tramite osservazione diretta.

° Marta Francesconi et al: *The role of the built environment in the trajectories of cognitive ability and mental health across early and middle childhood: Results from a street audit tool in a general-population birth cohort*, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 82, 2022, 101847, ISSN 0272-4944

## 4. La comunicazione sui temi ambientali

La pandemia Covid-19 è stato un esempio planetario di quanto sia difficile la comunicazione in ambito sanitario. Indipendentemente dal tema trattato sono molti gli aspetti da tenere in considerazione quando si prepara una campagna di informazione in ambito sanitario: motivazioni, paure, valori, percezione della propria capacità di cambiamento, bias di conferma, fattori culturali, storici, politici, economici, senso di responsabilità, disinformazione. Capire come creare messaggi efficaci passa attraverso la capacità di conoscere il pubblico a cui ci si rivolge disinnescando la disinformazione con l'obiettivo di motivare e persuadere al cambiamento. Bisogna sempre ricordare che un messaggio ben fatto può cambiare la vita di una persona, di una comunità o addirittura di una nazione. In questo articolo vengono analizzati, attraverso esempi concreti, alcuni tra i principali errori e punti di forza in ambito comunicativo al fine di costruire corrette campagne informative in ambito sanitario. Tra i punti messi in risalto dall'articolo ricordiamo i seguenti:

- È importante conoscere i pregiudizi e le credenze che influenzano le scelte delle persone. Solo rispettando la cultura, le motivazioni e le consapevolezza delle persone a cui si rivolgono, i messaggi possono essere efficaci.
- Spesso il Bias di conferma, ovvero il fatto che la maggior parte delle persone per scegliere si basa sulle proprie opinioni e ha la tendenza a cercare informazioni in grado di confermarle rende difficile la modificazione degli stili di vita. Per superarlo è necessario conoscere il pubblico a cui ci si rivolge, la sua cultura e i suoi valori.
- La convinzione che ciascun individuo da solo sia responsabile della propria salute senza tenere in considerazione i fattori economici e sociali alla base di certe scelte può influire negativamente sui messaggi di salute pubblica.
- Gli sforzi per influenzare il comportamento possono anche essere ostacolati da campagne di marketing ingannevoli o fuorvianti. Aiutare il pubblico ad avere un pensiero critico è un modo per contrastare queste influenze dannose.

° NICOLE, Wendee. *On Target: Environmental Health Messaging That Hits the Mark*. 2022

## 5. ► Esposizioni prenatale agli inquinanti ambientali ed altri fattori di stress: Impatto sullo sviluppo del feto, gli esiti neonatali e la salute infantile. Un editoriale introduttivo ad un numero speciale di IJERPH (vedi approfondimento)

L'obiettivo di questo numero speciale è offrire una piattaforma per i ricercatori per condividere i loro risultati di ricerca, nonché interpretazioni scientifiche e opinioni relative alle esposizioni prenatali a inquinanti ambientali e altri fattori di stress che possono avere un impatto non solo sugli esiti della nascita e sullo sviluppo dei bambini, ma anche sulla morbilità e mortalità in età adulta. Un altro obiettivo è quello di riunire ricercatori di diversi paesi e continenti per condividere conoscenza e far progredire la comprensione della complessa interazione tra esposizione a contaminanti durante le fasi prenatali, esiti della nascita e rischi per la salute nei bambini. La ricerca multidisciplinare è necessaria in questo campo in rapida evoluzione per comprendere la diversità delle esposizioni da una prospettiva globale e gli effetti sulla salute. Inoltre secondo l'editorialista è importante collegare i recenti risultati della ricerca con il raggiungimento degli obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite per il 2030. L'esigenza di offrire questa piattaforma ai ricercatori nasce dal fatto che l'inquinamento ambientale è una delle principali cause di malattie globali, morte e disabilità, con un tributo superiore a quello causato da malattie trasmissibili, come l'HIV / AIDS, la malaria e la tubercolosi messi insieme. Più di nove milioni di morti a livello globale sono attribuite all'inquinamento ambientale ogni anno, con il 94% dei decessi correlati all'inquinamento che si verificano nei paesi a basso reddito e medio-basso reddito.

° Röllin HB. Introduction to the Special Issue of IJERPH Entitled "Prenatal Exposure to Environmental Pollutants and Other Stressors: Impacts on Fetal Development, Birth Outcomes, Children's Health and Beyond". *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(14):8816

## Approfondimenti

### Nuovi materiali e nanomedicine: un rischio ambientale di difficile valutazione

a cura di **Vincenza Briscioli**

I materiali avanzati e i nanomateriali sono promettenti per le applicazioni sanitarie e sono sotto i riflettori dell'innovazione medica: si pensi anche solo ai vaccini nano-formulati rapidamente sviluppati nella pandemia di SARS-CoV-2. Per "materiali avanzati" si intendono materiali progettati razionalmente per soddisfare i requisiti funzionali di una determinata applicazione con proprietà nuove o migliorate per ottenere prestazioni maggiori rispetto ai prodotti convenzionali. Il termine è spesso usato per combinazioni più complesse di diversi componenti per ottenere materiali con proprietà e funzioni specifiche e si sovrappone a "nanomedicine" o "nanofarmaci", ma è più inclusivo. C'è da aspettarsi un'ulteriore rapida crescita in quanto sempre più prodotti sono in fase di sviluppo e raggiungono il mercato a beneficio della salute umana. Tuttavia, il corpo umano non è un vicolo cieco e questi prodotti rischiano di entrare nell'ambiente, ma il loro destino e gli effetti sull'ambiente sono sconosciuti. Questa

parte del ciclo di vita dei medicinali avanzati tende a essere trascurata, dato che attualmente le prospettive sono centrate sull'uomo ed escludono le connessioni dell'attività umana, con le possibili conseguenze per il nostro ambiente. Gli autori analizzano le lacune esistenti in termini di consapevolezza, visione prospettica, preoccupazioni ambientali nella ricerca e nello sviluppo del prodotto e anche nelle metodologie disponibili e nelle linee guida normative. La mancanza di consapevolezza e di una prospettiva più ampia che includa l'ambiente, è in contrasto con altri campi. Un esempio è REACH, un sistema globale che si occupa della sicurezza umana e ambientale delle sostanze chimiche nell'Unione Europea. È stato modificato nel 2018 per includere la valutazione dei nanomateriali e fornisce requisiti informativi specifici su questi. Tuttavia, i prodotti farmaceutici sono esenti dagli obblighi REACH. Su scala globale, sono anche esenti dal Globally Harmonized System (GHS) che si occupa della classificazione e dell'etichettatura delle sostanze chimiche in tutto il mondo. Esistono quadri normativi specifici per il settore farmaceutico, ad esempio nell'UE e nel Nord America, che includono una valutazione dell'impatto ambientale nella procedura di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali. I materiali avanzati, tuttavia, possono rientrare in diversi quadri normativi che differiscono nei requisiti. Nell'UE, ad esempio i dispositivi medici, che si stanno trasformando in uno dei principali campi di applicazione dei materiali avanzati, non richiedono alcun impatto ambientale o valutazione del rischio. Per i medicinali per uso umano è stato istituito un quadro di valutazione del rischio ambientale nel 2006. La valutazione si basa sulla "Linea guida di valutazione del rischio ambientale per i medicinali per uso umano" emessa dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), che è però insufficiente, in quanto il risultato delle valutazioni ambientali non è considerato nel rapporto rischio-beneficio e quindi non influenza il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio. I risultati e i dati degli studi, sebbene in linea di principio non riservati, non sono o sono accessibili al pubblico in misura molto limitata. Inoltre le linee guida dell'EMA prevedono anche clausole di esenzione, ad esempio per i vaccini, che sono esentati dal fornire una valutazione del destino e degli effetti sull'ambiente. Questa linea guida dell'EMA è attualmente in fase di revisione e la bozza riveduta afferma che "è improbabile che i vaccini comportino un rischio per l'ambiente" e ciò può portare a giustificare la non presentazione degli studi di impatto ambientale. Esistono chiaramente lacune nelle conoscenze relative al destino e agli effetti ambientali e alla valutazione normativa di queste biomolecole (modificate) che possono essere considerate nanofarmaci. Le lacune di conoscenza sono enormi se si considera l'intera gamma di agenti terapeutici avanzati in fase di sviluppo: prodotti che agiscono sulla base di cambiamenti morfologici come, ad esempio, i cosiddetti nanotrasformatori, le forbici per origami a DNA o i sistemi di nanocarrier, compresi i nanomateriali come, ad esempio, i cosiddetti nanotrasformatori. Mancano informazioni e modi per caratterizzare e valutare il destino ambientale e gli effetti di tali composti funzionalmente nuovi, ma anche per polimeri e altri sistemi di trasporto, o diagnostica. Vi sono anche lacune per quanto riguarda le stime dell'esposizione per i medicinali di materiale avanzato. Per la valutazione ambientale del farmaco umano nell'UE viene utilizzato un limite di azione basato sulla massa, che viene applicato in modo specifico per prodotto. Pertanto, già per i farmaci a piccole molecole manca un approccio basato sui principi attivi, spesso commercializzati in



prodotti diversi. Per i prodotti da materiali avanzati, si deve inoltre considerare che gli stessi elementi costitutivi possono far parte di prodotti diversi e anche di diversi principi attivi. C'è una lacuna nel tenere conto di questa additività nelle stime dell'esposizione. Inoltre, i nuovi prodotti spesso entrano nel mercato tramite applicazioni orfane o con un intervallo applicativo ristretto, che interrompe una valutazione di impatto ambientale a causa di ipotesi di bassa esposizione. L'esposizione ambientale può verificarsi per escrezione dai pazienti. Ciò indica il ruolo cruciale degli studi ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione/escrezione) per la valutazione ambientale. Da un punto di vista centrato sull'uomo, gli studi sull'escrezione si concentrano sulla dimostrazione che una certa sostanza viene escreta dal corpo del paziente, ma non necessariamente in quale forma o quantità. Pertanto, potrebbero non essere disponibili dati quantitativi per l'escrezione attraverso l'urina e le feci, che sono invece parametri molto utili per una valutazione ambientale. Per colmare queste lacune, iniziano a emergere possibili vie da seguire, che potrebbero aiutare a trovare un modo integrato di valutazione della sicurezza umana e ambientale per i medicinali materiali avanzati e i nanofarmaci. Ad esempio, vengono considerati nuovi endpoint nei test ecotossicologici come l'immunotossicologia, così come gli effetti basati sulle interazioni fisiche. Il destino dei polimeri idrosolubili nell'ambiente sta iniziando ad essere affrontato monitorando, ad esempio, il PEG. Questi sono i punti di partenza per una necessaria ricerca per colmare le lacune di conoscenza su come caratterizzare e monitorare materiali avanzati relativamente a proprietà fisico-chimiche, esposizione, destino ed effetti nell'ambiente. Per i materiali medicinali avanzati vi è inoltre la necessità di una guida che affronti specificamente le domande se, in quale quantità e in quale forma il principio attivo o i loro elementi costitutivi o metaboliti vengono escreti dai pazienti. Considerare l'intero ciclo di vita di un medicinale, compresi i dati necessari per valutare i composti o i metaboliti pertinenti per testare il destino e gli effetti sull'ambiente, sarebbe molto utile in questa fase. Potrebbero essere necessari nuovi approcci in quanto è stato osservato che il comportamento farmacocinetico delle nanoparticelle differisce da quello dei farmaci a piccole molecole. Ci sono anche sviluppi nel campo delle linee guida normative, l'EMA sta rivedendo le sue linee guida sulla valutazione ambientale per i medicinali per uso umano. La bozza pubblicata attualmente non menziona materiali avanzati o prodotti di nanomedicina. È tempo di considerare questo campo in rapida crescita e sviluppare consigli, poiché l'approccio standard di valutazione potrebbe non essere adatto ai singoli materiali avanzati. Le clausole di eccezione sono state identificate come potenziali cause di lacune nella parte ambientale della valutazione della sicurezza. Potrebbe essere importante riconoscere che, a causa dell'ampia varietà e complessità dei materiali avanzati nelle applicazioni mediche una strategia unica per tutti potrebbe essere sfuggente. Un approccio modulare potrebbe essere utile per offrire una guida per componenti specifici o elementi costitutivi di materiali avanzati o prodotti nanomedicinali in quanto permetterebbe di non dover "raggruppare" un prodotto in una determinata categoria, ma di basare le valutazioni sugli elementi costitutivi o sui componenti che costituiscono il prodotto. Sarebbe utile un approccio che superi gli svantaggi della valutazione specifica del prodotto e prenda in considerazione "l'additività del blocco di costruzione" per la stima dell'esposizione. A livello legislativo, la Commissione europea ha avviato il processo di revi-

sione della legislazione farmaceutica umana con la strategia farmaceutica per l'Europa. Questo processo potrebbe offrire una via da seguire per rafforzare la parte delle autorizzazioni all'immissione in commercio riguardante l'impatto ambientale in generale e per riconoscere la necessità di un'adeguata valutazione dei nanofarmaci/medicinali di materiale avanzato. L'approccio inclusivo sugli aspetti della sicurezza umana e ambientale adottato dal recente regolamento dell'UE sui medicinali veterinari, che affronta specificamente le considerazioni relative ai nanofarmaci e ai medicinali a base di RNA, potrebbe servire da esempio utile. Poiché è necessario promuovere in particolare lo scambio e la comprensione tra diversi "mondi" di valutatori della sicurezza, ambientali e umani, sarebbe utile istituire un gruppo di lavoro permanente presso l'EMA per i prodotti farmaceutici umani. Questo gruppo potrebbe discutere argomenti relativi alla valutazione ambientale dei medicinali coinvolgendo più esperti nel campo dell'esposizione ambientale, del destino e degli effetti. Tale gruppo esiste già all'EMA per i medicinali veterinari e si è dimostrato molto utile per sviluppare linee guida. Tuttavia, il coinvolgimento normativo è solo l'ultimo passo verso la commercializzazione di un medicinale. I principi di sicurezza e sostenibilità fin dalla progettazione (SSbD), inclusi nella strategia chimica dell'UE per la sostenibilità, possono guidare gli scienziati e gli sviluppatori di prodotti a includere queste considerazioni già in precedenza nel processo di ricerca e sviluppo, sebbene ciò sia stato definito difficile per la nanomedicina. Considerare l'SSbD non ha lo scopo di limitare l'esplorazione di nuovi candidati promettenti per lo sviluppo, ma di coinvolgere esperti di diversi settori, per essere in grado di identificare le preoccupazioni anche da una prospettiva ambientale in un punto precedente del processo di sviluppo. In nanomedicina, la biopersistenza è stata riconosciuta come un problema per la sicurezza umana. Terapie avanzate e nanofarmaci potrebbero effettivamente essere parte della soluzione per un approccio più sostenibile al trattamento farmacologico. Ad esempio, l'aumento della biodisponibilità orale o l'emivita prolungata per i nanofarmaci somministrati per via orale hanno avuto successo nel ridurre il dosaggio, la frequenza di somministrazione e la tossicità, degli agenti chemioterapici. Questo potrebbe anche essere utile per ridurre le conseguenze dannose per l'ambiente, che si osservano per i farmaci a piccole molecole. Allo stesso tempo, è importante considerare anche i potenziali impatti ambientali derivanti da medicinali di materiali avanzati o nanofarmaci. Vi sono notevoli lacune nella ricerca e nelle conoscenze sia di base che applicate. La valutazione della sicurezza per terapie avanzate e nanofarmaci può trarre beneficio dalla cooperazione e dall'apprendimento tra diverse discipline, abbracciando i principi SSbD e includendo diverse prospettive come esemplificato nei principi One Health, la salute umana e quella ambientale sono interconnesse. Attualmente, la valutazione rischio-beneficio per i prodotti farmaceutici umani non include alcuna considerazione al di fuori del paziente trattato; sembra opportuno considerare anche il contesto e l'ambiente più complesso di cui anche gli esseri umani fanno parte e le loro interazioni e connessioni con l'ambiente. Un approccio One Health più inclusivo serve bene ad affrontare altre questioni urgenti come la resistenza agli antibiotici ed è anche stato preso in considerazione per i medicinali veterinari avanzati. Questi principi potrebbero anche servire come prezioso contributo per affrontare la sicurezza dei medicinali e dei nanofarmaci per l'uomo.



° Berkner, S., Schwirn, K. & Voelker, D. Too advanced for assessment? Advanced materials, nanomedicine and the environment. *Environ Sci Eur* 34, 71 (2022)

## **Esposizione prenatale agli inquinanti ambientali e altri fattori di stress: "Impatto sullo sviluppo del feto, gli esiti neonatali e la salute infantile". Un editoriale introdotto ad un numero speciale di IJERPH**

a cura di **Vincenza Briscioli**

Sebbene la salute riproduttiva sia una priorità in tutto il mondo, le condizioni di vita e l'accesso all'assistenza sanitaria sono definiti dalla geografia, dalle condizioni climatiche e dall'economia dei singoli paesi. Le esposizioni precoci sono anche influenzate dallo stato di salute, nutrizionale e dallo stile di vita delle donne in gravidanza; la combinazione di questi fattori influenza gli esiti neonatali e la salute dei bambini in età adulta. La ricerca multidisciplinare è necessaria in questo campo in rapida evoluzione per comprendere la diversità delle esposizioni da una prospettiva globale e gli effetti sulla salute, fondamentale è anche collegare i recenti risultati della ricerca con il raggiungimento degli obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite per il 2030. L'esigenza di offrire questa piattaforma ai ricercatori nasce dal fatto che l'inquinamento ambientale è una delle principali cause di malattie globali, morte e disabilità, con un tributo superiore a quello causato da malattie trasmissibili, come l'HIV / AIDS, la malaria e la tubercolosi messi insieme. Più di nove milioni di morti a livello globale sono attribuite all'inquinamento ambientale ogni anno, con il 94% dei decessi correlati all'inquinamento che si verificano nei paesi a basso reddito e medio-basso reddito. Le aree di ricerca che vengono suggerite possono includere esposizioni prenatali a inquinanti ambientali; risultati di nascita; studi longitudinali delle coorti di nascita; aspetti sessuali/di genere in risposta alle esposizioni inquinanti; impatto di esposizioni specifiche sugli effetti a lungo termine sulla salute; suscettibilità alle malattie associate a fattori genetici, epigenetici e di stile di vita; effetti nutrizionali; influenze climatiche; studi metodologici ed epidemiologici; studi tossicologici; potenziali impatti delle esposizioni prenatali sullo sviluppo di malattie non trasmissibili nei neonati e nei bambini nella prima infanzia; oltre a studi sulle strategie di prevenzione e di salute pubblica. L'autrice nell'editoriale riassume lo stato dell'arte degli inquinanti ambientali e il loro impatto sulla salute infantile ed evidenzia le aree che sarebbero meritevoli di studi ulteriori e ricerca. Se è ben consolidato il legame tra inquinanti ambientali e risultati avversi per la salute riproduttiva e dello sviluppo, destano però grande preoccupazione gli effetti degli inquinanti ambientali sul feto in via di sviluppo, sulle prime fasi della vita e sull'età adulta; inoltre gli effetti a lungo termine dell'esposizione prolungata agli inquinanti possono influenzare la salute riproduttiva e gli esiti della gravidanza, ridurre le difese contro le malattie, influenzare lo sviluppo mentale dei bambini e aumentare il rischio di cancro. La riduzione delle esposizioni precoci agli inquinanti è una priorità in quanto queste esposizioni rappresentano una minaccia per lo sviluppo fetale, a partire da prima del concepimento e continuando in tutte le fasi della gravidanza. È infatti stato dimostrato che l'esposizione a sostanze inquinanti nei primi mille giorni di vita può compromettere la salute dei bambini e interrompere i processi di sviluppo, con

conseguente crescita stentata e danni agli organi vitali, come il cervello, i polmoni e il sistema riproduttivo e immunitario. È stato riportato che l'esposizione a particolato fine durante la gravidanza può influenzare negativamente lo sviluppo del feto, in particolare aumentando il rischio di parto prematuro o basso peso alla nascita; l'esposizione durante l'infanzia può influenzare i polmoni con conseguente potenziale sviluppo di asma, polmonite e broncopneumopatia cronica; i rapporti dell'OMS ci dicono che oltre il 90% dei bambini respira aria insalubre ogni giorno. Gli effetti dell'esposizione a metalli tossici, come piombo, mercurio, manganese e cadmio destano preoccupazione a causa del ben noto ruolo nella tossicità pre e postnatale. È stato dimostrato che non esiste un livello sicuro di esposizione al piombo, in particolare in relazione allo sviluppo del sistema nervoso centrale nel feto e nelle prime fasi della vita. L'esposizione al piombo in utero è associata a parto pretermine, natimortalità e morbilità e mortalità neonatale. Di particolare preoccupazione è la mobilitazione del piombo immagazzinato nelle ossa (un importante tessuto bersaglio per la conservazione del piombo) durante condizioni ed eventi fisiologici e patologici, come la gravidanza, l'allattamento, l'osteoporosi e la malattia renale. Inoltre, esiste una relazione documentata tra l'esposizione al piombo infantile e l'emergere di comportamenti aggressivi e della delinquenza giovanile precoce e la successiva criminalità in età avanzata. Gli impatti ambientali e sanitari derivanti dall'uso improprio del mercurio e gli impatti del mercurio sui corpi idrici internazionali continuano a essere una preoccupazione globale; il mercurio è una neurotossina e la principale preoccupazione per la salute è il suo effetto sul cervello, in particolare nel feto e nei bambini piccoli. L'esposizione al metilmercurio è stata riconosciuta come causa di disturbi neurologici e morte. Il manganese, un altro metallo preoccupante, è ampiamente utilizzato nell'industria e nell'agricoltura, fungicidi e fertilizzanti contenenti manganese sono ancora ampiamente utilizzati, in particolare nei paesi in via di sviluppo, così come i combustibili fossili, un'altra fonte significativa di manganese. L'additivo della benzina metilciclopentadienil manganese tricarbonile (MMT) è un composto di manganese che è stato introdotto nelle formule del carburante automobilistico come agente d'amplificazione dell'ottano e anti-knock, per sostituire o ridurre il contenuto di piombo nella benzina in alcuni paesi. Questa sostituzione non ha avuto pieno successo dato che la MMT ha anche effetti tossici. Sia la carenza che l'eccesso di manganese possono avere effetti dannosi sulla salute. I neonati hanno una maggiore capacità di assorbimento e ritenzione per il manganese ingerito rispetto agli adulti, infatti la loro barriera emato-encefalica può consentire un ingresso relativamente libero di manganese nel cervello. L'interazione di metalli tossici e altri elementi con oligoelementi essenziali, come zinco, rame, ferro e selenio, in un organismo vivente a seguito di esposizione ambientale o professionale svolge un ruolo fondamentale nella loro tossicità. Questi elementi sono cruciali anche per i processi riproduttivi, la tossicità degli elementi può essere aumentata o ridotta dallo stato metabolico degli oligoelementi essenziali; quest'ultimo può essere influenzato sia da difetti genetici congeniti, dall'esposizione a sostanze tossiche o dalla dieta. Gli inquinanti organici tossici persistenti (POP) sono un'altra area di preoccupazione, essi includono sostanze chimiche sintetiche artificiali che sono altamente resistenti alla biodegradazione con un'elevata affinità per il bioaccumulo e la biomagnificazione nell'ambiente e negli organismi viventi, compresi gli esseri

umani. Gli studi sulla salute umana mostrano somiglianze con quelli degli animali, influenzando il neuro sviluppo, la tiroide e la funzione immunitaria; i POP e i loro composti sono noti per influenzare la salute riproduttiva e gli esiti della gravidanza, ridurre la difesa contro le malattie, influenzare lo sviluppo fisico e mentale dei bambini e / o aumentare il rischio di cancro; sono trasferiti da madre a figlio durante la gravidanza e attraverso l'allattamento al seno. I POP spesso determinano effetti a lungo termine, a volte transgenerazionali e difficili da misurare anche in studi epidemiologici in ampi gruppi di popolazione. Anche le nanoplastiche e le microplastiche appartengono agli inquinanti organici e i loro effetti tossici sulla gravidanza, sul trasferimento placentare, sugli esiti della nascita e sulla prima infanzia non sono ancora completamente compresi. Recenti ricerche suggeriscono che le microplastiche e i loro additivi possono depositarsi negli organi, penetrare nelle membrane cellulari e attraversare la barriera placentare nelle cellule esposte o negli animali da laboratorio. Quando si studia l'esposizione precoce a sostanze tossiche, è necessario comprendere il ruolo della placenta, del liquido amniotico e del coinvolgimento del cordone ombelicale in questo processo, poiché queste strutture biologiche sono responsabili della crescita e dello sviluppo del feto durante la gravidanza e regolano l'assorbimento dei nutrienti e l'eliminazione dei prodotti di scarto. È anche fondamentale studiare le interazioni sinergiche delle tossine ambientali. La ricerca sulla possibile interazione sinergica di basse dosi di diverse sostanze tossiche, in particolare nelle donne in età fertile, nei neonati e nei bambini nella prima infanzia, dovrebbe essere un'area prioritaria di indagine. Studi sull'uomo su due diverse coorti di bambini nelle Isole Faroe e nelle Seychelles (entrambe con popolazioni insulari che consumano pesce contaminato da metilmercurio) hanno mostrato diversi livelli di difetti neuropsicologici. È stato riscontrato che gli effetti additivi e sinergici di bassi livelli di pesticidi organoclorurati causano una proliferazione significativamente maggiore delle cellule tumorali rispetto alle esposizioni a singole sostanze tossiche. Gli effetti sinergici delle combinazioni di diversi pesticidi sono risultati essere molto più di un semplice additivo, sono esponenziali e possono anche essere responsabili del fatto che la distribuzione delle discariche di rifiuti tossici è strettamente parallela ai siti con la più alta mortalità per cancro al seno. È quindi necessario condividere conoscenza e far progredire la comprensione della complessa interazione tra l'esposizione a contaminanti durante le fasi prenatali, esiti della nascita e rischi per la salute nei bambini e l'autrice auspica proprio che questo possa essere fatto attraverso la piattaforma proposta dalla rivista.

° Röllin HB. Introduction to the Special Issue of IJERPH Entitled "Prenatal Exposure to Environmental Pollutants and Other Stressors: Impacts on Fetal Development, Birth Outcomes, Children's Health and Beyond". *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(14):8816

# Ridurre la prescrizione di antibiotici nelle cure primarie: dai test point-of-care in ambulatorio alla gestione della comunicazione senza rinunciare alle prove di efficacia

Mattila S, Paalanne N, Honkila M, Pokka T, Tapiainen T.

Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial

JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216162. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16162

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di Costantino Panza

*Il test Point-of-care (POCT) è un test diagnostico che si può eseguire in ambulatorio o a letto del paziente; la semplicità di esecuzione e la disponibilità del risultato del POCT ha portato a una forte diffusione di questi ausili diagnostici. I risultati del trial analizzato nell'articolo del mese dimostrano una mancanza di efficacia di un POCT che rileva 18 virus e 3 batteri nella riduzione della prescrizione antibiotica in bambini visitati per infezione respiratoria. Il commento analizza le altre possibili strategie, oltre i POCT, per ridurre l'antibiototerapia nelle infezioni respiratorie in età pediatrica.*

## Strategies for reducing antibiotic prescriptions in primary care: from point-of-care tests in the clinic to managing communication without giving up evidence of efficacy

*The Point-of-care test (POCT) is a diagnostic test that can be performed in the outpatient clinic or at the patient's bedside; the simplicity of execution and the availability of the result of POCT during the visit has led to a strong diffusion of these diagnostic aids. The results of the trial reviewed in the article of the month show a lack of effectiveness of a POCT, detecting 18 viruses and 3 bacteria, in reducing antibiotic prescribing in children visited for respiratory infection. The commentary explores other possible strategies, besides POCTs, to reduce antibiotic therapy in paediatric respiratory infections.*

## Background

Le infezioni acute delle vie respiratorie sono la principale causa di morbilità e di visite al PS in età pediatrica e sono responsabili della prescrizione del 70% degli antibiotici. Le cause delle infezioni delle vie respiratorie nei bambini sono difficili da determinare sulla base dei segni e dei sintomi clinici. Le incertezze diagnostiche portano al trattamento antibiotico fino al 70% delle infezioni respiratorie nei bambini, con una stima di inappropriata di almeno il 30% delle prescrizioni [1-3].

## Scopi

Valutare l'effetto del test point-of-care multiplex PCR per i patogeni respiratori sull'uso di antibiotici nei bambini con malattie acute respiratorie. Esiti secondari: numero di ulteriori test dia-

gnostici e del loro costo, il tasso di prescrizioni di macrolide per diagnosi di influenza o da infezione da mycoplasma.

## Metodi

Trial clinico randomizzato non in cieco. I pazienti da 0 a 17 anni con febbre e un sintomo o segno respiratorio sono stati arruolati presso una struttura di pronto soccorso (PS) in Finlandia e sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a sottoporsi a un tampone nasofaringeo per 18 virus respiratori e 3 batteri (Tabella), con risultati disponibili entro 70 minuti, o a ricevere cure di routine. Entrambi i gruppi avevano accesso a test di laboratorio per il rilievo dell'influenza A/B e del virus respiratorio sinciziale e per la proteina-C-reattiva. Nel gruppo di controllo era disponibile il POCT con esito fruibile dopo 24 ore.

## Risultati

L'età media dei bambini arruolati era di 3 anni: 829 bambini hanno eseguito il POCT e 414 hanno ricevuto le cure usuali. Nel

**Tabella. Agenti patogeni rilevati dai test multiplex PCR utilizzato nel trial**

VIRUS	BATTERI
Adenovirus	Bordetella pertussis
Bocavirus	Legionella pneumophila
Coronavirus 229E	Mycoplasma pneumoniae
Coronavirus HKU1	
Coronavirus NL63	
Coronavirus OC43	
Metapneumovirus umano A e B	
Virus dell'influenza A	
Virus dell'influenza A H1N1/2009	
Virus dell'influenza A H1	
Virus dell'influenza A H3	
Virus dell'influenza B	
Virus parainfluenzali 1-4	
Virus respiratorio sinciziale A e B	
Rhinovirus-Enterovirus	

gruppo di intervento con POCT a 226 bambini (27.3%) sono stati prescritti antibiotici vs 118 bambini (28.5%) del gruppo di controllo (RR 0.96; IC 95% 0.79, 1.16). La terapia antibiotica mirata è stata prescritta a 12 bambini (1.4%) nel gruppo di intervento e 2 bambini (0.5%) nel gruppo di controllo (RR 3.0; IC 95% 0.76, 11.9). Quando sono stati esclusi i pazienti testati per l'influenza e l'RSV nel gruppo di controllo non è stata trovata alcuna differenza significativa per l'esito primario, così come per i bambini testati per la proteina-C-reattiva.

### Conclusioni

I POCT per i patogeni respiratori non hanno ridotto l'uso di antibiotici al PS pediatrico. I test per i patogeni respiratori hanno un impatto limitato sul processo decisionale clinico per i bambini con malattie acute.

### Commento

È stato riscontrato che i test rapidi per i virus dell'influenza riducono il numero di accertamenti, di esami radiologici e la durata della degenza in PS, tuttavia l'esito sulla riduzione della prescrizione di antibiotico è variabile tra gli studi [4,5]. In particolare, un intervento effettuato su 204 bambini fino a 3 anni afferenti a un PS ha utilizzato un POCT per 7 virus respiratori rilevando una riduzione significativa di prescrizione di antibiotici non in occasione della visita in PS, ma successivamente alla dimissione, quando viene rivalutato dal pediatra delle cure primarie [6]. All'opposto, in un RCT (908 bambini con sintomi influenzali) l'uso del test rapido di 21 germi patogeni respiratori nel PS pediatrico non ha ridotto la prescrizione complessiva di antibiotici; inoltre, l'analisi intention to treat ha mostrato che i bambini sottoposti al test rapido avevano una probabilità ancora maggiore di ricevere antibiotici [7]. Nel trial oggetto di questo articolo del mese il risultato principale ipotizzato dai ricercatori era la riduzione della prescrizione di antibiotici nei bambini che avevano accesso a un panel completo di test per individuare i patogeni respiratori: anche in questo caso la definizione causale dell'infezione non è servita a ridurre l'uso dell'antibiotico. Nonostante l'aspettativa riposta in questi strumenti diagnostici sia molto elevata, attualmente l'evidenza presente in letteratura sull'efficacia dei test diagnostici rapidi per virus e batteri causa di infezioni respiratorie è scarsa, se si considera l'obiettivo di una riduzione di prescrizione di farmaci; anche il POCT per la proteina-C-reattiva per la gestione diagnostica delle malattie respiratorie nella pediatria delle cure primarie non si è dimostrato utile nella riduzione delle prescrizioni antibiotiche [8,9]. Cosa può pertanto aiutare il pediatra ambulatoriale in una prescrizione antibiotica appropriata? Alcuni recenti studi dicono che possiamo fare molto per ridurre l'antibioticoterapia nelle malattie respiratorie.

### Antibiotici e prove di efficacia nelle malattie respiratorie

Polmonite acquisita in comunità. Tre recenti RCT hanno evidenziato come una terapia antibiotica breve di 5 giorni con amoxicillina sia efficace quanto un trattamento prolungato di 10 giorni. Nel SAFER RCT sono stati arruolati 281 bambini di età compresa tra i 6 mesi e 10 anni con polmonite diagnosticata attraverso una radiografia, la presenza febbre e almeno uno tra questi sintomi o segni: febbre, dispnea, tosse, tachipnea, crepitii focali o altro segno auscultatorio. Il gruppo di intervento ha assunto amoxicillina 90 mg/kg/die per 5 giorni in 3 dosi quotidiane seguito da placebo per 5 giorni, mentre nel gruppo di controllo la terapia

con amoxicillina era prescritta per 10 giorni. All'analisi intention to treat la guarigione clinica è stata osservata in 108 pazienti su 126 (85.7%) del gruppo di intervento e in 106 su 126 (84.1%) del gruppo di controllo [10]. Nel CAP-IT RCT sono stati arruolati 824 bambini con età mediana 2.5 anni con diagnosi di polmonite secondo la definizione della British Thoracic Society: tosse presente negli ultimi 4 giorni, febbre > 38° C nelle ultime 48 ore, respiro affannoso o segni toracici focali; il 73% era stato dimesso dal PS mentre il 27% dall'ospedale dopo una degenza inferiore a 48 ore; rispettivamente il 4% e il 98% dei dimessi aveva ricevuto terapia con beta-lattamico per meno di 48 ore. I bambini erano randomizzati a ricevere amoxicillina a bassa dose (35-50mg/kg/d; n = 410) o ad alta dose (70-90mg/kg/d; n = 404) per un ciclo breve di terapia (3 giorni + altri 4 giorni con placebo; n = 413) o di più lunga durata (7 giorni; n = 401). L'esito primario era la necessità di nuova terapia antibiotica per infezione respiratoria entro 28 giorni dalla randomizzazione e si è verificato nel 12.6% dei bambini trattati con una dose più bassa rispetto al 12.4% con una dose più alta, e nel 12.5% con 3 giorni di trattamento vs 12.5% con un trattamento di 7 giorni. Nel sottogruppo di bambini con polmonite severa (almeno due parametri fisiologici toracici alterati all'arruolamento) l'esito primario non ha avuto una differenza statisticamente significativa tra i diversi gruppi (nuova terapia antibiotica entro 28 giorni nel 17.3% dei pazienti trattati a bassa dose vs 13.5% ad alta dose, p=0.18; e nel 16.0% con un trattamento di 3 giorni rispetto al 14.8% con un trattamento di 7 giorni p=0.73) [11]. Nel trial SCOUT-CAP sono stati arruolati 380 bambini di età compresa tra i 6 e 71 mesi con diagnosi di polmonite acquisita in comunità non complicata. Un gruppo ha ricevuto la terapia breve 5 giorni di amoxicillina o amoxicillina + clavulanato (80-100 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere) o cefdinir (12-16 mg/kg in due dosi giornaliere) seguiti da 5 giorni di placebo, mentre un secondo gruppo di controllo ha ricevuto la stessa terapia antibiotica per 10 giorni; gli esiti hanno rilevato una risposta clinica non soddisfacente nel 10% circa dei bambini in ogni gruppo di trattamento. L'originalità di questo intervento risiede soprattutto nell'analisi del resistoma che è stato indagato in 171 partecipanti: il numero medio dei geni di resistenza agli antibiotici per cellula procariota è risultato significativamente più basso nei bambini con terapia breve [12].

Riassumendo: la terapia con amoxicillina di 5 giorni della polmonite acquisita in comunità, non complicata e in soggetti non a rischio, diagnosticata clinicamente in ambulatorio è efficace quanto una terapia di 10 giorni ed è a minor rischio di creare resistenza. Le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [13] e le linee guida NICE [14] indicano già di fare una terapia breve per questa patologia. E noi quando adegueremo le nostre prescrizioni?

**Bronchite acuta.** L'obiettivo dell'RCT ARTIC era di valutare l'efficacia della terapia con amoxicillina nelle infezioni delle basse vie respiratorie ad esclusione della polmonite. I bambini arruolati (n. 438) presentavano soprattutto tosse acuta, espettorato, dolore toracico, dispnea, con una sintomatologia di durata non superiore alle 3 settimane. Un gruppo ha ricevuto amoxicillina 50mg/kg/die 3v/die per 7 giorni e un secondo gruppo ha ricevuto placebo per 7 giorni. La durata media dei sintomi più impegnativi è risultata simile nei due gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo controllo) e la risoluzione dei sintomi era equivalente nei due gruppi (7 giorni nel gruppo



antibiotico vs 8 giorni nel gruppo controllo) [15]. A confortare i risultati di questo RCT è presente una revisione Cochrane sui benefici degli antibiotici nella bronchite acuta definita come una malattia infettiva caratterizzata da febbre e tosse, spesso contraddistinta da respiro ansimante e con produzione o meno di espettorato e i cui sintomi generalmente durano due settimane, anche se la tosse può durare fino a otto settimane; la revisione ha rilevato nessuna differenza nel miglioramento della patologia tra il gruppo trattato con antibiotici vs gruppo di controllo (11 studi, n. 3841, RR 1.07, IC 95% 0.99, 1.15) [16].

**Bronchiolite.** Le linee guida AAP, NICE e PREDICT (pubblicate rispettivamente nel 2014, 2015 e 2019) [17] ed un Consensus inter-societario italiano [18] prevedono per la bronchiolite l'evitamento della terapia antibiotica nei casi non complicati (e, nota bene, le linee guida internazionali non richiedono la ricerca del virus respiratorio sinciziale per fare diagnosi). Come si comportano i pediatri italiani? Il tasso complessivo di prescrizioni di antibiotici nelle cure primarie non è cambiato anche con l'avvento delle ultime linee guida, con oltre il 30% dei pazienti che li riceve ancora, indifferentemente prima e dopo la pubblicazione delle nuove guide [19,20]; inoltre le linee guida sulla bronchiolite in Italia sembrano essere seguite da meno della metà dei pediatri ospedalieri e ambulatoriali [21]. Risultati che confermano trattamenti non basati sull'evidenza e non necessari nell'ambito delle cure primarie, ma anche la forte resistenza del sistema delle cure pediatriche al cambiamento.

**Faringite da streptococco.** Per la diagnosi di faringotonsillite streptococcica la linea guida della regione Emilia-Romagna richiede l'applicazione dello score clinico di Mc Isaac e l'utilizzo del tampone faringeo rapido (un esempio di POCT che funziona) [22] nel caso lo score sia 3-4; la linea guida indica la durata del trattamento della con amoxicillina 50mg/kg die 2v/die in 6 giorni [23]. Questo trattamento breve, rispetto alla durata classica di 10 giorni, si è dimostrato efficace non solo nella risoluzione dell'infezione ma anche verso il rischio della malattia reumatica: l'incidenza di questa temuta complicanza ha presentato un persistente lieve declino passando dai 4.8 casi per 100.000 nel 2005 ai 4.4 per 100.000 nel 2019 [24].

**Otite media acuta.** La maggior parte delle linee guida europee si orientano per la vigile attesa e non per la cura antibiotica immediata in caso di otite media acuta (AOM) [25]. In particolare, la linea guida SIP indica che la vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con AOM monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve [26]. La linea guida della regione Emilia-Romagna raccomanda la strategia di vigile attesa in tutti i bambini con AOM di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea, e con l'indicazione a non somministrare l'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, ad esclusione di un peggioramento dei sintomi; il farmaco di scelta per il trattamento è l'amoxicillina alla posologia di 75 mg/Kg/die 3v/die per 5 giorni per i bambini dai 2 anni di età [27]. Raccomandazioni corroborate da una revisione Cochrane che sottolinea il modesto effetto degli antibiotici nelle AOM non complicate: "The benefits of antibiotics must be weighed against the possible harms: for every 14 children treated with antibiotics one child experienced an adverse event (such as vomiting, diarrhoea or rash) that would not have occurred if antibiotics were

withheld. Therefore clinical management should emphasise advice about adequate analgesia and the limited role for antibiotics. Antibiotics are most useful in children under two years of age with bilateral AOM, or with both AOM and otorrhoea. For most other children with mild disease in high-income countries, an expectant observational approach seems justified" [28].

### Il comportamento del pediatra

Il pediatra può fare la differenza nel contrastare l'abitudine a prescrivere l'antibiotico in corso di malattie respiratorie anche in carenza di test ambulatoriali per l'accertamento del germe implicato nell'infezione. Alcune situazioni ambientali, come le aspettative dei genitori e l'incertezza diagnostica, possono indurre a una prescrizione inappropriata di antibiotici; essere consapevoli di questi rischi potrebbe migliorare il comportamento prescrittivo del pediatra [3].

Una strategia efficace per ridurre l'uso di antibiotici è Informare i genitori di attendere qualche giorno prima di utilizzare il farmaco, anche se la prescrizione avviene durante la visita ambulatoriale. Un trial (436 bambini di età media 6 anni) ha rilevato come l'indicazione del pediatra di attendere alcuni giorni prima di iniziare la terapia in caso di infezioni alle vie respiratorie non complicate abbia ridotto l'uso dell'antibiotico (12%) rispetto all'indicazione di utilizzo immediato (96%) senza evidenza di una durata più lunga dei sintomi respiratori [29]. Una revisione sistematica su popolazione adulta e pediatrica conferma il successo di questo comportamento [30].

Anche la modalità di comunicazione in ambulatorio tra genitore e pediatra influenza la scelta di condotta terapeutica del professionista; se percepisce la convinzione del genitore per l'utilizzo dell'antibiotico nella cura della malattia del figlio il medico tende a prescrivere il farmaco desiderato. Una modalità di comunicazione che preveda: 1) la descrizione dei disturbi evidenziati dalla visita, 2) la comunicazione di una ben definita diagnosi, 3) una prescrizione per combattere i sintomi lamentati dal bambino, 4) una raccomandazione sulla non necessità di utilizzo dell'antibiotico, 5) l'assenza di una minimizzazione del problema posto dai genitori e, infine, 6) l'essere disponibili a una rivalutazione, è dimostrato essere efficace nella diminuzione del 7% della probabilità di prescrizione dell'antibiotico tra i pediatri che avevano seguito uno specifico percorso di aggiornamento [31].

### Conclusioni

Nella ricerca di presidi per migliorare l'appropriatezza dell'uso di antibiotici nelle malattie respiratorie solo alcuni POCS per la diagnosi causale dell'infezione ad oggi possono offrire un valido ausilio. Il pediatra tuttavia ha la possibilità di applicare diverse strategie per ridurre l'uso di antibiotici, dalla terapia breve di polmoniti e faringiti alla vigile attesa per l'OMA ed evitando la prescrizione in caso di bronchiti acute e bronchioliti. La formazione sulle abilità di comunicazione in questo specifico campo e la pratica di prescrizione ritardata sono altre strategie che migliorano la qualità dell'intervento e riducono l'esposizione del bambino a trattamenti antibiotici evitabili.

*L'autore ringrazia i gruppi di lettura della Newsletter pediatrica ACP per la lettura critica di trial clinici e linee guida descritti in questo articolo.*

1. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873
2. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e956-65.
3. Zetts RM, Stoesz A, Smith BA, et al. Outpatient Antibiotic Use and the Need for Increased Antibiotic Stewardship Efforts. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20174124
4. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-367. doi:10.1542/peds.112.2.363
5. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, et al. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(7):713-718. doi:10.1001/archpedi.160.7.713
6. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154(1):91-95. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.043
7. Rao S, Lamb MM, Moss A, et al. Effect of rapid respiratory virus testing on antibiotic prescribing among children presenting to the emergency department with acute respiratory illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2111836. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11836
8. Martínez-González NA, Keizer E, Plate A, et al. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):610. doi: 10.3390/antibiotics9090610.
9. Cals JW, de Bock L, Beckers PJ, et al. Enhanced communication skills and C-reactive protein point-of-care testing for respiratory tract infection: 3.5-year follow-up of a cluster randomized trial. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):157-64. doi: 10.1370/afm.1477.
10. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):475-482. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735
11. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children with Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial *JAMA* 2021 Nov 2;326(17):1713-1724.
12. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):253-261. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5547
13. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. World Health Organization; 2013.
14. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021;106(5):296-298. doi: 10.1136/archdischild-2020-319376.
15. Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;398(10309):1417-26
16. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 19;6(6):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
17. Gruppi di lettura della Newsletter Pediatrica acp. Speciale Linee Guida: le linee guida NICE, AAP e PREDICT per la bronchiolite. Pagine elettroniche di Quaderni acp 2019; 26(5): n.4 <https://acp.it/it/speciale-linee-guida-le-linee-guida-nice-aap-e-predict-per-la-bronchiolite>
18. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65. doi: 10.1186/1824-7288-40-65
19. Barbieri E, Cantarutti A, Cavagnis S, et al. Impact of bronchiolitis guidelines publication on primary care prescriptions in the Italian pediatric population. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2021;31(1):1-7.
20. Sacchetti R, Lugli N, Alboresi S, et al. Studio osservazionale multicentrico sulla bronchiolite nella Regione Emilia Romagna (SOMBRE-RO). *Medico e Bambino* 2015;34:376-381
21. Manti S, Licari A, Brambilla I, et al. Agreements and controversies of national guidelines for bronchiolitis: Results from an Italian survey. *Immunity, inflammation and disease*. 2021;9(4):1229-36.
22. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, et al. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 4;7(7):CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2.
23. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2015.
24. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, et al. Reducing antibiotic prescriptions in children is not associated with higher rate of complications. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1185-1192. doi: 10.1007/s00431-020-03861-8.
25. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020 May 5;10(5):e035343. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035343.
26. Ciarcia M, Chiappini E, Bortone B, et al. Otite media acuta in età pediatrica: novità dalle Linee Guida SIP 2019. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2019;33(3):2-6
27. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2015
28. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 23;2015(6):CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4.
29. Mas-Dalmau G, Villanueva López C, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Delayed antibiotic prescription for children with respiratory infections: a randomised trial. *Pediatrics*. 2021;147(3): 2020-1323. doi: 10.1542/peds.2020-1323
30. Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2021 Apr 28;373:n808
31. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, et al. Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20200038. doi: 10.1542/peds.2020-0038.

# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (4° parte)

## PARMAPEDIATRIA2022

### Sclerosi multipla: il paradosso delle immagini

Ilaria Polenzani<sup>1</sup>, Irene Ferri<sup>1</sup>, Maria Chiara Bardasi<sup>1</sup>, Cristina Forest<sup>1,2</sup>, Agnese Suppiej<sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche - Sezione di Pediatria, Università di Ferrara, AOU di Ferrara

2. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

#### Caso clinico

S. giunge in Pronto Soccorso Pediatrico all'età di 12 anni per comparsa da 7 giorni di dolore urente e parestesie sulla superficie palmare di I, II e III dito della mano destra, con minimo deficit di forza. L'esame obiettivo mostra deficit di sensibilità tattile fine alle prime 3 dita della mano destra. Restante obiettività neurologica negativa. Gli esami ematochimici (emocromo, elettrolitemia, glicemia) risultano nella norma, in assenza di segni di flogosi. Si esegue uno studio neurofisiologico (EMG) che documenta sofferenza muscolare neurogena cronica nei muscoli di pertinenza delle radici C8-T1. PEM e PES nella norma. S. viene quindi ricoverata. Lo studio ecocolordoppler degli arti superiori esclude alterazioni vascolari di rilievo. Nonostante la sintomatologia non sia tipica del quadro riscontrato all'EMG, a completamento si esegue risonanza magnetica (RM) del rachide che evidenzia multiple lesioni midollari iperintense in T2 a livello del dente dell'epistrofeo, del corpo di C5 e tra D10 e D11, compatibili con mielite infiammatoria (**Figura 1**). Si procede quindi rapidamente con una valutazione RM dell'encefalo che mostra multiple lesioni (60) in diverse fasi di attività, a carico della sostanza bianca sovratentoriale, in sede ipotalamica/tratto ottico sinistro, peduncolo cerebrale destro e cerebellare medio sinistro, in sede emisferica cerebellare sinistra in prima ipotesi compatibili con patologia demielinizzante (**Figura 2-5**). La rachicentesi esclude segni di infezione (esame citochimico e batterioscopico diretto negativi; PCR virali negative). Anche le sierologie virali risultano negative per infezioni in atto, pregressa infezione da EBV. Negativa inoltre la ricerca di bande oligoclonali su liquor; negativi anticorpi anti-MOG e anti-AQP4. Allo studio dei potenziali evocati visivi (PEV) si evidenzia aumentata latenza della conduzione centrale della via visiva binoculare. Per diagnosi radiologica di sclerosi multipla in fase attiva, si avvia terapia corticosteroidica con metilprednisone 1 g/die per 5 giorni, con successivo decalage. Durante il ricovero si assiste a lieve riduzione della sintomatologia riferita, in assenza di carattere di evolutività o di coinvolgimento di altri distretti.

#### Discussione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale, caratterizzata da placche di demielinizzazione disseminate nel cervello e nel midollo spinale, con infiltrati cellulari infiammatori. La presentazione clinica è rappresentata da uno o più sintomi neurologici acuti. In età adolescenziale i disturbi più comuni all'esordio comprendono: disfunzioni motorie (ipostenia a uno o più arti), neurite ottica retrobulbare isolata, disfunzioni sensitive (parestesie/disestesie), disfunzioni del

Figura 1



tronco encefalico e del cervelletto e disturbi sfinterici. Il caso presentato mostra un esordio particolare di sclerosi multipla per la spiccata dissociazione tra l'obiettività clinica e il neuroimaging, conosciuto come "paradosso clinico-radiologico" tipico della SM [1]. In questo caso la sintomatologia all'esordio appare minima rispetto all'importante coinvolgimento infiammatorio evidenziato alla RM di rachide ed encefalo. Secondo alcuni autori tale discrepanza tra danno cerebrale e sintomi clinici potrebbe essere dovuta alla plasticità sinaptica [2] e mostra come spesso, in neurologia pediatrica, la sintomatologia appaia sfumata, e addirittura talvolta ad autorisoluzione, in presenza di lesioni invece di dimensioni significative all'indagine radiologica.

#### Bibliografia

1. Nij Bijvank JA, Sánchez Aliaga E, Balk LJ et al. A model for interrogating the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: Internuclear ophthalmoplegia. *Eur J Neurol.* 2021 May;28(5):1617-1626. doi: 10.1111/ene.14723. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33426786; PMCID: PMC8248033.
2. Stampanoni Bassi M, Gilio L, Buttari F et al. Remodeling Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: A Challenging Therapeutic Approach. *Front Neurosci.* 2017 Dec 13;11:710. doi: 10.3389/fnins.2017.00710. PMID: 29321723; PMCID: PMC5733539.



Figura 2

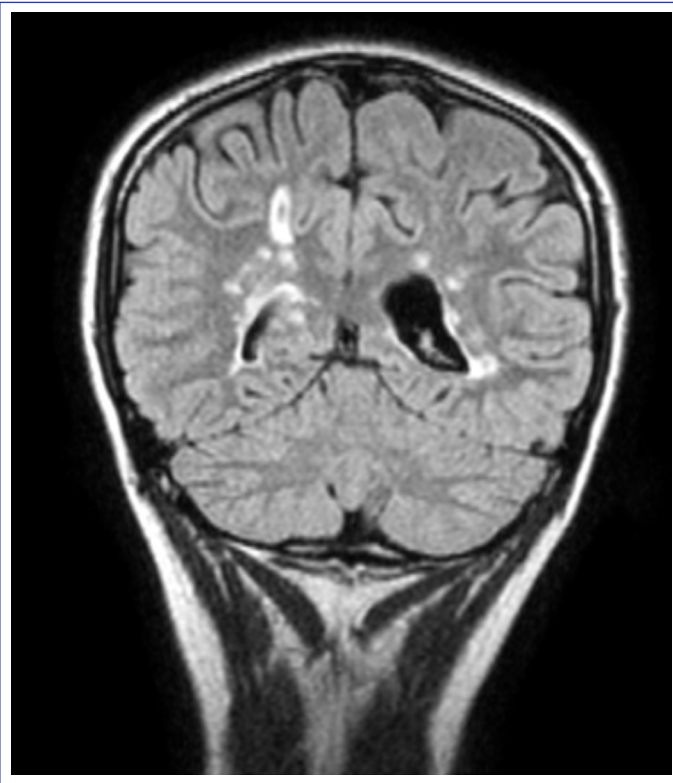


Figura 4

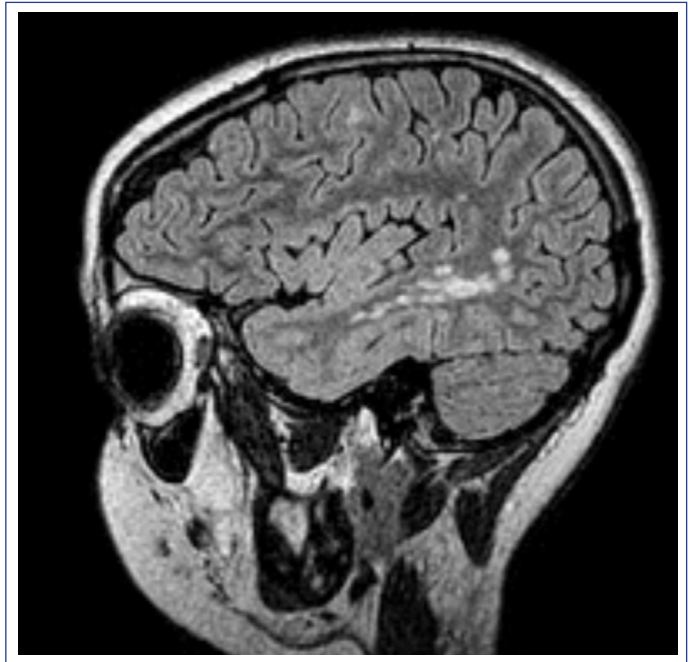


Figura 3

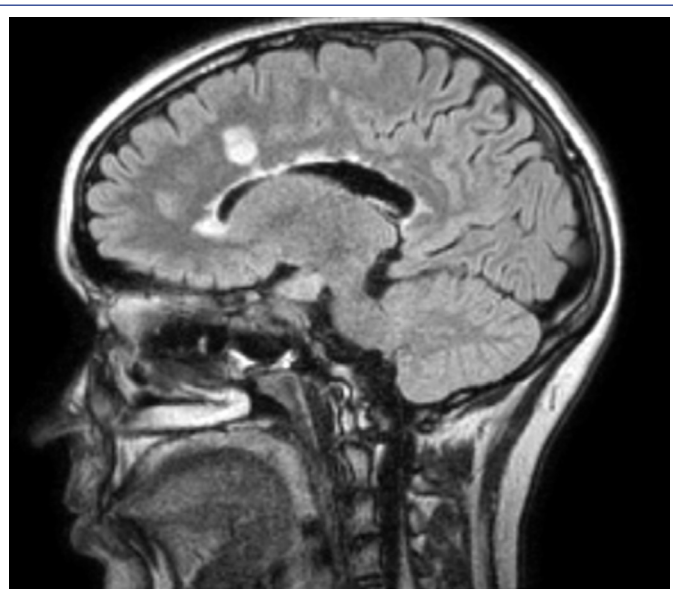
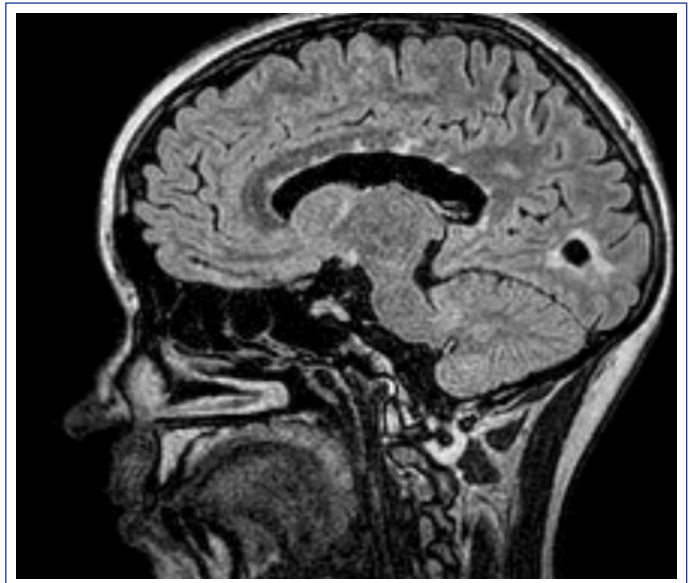


Figura 5



### Mielite Flaccida Acuta: una diagnosi da non dimenticare in epoca post-poliomielite

Caterina Cecilia Lerosse <sup>1,3</sup>, Arianna Pranzetti <sup>2,3</sup>, Greta Troiani <sup>2,3</sup>, Gianluca Vergine <sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Ferrara
2. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Bologna, 3UO Pediatria Ospedale Infermi Rimini

#### Caso clinico

Bambina di 17 mesi giungeva alla nostra osservazione per una

“banale” gastroenterite, con febbre e vomito da 24 ore. Nei giorni successivi, a seguito della comparsa di lieve rigidità nucale, rifiuto alla deambulazione e tendenza all’assopimento venivano eseguiti in regime di urgenza TC encefalo, con esito negativo, e rachicentesi esplorativa che evidenziava liquor limpido, glicorachia, proteinorachia nei limiti di norma e 46 leucociti/mm<sup>3</sup>. In attesa del risultato del panel virale e del colturale si avviava terapia empirica con Ceftriaxone ed Aciclovir. A 36 ore, persistendo lo stato di abbattimento ed il rifiuto alla deambulazione si eseguiva RM encefalo e midollo che mostrava alterazione del segnale centro-midollare esteso lungo tutto il midollo spinale, con prevalente coinvolgimento della sostanza grigia, estesa cranialmente al ponte e al midollo allungato, aspetto rigonfio prevalentemente in corrispondenza del tratto cervicale e in prossimità del cono midollare (**Figura 6**). Il quadro clinico e radiologico erano compatibili con una mielite flaccida acuta (MFA) come ra-

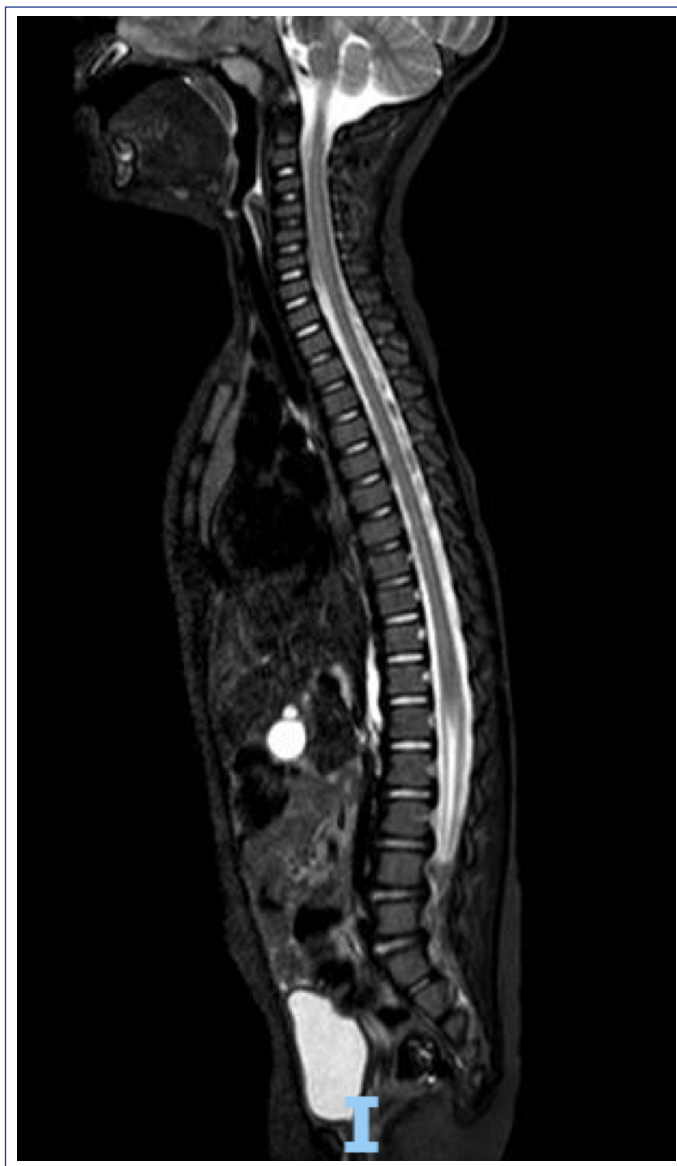


ramente descritto in letteratura in epoca post-poliomielitica [1]. Per stabilirne l'eziologia venivano eseguiti emocoltura, urinocoltura, coprocoltura, ricerca di virus su feci e su liquor, esame batterioscopico e colturale su liquor, ricerca di virus e batteri atipici su aspirato nasofaringeo e sierologie virali estese, riscontrando come sola positività l'Adenovirus su feci. I rari casi descritti in letteratura sono stati trattati con immunoglobuline associate in alcuni casi allo steroide, senza tuttavia una concordanza univoca sul trattamento né chiara evidenza di efficacia di suddetta terapia [1]. In modelli murini il trattamento con steroide si è associato ad una peggior prognosi per incremento della carica virale [2]. Abbiamo pertanto deciso di somministrare immunoglobuline endovena con successivo lento miglioramento clinico. In particolare, si attestava miglioramento della motricità spontanea e ripresa della deambulazione senza ausili, con lieve iperlordosi lombare e recurvatio di ginocchio per stabilizzarsi. Al controllo neuroradiologico eseguito per mezzo di RM a 15 giorni di distanza persisteva un'iperintensità del segnale centro midollare in corrispondenza del tratto cervicale e a livello del cono midollare,

Figura 6. Sezione sagittale di midollo in sequenze STIR



Figura 7. Sezione sagittale di midollo in sequenza STIR



attenuata rispetto alla precedente, con anche riduzione dell'aspetto rigonfio del midollo (Figura 7). Alla valutazione clinica si confermava un progressivo miglioramento: la deambulazione era possibile senza ausili, si riduceva l'accentuazione della lordosi lombare, non era più presente la precedentemente descritta stabilizzazione in recurvatio del ginocchio. Il caso da noi riportato si presenta peculiare sotto diversi aspetti. In primo luogo, il quadro clinico della piccola non annovera l'ipo-evocabilità dei riflessi osteotendinei descritta di consueto in letteratura nei casi di MFA [1]. Riguardo l'eziologia, in nessuno dei campioni biologici esaminati è stato rilevato l'agente più notoriamente associato a tale diagnosi, ovvero l'enterovirus nei suoi diversi ceppi, mentre è stata riscontrata unicamente la positività fecale all'Adenovirus [1,3]. Infine, il miglioramento clinico pressoché completo è avvenuto già dopo pochi giorni di terapia con immunoglobuline ad alte dosi, al punto da non necessitare l'avvio di un programma di riabilitazione fisiatrica, laddove in letteratura sono invece stimati alti tassi di prevalenze di sequele residue e un lungo tempo di ripresa [4].

### Bibliografia

1. Murphy O.C., Messacar K., Benson L. et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):334-346. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9. Epub 2020 Dec 23.
2. Hopkins S. E., Elrick M. J., Messacar K.. Acute Flaccid Myelitis—Keys to Diagnosis, Questions About Treatment, and Future Directions. *JAMA Pediatrics*. Published online November 30, 2018
3. Bitnun A. and Ann Yheh E. Acute Flaccid Paralysis and Enteroviral Infections. *Current Infectious Disease Reports* (2018) 20: 34 <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0641-x>
4. Anderson E. W. et al. Acute flaccid myelitis in childhood: a retrospective cohort study. *European Journal of Neurology* (2017) 24: 1077-1083 doi: 10.1111/ene.13345

### Sindrome HaNDL in paziente con integrazione genomica di HHV-6

Diana La Malfa <sup>1</sup>, Carlotta Biagi <sup>2</sup>, Marcello Lanari <sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria – Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia
2. U.O. Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso Pediatrico e Osservazione Breve Intensiva, Policlinico S. Orsola, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

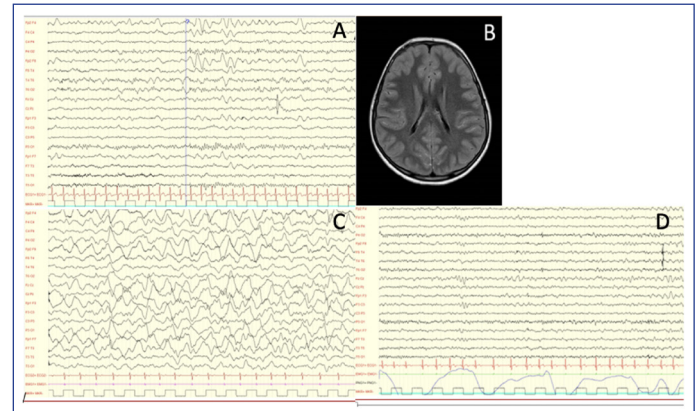
### Introduzione

La sindrome HaNDL (Headache and transient Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis) è una rara condizione caratterizzata da episodi di simil-emicrania emiplegica (cefalea, afasia, stato confusionale, deficit neurologici focali e/o alterazioni del sensorio) associati a pleiocitosi liquorale (> 15 cel/μl) e proteinorachia, che si risolve spontaneamente entro tre mesi [1-2]. Esordisce perlopiù dopo la terza decade di vita, mentre i casi in età pediatrica sono rari. La diagnosi è di esclusione, in particolare vanno escluse infezioni o vasculiti del SNC, encefalite autoimmune, meningite asettica, stroke ed emicrania emiplegica. L'eziologia è sconosciuta, pur essendoci l'ipotesi di una disregolata risposta immunitaria secondaria ad infezioni pregresse in individui predisposti [3]. Riportiamo il primo caso in letteratura di sindrome HaNDL in un bambino con integrazione genomica di Herpesvirus umano 6 (ci-HHV6).

### Caso clinico

Un ragazzo di 11 anni accedeva al nostro PS pediatrico per esordio improvviso di cefalea e stato confusionale con agitazione psico-motoria, disartria, emiparesi transitoria e disestesia dell'emisoma destro. In anamnesi un episodio di faringite febbrile tre settimane prima, trattato con amoxicillina, e un accesso in PS il giorno precedente per cefalea. All'esame obiettivo TC 38° C, parametri vitali nella norma, non segni di meningismo, presenti stato confusionale, disfasia e deficit focale dell'emisoma destro. TC encefalica ed esami ematici nella norma. Alla rachicentesi riscontro di pleiocitosi linfocitaria (591 cel/μl; 98.7% monomorfonucleati), iperproteinorachia (75 mg/dl) con glicorachia nella norma. Nel sospetto di meningo-encefalite veniva intrapresa terapia empirica con ceftriaxone ed aciclovir endovena. Dopo quattro ore completa risoluzione della sintomatologia. I colturali batterici su sangue e liquor erano negativi, così come la ricerca di micobatteri e cellule tumorali, per cui veniva interrotta la terapia antibiotica. La PCR per la ricerca dei principali patogeni virali era positiva per HHV-6 su liquor (2.246 copie/

ml) e su sangue (4.210.371 copie/ml). Per la presenza di 61.101 copie/ml di HHV6 su bulbo capillifero, veniva esclusa l'infezione acuta ed ipotizzata la ci-HHV6, confermata dalla successiva analisi dei trascritti di HHV6 su CSF e plasma. L'EEG eseguito la mattina seguente mostrava un'attività delta intermittente frontale (dx>sx). La RM encefalo evidenziava una diffusa impregnazione contrastografica degli spazi leptomeningei encefalici in assenza di lesioni vascolari (Figura 8). Considerata la sintomatologia, le caratteristiche del CSF e la RM veniva posto il sospetto di Sindrome HaNDL in paziente con ci-HHV6, confermato dalla completa normalizzazione di EEG e RM encefalo a 8 settimane di distanza.



ml) e su sangue (4.210.371 copie/ml). Per la presenza di 61.101 copie/ml di HHV6 su bulbo capillifero, veniva esclusa l'infezione acuta ed ipotizzata la ci-HHV6, confermata dalla successiva analisi dei trascritti di HHV6 su CSF e plasma. L'EEG eseguito la mattina seguente mostrava un'attività delta intermittente frontale (dx>sx). La RM encefalo evidenziava una diffusa impregnazione contrastografica degli spazi leptomeningei encefalici in assenza di lesioni vascolari (Figura 8). Considerata la sintomatologia, le caratteristiche del CSF e la RM veniva posto il sospetto di Sindrome HaNDL in paziente con ci-HHV6, confermato dalla completa normalizzazione di EEG e RM encefalo a 8 settimane di distanza.

### Conclusioni

Il caso riportato è il primo caso di sindrome di HaNDL in un paziente con ci-HHV6. Le cellule dei pazienti con ci-HHV6 presentano un continuo stimolo pro-infiammatorio dato dalla produzione di IL-6 e IL-1b, citochine attivatrici dell'immunità adattativa [4]. Ipotizziamo che tale stimolo pro-infiammatorio, in associazione all'infezione virale pregressa, possa aver contribuito alla patogenesi della sindrome HaNDL nel nostro paziente.

### Bibliografia

1. Olsen J, Bes A, Lance James W et al. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
2. Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1:71-4.
3. Armstrong-Javors A, Krishnamoorthy K. HaNDL Syndrome: Case report and Literature Review. *J Child Neurol* 2019; 34:161-167.
4. Gulve N, Frank C, Klepsch M et al. Chromosomal integration of HHV-6A during non-productive viral infection. *Sci Rep* 2017; 7:512.

## A volte l'apparenza inganna... l'importanza della diagnosi differenziale

Chiara Del Bono <sup>1</sup>, Rosa Francavilla <sup>2</sup>, Chiara Ghizzi <sup>2</sup>

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

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

### Caso clinico

M. è un ragazzo di 14 anni, emigrato dal Pakistan 2 anni fa, che accede in Pronto Soccorso per caduta accidentale dovuta a difficoltà alla deambulazione associata a lombalgia, insorte da circa un mese. All'esame obiettivo si riscontrano ipostenia e ipoestesia degli arti inferiori, per cui viene eseguita una radiografia del bacino e del rachide lombosacrale risultata negativa. Per la persistenza dei sintomi e comparsa di andatura atassica, viene eseguita una valutazione neurologica con riscontro di sindrome midollare atasso-spastica, paraparesi iperreflessica degli arti inferiori, ipoestesia e ipopallestesia con livello di sensibilità a T12 e deficit di sensibilità propriocettiva. Viene dunque richiesta una RMN dorso lombare con riscontro di neoformazione dell'arco posteriore di T9 con elevazione del segnale nelle sequenze T1 e T2 pesate ed impregnazione contrastografica, sospetta per osteoblastoma, con alterazione del segnale midollare nel tratto T8-T9 e stenosi foraminale T9-T10 (Figura 9); tale reperto viene confermato alla TC che mostra anche concomitanti aree di osteolisi (Figura 10). In ragione di tale riscontro viene avviata terapia steroidea antiedemigena e M. viene sottoposto a intervento chirurgico di decompressione del canale vertebrale mediante corpectomia, ricostruzione con cage e artrodesi. A completamento diagnostico, nonostante la negatività del test cutaneo alla tubercolina (TST) e del quantiferon test (IGRA), in considerazione della provenienza geografica del paziente e dell'assenza di esami istologici che confermino la diagnosi neoplastica, il pezzo operatorio viene sottoposto a PCR, esame istologico e colturale per Micobatterio Tuberculare con riscontro positivo al test PCR; viene dunque avviata la quadruplicata antitubercolare. Tale positività viene successivamente confermata anche dall'esame istologico e colturale. Alcuni giorni più tardi, approfondendo l'anamnesi in presenza del mediatore, emerge che, pochi mesi dopo il trasferimento in Italia, M. era risultato positivo al TST ma era sfuggito al follow-up.

### Discussione

La tubercolosi (TBC) scheletrica, che ha più frequentemente localizzazione vertebrale, rappresenta dal 10 al 35% dei casi di TBC extrapolmonare, con tassi più alti tra coloro che sono migrati da aree endemiche verso paesi sviluppati, verosimilmente perché sottoposti a procedure di screening [1,2]. Risultati falsamente negativi del test IGRA e TST possono verificarsi a causa di diversi fattori, tra cui uno stato di immunodeficienza [3]. Prima dell'insorgenza della pandemia da SARS-CoV-2, la TBC era la malattia infettiva con mortalità più elevata con circa 1.5 milioni di morti all'anno; attualmente il tasso di notifica si è ridotto del 50% e la mortalità in aumento, a causa dello stravolgimento delle organizzazioni sanitarie, procurando mancate o ritardate diagnosi e perdita di pazienti al follow-up [4]. Occorre, pertanto, mantenere alta l'attenzione nella diagnosi della TBC anche in

Figura 9. RM Rachide dorso-lombare s/c mdc. Commento: Sequenza T1W\_SPIR. Lesione espansiva, che destruttura l'arco posteriore di D9, con coinvolgimento dell'adiacente porzione somatica posteriore; essa è caratterizzata da elevazione del segnale nelle sequenze T1 e T2 pesate ed è dotata di impregnazione contrastografica. Si associa edema della spongiosa ossea del soma di T9, della spinosa di D8 e del processo articolare di destra di D10, con sfumato edema dei tessuti molli adiacenti. Concomita più modesta componente extra-ossea epidurale posteriore, estesa cranialmente sino a T8, che comprime l'astuccio durale adiacente, con area di alterato segnale midollare nel tratto T8-9. Stenosi foraminale T9-T10, bilateralmente.



Figura 10. TC rachide dorsale senza mdc. Commento: Tessuto neoformato solido che determina osteolisi dell'arco posteriore, delle apofisi trasverse, dei peduncoli, delle apofisi articolari e di parte del soma di T9. Il tessuto neoformato rigonfia all'osso e interrompe la corticale, diffondendo all'interno del canale vertebrale. È inoltre apprezzabile osteolisi da diffusione dell'estremo posteriore della IX costa di destra.





paesi a bassa incidenza.

### Conclusione

Il presente caso clinico dimostra che è opportuno considerare la TBC nella diagnosi differenziale di una neof ormazione vertebrale soprattutto in pazienti provenienti da paesi ad alta endemia e non escludere tale diagnosi in presenza di TST o test IGRA negativi. Inoltre, la storia di M. pone l'attenzione sull'importanza di un'anamnesi completa, che costituisce una delle nuove sfide da affrontare nell'esercizio della professione medica in un mondo globalizzato.

### Bibliografia

1. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1350.
2. Johansen I.S., Nielsen S.L., Hove M., et al. Characteristics and Clinical Outcome of Bone and Joint Tuberculosis From 1994 to 2011: A Retrospective Register-based Study in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(4):554-62.
3. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):100.
4. Pai M., Kasaeva T., Swaminathan S.. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care— A Path to Recovery. *N Engl J Med*. 2022

### Caso "familiare" di epilessia su base genetica (COL4A1)

Valerio Enrico <sup>1</sup>, Lombardi Francesca <sup>2</sup>, Giannotta Melania <sup>3</sup>, Ghizzi Chiara <sup>4</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater - Università degli Studi di Bologna
2. Dirigente Medico UOC di Pediatria, Ospedale Maggiore, Azienda AUSL di Bologna
3. Dirigente Medico UOC di Neuropsichiatria Infantile, ISNB, Bologna
4. Direttore UOC di Pediatria, Ospedale Maggiore, Azienda AUSL di Bologna

### Casi clinici

H. è una bambina di 4 anni di origine marocchina, nata da genitori non consanguinei, portatrice della mutazione del gene COL4A1, condotta presso il nostro PS in elisoccorso per uno stato di male focale, trattato con midazolam ev con risoluzione clinica ed EEGrafica. La TC encefalo non ha mostrato alterazioni acute, H. è stata quindi trasferita presso il Reparto di Neuropsichiatria Infantile e, dopo stabilizzazione clinica, è stata dimessa in terapia con levetiracetam. La madre ha riferito un sospetto episodio critico precedente misconosciuto. In anamnesi H. ha avuto riscontro all'imaging fetale di dilatazione del ventricolo laterale sinistro ed emorragia cerebrale, reperti confermati all'eco e RM encefalo post-natale. Dal punto di vista clinico ha presentato un ritardo dello sviluppo psicomotorio ed emiparesi spastica destra. Le indagini genetiche hanno evidenziato una mutazione del gene COL4A1 in eterozigosi (ereditata dal padre apparentemente asintomatico), di cui anche la sorella F. di 3 anni è portatrice sintomatica. Quest'ultima, similmente, ha avuto diagnosi prenatale di dilatazione del ventricolo sinistro ed emorragia cerebrale, confermata all'eco e RM encefalo post-natale; comparabile alla sorella maggiore è stato anche lo sviluppo psicomotorio. F., per il verificarsi di alcuni episodi all'apparenza critici, di non univoca interpretazione anche dopo polisonnografia, è in terapia antie-

pilettica al bisogno con diazepam rettale. I genitori, in possesso di questo farmaco, non hanno riconosciuto gli episodi comiziali di H. come candidati alla sua somministrazione per insufficiente consapevolezza.

### Discussione

Le varianti patogene di COL4A1/A2, con trasmissione AD, hanno una prevalenza di circa 2 ogni 100.000 nati vivi [1]. Tali mutazioni causano uno spettro di condizioni, la cui principale è la leucoencefalopatia vascolare familiare correlata a COL4A1 (ORPHA: 36.383; OMIM # 175.780). Questa è caratterizzata da malattia cerebrale dei piccoli vasi di diversa gravità, che si manifesta come leucoencefalopatia periventricolare diffusa, infarti lacunari, micro-emorragie, dilatazione degli spazi perivascolari, emorragie intracerebrali profonde e pencefalia. Clinicamente può determinare emiparesi infantili, convulsioni (le crisi focali ad esordio infantile, spesso complicate da stato epilettico e resistenza ai farmaci antiepilettici, sono il fenotipo neurologico più comune), ictus emorragico singolo o ricorrente, ictus ischemico ed emicranica isolata con aura. Vi è una variabile associazione con difetti oculari come la tortuosità arteriosa retinica e la cataratta congenita bilaterale; possono manifestarsi inoltre sindrome HANAC (angiopatia ereditaria, nefropatia, crampi muscolari, aneurismi cerebrali), fenomeno di Raynaud, emorragie alveolari, aritmie cardiache e anemia emolitica [2].

### Conclusioni

Vista la loro patogenicità, le mutazioni di COL4A1/A2 dovrebbero essere ricercate sistematicamente in caso di reperti anormali suggestivi riscontrati in epoca fetale all'ecografia (ventricolomegalia, restrizione della crescita fetale e anomalia cerebellare) o alla RM (lesioni cerebrali emorragiche gravi e/o multifocali o ischemico-emorragiche). Sarebbe importante che i pediatri fornissero materiali educativi alle famiglie affinché siano istruite sulle possibili manifestazioni della malattia, come epilessia e ictus, e sulla loro gestione [3]. Inoltre, in queste famiglie dovrebbe essere impostato un adeguato follow-up.

### Bibliografia

1. Itai T, Miyatake S, Taguri M et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 2021;58:505-513.
2. Zagaglia S, Selch C, Radic Nisevic J et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology* 2018;91:e2078-e2088.
3. Boyce D, McGee S, Shank L et al. Epilepsy and related challenges in children with COL4A1 and COL4A2 mutations: A Gould syndrome patient registry. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108365

### Occhio alla macchia

Zago Alessandro <sup>1</sup>, Diplotti Laura <sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste
2. IRCCS materno infantile Burlo Garofolo

### Caso clinico

B.T. è un paziente di 2 anni affetto da sindrome di Sturge Weber (SW) di tipo 1, giunto all'attenzione della struttura complessa di Oculistica all'età di 5 mesi (Figura 11). Al momento della vi-



Figura 11. Aspetto clinico del paziente



sita presentava ampia malformazione capillaro-venosa cutanea facciale tipo port-wine stain coinvolgente la regione perioculare sinistra ed emi-ipertrofia dell'arto superiore destro; e assumeva politerapia per epilessia farmaco-resistente focale caratterizzata da clonie a carico dell'emisoma di destra, in quadro di malformazioni vascolari cerebrali (evidenza all'RM con mdc di aumento dell'ampiezza delle cavità ventricolari, ipotrofia dell'emisfero di sinistra, aspetto prominente della vascolarizzazione corticale dell'emisfero di sinistra). Veniva posta diagnosi di glaucoma congenito (bilaterale a esordio asincrono, inizialmente ben controllato con terapia topica oculare ipotonizzante, e successivamente sottoposto a trabeculotomia ab externo bilaterale per progressivo rialzo dei valori pressori oculari).

### Discussione

La SW è una rara (1/20.000-50.000) sindrome congenita neuro-cutanea, dovuta ad una mutazione mosaico del gene GCNA che codifica per una proteina G associata a recettore implicata nello sviluppo vascolare fetale [1-2]. Si caratterizza per la presenza di malformazioni vascolari che colpiscono:

- **Cute:** malformazioni capillari ("port wine stains"), angiomi piani metamerizzati lungo le branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino, presenti alla nascita, uni- o bi-laterali, rosa nel lattante, poi rosso vinoso e purpureo;
- **Sistema nervoso centrale:** angiomi leptomeningei, malformazioni dei plessi coroidei (fino a segni di atrofia cerebrale). L'epilessia precoce rappresenta la principale manifestazione neurologica della SW, generalmente di tipo clonico e controlaterale alla lesione cerebrale, e spesso si associa ad emiparesi o emiplegia progressiva, eventi stroke-like, disturbi comportamentali e del neurosviluppo.
- **Occhio:** glaucoma ad angolo aperto, nel 30-70% dei pazienti affetti da SW, congenito nel 60% dei casi, spesso farmacoresistente, richiede correzione chirurgica; emangiomi coroidei (di tipo diffuso nel 20-70% dei casi); malformazioni episclerali e congiuntivali [3].

La diagnosi di SW è suggerita dalla presenza della caratteristica malformazione capillaro-venosa cutanea facciale tipo port-wine stain. In caso di sospetto diagnostico è indicato approfondimento con visita dermatologica, neurologica, oculistica e RM cerebrale con mdc per escludere la presenza di complicanze. La diagnosi

precoce e il trattamento tempestivo delle complicanze sono infatti fondamentali per migliorare la prognosi quoad valetudinem dei piccoli pazienti.

### Conclusioni

- La presenza di angiomi "sospetti" tipo port-wine stain in un neonato devono indirizzare il pediatra a fare diagnosi di SWS;
- la presa in carico di un paziente affetto da SWS è multidisciplinare;
- tra le possibili complicanze associate alla SWS, il glaucoma è frequente, ha insorgenza precoce (generalmente congenito), clinica spesso silente all'esordio, e, se non diagnosticato precocemente e trattato tempestivamente, può portare alla cecità.

### Bibliografia

1. Usman Javaid . Muhammad Hassaan Ali . Samreen Jamal . Nadeem Hafeez Butt Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome Int Ophthalmol
2. Anne M. Comi; Sturge-Weber syndrome
3. Thomas D. Patrianakos, DO Karina Nagao, MD, David S. Walton, MD Surgical Management of Glaucoma With the Sturge Weber Syndrome

### Una misteriosa miastenia

*Arianna Traunero*

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

### Caso clinico

Conosciamo Ada, 7 anni, per l'insorgenza da qualche settimana di faticabilità, diplopia fluttuante e ptosi palpebrale. All'esame neurologico si rilevano debolezza/esauribilità nella prova contro sforzo della muscolatura cervicale e ptosi (maggiore a sinistra) durante la fissazione laterale, in assenza di deficit di forza o esauribilità della restante muscolatura cranica e degli altri distretti muscolari. Sulla base della clinica e dei reperti elettroencefalografici (risposta patologica alla stimolazione ripetitiva del solo muscolo orbicolare delle palpebre) si pone diagnosi di miastenia oculo-cervicale, pur con sierologia autoanticorpale negativa (ricercati gli anticorpi contro AchR, Musk, recettore rianodinico, titina, LRP4). Gli esami ematici, la TC torace e l'ecografia addominale escludono un'origine paraneoplastica del disturbo. Si avvia terapia con l'inibitore dell'acetilcolinesterasi e nelle 2 settimane successive Ada non lamenta più diplopia né franca ptosi, persiste solo un lieve deficit contro massimo sforzo nell'estensione del capo. Durante la titolazione presenta talvolta vomiti ed addominalgia, inquadrati come effetti colinergici della piridostigmina. Dopo 10 giorni compaiono instabilità posturale, debolezza muscolare e offuscamento del visus, che recedono dopo l'assunzione del farmaco. Alla rivalutazione clinica si documenta una difficoltà nella marcia in tandem per la presenza di lateropulsioni senza preferenza di lato, tetraiperreflessia, segno di Babinski, diplopia nello sguardo verso l'alto e ipostenia della muscolatura cervicale. Data la comparsa di segni di sofferenza del I motoneurone si programma un RM encefalo. Viene inoltre aumentata la posologia della piridostigmina e avviato il prednisone, con conseguente miglioramento della marcia e della forza, risoluzione della diplopia, ma persistenza dei segni piramidali. La RM encefalo rivela una lesione espansiva di dimensioni cospicue compatibile con glioma del tronco, che occupa ponte e

midollo allungato, comprime le strutture circostanti (mesencefalo, cervelletto, IV ventricolo, arteria basilare), provoca impegno tonsillare in forame occipitale ed idrocefalo triventricolare.

### Discussione

La miastenia gravis è una patologia autoimmune conosciuta come possibile manifestazione paraneoplastica di un timoma [1], tuttavia è riportata in letteratura anche una possibile relazione con neoplasie extra-timiche, come effetto di un meccanismo di disregolazione immunitaria [2]. Questo caso è singolare perché l'associazione con una neoplasia localizzata a livello encefalico di solito non è descritta; inoltre l'aumentato rischio tumorale sembra riguardare prevalentemente forme di miastenia a insorgenza tardiva, trattate con immunosoppressori e con timoma associato [3,4]. Non vi sono dunque certezze di una sua sicura correlazione con un disturbo della placca neuromuscolare.

La RM encefalo si è resa necessaria per la comparsa di segni di sofferenza del I motoneurone, incongrui con una patologia neurologica periferica. Segni/sintomi non coerenti con la disfunzione di un sistema -in questo caso la placca neuromuscolare- impongono accertamenti in più direzioni -in questo caso l'encefalo. In quest'ottica, la giovane età di Ada, l'associazione con una neoplasia "non canonica" e l'assenza di autoanticorpi ci ha portato a considerare anche una possibile forma su base genetica (anche se non vi è familiarità), per cui sono in corso accertamenti per escludere una sindrome miastenica congenita post-sinaptica.

### Bibliografia

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36.
2. Levin N, Abramsky O, Lossos A et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2005 Oct 15;237(1-2):39-43.
3. Citterio A, Beghi E, Millul A et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2009 Aug;256(8):1221-7.
4. Verwijst J, Westerberg E, Punga AR. Cancer in myasthenia gravis subtypes in relation to immunosuppressive treatment and acetylcholine receptor antibodies: A Swedish nationwide register study. *Eur J Neurol.* 2021 May;28(5):1706-1715.

### Non credo ai miei occhi! Un caso di anisocoria

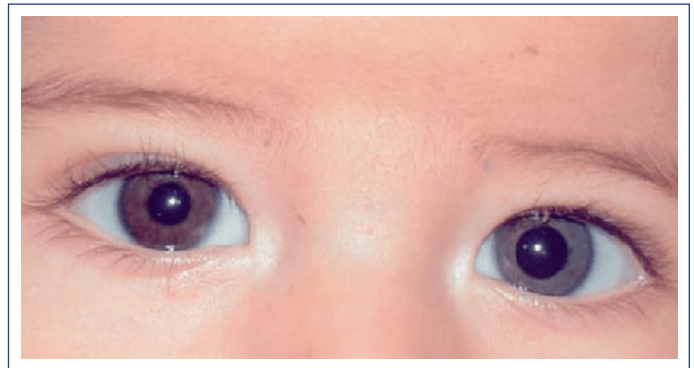
Carolina Bondi <sup>1</sup>, Ilaria Filareto <sup>1</sup>, Francesca Lami <sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1,3</sup>

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. UOC di Pediatria, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
3. UOC di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

### Caso clinico

C, XY 3 mesi, veniva condotto in PS per dispnea in corso di bronchiolite. In anamnesi: nato a 35+3w da TCU per emorragia uterina in placenta previa centrale da gravidanza gemellare normodecorsa. Per depressione cardiorespiratoria alla nascita ed EII moderata sottoposto a ipotermia terapeutica. In follow-up neurologico per GMH bilaterale. All'EO riscontro di PV stabili

Figura 12. Caso di anisocoria.



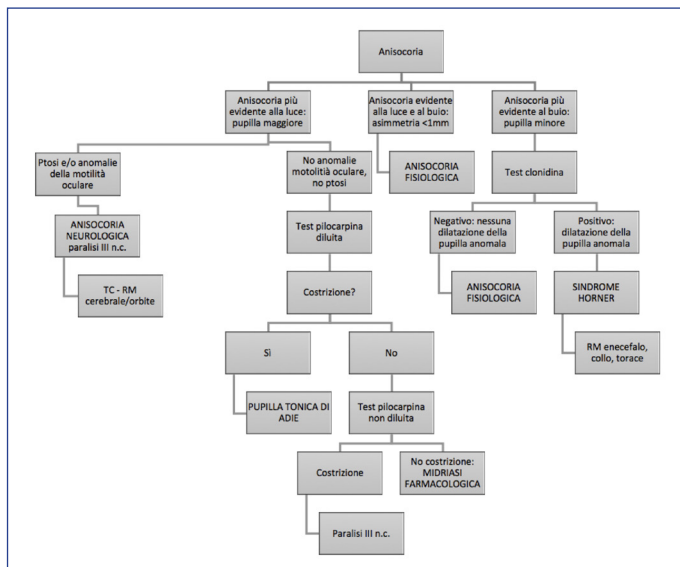
in aria ambiente, tachidispnea. In reparto veniva impostata aerosolterapia con salbutamolo e ipratropio bromuro, corticosteroide e antibiotico ad ampio spettro per os. In seconda giornata di degenza improvvisa comparsa di midriasi fissa dell'OS con pupilla iporeagente in assenza di anomalie della motilità oculare, di ptosi e con restante EON nella norma (Figura 12). Non storia di trauma. L'anisocoria fisiologica veniva esclusa per l'insorgenza acuta e per la presenza di differenza superiore ad 1 mm tra i due diametri pupillari. La clinica non era suggestiva di una eziologia neurologica ma, in considerazione dell'anamnesi, era possibile escludere eventi iperacuti solo procedendo con esami quali FOO e TC encefalo. Tuttavia un'attenta anamnesi farmacologica ha portato ad ipotizzare un'anisocoria indotta da ipratropio bromuro. Nelle 12 ore successive alla sospensione del farmaco la midriasi si è progressivamente risolta ponendo conferma al nostro sospetto diagnostico.

### Discussione

L'anisocoria, la disuguaglianza del diametro pupillare, si riscontra in numerose condizioni patologiche di pertinenza oftalmologica e non. La dimensione e la reattività pupillare dipendono dall'attività antagonista dei muscoli sfintere e dilatatore dell'iride innervati, rispettivamente, dalle fibre del sistema parasimpatico e simpatico. L'ipratropio bromuro, derivato dell'acetilcolina ad azione anticolinergica, causa midriasi unilaterale, principalmente a causa dell'uso di maschera non perfettamente adattabile al viso durante l'erogazione aerosolica, condizione frequente in età pediatrica. L'effetto dell'ipratropio sulla motilità pupillare si estingue nella maggior parte dei casi in 24 ore. Sono stati descritti rari casi a risoluzione ritardata, avvenuta a settimane dalla sospensione del farmaco. Nonostante l'eziopatogenesi dell'anisocoria sia generalmente benigna, il percorso diagnostico differenziale induce la necessità di escludere, in prima istanza, lesioni a carico del SNC. In genere, l'assenza di segni e sintomi evocativi di anomalie del SNC e l'integrità del sensorio permettono di escludere con buona probabilità le temute cause neurologiche (anisocoria secondaria a compromissione funzionale del III n.c. oculomotore associata ad esempio a compressione aneurismatica o tumorale, erniazione tentoriale, lesioni del basicranio, meningopatia...). Un danno a carico delle fibre pupillari del III n.c. si associa anche al danno delle fibre motorie, per tale motivo è piuttosto raro che una midriasi possa essere, da sola, manifestazione di danno a carico del nervo oculomotore. È quindi fondamentale ricercare all'esame obiettivo eventuali deficit della motilità oculare e ptosi palpebrale. Nella scelta dell'iter più appropriato può essere d'aiuto utilizzare un algoritmo diagnostico (Figura 13). In conclusio-



Figura 13. Algoritmo diagnostico dell'anisocoria



ne risulta determinante ricordare il possibile nesso di causalità fra terapia con ipratropio bromuro e anisocoria improvvisa. Non sottovalutare mai come una corretta anamnesi farmacologica in alcune occasioni può proteggere il paziente da danni iatrogeni associati all'esposizione a inutili radiazioni ionizzanti.

### Quel deficit che non ti aspetti: 'occhio' a uno strabismo acuto

Martina Buttera<sup>1</sup>, Lucia Corso<sup>1</sup>, Riccardo Filice<sup>1</sup>, Mattia De Agostini<sup>1</sup>, Marianna Di Martino<sup>1</sup>, Chiara Zavaglio<sup>1</sup>, Elisa Caramaschi<sup>2</sup>, Laura Lucaccioni<sup>2</sup>, Diego Biondini<sup>3</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O.C di Pediatria, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena, Modena
3. U.O.C di Chirurgia Pediatrica, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena, Modena

#### Introduzione

L'encefalopatia di Wernicke (EW) è una manifestazione neurologica acuta data dal deficit di tiamina, generalmente correlata all'abuso etilico. Tuttavia, è noto che essa possa manifestarsi anche nella popolazione pediatrica con eziologie differenti: malnutrizione, digiuno ed emesi prolungati, neoplasie, procedure chirurgiche per il trattamento dell'obesità, deficit di magnesio e alterazioni del gene SLC19A3 che codifica per il trasportatore-2 della tiamina [1]. La triade clinica caratteristica, riscontrabile in solo il 10% dei pazienti, comprende alterazioni dello stato mentale, atassia ed oftalmoplegia. L'EW è un'emergenza medica che richiede tempestivo trattamento con alte dosi di tiamina per evitare deficit neurologici irreversibili.

#### Caso clinico

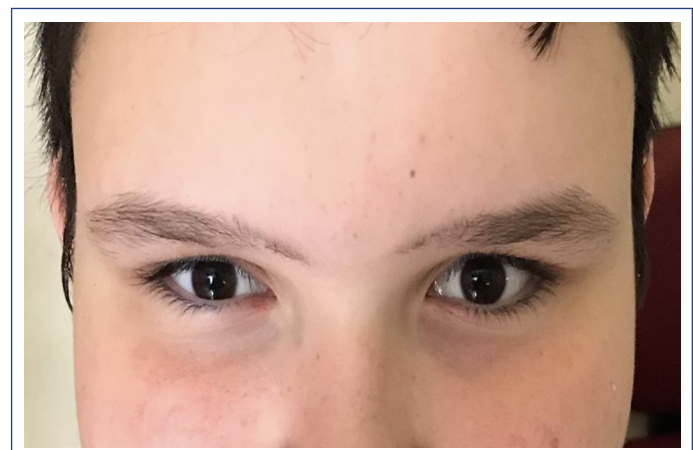
XY, 11 anni, BMI 58 kg/m<sup>2</sup> (SDS 4.01), iperteso, veniva ricoverato per coliche biliari e vomito persistente da 2 settimane, correlabili all'inizio di un regime alimentare ipocalorico. Durante la degenza, in attesa dell'intervento di colecistectomia, presen-

Figura 14. Strabismo convergente in esordio acuto di EW.



tava persistenza di emesi e ipoalimentazione. In quindicesima giornata di ricovero si procedeva all'intervento chirurgico senza complicanze intra o peri-operatorie. A 24 ore dall'intervento però, in corso di digiuno post-operatorio, compariva strabismo acuto convergente (Figura 14) con paresi dello sguardo orizzontale bilaterale, ipovisione monoculare alterna, nistagmo orizzontale e diplopia [2]. Il paziente risultava apiretico, senza cefalea né ulteriori deficit neurologici. Si programmavano TAC e RMN encefalo in urgenza, risultate negative. Gli esami ematochimici e la ricerca di autoanticorpi per encefalite autoimmune su siero erano nella norma. L'EEG escludeva anomalie epilettiformi. La valutazione oculistica non deponeva per patologia oftalmologica. Alla luce della negatività degli accertamenti laboratoristici-strumentali e considerata l'emesi prolungata, l'ipoalimentazione e la malnutrizione, si poneva sospetto di EW. Veniva dunque avviata immediatamente terapia con tiamina ad alto dosaggio EV (200 mg x 3 volte/die per 5 giorni) [3], previa raccolta di campione ematico per il dosaggio vitaminico basale. A poche ore dall'inizio della terapia si assisteva ad un netto miglioramento del quadro clinico (Figura 15), con completa risoluzione dello strabismo e della diplopia e minima persistenza di nistagmo. Contestualmente si assisteva ad un miglioramento generale delle condizioni psico-fisiche del paziente, con ripresa di buona appetenza e deambulazione autonoma. Si poneva quindi diagnosi ex-adiuvantibus di EW, con indicazione a proseguire la supplementazione domiciliare di tiamina per via orale con progressivo decalage. Pochi giorni dopo la dimissione arrivava conferma laboratoristica di deficit di tiamina: 18 ng/ml (v.n. 32-95 ng/ml). Alla rivalutazione clinica a 40 giorni persistevano fini scosse di nistagmo, maggiori in visione monoculare e presenza di tremori

Figura 15. Miglioramento dello strabismo nei primi giorni di terapia



alle estremità nel mantenimento del tono. Il paziente è tutt'ora in follow-up neurologico pediatrico e nutrizionale.

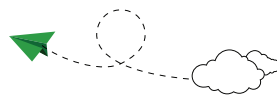
### Conclusioni

L'EW è un'emergenza medica. La diagnosi ed il trattamento tempestivo aumentano le possibilità di buona prognosi nel lungo periodo. Di contro, il ritardo diagnostico-terapeutico può condurre a deficit neurologici irreversibili e talora ad exitus. I dati in letteratura suggeriscono che il 50-60% dei pazienti adeguatamente trattati mostrano completa risoluzione di segni e sintomi [4]. Da qui l'importanza di sospettare tale deficit anche in età pediatrica e di mettere in atto tempestiva supplementazione vitaminica.

### Bibliografia

1. Forno A, Cunha B, Luís C et al. Wernicke Encephalopathy in Children. *Neurol Clin Pract*. 2021 Oct;11(5): e777-e780.
2. Longmuir R, Lee AG, Rouleau J. Visual loss due to Wernicke syndrome following gastric bypass. *Semin Ophthalmol*. 2007 Jan-Mar;22(1):13-9.
3. Kühn AL, Hertel F, Boulanger T, Diederich NJ. Vitamin B1 in the treatment of Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis after gastroplasty. *J Clin Neurosci*. 2012 Sep;19(9):1303-5.
4. Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World J Pediatr*. 2014 Nov;10(4):293-8. Epub 2014 Dec 17.





## ABBECEDEARIO CORTI & POESIE

Tutti i partecipanti sono invitati a produrre brevi contributi attinenti alla pediatria (riflessioni sul presente, previsioni sul futuro, speranze, delusioni, etc.) partendo da parole che inizino con le lettere H,I ed L (ad es.humanitas, insieme, irrealtà, lontano etc.) il cui testo sia contenuto al max in 300 parole. Si accettano anche poesie pari lunghezza senza vincolo della lettera iniziale e corti di durata entro 5'. I contributi vanno inoltrati entro e non oltre il 01 febbraio 2023 a [mfsiracusano@gmail.com](mailto:mfsiracusano@gmail.com)

Verrà data comunicazione agli autori dei contributi accettati per la presentazione orale ( 3'e 3 slide ciascuno).

## LOCANDINA

I partecipanti sono invitati a produrre l'immagine del convegno. L'elaborato va spedito entro il 31 dicembre 2022 a: [mr.pugliese@ausl.bologna.it](mailto:mr.pugliese@ausl.bologna.it)

Il contributo ritenuto migliore sarà l'immagine dell'edizione successiva e l'autore avrà menzione e omaggio in plenaria.

## INFORMAZIONI GENERALI

Formula standard: frequenza ai lavori (crediti ECM, attestato, tre coffee break) + pensione completa venerdì 17/02 + prima colazione sabato 18/02 per persona: 195€ in tripla, 200€ in doppia, 220€ in singola, 240€ in doppia uso singola. Formula diurna: come la standard tranne il pernottato del 17/02 e la prima colazione del 18/02: 120€. Formula minima: come la diurna tranne la cena di venerdì: € 100.

NB: la formula diurna e minima sono riservate ai soli residenti nelle provincie di Parma, Piacenza e Reggio Emilia. Per chi presenta un poster si veda Parmagiovani

<https://acp.it/it/category/appuntamenti>

Pernotto per persona giovedì 16/02: 30€ in camera tripla, 35€ in doppia, 55€ in singola e 75€ in doppia uso singola. Stesse tariffe per il pernottato di sabato 18/02. Pranzi extra (mezzogiorno e sera di giovedì e mezzogiorno di sabato) 23€. Sconto di 70€ sulla formula standard e di 40€ sulla diurna/minima a specializzande/oidi, accompagnatori e pensionate (no crediti "ECM").

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

Egidio Barbi [ebarbi@libero.it](mailto:ebarbi@libero.it)  
Gian Carlo Biasini [giancarlo.biasini@fastwebnet.it](mailto:giancarlo.biasini@fastwebnet.it)  
Francesco Ciotti [fran.ciotti@alice.it](mailto:fran.ciotti@alice.it)  
Leopoldo Peratoner [leopoldo.peratoner@gmail.com](mailto:leopoldo.peratoner@gmail.com)



## SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Hotel Parma&Congressi  
[pediatria@hotelparmaecongressi.com](mailto:pediatria@hotelparmaecongressi.com)  
Tel. 0521-676023

## ECM

L'evento è stato accreditato presso l'Age.na.s. per: Professioni: Medico Chirurgo. Discipline: tutte le discipline.

## SEDE

Hotel Parma&Congressi Via Emilia Ovest, 281/A 43126 Parma

## ISCRIZIONE E PRENOTAZIONE ALBERGHIERA

<https://acp.it/it/category/appuntamenti>  
compilando l'apposito booking form.

## COME ARRIVARE E TURISMO

In auto: A1 Milano-Bologna: uscita Parma Ovest,direzione Pontetaro. Proseguire per ca. 2 Km. L'Hotel si trova sulla via Emilia, sulla sinistra. In treno: stazione di Parma a 6Km. In stazione bus n.23,n.7,etc. (<https://moovit.com/> oppure <https://www.google.co.uk/maps/> ) e taxi. In aereo:aeroporto Marconi di Bologna a 90 Km e poi in treno per Parma. Per turismo:

<http://www.turismo.comune.parma.it/it>

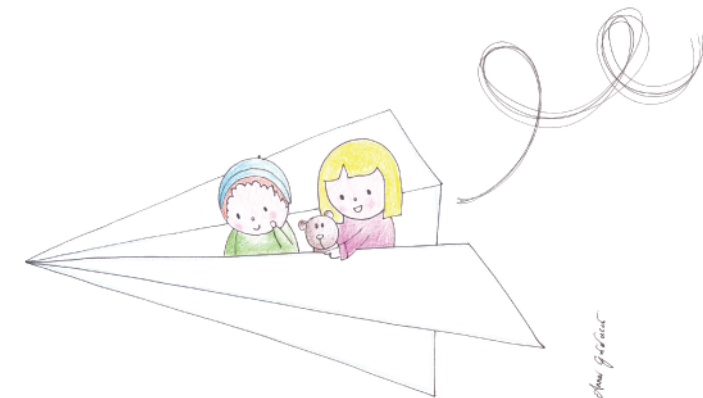
Con il tuo  
**5x1000**  
al **Centro per la Salute del Bambino**  
CF 00965900327  
sostieni anche  
**Nati per Leggere**  
**Nati per la Musica**  
**Un Villaggio per Crescere**

## Hotel Parma&Congressi

Via Emilia Ovest 281/A 43126 Parma

# Parmapediatria

## 17 -18 febbraio 2023



## 16 febbraio 2023

14.00-20.00 Parmagiovani

15.00 -19.00 Parmacorso ACP  
<https://acp.it/it/category/appuntamenti>

# venerdì 17 febbraio



**8.25 Benvenuti a Parma**  
Susanna Esposito

**8.30 TUTTO TRIESTE**  
Moderano Egidio Barbi e Andrea Pession

**Approccio al bambino stanco**  
Giulia Gortani (20'+20')

**I farmaci dei "codici rossi" in PS e in ambulatorio.**  
Giorgio Cozzi (20'+20')

**La cefalea tra bandierine rosse e routine in PS e in ambulatorio**  
Federico Poropat (20'+20')

**Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie: meno è sempre meglio**  
Marco Pennesi (20'+20')

**11.30 Caffè e biscotti**

**12.00 SESSIONI PARALLELE**

**Bambino stanco e dintorni**  
Giulia Gortani

**Urgenze**  
Giorgio Cozzi

**Non solo cefalea**  
Federico Poropat

**Nefrologia**  
Marco Pennesi

**13.00 Pranzo a buffet**

**14.30 L'ABBECEDEARIO: vai ad H, I ed L**  
M.Francesca Siracusano

**15.00 PLS&NPI DUE CASI CLINICI DI:**  
Moderano Massimo Soldateschi e Angelo Spataro



**Disturbo non verbale di apprendimento**  
Francesco Ciotti (20'+20')

**Disturbi precoci dell'alimentazione**  
Sandra Maestro (20'+20')

**Epilessie e genetica**  
Caterina Zanus (20'+20')

**17.00 STA A NOI**  
Modera Stefania Manetti

**L'altra metà del cielo**  
Maria Tolu(10'+5')

**Chi paga il conto?**  
Sergio Conti Nibali (10'+5')

**17.30 Tè e pasticcini**

**18.00 SESSIONI PARALLELE**

**Neuropsichiatria Infantile**  
Francesco Ciotti

**Neurologia**  
Caterina Zanus

**Il DNA nel bambino piccolo**  
Sandra Maestro

**Poster giovani**  
Carlo Caffarelli e Susanna Esposito

**19.30 Fine lavori della giornata**

**20.00 Cena a buffet**

**21.15 LEGGI**  
Michele Gangemi

**21.30 CANTABALLA**  
Vittorio Canepa e la sua band:  
Fulvio Fusaro, Mario e Michela Zecca

# sabato 18 febbraio

**8.30 3 COSE CHE IL PLS DEVE SAPERE**  
Moderano Lorenzo Iughetti e Agnese Suppiej

**Anomalie urinarie minori**  
Cristina Malaventura (15'+15')

**Mi sei scoppiata dentro al cuore**  
Gabriele Bronzetti (15'+15')

**Interventi di prima linea nello shock settico**  
Alberto Berardi (15'+15')

**Infezioni nel bambino con deficit cognitivo**  
Federico Marchetti (15+15')

**Infezione da SARS-CoV 2 nei pazienti con fibrosi cistica**  
Valentina Fainardi (15'+15')

**11.00 Caffè e biscotti**

**11.30 5 MAGNIFICI POSTER**  
Modera Michele Gangemi (15')

**11.45 GRAN FINALE**  
Moderano Gian Carlo Biasini e Leopoldo Peratoner

**Highlights in allergologia pediatrica da un Maestro**  
Giorgio Longo (20'+10')

**Sarò franco**  
Egidio Barbi (20'+10')

**12.45 COSA ABBIAMO IMPARATO**

**Una cosa, una sola, in 30''**  
Stefania Manetti & 15 PLS(10')

**12.55 ARRIVEDERCI AL 2024**

**Locandina & saluti**  
M.Rosa Pugliese(5')

**13.00 fine dei lavori**

