

In questo numero:

Marzo - Aprile 2023 / Vol. 30 n.2

Newsletter pediatrica pag. n. 1

L'antibioticoterapia topica è efficace nel trattamento della congiuntivite acuta nei bambini

Documenti pag. d.1

La denutrizione associata a malattia: una patologia nella patologia

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Ambiente e Salute *News* (n. 19, gennaio-febbraio 2023)

L'articolo del mese pag. am.1

Il difficile equilibrio tra prossimità e centralizzazione delle cure per i bambini dipendenti da tecnologia

Poster pag. p.1

Poster specializzandi (1° parte) - "Parmapediatría2023"



"Parco Nazionale Gran Paradiso, Ceresole Reale, Italy". Foto di Riccardo Mion su Unsplash (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 L'antibioticoterapia topica è efficace nel trattamento della congiuntivite acuta nei bambini
- n.2 La semaglutide: una speranza nel trattamento dell'obesità nell'adolescente
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (gennaio-febbraio 2023)

Documenti

- d.1 La denutrizione associata a malattia: una patologia nella patologia
Commento a cura di Enrico Valletta
- d.2 Ripercussioni della pandemia di COVID-19 sulla salute mentale di bambini e adolescenti. Una dichiarazione congiunta di EAP e ECPCP
Commento a cura di Costantino Panza
- d.3 Raccomandazioni dell'OMS per la cura del neonato pretermine o di basso peso alla nascita
Commento a cura di Natalia Camarda

Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 19, gen.-feb. 2023)

L'Articolo del Mese

- am.1 Il difficile equilibrio tra prossimità e centralizzazione delle cure per i bambini dipendenti da tecnologia
Commento a cura di Lucia Marangio ed Enrico Valletta

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (1° parte)
"Parmapediatría2023"

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

Redazione

redazione@quaderniacp.it

Electronic pages Quaderni ACP index (number 2, 2023)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Local antibiotic therapy is effective in acute infectious conjunctivitis
- n.2 Semaglutide: a hope in the treatment of adolescent obesity
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions January-February 2023

Documents

- d.1 Disease-associated undernutrition: a pathology within a pathology
Comment by Enrico Valletta
- d.2 Repercussions of the COVID-19 pandemic on child and adolescent mental health—A joint statement from EAP and ECPCP
Comment by Costantino Panza
- d.2 WHO recommendations for the care of the preterm or low birth weight infant
Comment by Natalia Camarda

Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

Article of the month

- am.1 The difficult balance between proximity and centralization of care for children with technology dependence
Comment by Lucia Marangio and Enrico Valletta

L'antibioticoterapia topica è efficace nel trattamento della congiuntivite acuta nei bambini

Honkila M, Koskela U, Kontiokari T, et al.

Effect of Topical Antibiotics on Duration of Acute Infective Conjunctivitis in Children: A Randomized Clinical Trial and a Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2234459. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34459.PMID:36194412

A distanza di 10 anni dall'ultima revisione Cochrane sull'argomento, questo piccolo studio randomizzato (88 partecipanti di età 6 mesi - 7 anni) si è posto l'obiettivo di verificare l'efficacia della terapia antibiotica locale (moxifloxacin) vs placebo nella congiuntivite infettiva acuta. Per escludere il possibile beneficio legato all'effetto washout delle gocce placebo è stato inserito un secondo gruppo di controllo senza alcun trattamento. Il tempo di guarigione clinica è risultato significativamente più breve nel gruppo moxifloxacin rispetto al gruppo non intervento (3.8 vs 5.7 giorni). È stata eseguita un'ulteriore analisi sui 2 gruppi controllo da cui si rileva un tempo di guarigione clinica più breve per le gocce placebo rispetto al nessun trattamento; tuttavia, la differenza non risultava statisticamente significativa. Lo studio è stato incluso in una metanalisi con 3 studi precedenti che confrontavano la terapia antibiotica rispetto a un gruppo controllo senza antibiotico per il trattamento della congiuntivite acuta in bambini di età 1 mese - 18 anni, con sostanziale conferma dei risultati già noti.

Local antibiotic therapy is effective in acute infectious conjunctivitis

Ten years after the last Cochrane review on the subject, this small randomized trial (88 participants aged 6 months to 7 years) aimed to test the efficacy of local antibiotic therapy (moxifloxacin) vs placebo in acute infectious conjunctivitis. To exclude the possible benefit related to the washout effect of placebo drops, a second control group with no treatment was included. Clinical healing time was significantly shorter in the moxifloxacin group than in the non-intervention group (3.8 vs. 5.7 days). An additional analysis was performed on the 2 control groups from which a shorter clinical healing time was found for placebo drops compared with no treatment; however, the difference was not statistically significant. The study was included in a meta-analysis with 3 previous studies comparing antibiotic therapy versus a control group with no antibiotic for the treatment of acute conjunctivitis in children aged 1 month to 18 years, with substantial confirmation of the already known results.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire l'efficacia della terapia antibiotica locale per la congiuntivite infettiva acuta attraverso uno studio randomizzato e una

successiva metanalisi che ha incluso lo studio attuale e tre precedenti studi.

Popolazione

Sono stati inclusi bambini di età 6 mesi - 7 anni con congiuntivite infettiva acuta arruolati in 2 centri di cure primarie e un Pronto Soccorso pediatrico in Finlandia. La congiuntivite infettiva acuta era definita dalla presenza di infiammazione (eritema), secrezione, o dolore, o edema delle palpebre. Criteri di esclusione: allergia a fluorochinoloni, terapia antibiotica nei 7 giorni precedenti, infezione grave, congiuntivite allergica, trauma o corpo estraneo nell'occhio.

Intervento

I partecipanti del gruppo intervento hanno ricevuto moxifloxacin gocce oculari, 1 goccia in ogni occhio affetto 3 volte al giorno, sino all'assenza dei sintomi congiuntivali per almeno 24 ore. La durata massima del trattamento era 7 giorni.

Controllo

1. *Gruppo placebo:* gocce oculari senza antisettico con le stesse modalità del gruppo intervento.
2. *Gruppo non intervento:* nessuna terapia.

I genitori di tutti i gruppi hanno ricevuto l'indicazione di rimuovere le secrezioni oculari almeno 3 volte al giorno.

Outcome/Esiti

L'esito primario era il tempo (giorni) di guarigione clinica, definita come risoluzione di tutti i sintomi congiuntivali senza segni di recidiva per almeno due giorni.

L'esito secondario era il numero di soggetti con recidiva di congiuntivite entro 14 giorni dalla randomizzazione. Gli esiti sono stati ricavati dai diari giornalieri compilati dai genitori per 14 giorni. Inoltre i genitori venivano contattati da un medico dopo i 14 giorni di follow-up per accertare l'andamento clinico.

Risultati principali

Sono stati inclusi 88 bambini, di cui 30 randomizzati nel gruppo moxifloxacin (età media [SD], 2.8 [1.6] anni), 27 nel gruppo placebo (età media [SD], 3.0 [1.3] anni), e 31 nel gruppo nessun intervento (età media [SD] 3.2 [1.8] anni). Il tempo di guarigione

clinica è risultato significativamente più breve nel gruppo moxifloxacin rispetto al gruppo non intervento (3.8 vs 5.7 giorni; differenza, -1.9 giorni; 95% CI, da -3.7 a -0.1 giorni; $P = .04$), mentre nell'analisi di sopravvivenza sia moxifloxacin che placebo hanno ridotto significativamente il tempo di guarigione clinica rispetto a nessun intervento. In 70 bambini (83.3%) l'esame colturale congiuntivale è risultato positivo per *H. Influenzae* (in tutti i gruppi). La congiuntivite è recidivata in 5 bambini (17.9%) trattati con moxifloxacin topica, in 2 bambini (7.4%) del gruppo placebo, in 1 bambino (3.2%) del gruppo senza alcun trattamento ($p = 0.1$).

Conclusioni

Nei bambini con congiuntivite infettiva acuta gli antibiotici topici sono associati ad una durata significativamente più breve dei sintomi congiuntivali.

Altri studi sull'argomento

Gli autori hanno eseguito una revisione sistematica e metanalisi dei dati estratti da questo studio e altri 3 RCT [1,2,3] che confrontavano la terapia antibiotica rispetto a un gruppo controllo senza antibiotico per il trattamento della congiuntivite acuta in bambini di età 1 mese - 18 anni. L'outcome primario scelto era la proporzione di partecipanti che presentavano sintomi congiuntivali da 3 a 6 giorni, mentre gli outcome secondari erano la proporzione di partecipanti che presentavano sintomi congiuntivali da 7 a 10 giorni, e la proporzione senza guarigione microbiologica da 7 a 10 giorni. Nei 584 bambini randomizzati (300 trattati con antibiotici topici e 284 con placebo) l'uso di antibiotico topico era associato a una significativa riduzione della proporzione di bambini con sintomi di congiuntivite rispetto al collirio placebo sia a 3 - 6 giorni (OR, 0.59; 95%CI, 0.39 - 0.91; $P = .02$), che a 7 - 10 giorni (OR, 0.53; 95% CI, 0.34-0.83; $P = .006$). L'uso di antibiotici topici era anche associato a una significativa riduzione nella proporzione di partecipanti con coltura congiuntivale positiva a 7-10 giorni (OR, 0.34; 95% CI, 0.17-0.68; $P = .003$). Una revisione Cochrane aggiornata al 2012 che ha incluso 11 RCT (3.673 partecipanti, bambini e adulti) ha mostrato che gli antibiotici topici danno un beneficio nel migliorare "precocemente" (2-5 giorni) i tassi di remissione clinica (RR 1.36, 95% CI 1.15 - 1.61) e microbiologica (RR 1.55, 95% CI 1.37 - 1.76). Al time point "tardivo" (6-10 giorni), gli antibiotici presentavano ancora modesti benefici nei tassi di remissione clinica (RR 1.21, 95% CI 1.10 - 1.33) e microbiologica (RR 1.37, 95% CI 1.24 - 1.52). Gli autori concludono che l'uso di antibiotici topici è associato con tassi di remissione clinica e microbiologica modestamente migliori rispetto al placebo e che il loro impiego dovrebbe essere considerato allo scopo di accorciare il tempo di risoluzione dei sintomi e dell'infezione [4]. Per quanto riguarda la metanalisi, ha il pregio di essere focalizzata sull'età pediatrica; si evidenziano tuttavia alcuni limiti: la scelta della remissione clinica a 3-6 giorni come outcome primario, che riduce il vantaggio della guarigione "precoce", l'inclusione come studio più numeroso di un'analisi post-hoc di sottogruppo di 3 RCT multicentrici a moderato rischio di bias [3], l'impossibilità di confrontare la terapia antibiotica topica con nessun intervento, e le possibili differenze tra i placebo e tra le molecole terapeutiche utilizzate nei vari studi.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma che l'antibioticoterapia topica nella congiuntivite acuta batterica dei bambini è associata a una più rapida risoluzione clinica

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è descritto come RCT, in doppio cieco nei due gruppi con trattamento (antibiotico e placebo), non in cieco nel gruppo randomizzato al non trattamento; tuttavia, il differente confezionamento delle gocce, moxifloxacin in flaconi di plastica e il placebo in fiale monouso, non ha garantito la cecità. La lista di randomizzazione è stata generata in modo appropriato, con gruppi in studio bilanciati. La percentuale di persi al follow-up è bassa, i persi non sono descritti e sono maggiori nel gruppo trattato con placebo (10%). L'analisi non è stata realizzata per intention to treat. A fronte di una patologia molto frequente, il basso numero di casi arruolati in oltre 5 anni, fa pensare alla difficoltà di condurre studi randomizzati nell'ambito delle cure primarie (89/209 casi valutati non hanno aderito allo studio), ma anche alla perdita di casi eleggibili e al probabile ricorso di auto-cura o gestione telefonica. Nello studio sia il placebo (senza disinfettanti) che il non intervento sono stati scelti per valutare il possibile effetto wash out o antinfettivo del placebo stesso. Nell'analisi time-to-event le gocce placebo riducevano il tempo di guarigione clinica rispetto al nessun trattamento; tuttavia, la differenza tra i gruppi non risultava statisticamente significativa. **Esiti:** clinicamente rilevanti.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Alma and K. A. Snellman Foundation, Finland e Foundation for Paediatric Research, Finland. Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è simile a quella italiana e i risultati sono applicabili al nostro contesto.

Tipo di intervento: le congiuntiviti infettive acute sono spesso autolimitantesi sia nel lattante che nel bambino, per quanto, come conferma lo studio, il trattamento con l'antibiotico è generalmente associato a un accorciamento dei tempi di risoluzione clinica e microbiologica. Poiché le regole di molte scuole e servizi educativi prevedono che i bambini con congiuntivite possano rientrare in comunità avendo iniziato l'antibiotico da 24 ore, ciò può rappresentare un motivo di prescrizione nell'ambito delle cure primarie. L'antibiotico topico oggetto dello studio è disponibile in Italia.

1. Gigliotti F, Hendley JO, Morgan J, et al. Efficacy of topical antibiotic therapy in acute conjunctivitis in children. *J Pediatr.* 1984;104(4):623-626
2. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9479):37-43.
3. Comstock TL, Paterno MR, Usner DW, et al. Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in children and adolescents with bacterial conjunctivitis: a post hoc, subgroup analysis of three randomi-

zed, double-masked, parallel-group, multicenter clinical trials. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):105-112.

4. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD001211.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Miano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.

La semaglutide: una speranza nel trattamento dell'obesità nell'adolescente

Honkila M, Koskela U, Kontiokari T, et al.

Effect of Topical Antibiotics on Duration of Acute Infective Conjunctivitis in Children: A Randomized Clinical Trial and a Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2234459. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34459.PMID:36194412

Questo studio randomizzato controllato in doppio cieco è il primo che dimostra, in una popolazione di adolescenti obesi (BMI > 95 percentile) o in sovrappeso (BMI > 85th percentile con almeno una morbidità secondaria al sovrappeso) l'efficacia della semaglutide (**Box**) somministrata settimanalmente sottocute e associata a modifiche dello stile di vita, nel ridurre il BMI dopo 68 settimane di trattamento. Nel gruppo di trattamento si assiste ad una riduzione del BMI del -16.1% vs -0.6% nel gruppo placebo (differenza stimata, -16.7 punti percentuali; 95% intervallo di confidenza [CI], da -20.3 a -13.2; $P < 0.001$). Semaglutide si è dimostrata efficace anche nel migliorare gli outcomes cardiometabolici. Gli eventi avversi registrati sono stati maggiori nel gruppo in trattamento: eventi gastrointestinali 62% vs 42%, ma raramente hanno comportato la sospensione del trattamento; eventi avversi gravi in 15 su 133 (11%) vs 6 su 67 (9%). La semaglutide non ha avuto impatto sulla crescita o lo stadio puberale. Non sono disponibili dati sulla persistenza degli effetti sul lungo termine dopo la sospensione del trattamento.

Semaglutide: a hope in the treatment of adolescent obesity

This double-blind randomized controlled trial is the first to demonstrate, in a population of obese (BMI > 95 percentile) or overweight (BMI >85th percentile with at least one morbidity secondary to overweight) adolescents, the efficacy of semaglutide administered weekly subcutaneously and combined with lifestyle modifications in reducing BMI after 68 weeks of treatment. There was a reduction in BMI of -16.1% vs -0.6% in the placebo group in the treatment group (estimated difference, -16.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], -20.3 to -13.2; $P < 0.001$). Semaglutide was also effective in improving cardio metabolic outcomes. Adverse events recorded were greater in the treatment group: gastrointestinal events 62% vs 42%, but rarely resulted in treatment discontinuation; serious adverse events in 15 of 133 (11%) vs 6 of 67 (9%). Semaglutide had no impact on growth or pubertal stage. No data were available on persistence of long-term effects after treatment discontinuation.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire, in una popolazione di adolescenti obesi, l'efficacia del-

la semaglutide nel ridurre il BMI a 68 settimane di trattamento, attraverso uno studio randomizzato controllato in doppio cieco multicentrico internazionale.

Popolazione

Adolescenti (12 -18 anni) obesi (BMI > 95 percentile) o in sovrappeso (BMI > 85 percentile con almeno una morbidità secondaria al sovrappeso: DM tipo 2, ipertensione, dislipidemia, steatoepatite non alcolica, apnee del sonno). Tutti dovevano aver effettuato in passato almeno un tentativo di intervento dietetico senza successo.

Criteri di esclusione:

- pazienti con DM tipo 2 e Hb glicata > 86 mmol/mol, nonostante tentativo di trattamento con dieta, esercizio fisico ed eventuale uso di metformina;
- BMI inferiore al target dello studio dopo il periodo di run-in, calo di almeno 5 kg o assunzione di altri farmaci per il trattamento dell'obesità nei 3 mesi precedenti (liraglutide, orlistat, ferretina topiramato), pregressa chirurgia bariatrica;
- malattia tiroidea non controllata, obesità secondaria, anamnesi positiva per depressione maggiore nei 2 anni precedenti, malattia psichiatrica grave, bulimia nervosa o tentato suicidio.

Tutti i pazienti prima dell'arruolamento hanno partecipato a una "fase run-in" che prevedeva 12 settimane di interventi volti a modificare lo stile di vita (dieta a basso introito calorico e aumento dell'attività fisica); gli stessi interventi sono stati rinforzati in entrambi i bracci di studio nel corso dello stesso.

Lo studio è stato condotto in 37 centri pediatrici.

Intervento

134 ragazzi sono stati randomizzati a ricevere semaglutide sottocute alla dose di 2.4 mg/settimana per 68 settimane.

La dose di semaglutide è stata progressivamente aumentata in un periodo di 16 settimane, da 0.25 a 2.4 mg/settimana o comunque fino alla dose massima tollerata.

Controllo

67 ragazzi hanno ricevuto placebo sottocute per 68 settimane.

Outcome/Esiti

L'esito primario era la percentuale di riduzione del BMI rispetto al basale alla fine del trattamento.

L'esito secondario era la quota di adolescenti con riduzione del peso di almeno il 5% alla fine del trattamento.

Nell'analisi secondaria sono poi stati valutati esiti a supporto dell'efficacia della terapia: riduzione del BMI di almeno il 5, 10, 15 e 20%, circonferenza addominale, pressione arteriosa, emoglobina glicata, lipidi, ALT, modifiche nella qualità di vita tramite specifici questionari (Impact of weight on quality of life-kids).

Infine, sono stati valutati quali esiti secondari di sicurezza: frequenza cardiaca, amilasi, lipasi, calcitonina, valutazione della salute mentale (Patient Health Questionnaire 9-item version e Columbia-Suicide Severity Rating Scale) e descrizione degli eventi avversi.

Tempo

Da Ottobre 2019 a Marzo 2022. Il trattamento (con farmaco o placebo) è durato 68 settimane, cui sono seguite 7 settimane di follow-up durante le quali non è più stato somministrato farmaco. I pazienti sono stati seguiti dall'arruolamento fino a 14 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose per l'analisi di efficacia, fino a 49 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose per l'analisi di sicurezza.

Risultati principali

Tra gli arruolati il 62% erano femmine, 79% di etnia bianca, età media 15.4 anni, peso medio 107.5 kg, BMI medio 37, pubertà completa nel 62% dei pazienti. Una minoranza di pazienti era ipertesa (13%) o era affetta da diabete (4%). Nel gruppo trattato con semaglutide l'87% è arrivato alla fine del trial utilizzando un dosaggio di 2.4 mg a settimana. Il gruppo trattato con semaglutide ha presentato, a 68 settimane, un calo significativo del BMI rispetto al placebo (-16.1% vs 0.6%, $p < 0.001$) e una maggior percentuale di perdita di peso superiore al 5% (73% vs 18%, $p < 0.001$); nel gruppo dei trattati, si è inoltre registrato un maggior calo del BMI e del peso corporeo in senso assoluto. La riduzione del peso si è associata a miglioramento della qualità di vita e dei fattori di rischio cardiometabolico (circonferenza addominale, emoglobina glicata, colesterolo totale, LDL, VLDL, trigliceridi e ALT), ad eccezione che per i valori di pressione arteriosa. L'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) è stata maggiore nel gruppo di trattamento (62% vs 42%); tali sintomi si sono concentrati prevalentemente nelle 16 settimane in cui il farmaco è stato incrementato e sono stati di entità lieve o moderata e a rapida risoluzione (2-3 giorni in media). Effetti collaterali gravi, nessuno dei quali mortale, sono stati riportati rispettivamente nell'11% dei trattati e nel 9% dei controlli. Cinque partecipanti (4%) del gruppo trattato con semaglutide e nessuno di quelli che hanno ricevuto placebo hanno presentato colelitiasi, in un caso con colecistite. Non si è verificato nessun caso di pancreatite, insufficienza renale acuta, ipoglicemia severa, retinopatia diabetica; nel periodo di studio non si sono verificati problemi relativi alla crescita o allo sviluppo puberale.

Conclusioni

Negli adolescenti con obesità il trattamento con semaglutide (2.4 mg sottocute a settimana), in aggiunta alle modifiche dello stile di vita, permette una maggiore riduzione del BMI e del peso cor-

poreo, rispetto al solo intervento sullo stile di vita.

Altri studi sull'argomento

Wilding H et al [1] nel 2021 avevano già descritto con un trial in doppio cieco, su un'ampia coorte di paziente adulti (n 1961), come semaglutide al dosaggio di 2,4 mg sc, associata a interventi sullo stile di vita, porti a una riduzione di peso corporeo rilevante dal punto di vista clinico (-15.3 Kg nel gruppo semaglutide vs -2.6 Kg nel gruppo placebo). Inoltre, nel gruppo trattato con semaglutide la perdita di peso è risultata associata a miglioramenti rispetto ai fattori di rischio cardiometabolici.

Una review [2] pubblicata nel 2017 su JAMA ha analizzato gli studi pubblicati sull'obesità con il fine di verificare l'utilità del suo screening e trattamento in età pediatrica (2-18 anni). Non è stato evidenziato un beneficio dello screening e, su un totale di 6956 pazienti (42 trials), coloro che erano stati sottoposti per almeno 26 ore ad incontri su consigli comportamentali avevano ottenuto un beneficio nella riduzione del peso (riduzione del 0.2 del MBI nel gruppo di trattamento a 6 e 12 mesi). L'uso di metformina (8 studi, n 616) e orlistat (3 studi, n 799) erano associati ad una maggiore riduzione del BMI rispetto a placebo: -0.86 (95% CI, da -1.44 a -0.29; 6 studi) per la metformina e da -0.50 (95% CI, da -1.58 a -0.30) a -0.94 (95%CI, da -7.62 a 6.62) per orlistat. La terapia farmacologica non comportava un beneficio, se non minimale, negli outcome metabolici e della glicemia a digiuno. Eventi avversi non seri sono comuni nel gruppo trattato farmacologicamente e in una minoranza di casi (< 5%) sono tali da condurre a una sospensione del trattamento. Gli autori concludono che i benefici della terapia comportamentale sono sostanziali, mentre quello aggiuntivo legato alla terapia farmacologica è ancora poco chiaro. Non vi sono studi in età pediatrica sulla semaglutide, ma vi sono evidenze di efficacia di altri agonisti del GLP-1: liraglutide ed exenatide. Una metanalisi pubblicata nel 2021 [3] ha individuato 8 RCT e uno studio crossover RCT che hanno coinvolto 574 partecipanti con età media di 14 anni e BMI al baseline tra 33.9 e 43.0 kg/m² (3 studi su exenatide e 6 su liraglutide). I recettori GLP-1 hanno permesso di ottenere una modesta riduzione del peso corporeo (differenza media (MD -1.50), del BMI (MD -1.24) e del BMI score (MD -0.14). Il controllo glicemico è migliorato nei pazienti con insulinoresistenza (Hb glicata MD -1.05), si è ottenuta anche una modesta riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica, ma non si è riscontrato un miglioramento nel profilo lipidico. Dall'analisi di sensibilità emerge che gli interventi sullo stile di vita permettono un miglioramento sensibile sia nella riduzione del peso (-0.76 vs -4.25) che nel BMI (MD -0.97 vs -1.6). L'analisi degli effetti collaterali ha evidenziato un aumentato rischio di nausea, ma non di altri sintomi gastrointestinali. Gli autori concludono che gli agonisti del GLP-1 sono sicuri e permettono una riduzione, seppur modesta del peso, BMI, emoglobina glicata e pressione arteriosa sistolica. Tra i limiti vengono annoverati la breve durata dei trials (< 3 mesi) che potrebbe portare ad una sottostima degli effetti collaterali oltre a non dare informazioni importanti sull'effetto nel tempo dopo la sospensione del farmaco. Un'altra possibile opzione da considerare negli adolescenti con quadri di obesità molto severa e presenza di complicanze in caso di fallimento della terapia medica è la chirurgia bariatrica e metabolica [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio di fase 3 è il primo che dimostra, anche negli adolescenti, che la semaglutide è efficace nell'ottenere una riduzione significativa del BMI con buon profilo di sicurezza (sovrapponibile a quello osservato nel paziente adulto).

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la randomizzazione è stata correttamente eseguita tramite programma computerizzato con rapporto 2:1 tra trattati e controlli, tenendo conto nella stratificazione del sesso e dello stadio puberale. I persi al follow-up sono stati relativamente pochi (10% in entrambi i gruppi), con una percentuale che ha sospeso lo studio a causa di eventi avversi sovrapponibile nei due gruppi (5% nei trattati e 4% nei controlli). Le caratteristiche cliniche erano simili tra i due gruppi eccetto per il peso, BMI e circonferenza addominale, lievemente maggiori nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; solo un paziente tra gli arruolati non era obeso ma in sovrappeso, questo dovrebbe dar maggior forza ai risultati. Non è noto se placebo e farmaco avessero la stessa formulazione. L'analisi è condotta per intention to treat, analizzando i dati indipendentemente dall'eventuale sospensione del trattamento o del placebo e dall'eventuale ricorso a interventi "di salvataggio", quali altri farmaci per l'obesità o utilizzo di chirurgia bariatrica: sarebbe stato utile avere una descrizione dettagliata e chiara dei pazienti sottoposti a tali interventi per capirne il ruolo aggiuntivo rispetto al solo trattamento farmacologico.

Esiti: sono clinicamente rilevanti e ben definiti. Tuttavia, sarebbe stato interessante avere dei dati di follow-up ad almeno un anno dalla sospensione del trattamento per valutare la persistenza dell'effetto dopo la sospensione dello stesso (già dopo 7 settimane dalla sospensione del trattamento la riduzione di peso dal baseline è di -13.2% rispetto al -16.1% misurato alla sospensione) e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali nel lungo termine (ad esempio colelitiasi persistente/necessità di colecistectomia, neoplasie della tiroide o del pancreas). Inoltre, gli esiti secondari a supporto dell'efficacia (percentuale di riduzione del peso, cambiamenti nel BMI, circonferenza addominale, pressione arteriosa, emoglobina glicata, lipidi e ALT) non sono stati valutati statisticamente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato interamente disegnato e finanziato da Novo Nordisk, responsabile anche della stesura del primo abbozzo dell'articolo sotto la supervisione degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione arruolata nello studio è simile a quella italiana, dove la percentuale di bambini in sovrappeso a 8 anni è del 20.4% e quella dei bambini obesi del 9.4% (Epicentro 2019, Indagine Okkio alla Salute). La trasferibilità però è limitata dal tipo di popolazione arruolata nello studio che, anche a detta degli autori, non è probabilmente rappresentativa della popolazione adolescente obesa: maggioranza di femmine, scarsa rappresentazione di alcuni gruppi etnici, pochi pazienti affetti da DM tipo 2, inoltre solo un paziente era in sovrappeso.

Tipo di intervento: la semaglutide è stata approvata per uso nell'adulto dall'EMA a partire da 01/2022; il suo utilizzo sotto i 18 anni di età è al momento off-label. In Italia l'uso della

semaglutide non è attualmente autorizzato per il trattamento dell'obesità. L'obesità è un serio problema che affligge un numero crescente di bambini e adolescenti; ad oggi la maggior parte degli interventi dà risultati scarsi e poco persistenti: c'è l'urgente necessità di nuove strategie terapeutiche che permettano di dare risposte e soluzioni efficaci a questa ampia fetta di popolazione, per ridurre le comorbidità e migliorarne la qualità di vita fisica e mentale. Rimane il problema dell'elevato costo di questi farmaci (liraglutide = 1.600 - 2.500 dollari/anno e semaglutide = 2.500 dollari/anno) e della necessità dell'utilizzo per lunghi periodi di tempo (quoad vitam?).

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. STEP 1 Study Group, Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 2021;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
2. O' Connor EA, Evans CV, Burda BU et al. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents. *JAMA* 2017;317(23):2427-2444. doi:10.1001/jama.2017.0332
3. P M Ryan, Seltzer S, Hayward NE et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J. Pediatrics* 2021;236:137-147.e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009
4. Armstrong, SC, Bolling, CF, Michalsky, MP, et al. Pediatric metabolic and bariatric surgery: evidence, barriers, and best practices. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20193223. doi: 10.1542/peds.2019-3223.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Miano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.

Box

La **semaglutide** è un analogo sintetico del GLP-1 (glucagon-like peptide 1), un ormone capace di indurre la perdita di peso tramite la riduzione dell'appetito: aumenta la secrezione di insulina e inibisce quella del glucagone con conseguente calo della glicemia, riduzione dell'appetito e rallentamento dello svuotamento gastrico, con conseguente minore apporto calorico e perdita di peso.

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (gennaio-febbraio 2023)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica di gennaio e febbraio 2023. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica gennaio-febbraio 2022 (Issue 1-2, 2023)

1. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses
2. Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19
3. Interventions to improve sanitation for preventing diarrhoea
4. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease
5. Remdesivir for the treatment of COVID-19
6. Interventions for infantile esotropia
7. Systemic opioid regimens for postoperative pain in neonates
8. Foetal haemoglobin inducers for reducing blood transfusion in non-transfusion-dependent beta-thalassaemias
9. Telerehabilitation for people with low vision
10. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia
11. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis
12. Fetal scalp stimulation for assessing fetal well-being during labour
13. Glucocorticoids for croup in children
14. Risk of thromboembolism in patients with COVID-19 who are using hormonal contraception
15. Protein restriction for diabetic kidney disease
16. Silicone gel sheeting for treating keloid scars
17. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure
18. Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children
19. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis
20. Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of intraventricular haemorrhage and encephalopathy of prematurity in preterm infants
21. Antibiotics for chronic pulmonary infection in children with a neurodisability (neurodevelopmental disorder)
22. Education support services for improving school engagement and academic performance of children and adolescents with a chronic health condition
23. Vitamin D for the management of asthma
24. Digital technology for monitoring adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis
25. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis
26. Treatment of dental and orthodontic complications in thalassaemia

Misure fisiche per il contenimento della diffusione dei virus

Jefferson_T et al.

Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses

The Cochrane Library, 2023

Si tratta di un aggiornamento della revisione del 2020 che include nuovi studi condotti dopo l'inizio della pandemia di SARS-CoV-2. Revisione molto discussa per le conclusioni degli autori in particolare sull'uso delle mascherine e che ha reso necessario un chiarimento da parte degli editori della Cochrane Library. Lo scopo della revisione è quello di definire l'efficacia degli interventi fisici (screening agli ingressi, isolamento, quarantene, distanziamento, protezioni personali con abiti e guanti, igiene delle mani, maschere facciali, visiere, protezione degli occhi, gargarismi, lavaggi nasali, disinfezione e chiusura delle scuole) nel ridurre od interrompere la diffusione dei virus respiratori. Gli studi pubblicati sono numerosi e gli autori hanno limitato la selezione a RCT e cluster-RCT, escludendo studi meno forti come quelli osservazionali. Negli RCT i vari interventi vengono confrontati tra di loro o verso nessun intervento o controllo e nell'analisi vengono divisi in tre gruppi: uso della maschera chirurgica verso nessun presidio; N95/P2 verso maschera chirurgica; igiene delle mani verso controllo. L'aggiornamento individua 11 nuovi RCT per un totale di 78 studi riguardanti una ampia popolazione di 610.872 soggetti. Sei dei nuovi trial sono stati condotti durante la pandemia da SARS-CoV-2. Molti studi sono stati però condotti durante periodi non epidemici, quando la circolazione di virus respiratori era decisamente più bassa rispetto al periodo pandemico. Gli studi sono stati inoltre condotti in setting molto diversi tra loro: dalle scuole periferiche ai reparti ospedalieri di paesi ad alto livello economico; in affollate città di paesi a basso reddito; in un quartiere periferico abitato da immigrati in un paese ad alto livello economico. L'aderenza ai vari interventi è in genere bassa e il rischio di bias degli studi è molto alto o non chiaro. Gli autori concludono pertanto affermando che questi limiti impediscono di trarre delle conclusioni certe ed in particolare vi è incertezza sull'efficacia dell'uso delle mascherine. Anche gli studi condotti durante la pandemia dicono poco su questo intervento. La metanalisi degli RCT riguardanti l'uso della mascherina verso il controllo, non mostra una chiara riduzione nelle infezioni virali respiratorie (ILI, influenza e COVID-19). Questa mancanza di effetto dell'uso della mascherina rilevato dagli studi, secondo gli autori, può avere ragioni diverse: disegno dello studio di basso valore, basso potere dello studio legato alla bassa circolazione dei virus, bassa aderenza all'uso della mascherina soprattutto nei bambini, qualità del dispositivo, contaminazione della masche-

rina con le mani, mancanza di protezione degli occhi, saturazione della mascherina con la saliva per uso prolungato, comportamento non adeguato per falsa sicurezza data dall'indossare la mascherina. Per gli autori sono pertanto necessari nuovi ampi e ben disegnati RCT che studino l'impatto della aderenza ad una misura, come ad esempio la mascherina, sull'efficacia della stessa soprattutto nelle persone a più alto rischio di infezioni respiratorie acute. Quello che ha generato il fraintendimento e la discussione, è ciò che dicono gli autori nella planing language: "We are uncertain whether wearing masks or N95/P2 respirators helps to slow the spread of respiratory viruses based on the studies we assessed." Gli editori nel comunicato ribadiscono la correttezza generale delle conclusioni degli autori, ma si scusano per questa imprecisione ed hanno invitato gli autori a modificare il Planing language.

Cortisonici nella terapia del croup nei bambini

Aregbesola_A et al.

Glucocorticoids for croup in children

The Cochrane Library, 2023

Si tratta dell'ultimo aggiornamento della revisione pubblicata nel 1999 e successivamente rivista nel 2004, 2011 e 2018, riguardante l'uso del cortisone nel croup, la cui efficacia, già ben dimostrata, viene ulteriormente confermata. L'aggiornamento aggiunge 2 nuovi RCT (1.323 bambini) ai precedenti, per un totale di 45 studi (5.888 bambini). I due nuovi studi confrontano due cortisonici tra di loro, uno la budesonide verso il desametasone e l'altro il prednisolone verso il desametasone (a dosi di 0.6 mg/Kg e 0.15mg/Kg). La nuova revisione conferma che i cortisonici, considerati in generale e comparati con il placebo, riducono grandemente lo score clinico del croup alle 2 (SMD -0.65, IC 95% -1.13 -0.18), alle 12 ore (SMD -1.03, IC 95% -1.53 -0.53) e, anche se in modo meno significativo, sino alle 24 ore dal trattamento. Anche la durata dell'ospedalizzazione ed il numero dei rientri in Pronto Soccorso vengono ridotti. Considerati i singoli cortisonici la revisione evidenzia dati significativi nella riduzione dei sintomi per il desametasone ed il prednisolone. Ripropone inoltre che la dose più bassa (0.15 mg/Kg) di desametasone sembra efficace al pari di quella standard (0.6 mg/Kg) e sollecita nuovi studi per confermare questo dato.

Supplementazione con Vitamina D nella polmonite

Das_RR et al.

Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia

The Cochrane Library, 2023

La revisione è un aggiornamento di quella pubblicata nel 2018 che, basandosi su dei trial clinici che avevano evidenziato l'effetto profilattico della vitamina D nei confronti della polmonite, vuole verificare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di tale vitamina in fase acuta della malattia associata alla terapia antibiotica.

Gli studi individuati riguardano una popolazione di 1.601 bam-

bini residenti in paesi a reddito medio-basso, di età 1 mese - 5 anni, ricoverati per polmonite acquisita in comunità (CAP), secondo la definizione dell'OMS. L'aggiornamento aggiunge tre nuovi trial (468 bambini). Gli RCT comparano la vitamina D al placebo. Il dosaggio della vitamina varia negli studi. In cinque viene somministrato un solo bolo di vitamina (100.000 UI o 300.000 UI) alla comparsa dei sintomi o entro le 24 ore dal ricovero. In uno studio viene somministrata una dose giornaliera (1.000 UI nei bambini di età inferiore ad 1 anno e 2.000 UI in quelli di età superiore) per 5 giorni ed in dosaggi diversi a seconda dell'età e per durate diverse. Nessuna raccomandazione può derivare dalla revisione, sia per i risultati non significativi sia per la qualità degli studi. Da quanto emerge dall'analisi dei dati la vitamina D sembra infatti avere uno scarso o nullo effetto nel tempo di risoluzioni dei sintomi (Differenza Media -1.28 ore, IC 95% -5.47 to 2.91; con evidenza di qualità media). Nulla si può dire anche sul suo effetto circa la durata del ricovero e il tasso di mortalità. Secondo i criteri GRADE inoltre le evidenze sono di molto bassa- moderata qualità e ciò dovuto ai limiti degli studi (scarsa aderenza al PICO, elevata eterogeneità, scarsa numerosità di soggetti ed esiti studiati con intervalli di confidenza molto ampi).

Vitamina D ed asma

Williamson_A et al.

Vitamin D for the management of asthma

The Cochrane Library, 2023

Continua il dibattito sulla carenza della vitamina D e rischio di quadro severo di asma. Nella precedente revisione della Cochrane Library del 2016 era emerso un effetto positivo della vitamina D nella prevenzione degli attacchi di asma, ma alcuni nuovi trial sembrano negarlo. È stata pertanto aggiornata la revisione e condotta una metanalisi che comprende i nuovi studi (11) pubblicati sino a settembre 2022. L'esito principale studiato è rappresentato dalle esacerbazioni gravi che richiedono l'uso di cortisonici sistemici. Vengono poi studiati altri esiti riguardanti il controllo generale dell'asma. I 20 studi inclusi nella revisione riguardano sia bambini (1.155) che adulti (1.070). Alcuni di questi trial riguardano esclusivamente l'età pediatrica (2 trial bambini di età inferiore ai 5 anni e otto trial soggetti di età 5-16 anni). Sono state condotte più analisi per i diversi sottogruppi (livello basale di vitamina, dosi di vitamina D, regimi di somministrazione, forma della vitamina, età dei partecipanti). Rispetto alla precedente revisione il profilo dei partecipanti agli studi non cambia. La maggior parte ha un asma da lieve a moderato e raramente una profonda carenza di vitamina D allo stato basale (25 OH D < 25nmol/L), aspetti che potrebbero pesare sul risultato dell'analisi. Dai risultati della metanalisi si ricava che l'assunzione di vitamina D non ha alcun effetto sulla proporzione di soggetti che presentano un episodio di asma che richiede l'uso di cortisone sistemico (odds ratio (OR) 1.04, IC 95% 0.81 to 1.34; I2 = 0%; 14 studi, 1.778 soggetti; evidenza di alta qualità). Anche la frequenza delle esacerbazioni nello stesso soggetto non cambia (rate ratio 0.86, IC 95% 0.62 to 1.19; I2 = 60%; 10 studi, 1.599 soggetti; evidenza di alta qualità). L'analisi per sottogruppi non modifica tali risultati. Un solo nuovo trial dimostrerebbe un esito positivo

e gli autori sollecitano nuovi studi.

Antibiotici per le infezioni polmonari croniche nei bambini con disabilità

Sanner_JRF et al.

Antibiotics for chronic pulmonary infection in children with a neurodisability (neurodevelopmental disorder)

The Cochrane Library, 2023

Nuova revisione, purtroppo inconcludente, che intende verificare l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia antibiotica per il trattamento delle infezioni polmonari croniche di cui possono soffrire bambini e giovani con disabilità (es. paralisi cerebrale, distrofia muscolare, ritardi psicomotori, sindrome di Down), cercando di definire quali sono gli antibiotici che meglio funzionano in tali situazioni. Si vuole inoltre valutare come la terapia antibiotica possa influire su qualità di vita, ospedalizzazione e ricorso a visite mediche. Sono stati ricercati RCT riguardanti soggetti di età 0-18 anni pubblicati sino al febbraio 2022. La ricerca ha individuato 1.968 studi di possibile interesse, ma nessuno viene ritenuto idoneo ad essere incluso nella revisione. Tale mancanza di evidenze sollecita nuovi studi che supportino le decisioni terapeutiche nella condizione esaminata.

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 denutrizione associata a malattia: una patologia nella patologia

Commento a cura di Enrico Valletta

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

La denutrizione associata a malattia (DAM) è ancora comune nei bambini ospedalizzati ed è generalmente accettato che possa influire negativamente sugli esiti della malattia stessa. Ne discende che accertare lo stato di nutrizione di un bambino ammalato è momento importante nella sua gestione complessiva. Tuttavia, sembrano esistere diversi elementi che ostacolano la regolare valutazione e il trattamento dei bambini con DAM. Gli autori di una recente consensus ESPGHAN hanno elaborato alcune raccomandazioni: 1) porre attenzione all'identificazione dei bambini con DAM o che possono essere a rischio di DAM, applicando metodologie di screening, protocolli di trattamento e di follow-up; 2) valutare, come procedura di minima, il peso e l'altezza in tutti i bambini; 3) prevedere che i bambini a rischio di DAM siano valutati da un dietologo in ambiente ospedaliero [1]. https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2022/05000/A_Practical_Approach_to_Identifying_Pediatric.28.aspx

Si propone anche di aggiornare la definizione di DAM pediatrico come segue: "La denutrizione (*undernutrition*) è una condizione che deriva da un'alimentazione squilibrata o da un utilizzo anomalo dei nutrienti che causano effetti avversi clinicamente significativi sulla funzione dei tessuti e/o sulla dimensione/composizione corporea con conseguente impatto sugli esiti di salute". Per facilitare il confronto dei dati sulla denutrizione, è suggerito che oltre ai criteri comunemente utilizzati - come lo z-score < -2 per peso per età, peso per lunghezza o indice di massa corporea (BMI) - sia considerata come indicatore di rischio per DAM e della necessità di approfondimento, anche la diminuzione involontaria > 1 in uno di questi z-score. Poiché l'eziologia della DAM è multifattoriale, la valutazione clinica e l'antropometria dovrebbero essere integrate da misurazioni della composizione corporea, valutazione dell'apporto nutrizionale, dei fabbisogni e delle perdite, sempre tenendo in considerazione i fattori specifici della malattia di base. Le analisi e le raccomandazioni di questa consensus non prendono in considerazione le situazioni di malnutrizione da carenza alimentare o da trascuratezza e non sono applicabili nel contesto di popolazioni a basso-medio reddito. Non intendono neppure affrontare le strategie di trattamento della malnutrizione.

Definire la denutrizione

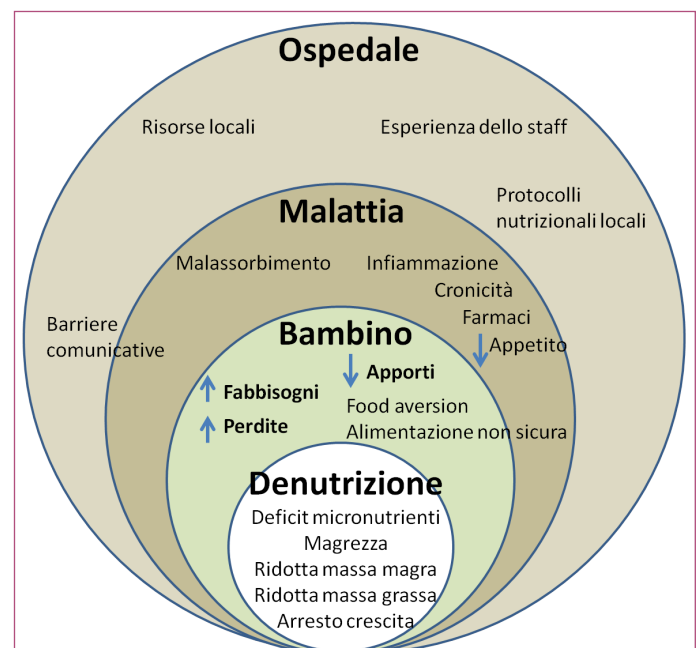
A partire dal 1956 quando è stata per la prima volta introdotta una classificazione della denutrizione sulla base dello scostamento percentuale del peso dalla mediana del peso per l'età, numerose variabili antropometriche si sono aggiunte e hanno contribuito a meglio definire lo stato nutrizionale [2]. Ricordiamo tra le altre gli z-score per la plicometria, per il BMI o per l'altezza per l'età, ma anche la velocità di accrescimento ponderale, la perdita di peso, la decelerazione dello z-score del peso per altezza o la

valutazione dell'adeguatezza degli apporti nutrizionali. In pediatria, la necessità di riferirsi frequentemente agli z-score relativi ad età e sesso è fortemente sottolineata e in questo la valutazione nutrizionale del bambino differisce sostanzialmente da quella dell'adulto. Tutto questo ha progressivamente consentito di scomporre i disturbi nutrizionali in diverse classi di gravità che vanno dalla semplice malnutrizione al marasma e che sono ben classificati e descritti all'interno di questo documento. Accolta la nuova definizione di denutrizione, dobbiamo considerare la multifattorialità del problema e delle cause che lo determinano. La **Figura 1** cerca di riassumerle e, allo stesso tempo, di metterle in evidenza.

Identificare la denutrizione

La consensus riconosce che, attesa la multifattorialità della DAM, è improbabile che una singola variabile antropometrica riesca a darci un quadro esauriente della situazione nutrizionale in qualsiasi paziente. Valutazione clinica e antropometria andranno integrati con altri elementi conoscitivi quali la definizione degli apporti calorici, la composizione corporea, i dati di laboratorio e il contesto ambientale. Importanti sono le misurazioni ripetute nel tempo, soprattutto nei pazienti con malattie croniche, perché queste consentiranno di cogliere tempestivamente le variazioni di tendenza, senza accontentarsi di una valutazione soggettiva

Figura 1. Cause multifattoriali di squilibrio nutrizionale o di alterato utilizzo dei nutrienti che possono portare alla denutrizione associata a malattia (DAM).



che non potrà che essere troppo imprecisa. Ricordiamoci anche di utilizzare, se disponibili, i grafici di accrescimento specifici per patologia, ma evitiamo anche di sopravvalutarli perché spesso costruiti su piccole casistiche e non sempre indicativi dei reali standard di crescita di bambini con ampia variabilità di espressione clinica. È difficile stabilire una connessione precisa tra il grado di denutrizione e un qualsiasi esito clinico misurabile, tuttavia, si sottolinea l'importanza di valorizzare la percentuale di perdita di peso o la riduzione di >1 z-score del peso per età o del BMI come campanello d'allarme che consiglia un approfondimento sulla natura e le cause della denutrizione. È raccomandata prudenza nella valutazione della composizione corporea per determinare il grado di malnutrizione e le sue possibili implicazioni cliniche. Gli studi d'intervento in età pediatrica sono ancora insufficienti e anche questa variabile – più estesamente studiata nell'adulto con sarcopenia, cachessia neoplastica o patologia polmonare avanzata nella fibrosi cistica – non va considerata isolata come tale, ma in un contesto di valutazione multiparametrica dello stato nutrizionale. Risorse importanti sono la raccolta dell'anamnesi alimentare e l'uso di strumenti di screening nutrizionale. Per entrambi è raccomandato l'utilizzo routinario in tutti i bambini nel periodo del ricovero; richiedono personale formato nelle discipline dietologiche (dietisti, nutrizionisti, operatori opportunamente addestrati) senza trascurare la più semplice – ma ugualmente importante – registrazione degli apporti idrici e alimentari o l'altrettanto indispensabile osservazione diretta del pasto. Una durata abitualmente superiore ai 30 minuti è un segnale di difficoltà nell'alimentazione che deve richiamare l'attenzione e spingere ad azioni correttive. Un altro, recente position paper dell'ESPGHAN è stato dedicato alla misurazione di markers biologici indicativi dello stato nutrizionale mettendone in luce il significato, ma anche i consistenti limiti di interpretazione in contesti nei quali l'infiammazione o la carenza di trasportatori specifici ne può influenzare il dosaggio indipendentemente dal reale stato di nutrizione [3]. È così per l'albumina e la prealbumina oppure per la determinazione plasmatica dei micronutrienti e delle vitamine. È opportuno rimandare il loro dosaggio alla risoluzione dell'eventuale stato infiammatorio per non rischiare di incorrere in errori di valutazione. La parte finale del documento si concentra sugli elementi che appaiono ostacolare la corretta valutazione e l'intervento nutrizionale nel corso del ricovero ospedaliero. Sono riassunti, per brevità, nella **Tabella 1**.

Commento

Nel leggere questa consensus dobbiamo avere sempre presente che non si tratta di un documento sulla generica individuazione della malnutrizione o denutrizione del bambino ospedalizzato, ma della necessità di sorvegliare con particolare attenzione quei bambini che, già affetti da una patologia acuta o cronica (direi più cronica che acuta), rischiano di vedere ulteriormente compromesso il proprio stato di salute a causa di un insufficiente stato di nutrizione. È un aspetto sicuramente rilevante ma che, per motivi diversi, non sempre è adeguatamente valorizzato. Talora manca il tempo, mancano le risorse o le competenze o semplicemente scarseggia la sensibilità per il problema. La difficoltà di stabilire con certezza quanto il difetto nutrizionale influisca sul decorso della malattia di base non deve renderci meno motivati nell'approfondire anche questo dato. Al di là degli strumenti tecnici che sono proposti per l'utilizzo – e che sono in fin dei conti quelli che ciascun pediatra è abituato ad utilizzare – quella che è

Tabella 1. Elementi di ostacolo alla corretta presa in carico nutrizionale del bambino con DAM in ospedale.

<p>Ostacoli relativi al personale e alle risorse disponibili</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Manca il tempo o il personale per raccogliere le misure antropometriche o per condurre lo screening nutrizionale. • Non sono disponibili dietisti o team nutrizionale per la presa in carico dei pazienti. • Non sono disponibili i dati di accrescimento informatizzati o non si integrano automaticamente con le curve di crescita.
<p>Carenza di competenze nutrizionali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il personale sottovaluta o non ha conoscenza della rilevanza degli aspetti nutrizionali nella cura del paziente. • Gli operatori sanitari hanno scarsa formazione nutrizionale specifica.
<p>Mancano protocolli e percorsi dedicati allo screening, valutazione e trattamento della denutrizione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contrariamente ad altri aspetti assistenziali del bambino ricoverato, quelli relativi alla nutrizione sono spesso assenti. • Manca, all'interno dell'ospedale, l'individuazione delle responsabilità dirette delle specifiche attività legate alla valutazione e allo screening nutrizionali.

ripetutamente sollecitata è l'attenzione del personale sanitario su questo tema. L'ambiente ospedaliero sembrerebbe essere il più indicato per fare il punto della situazione ma, a mio avviso, già il livello territoriale delle cure primarie dovrebbe essere ampiamente allertato e attivo, perché è nell'impegno quotidiano a casa, nella scuola o nei servizi diurni che si gioca la partita più importante. Certamente l'impegno deve essere guidato dalle necessarie indicazioni professionali e qui le competenze che più ragionevolmente dovremmo potere trovare all'interno dell'ospedale, possono rivestire un ruolo importante di impostazione e di verifica. Per fare tutto questo servono tempo, risorse e cultura specifica, componenti che non sono sempre presenti o, se lo sono, possono non esserlo ovunque in uguale misura e nello stesso momento. In un contesto socio-sanitario nel quale la sovra-nutrizione e l'obesità infantile sono il nemico da combattere, occuparsi della denutrizione sembrerebbe un lusso che non sempre siamo in grado di permetterci. Eppure, è sufficiente pensare ai problemi nutrizionali che accompagnano le paralisi cerebrali infantili o alla rilevanza attribuita ad una adeguata nutrizione nelle patologie croniche polmonari o digestive (la fibrosi cistica o le malattie infiammatorie croniche intestinali), cardiache o renali e subito ci rendiamo conto di quanto questo tema ci riguardi e riguardi, soprattutto, un numero non trascurabile di bambini che sono affidati alle nostre cure.

1. Hulst JM, Huysentruyt K, Gerasimidis K, Shamir R, Koletzko B, Chourdakis M, Fewtrell M, Joosten KF; Special Interest Group Clinical Malnutrition of ESPGHAN. A Practical Approach to Identifying Pediatric Disease-Associated Undernutrition: A Position Statement from the ESPGHAN Special Interest Group on Clinical Malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 May 1;74(5):693-705.
2. Gomez F, Galvan RR, Frenk S, et al. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Trop Pediatr (Lond)* 1956;2:77-83.
3. Gerasimidis K, Bronsky J, Catchpole A, et al. Assessment and interpretation of vitamin and trace element status in sick children: a position paper from the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:873-81.

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.

Ripercussioni della pandemia di COVID-19 sulla salute mentale di bambini e adolescenti. Una dichiarazione congiunta di EAP e ECPCP

Commento a cura di Costantino Panza

Pediatra di famiglia, Sant'Ilario D'Enza

La dichiarazione congiunta dell'European Academy of Paediatrics (EAP) e dell'European Confederation for Primary Care Paediatrician (ECPCP) pubblicata il 28 novembre 2022, con prima firma la nostra Laura Reali, mette sotto i riflettori il peggioramento delle condizioni della salute mentale dei bambini e degli adolescenti causato dalla pandemia Covid-19. (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1006596/full>)

Il SARS-CoV-2 fino ad oggi non ha avuto un drammatico impatto nei bambini: guarigione completa nella quasi totalità dei casi [1]. In realtà la pandemia ha peggiorato le condizioni di salute nell'età pediatrica per tutti i bambini con o senza infezione: se le stime globali per depressione e ansia in bambini e adolescenti erano stimate essere rispettivamente dell'8.5% e del 11.6% in epoca pre-pandemica, una metanalisi ha rivelato nel periodo pandemico un tasso di depressione e ansia rispettivamente del 25% e del 21%: una crescita di oltre 2 volte. La prevalenza aumenta inoltre con l'età dei bambini e con il numero dei mesi di pandemia, con l'ansia più frequente nelle femmine e nei paesi europei [2]. In altre parole, dopo il primo anno di pandemia Covid-19 1 ragazzo/a su 4 a livello globale sta vivendo sintomi di depressione e 1 ragazzo/a su 5 soffre di ansia clinicamente rilevante.

Un'altra sensibile spia sulle condizioni della salute mentale sono il comportamento suicidario e l'autolesionismo. In USA, in una popolazione di 13-18 anni, il 12.1% pensa seriamente al suicidio, il 4% lo pianifica e il 4.1% tenta il suicidio prima di raggiungere l'età adulta; in Canada, in giovani tra i 13 e 20 anni, il 21.7% ha una ideazione passiva al suicidio, l'11.9% lo pensa seriamente e il 6.7% lo tenta; in Germania il pensiero suicidario è presente nel 18% e il comportamento suicidario nel 13.6% tra i giovani di 14-21 anni. Anche i bambini con età al di sotto dei 12 anni non sembrano stare meglio: il 7.5% ha un'ideazione suicidaria, il 2.2% lo pianifica e l'1.3% lo tenta, mentre l'autolesionismo non suicidario è risultato avere una prevalenza del 21.9% in una metanalisi che ha raccolto dati da Europa America e Asia [3]. Infine, un PS pediatrico italiano ha rilevato un'incidenza di questi comportamenti durante la pandemia più che raddoppiata [4]. Di più, la pandemia ha interagito con un ambiente dove sono presenti molte altre condizioni morbose e questo ha scatenato quella che viene definita sindemia, ossia un insieme di problemi di salute, ambientali, sociali ed economici prodotti dall'interazione tra due o più patologie epidemiche, che comporta pesanti ripercussioni sulle condizioni di vita della popolazione colpita. Per cui il Covid-19 ha aggiunto i suoi effetti alle persone che già soffrivano di malattie non trasmissibili oppure di condizioni di elevato stress; l'unione di questi effetti ha pertanto causato un peggioramento delle condizioni di salute in particolari fasce della popo-

lazione. E i bambini sono stati i più colpiti da questa sindemia anche a causa delle rigide norme di isolamento sociale: chiusura delle scuole, divieto di aggregazione, proibizione a uscire all'aperto, stop alle attività sportive [5]. Ben vengano quindi queste linee di indirizzo per professionisti e policy maker; quali sono dunque le possibili risposte indicate dall'EAP e dall'ECPCP? Il documento indica il potenziamento delle strutture deputate alla cura della salute mentale da parte delle autorità sanitarie o scolastiche. Tutto giusto, anzi giustissimo, ma abbiamo mai visto in Italia aumenti dei finanziamenti (più corretto dire: investimenti) per la tutela della salute dei bambini, quando la maggior parte delle risorse viene spesa per la cura degli anziani, quest'ultimo sì, un prezioso bacino elettorale al quale i politici prestano da sempre una speciale attenzione? E anche se ci fossero nuovi e robusti stanziamenti per potenziare i servizi in campo sanitario e scolastico a sostegno della salute mentale nell'età pediatrica, la loro realizzazione avrebbe tempi non compatibili con la richiesta di salute dei bambini che, per biologia, non possono aspettare. Rivolgiamo allora la nostra attenzione alle numerose attività che può attuare il pediatra. Il primo aspetto che balza all'occhio è la necessità di comporre una rete che veda il pediatra collegato con la scuola, con i servizi di psicologia clinica e di psichiatria dell'infanzia e adolescenza. Uno sforzo possibile e con un traguardo raggiungibile per il pediatra di famiglia, anche se reso difficile per le norme sulla privacy che riducono di fatto la possibilità di scambiare informazioni sulle persone tra i diversi servizi rivolti all'assistenza ai bambini. Tuttavia costruire protocolli o linee guida condivise, anche partendo dal basso, ossia senza aspettare una spinta dalle istituzioni, può essere possibile. Un altro punto fondamentale toccato dal documento è la necessità per il pediatra di essere competente nella gestione dei casi di ansia e depressione nei bambini e negli adolescenti; questa pratica clinica ambulatoriale richiede una elevata sensibilità e capacità nel colloquio con genitori e bambini per affrontare gli aspetti della salute mentale; in più il pediatra deve essere in grado di intercettare i disturbi che richiedono un intervento e di saper inviare in modo corretto allo specialista i casi che lo necessitano. Tutte queste competenze non si acquisiscono con l'esperienza ma con la formazione: un altro momento critico toccato dal documento EAP / ECPCP. Il pediatra di famiglia ha una preparazione accademica che non è stata pensata per affrontare i più frequenti problemi di salute mentale del bambino che oggi - i dati lo dimostrano - sono una delle più importanti questioni sanitarie da fronteggiare in area pediatrica. Infine, il documento suggerisce di lavorare sulle risorse esistenti, i genitori, per costruire un ambiente resiliente intorno al bambino. Anche in questa area di intervento il pediatra di famiglia è in una posizione cruciale

per poter offrire direttamente una guida a mamma e papà sulla funzione genitoriale responsiva e per indirizzare i genitori a programmi esistenti nel territorio per sostenere la genitorialità e migliorare l'esperienza relazionale genitore-figlio [5].

E noi pediatri, cosa stiamo facendo?

1. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali

2. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, et al. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(11):1142-1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482.

3. Geoffroy MC, Bouchard S, Per M, et al. Prevalence of suicidal ideation and self-harm behaviours in children aged 12 years and younger: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(9):703-714

4. Quotidiano Sanità. Suicidi tra i giovani. Tentativi raddoppiati con la pandemia.

5. Spinelli M, Lionetti F, Pastore M, et al. Parents' Stress and Children's Psychological Problems in Families Facing the COVID-19 Outbreak in Italy. *Front Psychol.* 2020;11:1713. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01713.

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.

Raccomandazioni dell'OMS per la cura del neonato pretermine o di basso peso alla nascita

Commento a cura di Natalia Camarda
pediatra, IBCLC *

*IBCLC è un acronimo (International Board Certified Lactation Consultant) tradotto in italiano con la dicitura Consulente Professionale in Allattamento Materno

Introduzione

Queste linee guida sono rivolte alla presa in carico e alla cura dei neonati pretermine (nati prima delle 37 settimane di gestazione) e dei neonati di basso peso alla nascita (inferiore a 2.5 Kg) e risultano da un aggiornamento delle precedenti linee guida in seguito all'emergere di nuovi studi e nuove evidenze in letteratura scientifica. La cura di questi neonati è ancora oggi una priorità globale. Dai dati sulla mortalità infantile al di sotto dei 5 anni di età si evince che circa il 45% dei bambini che muoiono sono neonati e di questi il 60-80% sono prematuri e/o piccoli per l'età gestazionale. I neonati pretermine e di basso peso hanno un rischio di mortalità da 2 a 10 volte superiore rispetto ai bambini nati a termine e con peso normale alla nascita. Nonostante negli ultimi 10 anni ci siano stati sostanziali progressi, la loro sopravvivenza, salute, crescita e il loro sviluppo neurologico rimane preoccupante in molti paesi. I motivi sono legati principalmente alla complessità della cura di questi bambini vulnerabili e alla prevenzione delle complicanze.

Raccomandazioni

A. PREVENZIONE E PROMOZIONE

- Il metodo della mamma canguro (Kangur Mother Care o KMC) è raccomandato di routine e dovrebbe essere iniziato in ospedale e proseguito a domicilio per 8-24 ore al giorno (cioè il maggior numero di ore possibile). Si preferisce che sia la madre a praticare la KMC, ma, qualora non fosse disponibile, padri, partner e anche altri membri della famiglia possono fornire KMC. Rispetto alle linee guida precedenti, si sottolinea che la KMC dovrebbe essere offerta immediatamente dopo la nascita, anche se il bambino non è ancora stato stabilizzato (a meno che non richieda interventi di rianimazione cardio-polmonare).

- Per l'alimentazione è raccomandato il latte della propria madre sia per i nati prematuri, compresi quelli molto prematuri (< 32 settimane) sia per i neonati con basso peso alla nascita, compresi quelli con peso molto basso (< 1.5 Kg). Nelle condizioni in cui il latte materno non fosse disponibile, per tutti questi neonati dovrebbe essere preso in considerazione il latte umano donato. La fortificazione del latte umano non è raccomandata di routine ma può essere indicata esclusivamente per i neonati molto prematuri e/o con peso molto basso. Infine, la formula artificiale specifica per i nati pretermine dovrebbe essere considerata solo nel caso in cui non fosse disponibile il latte della propria madre o il latte donato. Si sottolinea inoltre l'importanza che l'alimentazione per via enterale sia iniziata il più precocemente possibile, sia attraverso l'allattamento direttamente al seno materno o laddove non fosse possibile con l'ausilio di una tazzina o con



sondino naso-gastrico. Durante la degenza ospedaliera nei nati prima delle 34 settimane di gestazione, l'alimentazione ad orario piuttosto che l'alimentazione responsiva dovrebbe essere presa in considerazione in quanto alcuni studi hanno messo in evidenza benefici maggiori, quali una riduzione dei giorni degenza. Questa raccomandazione ha comunque un basso livello di evidenza e va assolutamente circoscritta al periodo ospedaliero. Infatti il gruppo di lavoro sottolinea che la genitorialità responsiva andrebbe sostenuta e implementata in quanto fondamentale per il benessere di tutti i neonati.

- Anche nei neonati pretermine si raccomanda un allattamento esclusivo per i primi 6 mesi di vita.

- Per quanto attiene la decisione di supplementare o meno alcuni micronutrienti, il gruppo di lavoro raccomanda la supplementazione con ferro in tutti i casi mentre l'integrazione di altri mi-

cronutrienti (quali zinco, vitamina D, vitamina A, calcio, fosforo, magnesio, folati, probiotici, deve essere considerata di caso in caso.

- Una nuova raccomandazione, seppur con limitate evidenze scientifiche, riguarda il possibile uso di olii emollienti applicati per via topica. La raccomandazione deriva dal fatto che l'applicazione di questi olii emollienti, essendo la pelle dei prematuri ancora molto immatura, potrebbe migliorare l'integrità e la funzione barriera della pelle, aumentando anche l'assorbimento sempre per via topica degli acidi grassi contenuti in questi olii. D'altro canto gli autori raccomandano cautela in quanto potrebbero rimuovere la normale flora batterica presente e aumentare la colonizzazione con altri microrganismi.

B. COMPLICANZE

- Nei nati con segni clinici di distress respiratorio è fortemente raccomandato iniziare tempestivamente la terapia ventilatoria a pressione positiva continua (CPAP). Come novità si suggerisce che la CPAP può essere presa in considerazione immediatamente dopo la nascita nei neonati molto prematuri (< 32 settimane) anche senza segni di distress. Per tutti quelli che necessitano di CPAP può essere utilizzata la CPAP a bolla piuttosto che altre fonti di pressione.

- Per la terapia della apnea è fortemente raccomandato l'uso di caffeina, così come lo è il suo uso nella estubazione dei neonati prematuri < 34 settimane di gestazione.

Si suggerisce inoltre che la caffeina possa essere presa in considerazione anche come metodo di prevenzione dell'apnea nei nati < 34 settimane anche se questa raccomandazione necessita di ulteriori studi per essere confermata.

C. COINVOLGIMENTO E SOSTEGNO DELLA FAMIGLIA

Questa è una sezione del tutto nuova rispetto alle precedenti linee guida. In alcuni contesti è risaputo che alle famiglie non è consentito alcun contatto fisico con i loro neonati, mentre le revisioni sistematiche della letteratura raccomandano fortemente che la famiglia sia coinvolta nel processo di cura dei pretermine. Le strategie ovviamente possono variare a seconda del contesto da interventi più semplici quali posizionare una sedia vicino al neonato e coinvolgere i genitori nella somministrazione di cibo e/o medicinali, a interventi più complessi quali inserire i genitori nel processo decisionale che riguarda la salute dei loro bambini. Tutte queste strategie di coinvolgimento della famiglia hanno ridotto la durata della degenza ospedaliera, migliorando l'allattamento e riducendo l'ansia e lo stress dei genitori.

Alle famiglie di neonati prematuri o di basso peso alla nascita dovrebbero essere fornito un supporto extra per poter prendersi cura dei loro bambini, a partire dalla fase di degenza ospedaliera e proseguito durante il follow-up post-dimissione. Si raccomandano inoltre delle visite domiciliari da parte di operatori sanitari qualificati per sostenere le famiglie nella cura dei loro neonati prematuri.

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

La recente pubblicazione (marzo 2023) del sesto rapporto sui cambiamenti climatici da parte del IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) presenta una valutazione completa dello stato attuale delle conoscenze sugli impatti osservati e sui rischi previsti del cambiamento climatico, confermando le forti interazioni dei sistemi naturali, sociali e climatici e gli impatti negativi sia sulla natura che sulle persone causati dal cambiamento climatico indotto dall'uomo. Le persone ed i sistemi più vulnerabili sono colpiti in modo sproporzionato e gli estremi climatici hanno portato a impatti irreversibili. Si sottolinea l'importanza di limitare il riscaldamento globale a 1.5°C se si vuole realizzare l'obiettivo di un mondo giusto, equo e sostenibile e l'urgenza di intraprendere azioni più ambiziose evidenziando che, se agiamo ora, possiamo ancora garantire un futuro sostenibile e vivibile per tutti. Vi sono opzioni di adattamento fattibili ed efficaci che possono ridurre i rischi per la natura e per le persone, ed è necessaria una maggiore ambizione sia nelle misure di adattamento che di mitigazione. È quindi importante uno sviluppo resiliente ai cambiamenti climatici in tutte le attività umane e ciò richiede una attenzione urgente e consapevole sia dei responsabili politici che della popolazione in generale. In questa rivista continuiamo a riassumere sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate, tra cui quelli relativi al cambiamento climatico. Tutti gli articoli e gli editoriali ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Gennaio e Febbraio 2023.

Environment and health

The recent release (March 2023) of the sixth report on climate change by the Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) presents a comprehensive assessment of the current state of knowledge on the observed impacts and projected risks of climate change. It confirms the strong interactions of natural, social and climate systems and the negative impacts on both nature and people caused by human-induced climate change. The most vulnerable people and systems are disproportionately affected, and climate extremes have led to irreversible impacts. Emphasis is placed on the importance of limiting global warming to 1.5° C if the goal of a just, equitable, and sustainable world is to be realized, and the urgency of taking more ambitious action by highlighting that if we act now, we can still ensure a sustainable and livable future for all. There are feasible and effective adaptation options that can reduce risks to nature and people, and greater ambition is needed in both adaptation and mitigation measures. Climate-resilient development in all human activities is therefore important, and this requires urgent and conscious attention from both policy makers and the general public. In this journal we continue to summarize briefly the main articles published in the monitored journals, including those related to climate change. All articles and editorials deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a brief commentary. This issue is based on the systematic monitoring of publications in January and February 2023.



"Parco Nazionale Gran Paradiso, Ceresole Reale, Italy". Foto di Riccardo Mion su Unsplash

Ambiente e Salute News

Indice

:: Cambiamento climatico

1. Conferenza sul cambiamento climatico COP 27: la necessità di un'azione urgente per l'Africa e per il mondo
2. Obiettivo di sviluppo sostenibile 13 e cambio di priorità: affrontare i cambiamenti climatici nel contesto degli sforzi di ripresa dalla pandemia (vedi approfondimento)
3. Influenza del cambiamento climatico su sicurezza e produzione del cibo

:: Inquinamento atmosferico

1. Inquinanti atmosferici esterni ed esacerbazione di asma infantile in bambini ed adolescenti negli USA; uno studio retrospettivo
2. ► Inquinamento atmosferico industriale e mortalità per malattie respiratorie: uno studio di coorte in Polonia
3. ► Inquinamento atmosferico e esiti delle nascite: impatto sulla salute e valutazione dell'impatto economico in Spagna
4. Esposizione prenatale materna all'inquinamento atmosferico e salute dei bambini. Una revisione sistematica
5. Esposizione prenatale a PM_{2,5}, potenziale ossidativo e funzione polmonare nei neonati e nei bambini in età prescolare
6. Esposizione cronica ad inquinanti dell'aria indoor e ADHD in studenti cinesi. Uno studio trasversale
7. Esposizione al traffico in gravidanza e valori antropometrici alla nascita. Studio di coorte in un paese a basso-medio reddito altamente inquinato
8. Ruolo del particolato (PM_{2,5}) sull'eccesso ponderale: studio trasversale in ragazzi spagnoli di età 2-14 anni
9. Inquinamento outdoor e indoor e allergia infantile
10. Esposizione prenatale agli inquinanti derivati dal traffico veicolare e non e disturbi dello spettro autistico
11. Differenti fonti alla base dei decessi legati al PM_{2,5} tra i bambini sotto i 5 anni di età in 17 Paesi a basso e medio reddito
12. Inquinamento atmosferico e dermatite atopica, dai meccanismi molecolari alle prove a livello di popolazione: una revisione

:: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Esposizione a ftalati nell'infanzia e funzione epatica in adolescenza. Uno studio di coorte
2. Esposizione precoce agli ftalati, comportamento visivo e sviluppo cognitivo a 24 mesi
3. Esposizione prenatale al ftalato DEHP e sintomi del disturbo dello spettro autistico della prole: possibile meccanismo metabolico
4. ► Ruolo, effetti e meccanismo della combinazione tossica di micro e nanoplastiche cariche di inquinanti per organismi e cellule (vedi approfondimento)
5. Microplastiche nei suoli della città di Coimbra (Portogallo)
6. Cambiamenti nelle concentrazioni di PFAS nel latte umano nel corso dell'allattamento
7. Esposizione a pesticidi organofosfati e metilazione dell'enzima paraoxonasi 1 (PON1) in bambini affetti da deficit attentivo e iperattività
8. Glifosato nella polvere di casa e rischio di leucemia linfoblastica acuta infantile in California

:: Campi elettromagnetici

1. Misurazione dell'esposizione personale alle radiofrequenze in Giappone. Lo studio Hokkaido
2. Campi elettromagnetici a radiofrequenza, dose assorbita negli adolescenti

:: Rumore

1. Rumore ambientale durante la gravidanza, misure embrionali, crescita fetale ed esiti neonatali
2. Effetti del rumore sulle capacità cognitive e sulla motivazione nei bambini. Una revisione sistematica

:: Device digitali

1. Utilizzo del telefono cellulare per calmare i bambini tra 3 e 5 anni, funzione esecutiva e reattività emozionale

:: Ambienti naturali

1. Connessione con la natura e benessere infantile. Una revisione sistematica (vedi approfondimento)
2. ► Correlazione tra tempo passato all'aperto durante l'asilo e risultati accademici e livelli di attenzione in adolescenza, approfondimento delle basi cognitive e sociali

:: Psicologia ambientale

1. Antropopausa, biofilia e riflessioni ecofilosofiche nel mezzo di una pandemia globale

:: Miscellanea

1. Esposizione al traffico, spazi verdi urbani e Incidenza di leucemia infantile
2. Interventi scolastici per ambienti sani: una review
3. Esposizione cronica al Radon e indici di infiammazione nei ragazzi

:: Approfondimenti

- Obiettivo di sviluppo sostenibile 13 e cambio di priorità: affrontare i cambiamenti climatici nel contesto degli sforzi di ripresa dalla pandemia
- Ruolo, effetti e meccanismo della combinazione tossica di micro e nanoplastiche cariche di inquinanti per organismi e cellule
- Connessione con la natura e benessere infantile. Una revisione sistematica

► 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, Iliaria Mariotti, Federico Marolla, Aurelio Nova, Angela Pasinato, Sabrina Persia, Giuseppe Primavera, Laura Reali, Maria Francesca Romano, Pietro Rossi, Annamaria Sapuppo, Vittorio Scoppola, 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

Cosa aggiungono questi studi: indicazioni pratiche

- Informiamo le gestanti e i futuri padri dei rischi connessi all'inquinamento atmosferico, confermati e ribaditi da numerosi studi recenti. E continuiamo a fare pressioni sulle istituzioni per ridurre l'inquinamento nelle nostre città. Il periodo preconcezionale è una finestra critica per la gametogenesi, pertanto l'esposizione preconcezionale agli inquinanti atmosferici può avere effetti a lungo termine sui bambini. Anche gli effetti dopo la nascita continuano ad essere studiati, con nuove prove sul rischio di diverse patologie, tra cui anche la dermatite atopica.
- Riduciamo l'utilizzo delle plastiche per ridurre l'inquinamento globale da micro e nano plastiche, che ha degli importanti effetti nocivi sulla salute, soprattutto per le possibili combinazioni tra plastiche e numerosi altri contaminanti.
- Ricordiamo che ridurre l'esposizione agli ftalati, sostanze comunemente presenti nelle plastiche, nella vita quotidiana durante l'infanzia e ridurre l'inquinamento da PM_{2.5} significa anche ridurre l'eccesso ponderale e la sindrome metabolica nella popolazione pediatrica.
- Usiamo con cautela i telefoni cellulari: negli adolescenti sono la fonte principale di esposizione a campi elettromagnetici; quando usati con i bambini piccoli sono un fattore importante di disturbo dei sistemi di autoregolazione emotiva.
- Insistiamo con i genitori e gli amministratori sull'importanza del tempo trascorso all'aria aperta. Nuove prove mettono in correlazione l'esposizione agli ambienti aperti nella prima infanzia con i livelli di attenzione e i risultati accademici nell'adolescenza.

Cambiamento climatico

1. Conferenza sul cambiamento climatico COP 27: la necessità di un'azione urgente per l'Africa e per il mondo

Il report 2022 dell'International Panel on Climate Change (IPCC) dipinge un quadro a tinte fosche della vita futura sul nostro pianeta, caratterizzata dal collasso di ecosistemi, estinzione di specie e rischi per il clima, collegati a problemi per la salute dell'uomo, con conseguenze dirette e indirette su morbilità e mortalità. 231 riviste sanitarie hanno manifestato un ampio consenso su questi temi. JAMA auspica azioni urgenti per assicurare giustizia climatica per l'Africa e per i paesi più vulnerabili. La crisi climatica ha già prodotto in Africa effetti negativi sull'ambiente e sui determinanti sociali di salute. Considerato che Europa e Nord America hanno contribuito per il 62% delle emissioni di CO₂ dalla rivoluzione industriale, contro il 3% dell'Africa, è profondamente ingiusto che questa ne stia sopportando gli effetti più pesanti. Il trasferimento di risorse economiche anche ingenti non sarà sufficiente se queste non saranno indirizzate all'adattamento e alla mitigazione, e non solo alla riparazione dei danni da eventi estremi. Queste risorse dovranno essere in forma di donazioni e non di prestiti, dovranno essere adattate alle situazioni e mettere in prima linea la ricostruzione dei sistemi sanitari. La crisi climatica è il frutto dell'immobilismo globale, e senza interventi rapidi produrrà una spirale di destabilizzazione globale, già presente in Africa e nelle regioni più vulnerabili del pianeta.

° Atwoli L et al. COP27 Climate Change Conference—Urgent Action Needed for Africa and the World. In: JAMA Health Forum. American Medical Association, 2022. p. e224566-e224566

2. Obiettivo di sviluppo sostenibile 13 e cambio di priorità: affrontare i cambiamenti climatici nel contesto degli sforzi di ripresa dalla pandemia (vedi approfondimento)

La pandemia COVID-19 ha avuto impatti sociali ed economici molto profondi che vanno al di là dei problemi di salute. Una delle conseguenze è stata la difficoltà di mobilitare risorse finanziarie per perseguire gli obiettivi climatici (SDG13), in particolare le azioni di mitigazione e adattamento. E questo risulta particolarmente urgente per raggiungere gli obiettivi concordati nell'accordo di Parigi e nelle decisioni prese successivamente a Glasgow. Gli autori hanno raccolto studi ed evidenziato come la pandemia COVID-19 abbia incrementato i livelli di povertà in alcune aree e minato gli sforzi di mitigazione e adattamento a causa del cambiamento delle priorità e dei finanziamenti.

° Filho, W.L. Et al: Sustainable development goal 13 and switching priorities: addressing climate change in the context of pandemic recovery efforts. *Environ Sci Eur* 35, 6 (2023)

3. Influenza del cambiamento climatico su sicurezza e produzione del cibo

La "food security" e la "food safety" sono due differenti concetti legati ai rischi alimentari: per "food security" si intende la sicurezza nella fornitura e conservazione degli alimenti mentre per "food safety" l'igiene e il conseguente rischio di contaminazione (batterica e non). La maggior parte degli studi che correlano cambiamenti climatici e rischi alimentari sono legati alla "security" dell'approvvigionamento alimentare. L'obiettivo di questo studio è stato di rivedere lo stato attuale delle conoscenze sull'influenza del cambiamento climatico sulla produzione e sulla "safety" alimentare. La ricerca bibliografica è stata effettuata specificando singolarmente ogni area (colture, allevamento, pesca, sicurezza alimentare, ecc.), includendo il termine "cambiamento climatico" e altri fattori specifici quali CO₂, ozono, biossido di azoto, mortalità, calore, ecc.). L'aumento delle concentrazioni di anidride carbonica insieme all'aumento delle temperature globali produce teoricamente una maggiore resa nelle colture destinate al consumo umano e animale. Tuttavia, la maggior parte degli studi ha dimostrato che i raccolti stanno diminuendo, a causa dell'aumento della frequenza di eventi meteorologici estremi. Inoltre, queste anomalie climatiche sono distribuite in modo irregolare, con un impatto maggiore sui paesi in via di sviluppo che hanno una minore capacità di affrontare il cambiamento climatico. Tutti questi fattori determinano una maggiore incertezza in termini di approvvigionamento alimentare e speculazione di mercato. Un aumento delle temperature medie potrebbe comportare un aumento del rischio di proliferazione di microrganismi che producono malattie di origine alimentare, come la salmonella e il campylobacter. Tuttavia, nei paesi sviluppati con sistemi informativi che documentano l'insorgenza di queste malattie nel tempo, non è stata determinata una chiara tendenza, in parte a causa di ampi controlli sulla conservazione degli alimenti. L'incremento progressivo delle temperature globali comporta quindi un aumento del rischio di diffusione di patologie legate al cibo, soprattutto nei paesi dove le misure di controllo e di "food safety" sono meno sviluppate.

° Mirón IJ et al: The influence of climate change on food production and food safety. *Environ Res.* 2023 Jan 1;216(Pt 3):114674

Inquinamento atmosferico

1. Inquinanti atmosferici esterni ed esacerbazione di asma infantile in bambini ed adolescenti negli USA; uno studio retrospettivo

Lo scopo di questo studio osservazionale retrospettivo è stato quello di migliorare la comprensione della relazione tra inquinamento atmosferico esterno ed esacerbazioni asmatiche nei bambini che vivono in contesti urbani a basso reddito, analizzando il ruolo degli inquinanti nei meccanismi molecolari patogenetici dell'esacerbazione. Sono stati analizzati i dati di uno studio di coorte osservazionale (Mechanism Underlying Asthma Exacerbations Prevented and Persistent with Immune-based Therapy Part 1, MUPPITS1), convalidati con un secondo studio randomizzato di coorte sull'omalizumab (Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma, ICATA). Lo studio MUPPITS1 riguardava 208 bambini (età 6-17 anni), residenti in nove città degli Stati Uniti, seguiti tra il 2015 e il 2017, con asma incline all'esacerbazione; la coorte ICATA riguardava 419 partecipanti (età 6-20 anni) con asma allergico persistente, residenti in otto città degli Stati Uniti, seguiti tra il 2006 e il 2009. In questo studio osservazionale sono stati inclusi 168 partecipanti dello studio MUPPITS1 e 189 partecipanti dello studio ICATA; i primi hanno riportato un evento respiratorio durante il follow-up, ai secondi sono stati raccolti campioni nasali durante una malattia respiratoria o durante una visita programmata. Ogni malattia è stata distinta in evento virale (V+) o non virale (V-), e in esacerbazione (Ex+) oppure assenza di esacerbazione dell'asma (Ex-), a seconda che il partecipante sia stato trattato o meno con corticosteroidi sistemici entro 10 giorni dall'insorgenza dell'evento respiratorio o meno. Per quantificare l'esposizione all'inquinamento atmosferico, sono stati usati i valori dell'indice di qualità dell'aria (AQI) ottenuti dall'Agenzia per la protezione dell'ambiente (EPA) per i singoli inquinanti atmosferici (PM_{2.5}, PM₁₀, O₃, NO₂, SO₂, CO e Pb). I valori di AQI sono risultati significativamente più alti durante gli eventi Ex+ rispetto agli eventi Ex-, per tutto il periodo tra i 9 giorni prima dell'inizio dei sintomi respiratori e i 9 giorni dopo (p<0.0001); inoltre i valori di AQI erano specificamente aumentati nel sottogruppo di eventi V-Ex+, rispetto agli altri tre sottogruppi di eventi (p<0.0001) nello stesso intervallo temporale. Gli inquinanti più significativi sono risultati: O₃, NO₂ e PM_{2.5}. Inoltre i valori cumulativi di AQI nell'arco di 3 giorni (il giorno della raccolta del campione e i due giorni precedenti) correlavano significativamente con la presenza di moduli di espressione genica delle vie aeree superiori noti per aumentare durante le esacerbazioni asmatiche. In particolare il PM_{2.5} è stato associato all'aumento dell'induzione epiteliale delle callicreine tissutali, dell'ipersecrezione di muco e delle funzioni barriera, sia nel sottogruppo di eventi V-Ex+, sia nel sottogruppo V+Ex+. Secondo gli autori tutti questi dati suggeriscono un ampio effetto dell'inquinamento atmosferico sulle vie patologiche dell'asma.

°Altman MC, Kattan M et al: Associations between outdoor air pollutants and non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in children and adolescents living in urban areas in the USA: a retrospective secondary analysis. *Lancet Planet Health*. 2023 Jan;7(1):e33-e44

2. ► Inquinamento atmosferico industriale e mortalità per malattie respiratorie: uno studio di coorte in Polonia

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato quello di studiare la relazione tra l'inquinamento atmosferico da particolato legato all'industria e la mortalità per malattie respiratorie in bambini di età inferiore a un anno. I dati riguardanti la nascita di 2.277.585 bambini (coorte 2012-2017), provenienti dalle 380 contee polacche, sono stati abbinati ai dati di 248 decessi avvenuti nello stesso periodo per malattie respiratorie in bambini di età inferiore a un anno (pari al 2.64% del totale dei decessi sotto un anno di età). L'inquinamento totale da particelle (Total Particle Pollution, TPP), utilizzato come indicatore dell'attività industriale, è stato stimato utilizzando i dati ufficiali sulle emissioni pubblicate dall'ufficio centrale di statistica. Il tempo alla morte durante i primi 365 giorni di vita è stato usato come variabile dipendente. L'analisi di sopravvivenza è stata eseguita utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox per l'emissione di TPP (espressi in quintili) nel luogo di residenza, le caratteristiche individuali (sesso, peso alla nascita, durata della gravidanza, età materna), i fattori demografici e lo stato economico. Gli autori hanno trovato che il tasso di mortalità per malattie respiratorie differiva a seconda del quintile di emissioni di TPP e nel quinto quintile è stata trovata un'associazione significativa tra aumento delle emissioni e mortalità dovuta a malattie respiratorie. I bambini nati in aree con emissioni estremamente elevate di TPP avevano un rischio significativamente più elevato di mortalità a causa di malattie respiratorie (Hazard Ratio, HR = 1.781 [IC al 95%: 1.175, 2.697], p = 0.006) rispetto a quelli nati in aree con i livelli di emissione più bassi. Questo effetto era persistente anche quando ai fattori significativi sono stati aggiunti le caratteristiche individuali e fattori demografici (HR = 1.959 [IC 95%: 1.058, 3.628], p = 0.032). L'aumento del rischio di mortalità è stato marcato tra il 50° e il 150° giorno di vita. Gli autori concludono che queste cifre allarmanti hanno fornito la prova di un grave problema di salute pubblica potenzialmente derivante dallo sviluppo incontrollato delle industrie in Polonia.

° Genowska A et al: Emission of Industrial Air Pollution and Mortality Due to Respiratory Diseases: A Birth Cohort Study in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023; 20(2):1309

3. ► Inquinamento atmosferico e esiti delle nascite: impatto sulla salute e valutazione dell'impatto economico in Spagna

Le donne incinte e i loro feti sono tra i gruppi più vulnerabili esposti all'inquinamento atmosferico. Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di stimare l'impatto sulla salute e il valore economico sugli esiti alla nascita, come basso peso (LBW, peso < 2.500g a ≥ 37 sett. di età gestaz.), parto pretermine (PTB, età gestaz. < 37 sett.), piccolo per età gestazionale (SGA, peso infer al 10° perc per sesso e età gestaz.), attribuibili a una riduzione del PM₁₀ in Spagna. Lo studio comprendeva 288.229 bambini singoli nati vivi tra Giugno 2009 e Ottobre 2010; sono stati stimati i livelli medi di esposizione a PM₁₀ all'indirizzo di residenza delle madri nell'intero periodo della gravidanza. Sono stati stabiliti quattro scenari differenti: rispetto delle linee guida dell'OMS 2021 (livello annuale di PM₁₀ di 15 µg/m³), rispetto dei limiti UE 2008 (livello annuale di PM₁₀ di 40 µg/m³), riduzione dei livelli di PM₁₀ in tutto il paese del 15% e del 50%. L'impatto economico

è stato valutato prendendo in considerazione il costo ospedaliero evitato, in base ai benefici per la salute di nascere con un peso adeguato. Gli autori hanno trovato che la conformità alle linee guida OMS avrebbe ridotto il rischio di sviluppare neonati LBW fino al 14% dell'incidenza stimata e avrebbe potuto evitare dal 2 al 25% dei casi di neonati SGA e dal 10 al 100% dei casi di neonati PTB, definendo questa linea guida una raccomandazione efficace. Lo scenario più ambizioso, riduzione del 50% dell'esposizione a PM_{10} , avrebbe evitato il 5% di nati con LBW, ma anche la riduzione del 15% dei livelli di PM_{10} avrebbe avuto un impatto. Il valore economico sulla salute è stato stimato fino a 7.000.000 euro annualmente. Al contrario una riduzione dei livelli di PM_{10} secondo gli orientamenti dell'UE, avrebbe prodotto minimi benefici per la salute, fornendo un chiaro suggerimento che l'UE ha bisogno di norme più restrittive per migliorare la qualità dell'aria e il conseguente effetto sulle nascite.

° Canto MV et al: *Air Pollution and Birth Outcomes: Health Impact and Economic Value Assessment in Spain*. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 27;20(3):2290. 10.3390/ijerph20032290

4. Esposizione preconcezionale materna all'inquinamento atmosferico e salute dei bambini. Una revisione sistematica

Il periodo preconcezionale è una finestra critica per la gametogenesi, pertanto l'esposizione preconcezionale agli inquinanti atmosferici può avere effetti a lungo termine sui bambini. In questa revisione sistematica sono state analizzate le prove epidemiologiche riguardanti gli effetti dell'esposizione preconcezionale all'inquinamento atmosferico sulla salute dei bambini e identificate le lacune della ricerca per indagini future. La ricerca è stata effettuata su PubMed e Web of Science fino all'ottobre 2022 sulla base di un protocollo stabilito (PROSPERO: CRD42022277608). Sono stati identificati 162 articoli basati sulla strategia di ricerca, 22 dei quali soddisfacevano i criteri di inclusione. I 22 studi erano costituiti da 16 studi di coorte e 6 studi caso controllo, 11 condotti in Cina e 11 negli Stati Uniti su ampie popolazioni ($N > 10.000$) di etnie diverse. Gli studi hanno coperto una vasta gamma di esiti di salute tra cui difetti alla nascita, parto pretermine, peso alla nascita, esiti respiratori ed esiti dello sviluppo. I risultati hanno suggerito che l'esposizione agli inquinanti atmosferici esterni durante il periodo preconcezionale materno fosse associata a vari esiti di salute, di cui i difetti alla nascita hanno i risultati più coerenti. Una meta-analisi ha rivelato che durante il periodo preconcezionale di 3 mesi, un aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} e $PM_{2.5}$ era associato a un rischio relativo (RR) di difetti alla nascita di 1.06 (intervallo di confidenza al 95% (CI): 1.00, 1.02) e 1.14 (IC 95%: 0.82, 1.59), rispettivamente. Anche la nascita pretermine, il basso peso alla nascita e l'autismo sono stati associati all'esposizione preconcezionale materna a $PM_{2.5}$, PM_{10} , O_3 e SO_2 . Tuttavia, il significato delle associazioni e delle dimensioni dell'effetto variava sostanzialmente tra gli studi, in parte a causa dell'eterogeneità nell'esposizione e nelle valutazioni dei risultati. Gli studi futuri dovrebbero utilizzare metodi di valutazione dell'esposizione più accurati per ottenere esposizioni a livello individuale con un'elevata risoluzione temporale. Ciò consentirà l'esplorazione di quale specifica finestra temporale (settimane o mesi) durante il periodo preconcezionale è a maggior rischio. In futuri studi epidemiologici, l'integrazione di biomarcatori fisiopatologici rilevanti per gli esiti clinici può aiutare a migliorare la

comprensione dell'associazione tra l'esposizione preconcezionale e gli esiti sulla salute suggeriti dall'attuale limitata letteratura. Inoltre, è necessario studiare anche i potenziali effetti dell'esposizione preconcezionale paterna.

° Blanc, N. Et al: (2023). *A systematic review of evidence for maternal preconception exposure to outdoor air pollution on Children's health*. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 318, 120850

5. Esposizione prenatale a $PM_{2.5}$, potenziale ossidativo e funzione polmonare nei neonati e nei bambini in età prescolare

L'obiettivo di questo studio era stimare l'associazione tra l'esposizione durante la gravidanza a particolato $PM_{2.5}$ e allo stress ossidativo da esso determinato (potenziale ossidativo, OP) e la funzionalità polmonare dei neonati e dei bambini in età prescolare. Lo studio ha coinvolto 356 coppie madre-figlio della coorte francese SEPAGES arruolate tra il 2014 e il 2017 nell'area di Grenoble. L'esposizione è stata misurata mediante l'utilizzo di campionatori d'aria personali sui cui filtri è stato misurato l'OP ad un'età gestazionale mediana di 18 settimane. La funzione polmonare è stata valutata tra le 6 e le 12 settimane di vita mediante l'analisi del flusso respiratorio corrente (Tidal breathing flow-volume loops (TBFVL) e delle misurazioni di dilavamento multiplo dell'azoto (Nitrogen multiple breath washout (N2M-BW) testing) e all'età di 3 anni mediante oscillometria ad onda d'aria (airwave oscillometry (AOS)). Un aumento interquartile del potenziale ossidativo materno è stato associato nei neonati a una diminuzione della capacità funzionale residua (FRC) misurata mediante N2MBW ($\beta = -2.26\text{mL}$; IC 95%: $-4.68, 0.15$). A 3 anni l'esposizione è risultata correlata ad un aumento delle resistenze polmonari. Questo studio ha quindi evidenziato come l'esposizione prenatale a particolato $PM_{2.5}$ si associ a delle alterazioni della funzionalità polmonare evidenziabili già nei primi mesi di vita.

° MARSAL, Anouk, et al. *Prenatal Exposure to PM 2.5 Oxidative Potential and Lung Function in Infants and Preschool-Age Children: A Prospective Study*. *Environmental Health Perspectives*, 2023, 131.1: 017004

6. Esposizione cronica ad inquinanti dell'aria indoor e ADHD in studenti cinesi. Uno studio trasversale

8.630 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni sono stati reclutati in questo studio di coorte scolastico a Guangzhou (Cina) da aprile a maggio 2019. Di questi, 7.495 e 7.245 bambini sono stati esaminati utilizzando la scala di valutazione di Conners applicata rispettivamente da genitori e insegnanti, mentre 7.087 su entrambe le versioni. Le esposizioni agli inquinanti atmosferici indoor, inclusi i fumi di olio da cucina, la combustione di incenso, le polveri da ristrutturazione e il fumo passivo, sono state misurate utilizzando un questionario riportato da genitori e figli ed ulteriormente convertite in un indice di riferimento. 321 (4.3%) bambini presentavano sintomi di ADHD secondo la valutazione di Conners. In generale, i bambini esposti a 1, 2 e ≥ 3 tipi di inquinanti indoor avevano un indice ADHD progressivamente più elevato e maggiori probabilità di sviluppare sintomi di ADHD rispetto ai bambini non esposti. Pertanto, le esposizioni agli inquinanti atmosferici indoor sarebbero positivamente associate a una maggiore prevalenza di sintomi di ADHD nei bambini valutati da genitori o insegnanti.

° Yi-Can Chen et al. Chronic exposure to indoor air pollutants in association with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in Chinese schoolchildren: A cross-sectional study. *NeuroToxicology*, Volume 94, 2023, Pages 182-190, ISSN 0161-813X

7. Esposizione al traffico in gravidanza e valori antropometrici alla nascita. Studio di coorte in un paese a basso-medio reddito altamente inquinato

L'esposizione agli inquinanti atmosferici nei primi anni di vita può influire negativamente sugli esiti della gravidanza e sullo stato di salute nei primi anni di vita. È stata correlata alla scarsa crescita intrauterina (IUGR), al basso peso alla nascita ed alla prematurità. Il tasso di mortalità neonatale in Indonesia non è sostanzialmente migliorato negli ultimi vent'anni. Oltre ai fattori di rischio normalmente considerati, un ruolo chiaro potrebbe giocare l'inquinamento ambientale, in particolare l'inquinamento atmosferico. Questo perché l'Indonesia è un paese in via di industrializzazione con industrie in rapida crescita, un enorme aumento dell'utilizzo di veicoli e notevoli cambiamenti dello stile di vita, ad esempio l'introduzione del fumo di tabacco, con una conseguente escalation cumulativa di inquinamento atmosferico e un parallelo inadeguato controllo dello stesso. Questo studio analizza dunque l'eventuale rapporto tra esposizione precoce agli inquinanti atmosferici correlati al traffico durante la gravidanza e le misure antropometriche alla nascita. In questo studio prospettico di coorte svoltosi a Giacarta sono state incluse 340 coppie madre-bambino da marzo 2016 a settembre 2020. È stata misurata l'esposizione a $PM_{2.5}$, fuliggine, NO_x e NO_2 all'aperto, in relazione alle aree di residenza delle donne incluse nello studio. Sono stati poi costruiti più modelli di regressione lineare per valutare l'associazione tra inquinanti atmosferici con peso (BW) e lunghezza alla nascita (BL). È stato poi valutato il rischio di basso peso alla nascita (LBW) in relazione ai livelli di tutti gli inquinanti atmosferici. È stata riscontrata una concentrazione media di $PM_{2.5}$ quasi otto volte superiore all'attuale linea guida dell'OMS e i livelli di NO_2 erano tre volte superiori per molte aree analizzate. La fuliggine e gli NO_x sono stati significativamente associati a una riduzione della lunghezza alla nascita (la lunghezza alla nascita era ridotta di -3.83 mm (IC 95% -6.91; -0.75) per ogni IQR di aumento della fuliggine e di -2.82 mm (IC 95% -5.33; -0.30) per ogni IQR di aumento di NO_x . Non si sono riscontrate invece significative associazioni tra il rischio di un ridotto peso alla nascita o rischio di LBW e i livelli di tutti gli inquinanti atmosferici. I meccanismi biologici alla base dell'associazione tra inquinanti atmosferici e antropometria della nascita non sono del tutto compresi. Il feto è considerato più vulnerabile all'esposizione all'inquinamento atmosferico a causa degli adattamenti fisiologici legati alla gravidanza e della rapida crescita che ha luogo nella vita intrauterina. L'inquinamento atmosferico può innescare infiammazione sistemica, polmonare e placentare, stress ossidativo, alterazioni endoteliali e cardiovascolari che possono causare disturbi ipertensivi indotti dalla gravidanza, diminuzione dello scambio transplacentare di nutrienti e gas e quindi limitare la crescita intrauterina placentare e fetale.

° Soesanti F et al: The effect of exposure to traffic related air pollutants in pregnancy on birth anthropometry: a cohort study in a heavily polluted low-middle income country. *Environ Health*. 2023 Feb 27;22(1):22

8. Ruolo del particolato (PM_{2.5}) sull'eccesso ponderale: studio trasversale in ragazzi spagnoli di età 2-14 anni

Nei paesi europei si stima una prevalenza di obesità $>0=20\%$ e in questo studio è stata valutata la relazione tra i livelli di particolato 2.5 ($PM_{2.5}$) e la prevalenza dell'eccesso di peso in un campione rappresentativo di giovani spagnoli di età compresa tra 2 e 14 anni. I dati sono stati estratti dall'Encuesta Nacional de Salud Española (ENSE) del 2017, un'indagine rappresentativa a livello nazionale della popolazione giovanile e adulta spagnola. Il campione finale comprendeva 4.378 giovani spagnoli (51.0% ragazzi). Il peso (kg) e l'altezza (cm) dei partecipanti allo studio sono stati riportati da genitori o dai tutori. L'eccesso di peso è stato determinato in base ai criteri di età e sesso dell'International Obesity Task Force. Il livello di $PM_{2.5}$ è stato calcolato dai dati di monitoraggio annuale per il 2017 nelle diverse regioni della Spagna e suddiviso in 3 terzili: basso, medio, alto. Con modelli di regressione logistica sono state stimate le relazioni tra $PM_{2.5}$ e peso. Nello studio è emerso che coloro che hanno riportato maggiori probabilità di sovrappeso sono stati trovati in regioni con $PM_{2.5}$ medio (OR = 1.23; 95% CI, 1.02-1.49) e alto (OR = 1.35; IC 95%, 1.11-1.64) dopo l'aggiustamento per diverse covariate sociodemografiche, di stile di vita e ambientali (sesso, età, stato socio-economico, durata del sonno, utilizzo di schermi elettronici e TV, attività fisica, dieta, esposizione al fumo). Gli autori concludono che la prevalenza dell'eccesso di peso nei giovani è stata associata ai livelli di $PM_{2.5}$ in Spagna. Questa scoperta supporta l'ipotesi che l'esposizione all'inquinamento atmosferico possa provocare un eccesso di peso nella popolazione giovane, che, a sua volta, potrebbe portare allo sviluppo di disordini metabolici. Da una prospettiva socioecologica, la necessità pratica di prendere in considerazione i fattori ambientali è importante per affrontare il problema dell'obesità nei giovani.

° LÓPEZ-GIL, José Francisco, et al. What is the role of particulate matter 2.5 ($PM_{2.5}$) on excess weight? A cross-sectional study in young Spanish people aged 2-14 years. *Environmental Research*, 2023, 216: 114561

9. Inquinamento outdoor e indoor e allergia infantile

In questo studio è stato analizzato il ruolo dell'esposizione nella prima infanzia all'inquinamento atmosferico e ai fattori ambientali indoor sui sintomi allergici precoci e sulle malattie allergiche. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo su 2.598 bambini in età prescolare condotto in 36 scuole dell'infanzia a Changsha, in Cina, da settembre 2011 a febbraio 2012. Attraverso un questionario sono stati analizzati l'insorgenza precoce di sintomi allergici (rinite e wheezing), la diagnosi medica delle malattie allergiche (asma e rinite) e sono state analizzate le esposizioni ambientali domestiche. Le esposizioni di ogni madre e bambino agli inquinanti atmosferici (PM_{10} , SO_2 e NO_2) e alla temperatura sono state stimate per i periodi in utero e postnatale. I risultati dello studio hanno evidenziato che i sintomi allergici precoci nell'infanzia (33.9%) inclusi respiro sibilante (14.7%) e rinite (25.4%) prima dei 2 anni non erano associati all'esposizione all'inquinamento dell'aria esterna. L'esposizione dell'ambiente domestico era analizzata attraverso 4 parametri: mobili nuovi, ristrutturazione, presenza di muffa o umidità, condensa sul vetro della finestra nel periodo pre e post natale. Sono stati anche considerati l'uso di antibiotici e i tempi dell'introduzione dell'alimentazione complementare. Nell'analisi sono state an-

che valutati altri fattori confondenti. I sintomi allergici precoci nell'infanzia, wheezing e rinite prima dei 2 anni erano significativamente associati all'esposizione materna alla condensa sui vetri delle finestre durante la gravidanza con OR (IC 95%) di 1.33 (1.11-1.59), 1.30 (1.01-1.67) e 1.27 (1.04-1.55) rispettivamente, e alla presenza di mobili nuovi durante il primo anno dopo la nascita con OR (IC 95%) di 1.43 (1.02-2.02) per il respiro sibilante precoce. Malattie allergiche diagnosticate durante l'infanzia (28.4%) compresa asma (6.7%) e rinite allergica (AR) (7.2%) sono state significativamente associate sia agli inquinanti atmosferici esterni (principalmente per SO₂ e NO₂) durante i primi 3 anni sia a nuovi mobili interni, ristrutturazione, e alla condensa sulle finestre. Il sesso, l'età, l'atopia dei genitori, l'età materna, il fumo di tabacco ambientale, l'uso di antibiotici, lo stress economico, l'introduzione precoce e tardiva di alimenti complementari e l'inquinamento dell'aria esterna hanno modificato gli effetti dell'esposizione ambientale domestica nella prima infanzia sui sintomi allergici precoci e malattie allergiche diagnosticate. Questo studio indica che l'esposizione precoce a fattori ambientali indoor svolge un ruolo chiave nell'insorgenza precoce dei sintomi allergici nei bambini, e un'ulteriore esposizione all'inquinamento atmosferico e ai fattori ambientali indoor contribuisce al successivo sviluppo di asma e rinite allergica.

° Lu C et al: *Early life exposure to outdoor air pollution and indoor environmental factors on the development of childhood allergy from early symptoms to diseases.* *Environ Res.* 2023 Jan 1;216(Pt 2):114538. doi: 10.1016/j.envres.2022.114538. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36252839

10. Esposizione prenatale agli inquinanti derivati dal traffico veicolare e non e disturbi dello spettro autistico

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato come l'esposizione all'inquinamento atmosferico e, in particolare, a quello dovuto al traffico veicolare, possa condurre a neurotossicità, ponendosi come possibile fattore eziologico nei disordini dello sviluppo neurologico, ad esempio i disturbi dello spettro autistico (ASD). In questo studio è stata analizzata la possibile associazione tra ASD e l'esposizione, in epoca prenatale, agli inquinanti primari derivanti dal traffico veicolare, come i PM_{2.5} (particolati con diametro inferiore a 2.5 micron), derivanti dal tubo di scarico, quindi il monossido di carbonio organico (OC) ed elementare (EC), e dal consumo di materiali (ovvero metalli redox-attivi non dallo scarico, ma ad es. dall'usura dei pneumatici e dei freni, polvere risospesa ricca di metalli in tracce) quindi rame (Cu), ferro (Fe), zinco (Zn), manganese (Mn), calcio (Ca), bario (Ba), titanio (Ti), zirconio (Zr), antimonio (Sb) e stagno (Sn). Più di 300 mila bambini nati negli ospedali del Kaiser Permanente Southern California (KPSC), tra il 2001 e il 2014, sono stati inclusi in questo studio. I casi di ASD sono stati identificati tramite i codici ICD (International Classification of Diseases). Per distinguere il rischio di ASD associato a fonti provenienti o non dai tubi di scarico, le associazioni con Cu, Fe, e Mn sono state aggiustate per EC e OC e viceversa. Nei modelli a singolo inquinante, l'aumento del rischio di ASD è stato associato all'esposizione in epoca prenatale a traccianti delle emissioni di tubi di scarico e non. Gli effetti stimati di Cu, Fe e Mn (che riflettono le fonti non provenienti dai tubi di scarico) sono rimasti sostanzialmente invariati nei modelli a due inquinanti aggiustati per PM_{2.5}, NO₂, EC o OC. Al contrario, le associazioni dell'ASD

con l'EC e l'OC sono state notevolmente attenuate dall'aggiustamento per le fonti non provenienti dai tubi di scarico. I risultati di questo studio suggeriscono quindi che le emissioni non provenienti dai tubi di scarico possono contribuire al rischio di ASD, per cui la riduzione di emissioni di gas di scarico, soprattutto da parte di veicoli con motori a combustione interna, potrebbe non essere sufficiente a mitigare l'aumentato rischio dell'ASD associato all'inquinamento atmosferico legato al traffico.

° Md Mostafijur Rahman et al.: *Prenatal exposure to tailpipe and non-tailpipe tracers of particulate matter pollution and autism spectrum disorders.* *Environment International*, Volume 171, 2023, 107736, ISSN 0160-4120

11. Differenti fonti alla base dei decessi legati al PM_{2.5} tra i bambini sotto i 5 anni di età in 17 Paesi a basso e medio reddito

Il particolato fine (PM_{2.5}) proveniente da diverse fonti potrebbe avere una tossicità diversa. Tuttavia, i dati provenienti da studi su larga scala su bambini vulnerabili nei Paesi a basso e medio reddito (LMIC) sono insufficienti. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di analizzare l'associazione della morte dei bambini al di sotto dei cinque anni (U5D) con l'esposizione a lungo termine al PM_{2.5} proveniente da diverse fonti. Sono stati valutati i dati demografici e sanitari di 79.995 bambini nati nel 2017 in 16 LMIC asiatici e africani (AA-LMIC) e in un Paese a basso reddito dell'America Latina (Haiti). È stata poi valutata l'esposizione a lungo termine al PM_{2.5} da 20 fonti differenti nel 2017. Tramite un modello di regressione a più inquinanti, è stata ottenuta la funzione di esposizione-risposta (JERF) tra U5D e miscele di PM_{2.5}. Poi è stata valutata l'influenza delle fonti sulla tossicità del PM_{2.5} e il numero di U5D attribuibili al PM_{2.5} in base ai profili delle fonti per 88 AA-LMIC. È emerso che il rischio di U5D è aumentato del 7% per ogni incremento di 10 µg/m³ della concentrazione totale di PM_{2.5}. Il PM_{2.5} ha contribuito al 28.0% di tutti gli U5D negli 88 AA-LMIC. Gli U5D correlati al PM_{2.5} erano per lo più attribuibili al PM_{2.5} prodotto dalla polvere del deserto, seguito dalla combustione di biocarburanti solidi e dagli incendi aperti. In conclusione, la tossicità media del PM_{2.5} varia a seconda del profilo delle fonti, il che dovrebbe essere preso in considerazione quando si pianificano interventi di salute pubblica. Per alcune AA LMIC, le fonti naturali di PM_{2.5} hanno avuto gli effetti più significativi sulla salute e non dovrebbero essere ignorate per garantire la protezione della salute dei bambini.

° Li P et al: *Source sectors underlying PM2.5-related deaths among children under 5 years of age in 17 low- and middle-income countries.* *Environ Int.* 2023 Feb;172:107756

12. Inquinamento atmosferico e dermatite atopica, dai meccanismi molecolari alle prove a livello di popolazione: una revisione

Gli studi suggeriscono un ruolo importante dei fattori inquinanti ambientali nello scatenamento della dermatite atopica (AD). Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sull'AD sono stati meno studiati rispetto al loro impatto sulle malattie respiratorie e cardiovascolari, ma alcuni dei meccanismi patologici sottostanti, come l'innesco delle risposte infiammatorie, sono simili. Gli au-

tori forniscono una revisione completa e multidisciplinare degli studi molecolari ed epidemiologici esistenti sull'associazione di inquinanti atmosferici e sintomi di AD in termini di prevalenza, incidenza, gravità e visite mediche. Studi su cellule e animali hanno dimostrato che gli inquinanti atmosferici contribuiscono allo sviluppo e mantenimento della AD attraverso: 1) l'attivazione della via del recettore degli idrocarburi arilici; 2) la promozione dello stress ossidativo; 3) la compromissione della barriera cutanea. Studi epidemiologici riportano che l'inquinamento atmosferico è associato all'AD sia tra i bambini che tra gli adulti, sebbene i risultati non siano coerenti nei diversi studi trasversali, inoltre diversi studi hanno trovato correlazioni positive tra visite mediche per AD e inquinanti atmosferici. Gli autori sottolineano le disparità nei risultati dell'AD che possono essere esacerbate dai ruoli dei determinanti sociali della salute, come razza, reddito, istruzione e geografia, nel determinare l'esposizione all'inquinamento atmosferico. Per quanto riguarda la gestione clinica, sono stati riportati emollienti specifici per migliorare la funzione della barriera cutanea nell'AD, che potrebbero anche ridurre i sintomi indotti dall'inquinamento. Inoltre, ai pazienti dovrebbe essere consigliato di indossare maniche lunghe e pantaloni lunghi per limitare l'esposizione all'inquinamento. Tuttavia, la ricerca sull'efficacia degli interventi preventivi è necessaria per sviluppare raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per i prodotti topici e i metodi di protezione della pelle.

° Fadadu RP et al: [Air Pollution and Atopic Dermatitis, from Molecular Mechanisms to Population-Level Evidence: A Review](#). *International Journal of Environmental Research and Public Health*

Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Esposizione a ftalati nell'infanzia e funzione epatica in adolescenza. Uno studio di coorte

Numerosi studi hanno dimostrato come l'esposizione agli ftalati nell'infanzia si associ a disturbi del neurosviluppo come l'ADHD. L'esposizione a ftalati si associa anche a danni epatici attraverso un meccanismo di flogosi diretta non difficile da comprendere in considerazione del ruolo di disintossicazione primaria svolto dal fegato per varie sostanze nocive, compresi gli stessi ftalati. Questo studio prende in considerazione gli effetti dell'esposizione agli ftalati nella prima infanzia sulla funzionalità epatica in adolescenza. Sono stati inclusi nello studio 164 bambini seguiti durante due periodi di esposizione (tra i 3-5 anni e 7-9 anni). È stata analizzata la relazione tra l'esposizione agli ftalati durante i due periodi considerati e i livelli degli enzimi epatici (ALT, AST, γ -GTP) in adolescenza. Sono state inoltre indagate le differenze negli enzimi epatici tra i gruppi in base ai livelli di esposizione durante i due periodi dell'infanzia considerati e l'effetto di interazione tra ftalati e BMI sui livelli degli enzimi epatici, stratificati per sesso. Dallo studio emerge che, per il periodo di esposizione di 3-5 anni, i livelli di ALT tendevano ad aumentare con l'aumentare dei livelli di MECPP, mentre i livelli di γ -GTP tendevano ad aumentare con l'aumentare dei livelli di MiBP (Monoisobutyl phthalato), MnBP (Mono-n-butyl phthalato) e Σ DBP (Di-butyl phthalate). Inoltre, il gruppo esposto ad alti livelli di ftalati in

entrambi i punti temporali aveva livelli di enzimi epatici in adolescenza più elevati rispetto al gruppo che aveva un'esposizione in una sola finestra temporale. È stata riscontrata un'associazione tra livelli di metaboliti degli ftalati e BMI elevati a 3-5 anni con livelli più elevati di AST e γ -GPT in adolescenti di sesso femminile. In conclusione l'esposizione agli ftalati durante l'infanzia influisce sui livelli degli enzimi epatici nell'adolescenza ed elevati livelli di enzimi epatici sono, come sappiamo, associati allo sviluppo della sindrome metabolica. Alla luce di questi riscontri dovrebbe dunque essere condotta un'attenta politica di prevenzione ambientale per limitare gli effetti sulla salute della popolazione giovanile.

° Lee S et al: [Prospective association between phthalate exposure in childhood and liver function in adolescence: the Ewha Birth and Growth Cohort Study](#). *Environ Health*. 2023 Jan 6;22(1):3

2. Esposizione precoce agli ftalati, comportamento visivo e sviluppo cognitivo a 24 mesi

Gli studi sugli effetti degli ftalati sullo sviluppo neurologico raramente prendono in considerazione l'esposizione durante l'infanzia, un periodo critico per lo sviluppo cerebrale. La maggior parte di essi si basa su questionari compilati dai genitori per valutare il neurosviluppo infantile, che possono essere soggetti a errori di segnalazione. In questo studio sono state pertanto analizzate le associazioni tra l'esposizione prenatale e infantile agli ftalati e le misure oggettive del neurosviluppo all'età di due anni. A tale scopo, sono state reclutate 151 coppie madre-bambino della coorte madre-bambino SEPAGES. Alle donne è stato chiesto di raccogliere tre campioni di urina al giorno per sette giorni consecutivi durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Hanno poi raccolto un campione di urina al giorno per sette giorni consecutivi dai loro bambini all'età di 12 mesi. Su tali campioni sono stati misurati i metaboliti degli ftalati e dei plastificanti non ftalati. Quindi, a due anni è stato richiesto ai bambini di eseguire esercizi di tracciamento oculare che hanno permesso di calcolare quattro indicatori legati allo sviluppo cognitivo e al comportamento visivo: durata media della fissazione, preferenza per la novità, percentuale di tempo trascorso nel guardare gli occhi di un volto e tempo di reazione medio. Sono stati scelti questi indicatori perché in molti studi risultano alterati in soggetti con disturbi del neurosviluppo. Dai dati emerge che l'esposizione prenatale al monobenzilftalato nel secondo e terzo trimestre è stata associata a durate di fissazione più brevi; tali associazioni sono state osservate solo tra le bambine. L'esposizione al di(2-ethyl) ftalato nel terzo trimestre, ma non nel secondo, è stata associata ad un aumento del tempo trascorso a guardare un oggetto. Inoltre, sono stati anche osservati tempi di reazione più rapidi e una diminuzione del tempo trascorso a guardare gli occhi in un compito di riconoscimento dei volti a seguito dell'aumento dell'esposizione post-natale a monoetil, mono-iso-butil e mono-n-butil ftalati. Quindi si conferma l'associazione tra l'esposizione pre e postnatale agli ftalati e gli indicatori derivati da compiti di tracciamento oculare, soprattutto nelle bambine.

° Rolland M et al: [Effects of early exposure to phthalates on cognitive development and visual behavior at 24 months](#). *Environ Res*. 2023 Feb 15;219:115068

3. Esposizione prenatale al ftalato DEHP e sintomi del disturbo dello spettro autistico della prole: possibile meccanismo metabolico

L'esposizione prenatale agli ftalati è stata precedentemente collegata allo sviluppo del disturbo dello spettro autistico (ASD). Gli autori hanno valutato se il metabolismo del carbonio centrale materno e infantile fosse coinvolto nella genesi del ASD utilizzando i dati dello studio Barwon Infant (BIS) basato su 1.074 bambini australiani; hanno stimato l'assunzione giornaliera di ftalati utilizzando le concentrazioni del metabolita ftalato urinario nel terzo trimestre e altri indici rilevanti. Il metaboloma del siero materno nel terzo trimestre, del siero del cordone ombelicale alla nascita e del plasma del bambino ad 1 anno è stato misurato dalla risonanza magnetica nucleare. Hanno utilizzato il database Small Molecule Pathway e l'analisi dei componenti principali per costruire punteggi di metaboliti composti che riflettono le vie metaboliche. I sintomi di ASD a 2 e 4 anni sono stati misurati in 596 e 674 bambini tramite due scale di valutazione: Child Behavior Checklist e Strengths and Difficulties Questionnaire, rispettivamente. Le analisi di regressione lineare multivariabile hanno dimostrato le associazioni prospettiche tra i livelli più elevati di di-(2-etilhexil) ftalato prenatale (DEHP) e sovraregolazione delle vie del metabolismo energetico non ossidativo materno e le associazioni prospettiche tra sovraregolazione di queste vie e aumento nella prole di sintomi ASD a 2 e 4 anni di età. Gli autori concludono che una parte del meccanismo mediante il quale una maggiore esposizione prenatale al DEHP influenza lo sviluppo dei sintomi dell'ASD nella prima infanzia avviene attraverso uno spostamento metabolico materno in gravidanza verso vie energetiche non ossidative, che sono inefficienti rispetto al metabolismo ossidativo, motivo per cui tali vie metaboliche andrebbero analizzate anche in gravidanza, potendo influenzare lo sviluppo fetale e gli esiti postnatali.

° Thomson Set al.: Infant Study Investigator Group. Increased maternal non-oxidative energy metabolism mediates association between prenatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) exposure and offspring autism spectrum disorder symptoms in early life: A birth cohort study. *Environ Int.* 2023 Jan;171:107678

4. ► Ruolo, effetti e meccanismo della combinazione tossica di micro e nanoplastiche cariche di inquinanti per organismi e cellule (vedi approfondimento)

È ormai noto come le micro/nanoplastiche (MP/NP) siano ubiquitarie nell'ambiente e gli organismi viventi siano di conseguenza perennemente esposti a queste sostanze. Ad oggi è anche noto come le MP/NP, che vengono assorbite negli organismi viventi, possano trasportare dall'ambiente vari inquinanti, inclusi metalli pesanti, inquinanti organici persistenti, farmaci, batteri e virus. Partendo da questo presupposto gli autori di questa review riassumono la tossicità combinata da contaminanti potenzialmente trasportati da MP/NP attraverso una revisione sistematica di 162 articoli. Inoltre descrivono i rischi per la salute umana da MP/NP in combinazione con altri inquinanti.

° Ning Sun et al: Combined toxicity of micro/nanoplastics loaded with environmental pollutants to organisms and cells: Role, effects, and mechanism, *Environment International*, Volume 171, 2023, 107711, ISSN 0160-4120

5. Microplastiche nei suoli della città di Coimbra (Portogallo)

La produzione mondiale di plastica aumenta di anno in anno e il 50% della plastica è monouso, cioè deve essere smaltita. La normale usura degli oggetti e degli pneumatici, il lavaggio dei vestiti, le discariche e lo smaltimento scorretto accumulano microplastica nell'ambiente. A causa della loro natura apparentemente onnipresente, perfino nei tessuti fetali e dell'associazione con problemi di salute umana, le microplastiche stanno rapidamente diventando una delle principali preoccupazioni in tutto il mondo. Ad oggi non si conosce il modo per eliminare le microplastiche. Questo studio, effettuato a Coimbra, città di circa 150 mila abitanti e tra le città portoghesi a maggior produzione di rifiuti, ha avuto l'obiettivo di misurare le concentrazioni di microplastiche in diversi campioni di suolo prelevati in città e nelle aree limitrofe. La metodologia di laboratorio è ben descritta e rispetta studi precedenti. In tutti i 201 campioni è stata trovata la microplastica, con variazioni da 5.000 a 571.000 particelle/kg di suolo, con concentrazioni medie più elevate nei parchi cittadini e più basse nei boschi limitrofi. I principali polimeri rilevati sono stati polipropilene e polietilene, usati per imballaggi e bottiglie, seguiti da cloruro di polivinile (industria ed edilizia) e gomma, e le dimensioni principali misurate tra 50 e 250 µm. Gli autori in conclusione denunciano che le microplastiche si diffondono facilmente tramite il vento e l'azione dell'acqua e tendono ad accumularsi in tutti gli spazi urbani soprattutto nei parchi.

° I.A. Leitão et al: The spatial distribution of microplastics in topsoils of an urban environment - Coimbra city case-study, *Environmental Research*, Volume 218, 2023, 114961, ISSN 0013-9351

6. Cambiamenti nelle concentrazioni di PFAS nel latte umano nel corso dell'allattamento

Scopo dello studio è stato di misurare nel latte materno la variazione nel tempo della concentrazione degli PFAS, sostanze potenzialmente pericolose per la salute dei bambini. Si tratta di uno studio descrittivo su una popolazione di 263 donne molto esposte all'inquinamento da PFAS (coorte Ronneby, Svezia 2015) e di 35 donne a bassa esposizione (Karlshamn, Svezia, comune limitrofo). Sono stati dosati PFAS nel siero materno in gravidanza, nel colostro e nel latte maturo (4-12 settimane). Ad un sottogruppo sono stati effettuati ulteriori dosaggi mensili. È stato possibile ottenere dati completi su 77 donne. Le concentrazioni degli PFAS non erano costanti nel tempo e si mostravano diverse per sostanza dosata. Il PFOS (acido perfluorooottansolfonico) è aumentato dal colostro al latte maturo in modo significativo (+ 21%; IC 95%: 8,9, 35), mentre il PFOA (acido perfluorooottanoico) è diminuito del 17% (IC 95%: -28, -3.5) e il PFHxS (acido perfluoroesansolfonico, una delle sostanze più frequentemente rilevate nei campioni di sangue umano, molto persistente e bioaccumulabile e presente in tutto il mondo, perfino nella fauna selvatica dell'Artico) è diminuito del 12% (IC 95%: -24, 3.3). Nei dosaggi effettuati in otto mesi di allattamento, il PFOS è calato significativamente del 12%, mentre gli altri composti non hanno mostrato cambiamenti significativi. Questi tre composti sono stati riscontrati in quantità significativa in almeno il 70% dei campioni di colostro e di latte maturo. Queste variazioni dipendono dal fatto che gli PFAS non si accumulano nei lipidi, ma presentano una diversa capacità legante con l'albumina del sangue; più è forte il legame proteico, meno è disponibile nel siero il composto che si

può diffondere al latte materno. Gli autori concludono affermando che le esposizioni cumulative durante l'allattamento al seno nei bambini di madri altamente esposte dipendono sia dalla specifica miscela di contaminazione da PFAS sia dalla natura della fonte di esposizione (ossia, in corso o interrotta).

° [Blomberg AJ et al: Changes in perfluoroalkyl substances \(PFAS\) concentrations in human milk over the course of lactation: A study in Ronneby mother-child cohort. Environ Res. 2023 Feb 15;219:115096](#)

7. Esposizione a pesticidi organofosfati e metilazione dell'enzima paraoxonasi 1 (PON1) in bambini affetti da deficit attentivo e iperattività

I pesticidi organofosfati (OPP) sono una classe di insetticidi ampiamente usati in agricoltura, giardinaggio ed allevamenti, che possono essere facilmente assorbiti per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, migrano nel sistema nervoso ed esercitano la loro neurotossicità legandosi ed inibendo l'attività dell'acetilcolinesterasi, a cui sono più vulnerabili i bambini (AChE). La paraoxonasi 1 (PON1) è un'enzima coinvolta nell'idrolisi degli OPP per la produzione dei loro metaboliti attivi. In questo studio caso controllo sono stati inclusi 85 bambini con ADHD e 96 controlli sani nella città di Taipei (2014-2015). Ai bambini e ai loro genitori è stato chiesto di compilare un questionario strutturato sulle caratteristiche sociodemografiche, abitudini alimentari, stile di vita e gravidanza materna. Gli OPP sono stati misurati nell'urina spot e nel sangue venoso raccolti dai bambini durante la loro visita. È stato anche valutato il grado di metilazione del gene codificante per l'enzima PON1 attraverso esame del DNA, in quanto alcuni polimorfismi del gene sarebbero associati ad un ridotto livello di metilazione e conseguente ridotta espressione genica (e quindi produzione dell'enzima), con un maggior rischio associato di sviluppare ADHD. I risultati ottenuti hanno dimostrato che i bambini ADHD avevano concentrazioni significativamente più elevate di Dimetilfosfato (DMP; 238.95 nmol/g cre. vs 164.83 nmol/g cre.; p-value, 0.01) rispetto ai bambini controllo, per cui elevati livelli di DMP sarebbero associati ad un rischio più alto di sviluppare ADHD (OR 2.37). I bambini con ADHD avevano inoltre livelli di metilazione significativamente più bassi in alcuni siti di PON1 rispetto al gruppo di controllo (p-value < 0.05), senza differenza di sesso. Questi dati sono statisticamente significativi, ma lo studio è comunque limitato per numerosità del campione ed area geografica considerata, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti che possano spiegare meglio le associazioni evidenziate.

° [Chang CH et al: The association between organophosphate pesticide exposure and methylation of paraoxonase-1 in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Environ Int. 2023 Jan;171:107702](#)

8. Glifosato nella polvere di casa e rischio di leucemia linfoblastica acuta infantile in California

L'uso di pesticidi in zone residenziali è stato più volte in letteratura associato ad un aumentato rischio di leucemia linfoblastica acuta infantile (ALL). Gli autori di questo studio hanno valutato le concentrazioni di glifosato nella polvere domestica e stimato il rischio associato di ALL (utilizzando i dati dello studio caso-controllo California Childhood Leukemia Study, CCLS). È stata raccolta, nel periodo fra il 2001 e il 2007, la polvere dalle

stanze dei bambini (<8 anni) in cui hanno trascorso la maggior parte del tempo da svegli, misurando le concentrazioni di oltre 40 pesticidi. Un secondo campione, quando possibile, è stato raccolto dopo 3-8 anni. Utilizzando la spettrometria di massa in tandem con cromatografia liquida ad alte prestazioni è stata misurata la concentrazione di glifosato ($\mu\text{g/g}$ di polvere) per 181 casi di ALL e 225 controlli e, in 45 famiglie, è stato valutato un secondo campione a distanza. I risultati hanno dimostrato come il glifosato sia stato frequentemente rilevato nella polvere di casa (casi: 9%; controlli: 99%). La presenza di concentrazioni più elevate è risultata associata a esposizione professionale a pesticidi, all'uso agricolo nelle vicinanze, al trattamento di erbe infestanti e api/vespe e alla stagione di campionamento. L'aumento delle concentrazioni non è però risultato in questo lavoro associato al rischio di ALL (ORQ4vsQ1 aggiustato = 0.8, CI: 0.4-1.4). Gli autori in conclusione segnalano come si siano osservate concentrazioni più elevate di glifosato nelle case associate a predittori attesi di esposizione, ma non sia emersa da questi dati, contrariamente ad altri studi, un'associazione con il rischio ALL infantile. Uno dei principali punti di forza di questo studio è l'utilizzo del campionamento della polvere ambientale per quantificare i livelli di glifosato e altri erbicidi nelle case. È inoltre rilevante sottolineare come a causa dell'uso continuato del glifosato, la potenziale esposizione dei bambini piccoli sia elevata.

° [Ward MH et al: Glyphosate in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in California. Environ Int. 2023 Feb;172:107777](#)

Campi elettromagnetici

1. Misurazione dell'esposizione personale alle radiofrequenze in Giappone. Lo studio Hokkaido

Le occasioni di esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) tra i bambini sono in continuo aumento. Gli autori di questo studio hanno misurato l'esposizione dei bambini a RF-EMF in Giappone utilizzando un misuratore di esposizione personale (ExpoM-RF) e hanno esaminato i vari fattori associati all'esposizione su un totale di 101 bambini, di età compresa tra 10 e 15 anni, che hanno partecipato alla coorte prospettica di nascita "Studio Hokkaido". I dati di esposizione a RF-EMF sono stati registrati nell'intervallo di frequenza 700 MHz-5.8 GHz per 3 giorni. I dati registrati sono stati riassunti in sei diversi gruppi di bande di frequenza riferibili alle varie sorgenti di emissione. È stato utilizzato un questionario per documentare le stazioni wireless (a casa) e l'utilizzo del telefono cellulare. L'esposizione personale a campi elettromagnetici RF nei bambini giapponesi è risultata inferiore a quella riportata negli studi in Europa. Le emissioni dalle stazioni base di telefonia mobile hanno contribuito maggiormente all'esposizione totale, mentre il wireless e la TV digitale sono risultati una fonte di emissione di RF-EMF superiore in casa. La residenza urbana è stata costantemente associata ad aumenti complessivi di esposizione. Gli autori hanno infine rilevato un'associazione tra punteggi di disattenzione/iperattività (da questionario) e una maggiore esposizione al wireless durante le ore notturne. Ulteriori studi con dati aggiuntivi faranno luce sui fattori coinvolti nell'esposizione a RF-EMF tra i bambini giapponesi.

° Yamazaki K et al: Measurement of personal radio frequency exposure in Japan: The Hokkaido Study on the Environment and Children's health. *Environ Res.* 2023 Jan 1;216(Pt 1):114429

2. Campi elettromagnetici a radiofrequenza, dose assorbita negli adolescenti

I campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) nell'ambiente provengono da una varietà di fonti di comunicazione wireless che operano vicino e lontano dal corpo, rendendo difficile quantificare la dose giornaliera assorbita. Gli autori di questo studio si sono dati l'obiettivo di caratterizzare la dose assorbita di RF-EMF per un periodo di 2 anni in una coorte prospettica di adolescenti (SCAMP, Study of Cognition, Adolescents and Mobile Phones) che includeva 6.605 bambini della Greater London, UK all'inizio dello studio (età 12.1 anni; 2014-2016) e 5194 al follow-up (età 14,2; 2016-2018). È stata stimata la dose giornaliera di RF-EMF in otto tessuti biologici su tutto il corpo e tutto il cervello, utilizzando algoritmi dosimetrici per il tasso di assorbimento specifico. È stata presa in considerazione la dose RF-EMF da 12 scenari di utilizzo comune (ad esempio le chiamate da cellulare o la trasmissione dati), valutando l'associazione tra fattori sociodemografici (sesso, etnia, telefono di proprietà e stato socio-economico) e la variazione della dose tra il basale e il follow-up. La dose assorbita dal corpo intero è stata stimata in media a 170 mJ/kg/giorno al basale e 178 mJ/kg/giorno al follow-up. Tra gli otto tessuti considerati, il lobo temporale destro ha ricevuto la dose giornaliera più elevata (basale 1.150 mJ/kg/giorno, follow-up 1.520 mJ/kg/giorno). La dose giornaliera stimata (mJ/kg/giorno) è aumentata al follow-up rispetto al basale per testa e cervello, ma è rimasta stabile per l'intero corpo e cuore. L'etnia asiatica e il possesso di un barphone o di nessun telefono (al contrario di uno smartphone) sono risultati associati a una dose stimata di assorbimento di RF-EMF inferiore per tutto il corpo e tutto il cervello, mentre l'etnia nera, nella quale è risultato associato uno stato socio-economico moderato/basso, e l'aumento dell'età (al basale), sono risultati associati all'assorbimento di una dose RF-EMF stimata più elevata. Questo studio su un ampio campione di adolescenti conferma che l'uso del telefono mobile è la principale fonte di assorbimento di RF-EMF per il corpo.

° Eeftens M et al: M. Modelling of daily radiofrequency electromagnetic field dose for a prospective adolescent cohort. *Environ Int.* 2023 Feb;172:107737

Rumore

1. Rumore ambientale durante la gravidanza, misure embrionali, crescita fetale ed esiti neonatali

In letteratura l'esposizione a rumore eccessivo è stata associata a effetti uditivi, psicologici, cardiovascolari e sul sonno; negli studi passati non erano stati evidenziati effetti su eventi avversi neonatali dopo esposizione in gravidanza. Lo studio Generation R, condotto in Olanda raccogliendo dati di 7.940 donne in gravidanza tra 2002 e 2006, ha valutato la correlazione tra rumore (traffico stradale, aereo, ferroviario), anche in associazione all'inquinamento dell'aria (NO₂ e PM_{2,5}) e distanza dalle aree verdi

e blu (mare, fiumi, laghi, canali), e crescita embrionale (CRL), fetale (lunghezza femore, circonferenza cranica, peso stimato), misure antropometriche alla nascita e eventi avversi neonatali (parto prematuro, SGA, LBW). Lo studio ha evidenziato un'associazione significativa tra la maggiore esposizione al rumore e un aumento delle misure dell'embrione nel primo trimestre; non è stata invece evidenziata nessuna associazione con le misure fetali e neonatali né con gli eventi avversi neonatali. L'effetto osservato può stupire (ci si aspetterebbe una riduzione della crescita), tuttavia è concorde con quanto documentato in altri lavori; la patogenesi non è chiara, si è ipotizzato che la maggior crescita iniziale possa essere una risposta all'esposizione a un insulto, per proteggere l'embrione. La vicinanza ad aree verdi è invece risultata associata a minore misura degli embrioni; in parte questa associazione è mediata dalla concomitante minor esposizione ai rumori. Non sono state evidenziate associazioni con lo smog e la distanza dalle aree blu (ovvero da tutte le forme di acque superficiali naturali o artificiali).

° Graafland N et al: Exposure to outdoor residential noise during pregnancy, embryonic size, fetal growth, and birth outcomes. *Environ Int.* 2023 Jan;171:107730

2. Effetti del rumore sulle capacità cognitive e sulla motivazione nei bambini. Una revisione sistematica

Questo articolo espone i risultati di una revisione sistematica della letteratura, che ha voluto indagare le evidenze disponibili circa gli effetti del rumore ambientale sulle capacità cognitive e sulla motivazione di bambini e ragazzi under 21. Su 2.443 studi valutati, 8 corrispondevano ai criteri di inclusione ed erano eseguiti su bambini di età tra gli 8 e i 13 anni. In letteratura le evidenze dimostrano una correlazione tra il rumore ambientale e minori performance cognitive e di motivazione singolarmente analizzate, non è stato possibile tuttavia dimostrare una interazione tra riduzione delle performance cognitive e della motivazione, se non in un singolo studio tra quelli analizzati. Gli autori tuttavia ipotizzano che tali aspetti possano essere correlati tramite la 'fatica cognitiva' dovuta al rumore, infatti i test di motivazione condotti dopo test cognitivi effettuati in ambito rumoroso, erano peggiori rispetto quelli eseguiti in correlazione tempistica casuale. Gli autori sottolineano che questa revisione ha incontrato delle limitazioni, in particolare i metodi di misurazione del rumore, degli aspetti cognitivi e motivazionali erano diversi tra gli studi e ciò ha reso difficile il confronto tra lavori diversi. Sicuramente sono necessari ulteriori studi, più omogenei nei metodi di valutazione e con analisi più dettagliata di aspetti legati all'età, genere e background sociale dei bambini.

° Dohmen M, Braat-Eggen E, Kemperman A, Hornikx M. The Effects of Noise on Cognitive Performance and Helplessness in Childhood: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2023; 20(1):288

Device digitali

1. Utilizzo del telefono cellulare per calmare i bambini tra 3 e 5 anni, funzione esecutiva e reattività emotionale

I telefoni cellulari fanno ormai parte dell'ambiente di vita dei bambini. Obiettivo dello studio è comprendere se il loro uso nei primi anni di vita per calmarli e gestire il loro comportamento possa avere conseguenze a lungo termine sulle funzioni esecutive e sulla autoregolazione emotiva. Si tratta di uno studio prospettico di coorte, condotto tra il 2018 e il 2020 su un campione di genitori di lingua inglese e sui loro figli di 3-5 anni con sviluppo normotipico. I genitori dovevano auto-riferire all'inizio dello studio e dopo 3 e 6 mesi quanto spesso veniva usato il cellulare per calmare i bambini quando erano agitati, secondo una scala a punti che andava da 0 (mai) a 4 (molto spesso). Ad ogni stadio i genitori dovevano anche compilare il questionario BRIEF-P (valutazione delle funzioni esecutive nel bambino pre-scolare) e il CBCL-P (valutazione della reattività emotiva del bambino pre-scolare). In questa coorte l'aumentato uso del telefono cellulare per tenere buoni i bambini era associato a performance delle funzioni esecutive più scadenti e ad un aumento della reattività emotiva all'inizio dello studio ($r = 0.20$; 95% IC 0.10-0.30). Nel corso del follow-up però solo la reattività emotiva mostrava una associazione bidirezionale con l'uso del cellulare, ed era maggiore nei maschi e nei bambini con temperamento più impulsivo. I risultati dello studio suggeriscono che l'uso frequente del cellulare può peggiorare l'autoregolazione emotiva. I pediatri dovrebbero spiegare ai genitori i rischi dell'uso del cellulare nei bambini piccoli, permettendone l'utilizzo solo in determinate circostanze, come lunghi tragitti in auto, incoraggiando strategie alternative.

é Radesky JS, Kaciroti N, Weeks HM, Schaller A, Miller AL. Longitudinal Associations Between Use of Mobile Devices for Calming and Emotional Reactivity and Executive Functioning in Children Aged 3 to 5 Years. *JAMA Pediatr.* 2023 Jan 1;177(1):62-70

Ambienti naturali

1. Connessione con la natura e benessere infantile. Una revisione sistematica (vedi approfondimento)

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura sul rapporto tra la natura ed il benessere nei bambini. La revisione ha riguardato studi qualitativi e quantitativi, che hanno tutti mostrato gli effetti positivi sul benessere dell'essere connessi o in relazione con la natura. Gli studi qualitativi hanno dato voce ai bambini nella definizione della natura e dei suoi impatti sul benessere, mentre gli studi quantitativi hanno misurato la connessione con l'utilizzo di varie scale. Gli studi hanno evidenziato che esiste una correlazione tra la connessione della natura e il benessere. Ma poiché i metodi utilizzati sono diversi sono necessarie ulteriori ricerche soprattutto su come e perché il background sociale e culturale dei bambini, tra cui ad esempio razza, genere, reddito familiare, influenzano gli impatti della connessione della natura sul benessere e come la costruzione di una forte connessione della natura potrebbe essere supportata migliorando la disponibilità e l'accessibilità della natura negli ambienti di vita dei bambini.

° Terhi Arola et al: The impacts of nature connectedness on children's well-being: Systematic literature review, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 85, 2023, 101913, ISSN 0272-4944

2. ► Correlazione tra tempo passato all'aperto durante l'asilo e risultati accademici e livelli di attenzione in adolescenza, approfondimento delle basi cognitive e sociali

Nell'articolo gli autori vogliono analizzare la correlazione tra il tempo passato all'aperto durante l'asilo e i risultati accademici e di livelli d'attenzione nell'adolescenza. Approfondiscono inoltre le basi cognitive e sociali fondamento di questa correlazione. Nello studio longitudinale sono stati seguiti 555 bambini norvegesi tra i 12 e 78 mesi per 10 anni. Sono stati registrati la loro esposizione all'aria aperta tramite informazioni raccolte da genitori e caregivers, le capacità accademiche raccolte tramite i risultati ai test nazionali standardizzati, i livelli di attenzione rilevati con test autocompilati. L'esposizione all'aperto da bambini risultava positivamente correlata a miglior comportamento pro-sociale e migliori livelli cognitivi nel breve tempo e influiva positivamente sui livelli di attenzione e risultati accademici in adolescenza. Il meccanismo che spiega questa correlazione sembra essere legato a miglior funzionamento della memoria di lavoro. Il gioco all'aria aperta sembra stimolare le capacità cognitive poiché i bambini sono portati a risolvere piccoli problemi incontrati nell'ambiente naturale, con un importante ruolo collaborativo tra pari, che stimola la funzione sociale. Questi risultati dovrebbero portare a implementare i progetti scolastici con attività all'aperto e basate sulla natura.

° Ulset, V.S. et al: (2022). Link of outdoor exposure in daycare with attentional control and academic achievement in adolescence: Examining cognitive and social pathways. *Journal of Environmental Psychology*. *Journal of Environmental Psychology*, Volume 85, 2023, 101942, ISSN 0272-4944

Psicologia ambientale

1. Antropopausa, biofilia e riflessioni ecofilosofiche nel mezzo di una pandemia globale

Nel 2020, le misure di mitigazione del COVID-19 con i blocchi e divieti di viaggio per ridurre la trasmissione della malattia hanno determinato una "Antropopausa" ovvero una pausa globale delle attività antropogeniche; tra gli aspetti positivi della pandemia identificati dagli intervistati negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda vi sono: la riduzione dell'inquinamento atmosferico e del rumore ambientale, un ambiente più tranquillo e meno inquinato, l'aumento della presenza di avifauna, l'opportunità della natura di rigenerarsi. All'interno delle scienze ecologiche e della conservazione, l'Antropopausa è stata considerata un esperimento naturale, offrendo agli scienziati un'opportunità senza precedenti di misurare i cambiamenti negli ecosistemi naturali e nel comportamento animale in assenza di attività umane dannose per l'ambiente; mentre c'è stato un picco negli studi ecologici che misurano gli effetti dell'antropopausa sugli indicatori ambientali, le esperienze delle persone a tale proposito ed il potenziale per ispirare il cambiamento sono state poco studiate. L'obiettivo di questo studio è stato misurare l'apprezzamento delle persone per i risultati ambientali dell'Antropopausa, le riflessioni ecofi-

losofiche sulla pandemia (definite come contemplanzioni sulla natura e sul rapporto uomo-natura) e le esperienze di biofilia (cioè l'amore e l'attrazione innata verso la natura) innescate dal lockdown e testare l'ipotesi che queste esperienze sarebbero state più importanti tra le persone pro-ambiente. Per fare ciò gli autori hanno sviluppato 3 misure su un campione rappresentativo di 993 neozelandesi: l'apprezzamento dell'antropopausa ha ricevuto le valutazioni medie complessive più alte, seguito dalla biofilia e dalle riflessioni ecofilosofiche. Le disposizioni e i comportamenti pro-ambientali preesistenti non hanno influenzato in modo coerente le 3 misure come previsto. Le variabili demografiche hanno avuto poca influenza, mentre le esperienze di impatto finanziario e sulla salute mentale dovute al COVID-19 non hanno avuto alcuna influenza. L'elevato apprezzamento dei benefici dell'antropopausa suggerisce che il pubblico potrebbe essere favorevole a politiche e stili di vita che possono portare a risultati simili post-pandemia, offrendo ai responsabili delle politiche ambientali e ai comunicatori una base da cui partire per intraprendere azioni di mitigazione e adattamento. Le riflessioni ecofilosofiche e l'attrazione biofilica hanno suggerito agli autori del presente studio una consapevolezza del significato del rapporto uomo-natura, offrendo una chiave di volta globale simbolica per comunicare e sostenere la conservazione e la notevole utilità della connessione con la natura. Secondo gli autori un ruolo importante ed essenziale per le trasformazioni globali del comportamento ambientale post-pandemia è puntare sulla capacità di leadership ambientale delle donne e sulla sensibilità che la religione cristiana ha mostrato sulle tematiche di protezione della Terra. Gli autori sostengono che i dati degli indicatori ambientali raccolti durante l'Antropopausa potrebbero guidare i piani di ripresa pandemica. L'Antropopausa può servire come metafora ampiamente risonante ed efficace che ispira le azioni di conservazione grazie al suo valore simbolico ovvero al concetto che gli esseri umani hanno utilizzato in modo eccessivo le risorse naturali e hanno sbilanciato la loro relazione con il mondo naturale. L'Antropopausa ha reso le soluzioni ambientali meno astratte e ridotto la distanza psicologica temporale che è di solito associata alle prospettive ambientali per le generazioni future. Anche se momentanea, l'Antropopausa ha offerto un assaggio di possibilità, portando benefici ecologici e una migliore qualità della vita al qui e ora.

° Komathi Kolandai et al: *Anthropause appreciation, biophilia, and ecophilosophical contemplations amidst a global pandemic*, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 85, 2023, 101943, ISSN 0272-4944

Miscellanea

1. Esposizione al traffico, spazi verdi urbani e incidenza di leucemia infantile

Diversi fattori ambientali sembrano essere coinvolti nell'incidenza della leucemia infantile. L'esposizione al traffico potrebbe aumentarne il rischio, mentre l'esposizione agli spazi verdi urbani (UGS) potrebbe ridurlo. Tuttavia, non ci sono prove di come questi due fattori interagiscano su questa patologia infantile. Gli obiettivi di questo studio sono stati valutare come la vicinanza residenziale agli UGS possa essere un fattore di protezione ambientale contro l'esposizione al traffico sull'incidenza della leuce-

mia infantile. Si tratta di uno studio caso-controllo basato sulla popolazione condotto in 30 regioni spagnole nel periodo 2000-2018. Ha incluso 2.526 casi di leucemia in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni (dati estratti dal registro dei tumori infantili RETI-SEHOP) e 15.156 neonati (dati estratti dal registro nascita spagnolo) abbinati individualmente per sesso, anno di nascita e luogo di residenza. Utilizzando le coordinate geografiche delle residenze dei partecipanti, è stato costruito un proxy di 500 m per l'esposizione a UGS. Il traffico medio giornaliero annuale (AADT) è stato stimato per tutti i tipi di strade entro i 100 m. dalla residenza dei bambini. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), gli UGS, l'esposizione al traffico e le loro possibili interazioni sono stati calcolati per la leucemia infantile complessiva e i sottotipi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) e leucemia mieloblastica acuta (LMA), con aggiustamento per le variabili socio-demografiche. Gli autori hanno trovato un aumento dell'incidenza della leucemia infantile correlata all'esposizione al traffico: per ogni aumento di 100 AADT l'incidenza è aumentata del 1.1% (IC 95%: 0.58-1.61%). L'esposizione a UGS ha mostrato una riduzione dell'incidenza per il livello di esposizione più elevato, Q5 (OR = 0.63; IC 95% = 0.54-0.72). I modelli di regressione con entrambe le variabili di esposizione al traffico e di esposizione UGS hanno mostrato risultati simili, ma l'interazione non è stata significativa. Conclusioni: i dati raccolti non suggeriscono una possibile interazione tra le due esposizioni nonostante i loro effetti opposti considerati individualmente sull'incidenza della leucemia infantile. Questo è il primo studio sull'interazione di questi due fattori ambientali, è necessario continuare a tenere conto dei dati considerati individualmente e del coinvolgimento di altri possibili fattori di rischio ambientali. Gli autori sottolineano che seppur non si sia dimostrata una interazione tra questi due fattori, la riduzione dell'esposizione al traffico e l'aumento dell'esposizione agli UGS possano essere un approccio valido per ridurre l'incidenza di leucemia infantile.

° Ojeda Sánchez C et al: *Exploring Urban Green Spaces' Effect against Traffic Exposure on Childhood Leukaemia Incidence*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023; 20(3):2506

2. Interventi scolastici per ambienti sani: una review

I bambini trascorrono circa 200 giorni all'anno nelle scuole, che risultano quindi l'ambiente più importante dopo la casa. Le scuole sono spesso situate in aree con inquinamento atmosferico e sonoro elevato e con scarsa vegetazione e questi fattori incidono negativamente sulla salute dei bambini e sulla loro possibilità di fare movimento. Gli autori di questo articolo hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura per valutare l'efficacia degli interventi tesi a modificare l'inquinamento atmosferico e il rumore del traffico, ad aumentare gli spazi verdi e ad aumentare la possibilità di movimento attivo dei bambini. Sono stati ricercati gli articoli pubblicati dal 2010 al 2020 nelle principali banche dati mediche e multidisciplinari. Sono stati identificati 39 studi mirati all'inquinamento atmosferico, agli spazi verdi, e al movimento attivo. Non è stato trovato nessuno studio sulla riduzione del rumore da traffico. Gli interventi per ridurre l'inquinamento atmosferico si sono concentrati sugli ambienti scolastici interni, aule e palestre scolastiche. Gli interventi sugli spazi verdi rientravano in due categorie principali: aumentare la possibilità di stare all'aperto dei bambini e rendere più verdi le scuole. Gli interventi per il movimento attivo prevedevano cambiamenti permanenti

nell'ambiente costruito al di fuori della scuola. Data l'eterogeneità degli interventi e degli outcome misurati gli autori hanno effettuato solo una revisione narrativa. Tutti gli studi miranti alla riduzione dell'inquinamento atmosferico indoor si sono basati su metodi di ventilazione delle aule. In tutti gli studi la qualità dell'aria interna migliorava ma gli effetti sulla salute degli alunni erano incoerenti, anche per le ridotte dimensioni dei campioni e la scarsa durata degli studi. La maggior parte degli studi sulla frequentazione del verde si sono basati sulla possibilità di tenere lezioni scolastiche all'aperto o sull'aumento del tempo di ricreazione all'aperto. Le lezioni all'aperto in natura sembrano avere effetti positivi sulle capacità cognitive e sui problemi comportamentali, e l'aumento del tempo di ricreazione in ambienti verdi aumenta l'attività fisica dei bambini. Gli interventi per promuovere gli spostamenti attivi a scuola hanno aumentato la percentuale di studenti che vanno a scuola a piedi o in bicicletta, con effetti incoerenti a seconda della durata dello studio. Gli autori concludono che questa analisi, nonostante i limiti della letteratura esaminata, può fornire alcune raccomandazioni per migliorare i livelli di salubrità delle scuole.

° FERNANDES, Amanda, et al. *School-Based Interventions to Support Healthy Indoor and Outdoor Environments for Children: A Systematic Review*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20.3: 1746

3. Esposizione cronica al Radon e indici di infiammazione nei ragazzi

In questo studio gli autori analizzano campioni di saliva di 68 ragazzi tra i 6 e i 14 anni, residenti in una zona ad alto rischio per tossicità domestica da radon, negli USA. Nei campioni vengono analizzati 5 markers di infiammazione: interleuchina 1beta, interleuchina 6 e 8, PCR, TNFalfa. I genitori dei ragazzi hanno eseguito un test di analisi domiciliare del radon utilizzando un kit da esporre in casa per 4 giorni. Tale rilevatore è stato poi analizzato dal laboratorio di riferimento. I genitori hanno anche compilato un questionario con domande in merito a costruzione dell'abitazione, posizione della camera del figlio, esposizione dei figli a fumo di sigaretta e domande sullo stato socio economico. Dai risultati emerge una significativa correlazione tra la presenza di radon nelle abitazioni e gli indici di infiammazione nei campioni analizzati, in particolare per PCR ($p = 0.007$) e beta interleuchina 1 ($p=0.016$). Questi dati sono una prima prova del potenziale ruolo dannoso del radon sui giovani. Sono auspicabili ulteriori studi per caratterizzare meglio gli effetti del radon sui bambini e ragazzi.

° Taylor BK, Smith OV, Miller GE. *Chronic Home Radon Exposure Is Associated with Higher Inflammatory Biomarker Concentrations in Children and Adolescents*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 23;20(1):246

Approfondimenti

Obiettivo di sviluppo sostenibile 13 e cambio di priorità: affrontare i cambiamenti climatici nel contesto degli sforzi di ripresa dalla pandemia

a cura di *Vincenza Briscioli*

La pandemia COVID-19 ha avuto impatti sociali ed economici molto profondi che vanno al di là dei problemi di salute. Una delle conseguenze è stata la difficoltà di mobilitare risorse finanziarie per perseguire gli obiettivi climatici (SDG13), in particolare le azioni di mitigazione e adattamento. E questo risulta particolarmente urgente per raggiungere gli obiettivi concordati nell'accordo di Parigi e nelle decisioni prese successivamente a Glasgow. Gli autori hanno raccolto studi ed evidenziato come la pandemia COVID-19 abbia incrementato i livelli di povertà in alcune aree e minato gli sforzi di mitigazione e adattamento a causa del cambiamento delle priorità e dei finanziamenti. Utilizzando una recente revisione della letteratura ed un'analisi dei trend internazionali oltre ad un'intervista ai climatologi, gli autori identificano alcuni degli impatti della pandemia sugli sforzi di mitigazione ed adattamento e ne discutono le implicazioni per esempio sulla riduzione dei fondi alla ricerca sul cambiamento climatico. L'analisi bibliometrica rivela che è stata posta maggiore enfasi sul rapporto tra COVID-19 e povertà rispetto al COVID-19 e cambiamento climatico. Affrontare la tematica del cambiamento climatico è urgente ora come lo era prima del Covid ed è necessario intensificare gli sforzi per mantenere i finanziamenti alla ricerca in questo settore. La crisi pandemica e l'emergenza climatica globale hanno aspetti simili quali un alto impatto a livello globale, l'irreversibilità di alcuni dei cambiamenti, l'incremento delle disuguaglianze sociali, l'indebolimento della solidarietà internazionale e il fatto che sia meno costosa la prevenzione rispetto alla cura. Al fine di promuovere azioni che possano risolvere entrambe le crisi è necessario prendere in considerazione queste somiglianze. La crisi climatica ha una dimensione temporale più lenta della pandemia, il cambiamento nei modelli climatici su larga scala può avviare processi irreversibili con impatti negativi imprevedibili. Mentre i paesi più ricchi hanno maggiori possibilità di investimento in termini di prevenzione, ciò può non essere possibile nei paesi meno ricchi con crescenti disuguaglianze sociali e conseguenti fenomeni di migrazione di massa. La pandemia ha danneggiato le finanze pubbliche ed è difficile finanziare la ripresa ed avviare investimenti cruciali per l'adattamento e la mitigazione; ma un ritardo può essere persino più costoso, ed i paesi in via di sviluppo sono ulteriormente limitati nell'accesso agli investimenti sul clima in quanto hanno un calo del credito sovrano, una recessione dei finanziamenti privati esterni e crisi di solvibilità delle medie e piccole imprese, inoltre la riduzione del debito sarà necessaria a molti paesi per contrastare la crisi e richiederà investimenti per rendere le economie a prova di clima. Il 77.8% degli intervistati sottolinea che la pandemia di COVID-19 è di particolare rilevanza per le ricerche che sono in corso ed il 56% conferma che l'impatto della crisi pandemica sul loro programma di ricerca sui cambiamenti climatici aumenterà nei prossimi anni. I risultati indicano anche una diminuzione percepita dei finanziamenti dall'inizio della crisi pandemica per il 29% degli intervistati, mentre il finanziamento per il 33.3% è stato interrotto o posticipato dalle rispettive agenzie di finanziamento.

Ciò è più evidente tra i ricercatori sui cambiamenti climatici in Africa, dove il 41% segnala una diminuzione dei finanziamenti ai progetti. La revisione della letteratura sottolinea che affrontare i cambiamenti climatici è urgente quanto affrontare la crisi pandemica e che entrambi colpiscono in modo sproporzionato i gruppi sociali più vulnerabili e poveri. Allo stesso modo, sia COVID-19 che i cambiamenti climatici sono definiti come gravi minacce per la salute che sono strettamente correlate e possono avere effetti aggravanti l'uno sull'altro. Questo lavoro è uno dei pochi documenti che ha esaminato gli impatti negativi della pandemia di COVID-19 nella ricerca sui cambiamenti climatici, in particolare per quanto riguarda la disponibilità di finanziamenti. Inoltre, i dati provenienti da 49 paesi suggeriscono che questa è una tendenza globale, anziché regionale. Le limitazioni di questo lavoro sono legate al campione e alla durata temporale, entrambi limitati. I dati forniti dai 103 intervistati provenienti da 49 paesi consentono di costruire un profilo approssimativo degli impatti della pandemia sulle priorità; la crisi pandemica con i suoi impatti economici e sanitari ha messo in discussione le ipotesi relative al raggiungimento del benessere globale e della sostenibilità ambientale. I possibili scenari sono: Scenario 1: i finanziamenti al cambiamento climatico sono ridotti, inibendo ulteriormente gli sforzi per affrontarlo. Scenario 2: i tagli ai finanziamenti vengono interrotti e i livelli di finanziamento vengono livellati verso l'alto. Scenario 3: aumentano i finanziamenti per sostenere le iniziative contro il cambiamento climatico. Al momento non è chiaro quale scenario sia più realistico. Lo scenario 3 è realistico solo se l'economia mondiale si riprende piuttosto rapidamente e la pandemia è pienamente sotto controllo. La ridefinizione delle azioni per il clima nell'ambito dell'SDG13 può fornire informazioni significative verso un'economia a basse emissioni di carbonio, il forte calo della produzione globale e della domanda dei consumatori osservato durante le prime fasi della pandemia di COVID-19 potrebbe aver fatto guadagnare un po' di tempo, vi è però un urgente bisogno di risposte ben mirate e di intensificare gli sforzi per evitare che la pandemia possa compromettere il conseguimento degli obiettivi di sostenibilità OSS (in particolare dell'SDG13) in tutto il mondo. Nessun paese o regione dovrebbe essere lasciato indietro. Vi è l'evidenza di un elevato rischio di ritirarsi verso un'ordinaria normalità e le risposte politiche devono spingere la mitigazione e l'adattamento ai cambiamenti climatici lontano da priorità non coordinate e verso obiettivi specifici, utilizzando indicatori adeguati. È necessaria un'ulteriore cooperazione interdisciplinare e trans disciplinare in materia di mitigazione e adattamento ai cambiamenti climatici, per aprire la strada alle misure che sono ora in fase di attuazione, mentre il mondo cerca di riprendersi dalla pandemia. L'importanza dell'azione per il clima non può essere sottovalutata o ignorata, poiché un'ulteriore inerzia potrebbe esacerbare gli attuali impatti della COVID-19 e compromettere le prospettive di sviluppo a lungo termine.

° Filho, W.L. Et al: Sustainable development goal 13 and switching priorities: addressing climate change in the context of pandemic recovery efforts. *Environ Sci Eur* 35, 6 (2023)

Ruolo, effetti e meccanismo della combinazione tossica di micro e nanoplastiche cariche di inquinanti per organismi e cellule

a cura di *Elena Uga*

La letteratura revisionata dagli autori dimostra inconfutabilmente come in diversi contesti naturali e antropizzati gli organismi viventi siano spesso esposti a varie MP/NP e ad altri contaminanti. A causa della loro forte capacità di assorbimento le MP/NP trasportano vari inquinanti nell'ambiente e negli organismi, la cui stabilità varia considerevolmente a causa delle diverse modalità di assorbimento e dei diversi meccanismi di azione degli inquinanti adsorbiti su MP e NP. Pertanto, MPs/NPs influenzano non solo l'accumulo degli inquinanti ambientali negli organismi, ma anche la loro tossicità. Questo effetto "cavallo di Troia" delle nanoplastiche può incrementare la bioaccessibilità degli inquinanti ambientali, aumentando così anche il rischio tossico e cancerogeno per l'uomo. I meccanismi con cui MPs/NPs possono influenzare accumulo e tossicità degli inquinanti negli organismi possono essere suddivisi in tre tipologie: 1) potenziamento sinergico (l'effetto più comune), 2) effetti antagonistici e 3) nessuna influenza. L'analisi di numerosi studi ha rivelato che spesso basse concentrazioni di MP/NP riducono la biodisponibilità degli inquinanti a causa dell'adsorbimento, mostrando così minore tossicità combinata; al contrario, si evidenzia come alte concentrazioni di MP/NP possano incrementare la tossicità combinata. Quindi le interazioni tossiche fra MP/NP e inquinanti ambientali possono essere strettamente correlate alla capacità di adsorbimento. Inoltre, gli studi presi in considerazione hanno dimostrato che gli esseri umani ingeriscano grandi quantità di MP/NP carichi di contaminanti, sia tramite contatto diretto e sia per trasmissione indiretta attraverso la catena alimentare. In questo caso gli enzimi digestivi, il pH e i tensioattivi nel sistema digestivo umano aumentano significativamente l'accessibilità biologica degli inquinanti, rappresentando un ulteriore rischio per salute. Gli studi hanno evidenziato come MP inferiori a 4.5 µm possano entrare nelle cellule e negli organuli cellulari inducendo una serie di danni irreversibili come apoptosi, necrosi e autofagia. Tuttavia, su questo aspetto, i risultati attuali sono ancora incoerenti e il possibile comportamento citotossico non ancora ben compreso. Nel complesso, il destino degli inquinanti trasportati da MP/NP nelle cellule è incerto e i potenziali meccanismi di tossicità non sono ancora chiaramente determinati. In conclusione di questa review gli autori suggeriscono alcuni quesiti da tenere in considerazione per studi futuri:

1. considerando la complessa e diversificata influenza di MP/NP sulla tossicità degli inquinanti ambientali, negli studi futuri dovrebbe essere presa in maggior considerazione la relazione tra le concentrazioni di MP/NP e gli altri inquinanti, in modo da identificare le sostanze primarie che possono indurre tossicità;
2. dovrebbero essere presi in considerazione, oltre all'apparato digerente, altri organi interni dell'essere umano per simulare l'adsorbimento e il deadsorbimento di inquinanti ambientali da MP/NP in organismi viventi;
3. vanno studiate e comprese con urgenza le differenze nel comportamento di MP/NP all'ingresso nelle cellule prima e dopo l'adsorbimento degli inquinanti e devono essere determinate chiaramente le relazioni dose-risposta dei componenti liberi degli inquinanti rilasciati a livello intracellulare dal trasporto di

MP/NP.

In futuro ulteriori studi potranno quindi contribuire a capire meglio il sistema che modella il meccanismo tossicologico completo di traslocazione del carico di inquinanti composti trasportati da MP/NP e le loro possibili influenze sul funzionamento e sulla salute degli organismi viventi.

° Ning Sun et al: [Combined toxicity of micro/nanoplastics loaded with environmental pollutants to organisms and cells: Role, effects, and mechanism](#), *Environment International*, Volume 171, 2023, 107711, ISSN 0160-4120

Connessione con la natura e benessere infantile. Una revisione sistematica

a cura di *Elena Uga*

I benefici diretti e indiretti su bambini e adolescenti conseguenti alla frequentazione e alla “connessione” con gli ambienti naturali sono di crescente interesse nella comunità scientifica internazionale. Gli autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura in ambito psicologico su come sia stata valutata la “connessione” con la natura dei bambini e di come siano stati studiati i suoi impatti sul loro benessere psicofisico. Per “connessione” o “relazione” con la natura si intende la sensazione soggettiva di un individuo della sua relazione intima con la natura e gli autori sottolineano l'idea che sentirsi connessi alla natura sia qualcosa di più che il semplice trascorrere del tempo nella natura. La revisione ha considerato studi di carattere qualitativo e quantitativo, che hanno tutti complessivamente mostrato gli effetti positivi della “connessione” con la natura sul benessere. Gli articoli selezionati fra le pubblicazioni del 2022 sulla base del loro contenuto (compresi gli approcci teorici e metodologici), degli obiettivi della ricerca e del target pediatrico sono stati 72. Questa review sistematica della recente letteratura scientifica ha dimostrato come la “connessione” con la natura supporti il benessere dei bambini in diversi modi. Gli studi quantitativi selezionati mostrano come specifici aspetti predefiniti della connessione con la natura possano ridurre l'insorgenza di sintomi psicosomatici e aumentare la soddisfazione personale e il comportamento pro-sociale, oltre a influire positivamente sull'umore. Gli studi qualitativi d'altro canto, che non hanno l'obiettivo di quantificare il benessere conseguente alla “connessione” con la natura, hanno comunque evidenziato come la “connessione” con la natura faccia star meglio i bambini. Da questi studi si evince infatti come alberi, montagne, uccelli, nuotare, costruire castelli di sabbia e pescare, aumentino la felicità dei bambini. Viceversa quando si è richiesto ai bambini di descrivere la natura, i bambini hanno spontaneamente descritto come si sentano felici nella natura. In altre parole, la ricerca qualitativa ha illustrato come anche i bambini piccoli possano descrivere molti aspetti diversi ed essenziali della loro “connessione” con la natura e i benefici che ne traggono. Negli studi selezionati i bambini descrivono il loro rapporto con la natura come un fenomeno complesso, e benché tale complessità sia difficile da analizzare nelle indagini quantitative, anche queste descrizioni dovrebbero essere meglio valorizzate nei progetti di ricerca quantitativa, al fine di capire meglio come i bambini stessi comprendano la connessione. Il rapporto con la natura secondo alcuni autori è costituito da

molteplici dimensioni e le diverse scale di misurazione utilizzate enfatizzano concetti diversi. Tuttavia va considerato un limite il fatto che gli articoli inclusi nella revisione utilizzino principalmente scale predefinite costruite in base alla prospettiva degli adulti e testate sugli adulti. Un'eccezione importante fra gli studi presi in considerazione è stata la scala CNI (Cheng & Monroe, 2012), sviluppata specificamente per i bambini e, di conseguenza, più adatta a descrivere i loro punti di vista. In conclusione pur essendo ormai certi gli effetti positivi della connessione con la natura sul benessere dei bambini, attualmente non esiste in letteratura una teoria coerente che possa spiegare come essa influisca sul benessere. Questo è dovuto in parte alla complessità sia del concetto di “connessione” con la natura sia di benessere dei bambini e di conseguenza, dell'interazione dei due. Questa review, fornendo una sintesi degli studi che descrivono gli effetti positivi sul benessere della connessione con la natura, dimostra d'altro canto chiaramente che esiste nei bambini una correlazione tra natura e benessere. Poiché però i metodi utilizzati sono ancora troppo differenti e difficilmente confrontabili sono necessarie ulteriori ricerche soprattutto per quanto riguarda come e perché il background sociale e culturale dei bambini (etnia, genere, reddito familiare) possa influenzare gli impatti della connessione con la natura sul benessere; servono inoltre ulteriori ricerche che indaghino come la costruzione di una forte connessione con la natura potrebbe essere sostenuta migliorando la disponibilità e l'accessibilità di spazi naturali negli ambienti di vita dei bambini.

° Terhi Arola et al: [The impacts of nature connectedness on children's well-being: Systematic literature review](#), *Journal of Environmental Psychology*, Volume 85, 2023, 101913, ISSN 0272-4944

Il difficile equilibrio tra prossimità e centralizzazione delle cure per i bambini dipendenti da tecnologia

Moynihan K, França UL, Casavant DW, Graham RJ, McManus ML

[Hospital Access Patterns of Children With Technology Dependence](#)

Pediatrics. 2023 Mar 20;151(4):e2022059014. doi: 10.1542/peds.2022-059014

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Lucia Marangio¹ e Enrico Valletta²

1. Ambulatorio per il Bambino con patologia ad Alta Complessità assistenziale, U.O. Salute Donna Infanzia, AUSL Romagna, Forlì
2. UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL Romagna, Forlì

“Nessun vento è favorevole per il marinaio che non sa a quale porto approdare”

Lucio Anneo Seneca. *Epistulae morales ad Lucilium*, Lettera 71, Libro VII

I bambini con patologie ad elevata complessità assistenziale e quelli dipendenti da tecnologia hanno bisogni speciali che non sempre trovano risposta soddisfacente nelle competenze delle strutture ospedaliere di prossimità. Questo induce le famiglie a viaggi talora impegnativi per raggiungere il centro specialistico che ritengono più adeguato alle necessità dei propri figli. Di conseguenza, pochi ospedali specializzati vedono la grande maggioranza di questi pazienti depauperando ulteriormente le strutture viciniori più piccole dell'esperienza potenzialmente utile nei momenti di possibile criticità. Di seguito, vengono brevemente analizzate alcune dinamiche che sottendono al fenomeno discutendone i limiti e quanto potrebbe essere fatto per mitigarne l'impatto sulle famiglie.

The difficult balance between proximity and centralization of care for children with technology dependence

Children with highly complex care conditions and those dependent on technology have special needs that are not always satisfactorily met by the expertise of nearby hospital facilities. This induces families to make sometimes arduous journeys to reach the specialist center they deem most appropriate for their children's needs. As a result, few specialized hospitals see the vast majority of these patients further depleting smaller neighboring facilities of potentially useful experience in moments of possible criticality. Some of the dynamics underlying the phenomenon are briefly analysed by discussing its limitations and what could be done to mitigate its impact on families.

Nello studio di Moynihan e coll. [1] sono stati esaminati i modelli di utilizzo degli ospedali da parte dei bambini con dipendenza da tecnologia (children with technology dependence, CTD) in sei stati USA, ipotizzando che la crescente centralizzazione dell'assistenza specialistica induca le famiglie a destreggiarsi selettivamente tra i diversi livelli sanitari, percorrendo anche lunghe distanze fino a raggiungere il luogo di cura ritenuto mi-

gliore. I dati presentati offrono molti spunti di riflessione, con alcune analogie tra la realtà USA e quella italiana. La tipologia dei pazienti oggetto dell'indagine - bambini con tracheostomia, gastrostomia o derivazione ventricoloperitoneale - ci permette di ampliare i ragionamenti a tutti i pazienti con patologia ad alta complessità assistenziale, di cui i CTD costituiscono un campione molto rappresentativo. La dipendenza da tecnologie è, tra l'altro, uno dei criteri di eleggibilità alle cure palliative pediatriche [2,3]. La scelta stessa della terminologia utilizzata dagli autori - “to navigate”, “to travel” - rimanda a situazioni non rare nelle quali i pazienti e le loro famiglie intraprendono un viaggio, talvolta una vera e propria peregrinazione, la cui meta è il porto sicuro dove trovare competenze professionali e umane adeguate a rispondere ai loro complessi bisogni. Se si parla di viaggio, i fattori che ne determinano la buona riuscita sono molteplici: le motivazioni che spingono alla partenza, la scelta della meta, la sostenibilità del progetto e del percorso, la scelta dei compagni di viaggio e del mezzo di trasporto, l'organizzazione delle tappe, la previsione degli imprevisti e delle eventuali soluzioni e, infine, i costi. In sintesi, dai dati dello studio emerge che 35% degli ospedali partecipanti non aveva mai visto un paziente CTD nell'arco di un anno (2017). Degli altri 543 ospedali, 34 (6.3%) centri di riferimento raccoglievano da soli 70% degli accessi in Pronto soccorso e 85.3% dei ricoveri. Solo 11.7% delle visite venivano prestate in strutture più vicine ai pazienti, ma non necessariamente in quelle più vicine. Le famiglie che non si riferivano all'ospedale di maggiore prossimità avevano una probabilità 10 volte maggiore di approdare ad un centro specialistico in un grande ospedale. Ancora una volta, importanti determinanti socioeconomici - assicurazione pubblica, popolazione nera e basso livello socioeconomico - rendevano meno probabile l'evitamento dell'ospedale di prossimità e il raggiungimento del centro specialistico più lontano. Il costante riferimento dei pazienti alle strutture sanitarie più distanti espone evidentemente le famiglie ai disagi e ai rischi di trasferte impegnative e, riducendo la consuetudine degli ospedali più vicini con la complessità di questi bambini, li priva dell'esperienza clinica necessaria nelle situazioni di possibile criticità.

Il viaggio è realmente una scelta non condizionata?

Nel caso di patologie croniche complesse, spesso rare e che possono richiedere conoscenze altrettanto complesse, si è progressi-

vamente verificata una centralizzazione delle competenze in un numero ridotto di strutture, presso le quali è più probabile che le famiglie ricevano la diagnosi iniziale, le prime informazioni sulla gestione della patologia e la possibilità di accedere a protocolli di ricerca e di cure sperimentali. Si crea, quindi, un legame di fiducia che può essere certamente funzionale al percorso di cura, a prescindere dalla distanza, soprattutto nelle fasi iniziali di instabilità clinica della malattia. Nel più lungo periodo, perdurando questo legame, si devono porre sui piatti della bilancia da un lato l'attesa di una migliore prognosi favorita dalle competenze specialistiche del centro e dall'altro l'impatto sulla qualità di vita determinato dalla lontananza del riferimento. Chiedere alle famiglie di bambini con bisogni complessi di adattarsi alla variabilità dell'organizzazione sanitaria è uno sforzo che le impegna ulteriormente. È fondamentale creare validi punti di riferimento sanitari sul territorio vicino alla famiglia, in grado di fornire assistenza di livello adeguato e prossimale in termini di tempo e luogo rispetto alle necessità del paziente. Anzitutto, è importante che, per quanto possibile, a circolare siano le notizie cliniche, piuttosto che i pazienti. La trasmissione delle informazioni e delle conoscenze può avvenire attraverso i mass media e i social media, ma soprattutto grazie alla condivisione del sapere da parte degli specialisti del settore. In secondo luogo, è necessaria una riorganizzazione dei servizi: il nostro Sistema Sanitario Nazionale, messo duramente alla prova durante la pandemia da SARS-CoV-2, ha riconosciuto l'esigenza di virare da un sistema assistenziale "ospedalocentrico" ad un sistema più incardinato su assistenza domiciliare e medicina territoriale. Lo stesso Piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR), prevede nella "Missione Salute" che siano attuate modalità di assistenza tali per cui sia preferenzialmente il sistema di cure a raggiungere il paziente, limitandone così gli spostamenti verso le strutture sanitarie pubbliche o private. L'obiettivo è incentivare le reti di prossimità, l'uso della telemedicina e la gestione efficiente dei dati per l'assistenza sanitaria territoriale, integrandola con l'assistenza domiciliare [4].

La scelta della meta

Il nuovo PNRR e il Decreto n. 77/2022 che fornisce il contesto organizzativo e professionale entro il quale se ne sviluppano gli investimenti, propongono sostanzialmente la pianificazione di tre presidi: la casa della persona, la casa della comunità e l'ospedale della comunità [5].

Possiamo ipotizzare che a queste strutture possa essere applicato lo stesso standard di misurazione di efficienza e competenza descritto dagli autori dell'articolo. Per determinare e mettere a confronto le competenze dei presidi di dimensioni diverse, è stato infatti utilizzato l'Indice "pediatric Hospital Capability Index" (pHCI), secondo il quale veniva attribuito un punteggio pari a:

- 0: ospedali che non si occupano di CTD e li trasferiscono nel 100% dei casi
- < 0.25: ospedali in grado di fornire cure pediatriche solo in situazioni cliniche di limitata complessità
- 0.25 - 0.75: ospedali di comunità che offrono variabili livelli di servizi pediatrici
- 0.75 - 1: centri di riferimento con capacità di ricovero in ogni situazione clinica e con rarissimi casi di trasferimento presso altri nosocomi

Analizzando il rapporto con le distanze percorse dalle famiglie oggetto dello studio, emerge che qualora il centro di riferimen-

to specializzato non sia raggiungibile, la scelta cade comunque verso strutture più distanti ma con competenze più specifiche (pHCI 0.25 - 0.75), piuttosto che su strutture più vicine ma con servizi pediatrici limitati (pHCI < 0.25). In definitiva, i pazienti preferiscono percorrere distanze più o meno considerevoli, pur di evitare il rischio di non trovare cure adeguate e di essere poi sottoposti a trasferimenti interospedalieri. È quindi fondamentale puntare non solo sullo sviluppo di realtà territoriali, ma anche sul consolidamento delle competenze richieste per la gestione di prossimità dei pazienti. È necessario, infine, creare una rete di informazioni facilmente accessibile ai medici che hanno in carico questi bambini e alle famiglie stesse.

Il viaggio e gli effetti che ne derivano, sono sostenibili?

Un terzo degli ospedali presi in esame non ha alcuna consuetudine con i CTD, poiché le famiglie preferiscono riferirsi ad ospedali con maggiori competenze pediatriche, evitando le strutture più vicine. Portate all'estremo, queste dinamiche rischiano di determinare una progressiva dequalificazione di alcuni nodi della rete assistenziale, di incrementare il numero dei trasferimenti ma, soprattutto, di limitare la capacità di intervento degli ospedali di prossimità in caso di eventi emergenziali tempo-dipendenti. Rapportando tutto questo alla nostra realtà, il luogo di primo accesso per le esigenze di salute del cittadino dovrebbe essere rappresentato dalla Casa della Comunità, nella quale andrà progressivamente a convergere l'attuale sistema di studi medici diffusi capillarmente sul territorio. Considerata la grande eterogeneità geografica del territorio italiano, si dovrà trovare il giusto compromesso in termini sia organizzativi che di educazione sanitaria, affinché il paziente con patologia complessa possa trovare accoglienza a distanza proporzionata e in tempi adeguati al proprio bisogno. In questo, l'impiego incrementale delle risorse della telemedicina - le cui prove generali sono state già ampiamente avviate nei mesi più critici della pandemia - e l'agevole circolazione dei dati sanitari potranno essere di aiuto [6].

Il viaggio è un'opzione uguale per tutti?

La distanza da percorrere è un fattore che assume rilevanza soprattutto per chi risiede in zone rurali o montane. La valutazione rischio/beneficio tra tempo, distanza da percorrere e qualità di cura da raggiungere è un'equazione con molte variabili. Come abbiamo già detto, alcuni determinanti sociali emergono come importanti nel rendere comunque diseguali distanze che potrebbero apparire simili: scegliere di percorrere un certo numero di chilometri per accedere a centri di riferimento è una possibilità che non tutti possono permettersi in qualsiasi momento. In questo senso, creare valide alternative territoriali di prossimità che rendano più equo l'accesso di questi bambini alle cure assumerebbe un preciso significato etico.

Conclusioni

Il commento che accompagna il lavoro di Moynihan e coll. offre considerazioni complessivamente condivisibili [7]. Per interrompere le dinamiche descritte, frutto di scelte spesso non totalmente consapevoli, inegualmente accessibili o sostenibili, gli ospedali di comunità dovrebbero impegnarsi ad abbracciare iniziative di formazione pediatrica avanzata e le strutture più specializzate dovrebbero collaborare con le reti ospedaliere del territorio per istituire programmi di sensibilizzazione educativa, formazione e tele-supporto in tempo reale. I punti di accesso

dell'emergenza pediatrica devono poter offrire competenze reali, con un sistema di trasporto fra strutture che sia paziente-centrico, coordinato e anch'esso dotato delle necessarie competenze e attrezzature. Creare un team territoriale dedicato ai bambini dipendenti da tecnologie può essere un'opportunità per armonizzare, ottimizzare ed indirizzare al meglio le famiglie nei loro percorsi. Alle stesse considerazioni giungono Reali e coll. [8], che nella loro riflessione su cure palliative e cure pediatriche primarie, concludono che per assicurare integrazione e continuità nell'ambito dei bisogni complessi, occorre progettare strutture funzionali nelle quali ogni bambino possa avere una persona specifica di riferimento, secondo modelli assistenziali adeguati a ogni contesto di erogazione delle cure palliative (territorio, ospedale, hospice, domicilio) e con il coinvolgimento attivo dei Pediatri di famiglia. Una migliore comprensione dei fattori socioeconomici che influenzano il sottoutilizzo delle strutture sanitarie di prossimità e un investimento diretto nelle politiche che affrontano i determinanti sociali della salute può incrementare sensibilmente l'equità del sistema. La portabilità del diritto ad un'assistenza di qualità che ricollochi la cura nei contesti più facilmente fruibili va programmata fundamentalmente sui bisogni dei pazienti, bisogni che sono da comprendere e da accogliere. Quindi, al nostro bellissimo (augurandogli lunga vita) Sistema Sanitario Nazionale... buon viaggio!

1. Moynihan K, França UL, Casavant DW, et al. Hospital Access Patterns of Children With Technology Dependence. *Pediatrics*. 2023 Mar 20;151(4):e2022059014. doi: 10.1542/peds.2022-059014.
2. Kaye EC, Rubenstein J, Levine D, et al. Pediatric palliative care in the community. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jul-Aug;65(4):316-33. doi: 10.3322/caac.21280.
3. <https://www.sicp.it/documenti/sicp/2016/04/conferenza-di-consenso-le-cure-palliative-pediatriche-dalla-diagnosi-di-inguaribilita-al-lutto/>
4. <https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf>
5. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/06/22/22G00085/sg>
6. Garzaniti C, Fornaro M, Casprini M, et al. La teleriabilitazione nel bambino con patologia neurologica cronica: prendersi cura a distanza è possibile. *Quaderni acp* 2021;28:80-3.
7. Kloster HM, Collier RJ. Decisions, defaults, or disparities: hospital locations for children assisted by technology. *Pediatrics*. 2023 Apr 1;151(4):e2022060878. doi: 10.1542/peds.2022-060878.
8. Reali L, Greco L, Salata M, et al. Cure palliative pediatriche e cure primarie pediatriche: a che punto siamo? *Prospettive in Pediatria* 2022;52:221-32.

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (1° parte)

PARMAPEDIATRIA2023

Displasia evolutiva dell'anca: l'efficacia dello screening ecografico selettivo nell'esperienza imolese

Nicola Gobbi ¹, Francesca Maria Secciani ¹, Paolo Bottau ², Laura Serra ², Silvia Vandini ²

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

2. U.O. Pediatria e Nido Ospedale "Santa Maria della Scaletta", Imola (Bo)

Obiettivi

La displasia evolutiva dell'anca (DEA) è un'importante causa di disabilità nel bambino e nel giovane adulto, fonte di un impatto sanitario e sociale [1]. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia dello screening ecografico selettivo in un singolo centro, considerando se i bambini destinati ad approfondimento di II livello tramite esame radiografico e/o invio allo specialista ortopedico, o sottoposti a trattamento non operativo con divaricatore, e dunque con diagnosi di displasia evolutiva dell'anca, siano sfuggiti al suddetto screening.

Metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo su ecografie alle anche (prime ecografie eseguite tra la 4° e l'8° settimana di vita ed eventuali ecografie di controllo) realizzate presso il nostro Centro tra il 1° gennaio 2020 e il 31 dicembre 2022. I dati ecografici sono stati classificati secondo metodo Graf [1], raggruppando le anche in fisiologiche (mature o immature ma appropriate per età - Graf tipo 1A, 1B, 2A+) e patologiche (Graf 2A-, 2B, 2C, D, 3, 4). Sono state considerate "appropriate" le prime ecografie realizzate su bambini con fattori di rischio e/o segni clinici sospetti per DEA. Per i fattori di rischio ci si è riferiti alla procedura aziendale dell'AUSL di Imola [2]. Gli esiti possibili comprendevano la non necessità di ulteriore follow-up, la programmazione di controlli ecografici a distanza associati o meno alla raccomandazione per norme posturali, la prescrizione di divaricatori morbidi fino al ricorso ad approfondimenti di II livello quali l'esecuzione di RX delle anche e invio all'ortopedico. È stato inoltre ottenuto dalla U.O. Cure Primarie di Imola l'elenco dei bambini per i quali dal 2020 al 2022 è stato autorizzato il trattamento con divaricatore.

Risultati

Sono stati valutati 622 bambini (maschi 292, femmine 330). Sono risultati "appropriati" 571 casi di ricorso allo screening ecografico (91.8%). Considerando prime ecografie ed ecografie di controllo, sono state esaminate complessivamente 1.546 anche: di queste 1.519 (98.25%) sono risultate fisiologiche, mentre 27 patologiche. Tra le anche patologiche, 24 (89.9%) hanno necessitato di approfondimenti ulteriori tramite RX anche o invio all'ortopedico; tutte e 27 inoltre si associavano ad almeno un fattore di rischio e/o a un segno clinico di DEA. Tra i bambini con assistenza sanitaria nell'Imolese, escludendo pazienti nati e seguiti in follow-up presso altri centri o sottoposti ed ecografie di controllo presso il curante, 19 (3% del totale dei bambini dello studio) hanno necessitato di consulto presso specialista e/o di

esame radiologico, con eventuale posizionamento di divaricatore. Ognuno di questi era positivo per almeno un fattore di rischio e/o un segno clinico: il fattore di rischio con la più forte correlazione è risultato la familiarità (21%), mentre il segno clinico maggiormente rappresentato è stato la positività della manovra di Ortolani/Barlow (36.85%).

Conclusioni

Una recente metanalisi [3], che ha raccolto 1.899 studi, ha osservato che il numero di diagnosi precoci di DEA e di trattamenti non operativi è superiore nello screening ecografico universale rispetto allo screening selettivo; tuttavia, le differenze riguardanti il numero di diagnosi tardive e il ricorso a trattamenti chirurgici non sono risultate significative. Il nostro studio, pur mostrando limiti relativi alla non definizione di un preciso cut-off temporale per l'esecuzione della prima ecografia, supporta la possibilità di uno screening ecografico selettivo.

Bibliografia

1. Buonsenso D, Curatola A, Lazzareschi I et al. Developmental dysplasia of the hip: real world data from a retrospective analysis to evaluate the effectiveness of universal screening. *Journal of Ultrasound*. Apr 2020.
2. Agostiniani R, Atti G, Bonforte S et al. Raccomandazioni per la diagnosi precoce della displasia evolutiva dell'anca. *AreaPed* 2020; 21(2):61-65.
3. Kuitunen I, Uimonen MM, Haapanen M et al. Incidence of neonatal development dysplasia of the hip and late detection rates based on screening strategy. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(8).

Per corrispondenza

nicola.gobbi3@studio.unibo.it

Guance gonfie e gambe stanche, una nuova mutazione del gene MTTP

Francesca Terenzi, Elena Ghirigato

Università di Trieste

Caso clinico

L. è un ragazzo di 15 anni che si presenta presso l'ambulatorio di Malattie Rare del nostro Istituto riferendo una storia di mialgie e affaticamento muscolare, con andamento ingravescente, dall'età di 6 anni. Il dolore e l'affaticamento sono accompagnati da una sensazione di nausea dopo l'attività fisica, anche di modesta entità. Approfondendo l'anamnesi emerge una storia di tumefazione dei muscoli masseteri in seguito a masticazione prolungata, tale fenomeno è presente anche nella madre, nella nonna materna, nella zia materna e nel fratello. All'esame obiettivo si nota un'ipotrofia muscolare con debolezza degli arti inferiori. Al test da sforzo su tapis roulant il paziente mostra una grave intolleranza all'esercizio fisico, raggiungendo l'84% della frequenza cardiaca massima dopo 2 minuti con dispnea e affaticamento

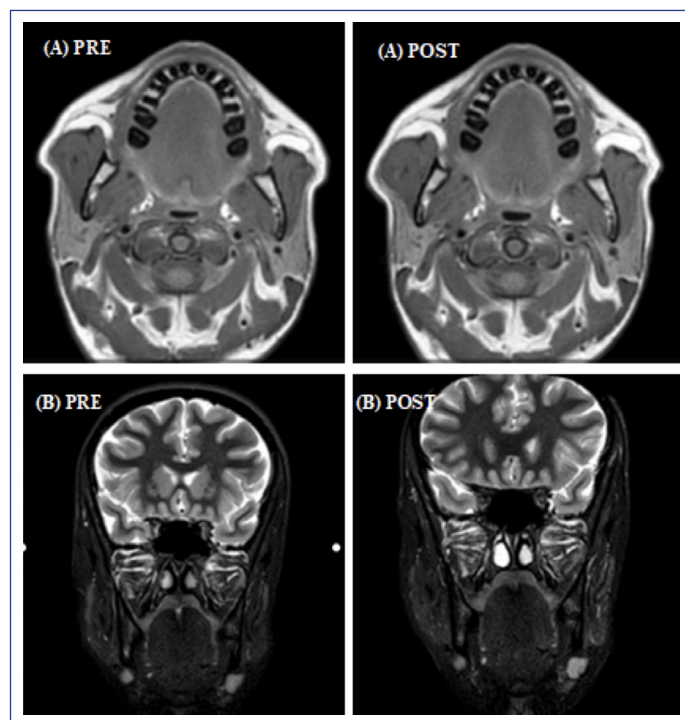
degli arti inferiori. Gli esami di laboratorio rilevano un aumento dei lattati indotto dall'esercizio, con un'acidosi metabolica e CPK aumentate. L'elettromiografia mostra un tracciato miopatico. In base a valori di microalbuminuria, elettroliti urinari e beta2 microglobulina urinaria si esclude un coinvolgimento renale; la visita oculistica e quella audiologica risultano nella norma. Alla visita cardiologica si riscontra una funzionalità cardiaca alterata, e viene indicata l'esecuzione di una RM cardiaca che conferma una dilatazione del ventricolo sinistro con una FE ridotta (51%) senza ispessimento del miocardio. Alla luce di questi dati si sospetta una malattia mitocondriale, le analisi biochimiche evidenziano una ridotta attività dei complessi della catena respiratoria (in particolare cI, cIII e cIV) e il sequenziamento del DNA mitocondriale rivela la variante omoplasmica m.15.992 > T del gene MT-TP. La stessa variante viene successivamente riscontrata nella madre.

Discussione

Fino ad ora sono state descritte 13 mutazioni del gene MT-TP [1], la variante presente nel nostro paziente è stata recentemente riscontrata e studiata in 5 diverse famiglie nelle quali i membri coinvolti lamentavano affaticamento muscolare e riportavano una tumefazione dei masseteri in seguito a masticazione prolungata (confermata con RM in due casi) [2]. È stata pertanto eseguita una RM dei masseteri della madre del nostro paziente prima e dopo la masticazione (Figura 1) che ha mostrato un lieve incremento del diametro trasverso. Il meccanismo fisiopatologico alla base di questo segno peculiare sembra essere legato all'edema muscolare che si genera a causa di disturbi ionici all'interno delle cellule contenenti il mtDNA mutato, le quali perdono parte del loro volume cellulare durante la depolarizzazione della

Figura 1.

(A) MRI del massetere della madre (TSE assiale pesata in T1) prima (a sinistra) e dopo (a destra) la masticazione;
(B) MRI del massetere della madre (ponderato STIR) prima (a sinistra) e dopo (a destra) la masticazione.



membrana plasmatica. Il coinvolgimento specifico di tali muscoli non è spiegato; nei masseteri di coniglio i mitocondri hanno una disposizione caratteristica che facilita gli scambi metabolici ma non sono disponibili studi anatomici o metabolici nell'uomo [3]. Infine il nostro paziente, diversamente dai casi precedentemente descritti, è il primo ad aver subito un coinvolgimento miocardico. In conclusione riportiamo il sesto caso familiare di gonfiore muscolare indotto dall'esercizio, associato alla variante mitocondriale descritta, ipotizzando anche la possibilità di un coinvolgimento cardiaco non riscontrato in precedenza.

Bibliografia

1. Morel G, Bannwarth S, Chaussonnet A, et al, A new mutation in the mitochondrial tRNA^{Pro} gene associated with early-onset neuromuscular phenotype and ragged-red fibers. *Neuromuscul Disord.* 2016 Dec;26(12):885-889.
2. Auré K, Fayet G, Chicherin I, et al, Homoplasmic mitochondrial tRNA^{Pro} mutation causing exercise-induced muscle swelling and fatigue. *Neurol Genet.* 2020 Jul 15;6(4): e480.
3. Rusu MC, Nicolescu MI, Jianu AM, et al, The ultrastructural anatomy of the nuclear envelope in the masseter muscle indicates its role in the metabolism of the intracellular Ca⁺. *Ann Anat.* 2019 Jul;224:117-123.

Per corrispondenza

francesca.sism@gmail.com

Un pianto indimenticabile...

Federico Costa ¹, Gaia Capoferri ¹, Arianna Rossi ¹, Susanna Maria Roberta Esposito ¹, Serafina Perrone ²

1. Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma
2. Neonatologia, Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

M., secondogenita, nata a termine da parto spontaneo dopo gravidanza caratterizzata da IUGR e riscontro di biometria del cervello al 7° percentile all'ecografia prenatale di screening del II trimestre, dato confermato alla RMN eseguita circa un mese prima del termine (Figura 2). Alla nascita la piccola presentava iporeattività e ipotono generalizzato con Apgar 1' = 7 e 5' = 8. Alla prima valutazione si evidenziava fronte ampia, radice nasale ampia, filtro nasolabiale poco disegnato, bocca piccola, pianto acuto con persistenza di ipotono generalizzato ed iporeattività con difficoltà alla suzione. Gli esami ematici risultavano nei limiti. L'ecografia transfontanellare confermava il quadro noto e la RMN di approfondimento rilevava inoltre un'anomala segmentazione del tronco con ridotta prominenza pontina e minimi segni di platibasia (Figura 3). L'ecocardiografia riscontrava pervietà del dotto arterioso mentre l'ecografia addominale e RX del torace risultavano nei limiti. Si effettuava dunque analisi del cariotipo ed analisi array-CGH con riscontro di sbilanciamento genomico con delezione terminale, in eterozigosi, in 5p15.33p15.1 compatibile con la Sindrome di Cri du Chat. La Sindrome di Cri du Chat è causata da una delezione parziale o completa a livello del braccio corto del cromosoma 5, nell'80% dei casi de novo. La prevalenza neonatale si attesta fra 1/15.000 e 1/45.000, lievemente più frequente nel sesso femminile. Alla nascita si possono osservare basso peso, microcefalia, crisi asfittiche con cianosi e

Figura 2. Riscontro di ipoplasia cerebellare alla RMN prenatale

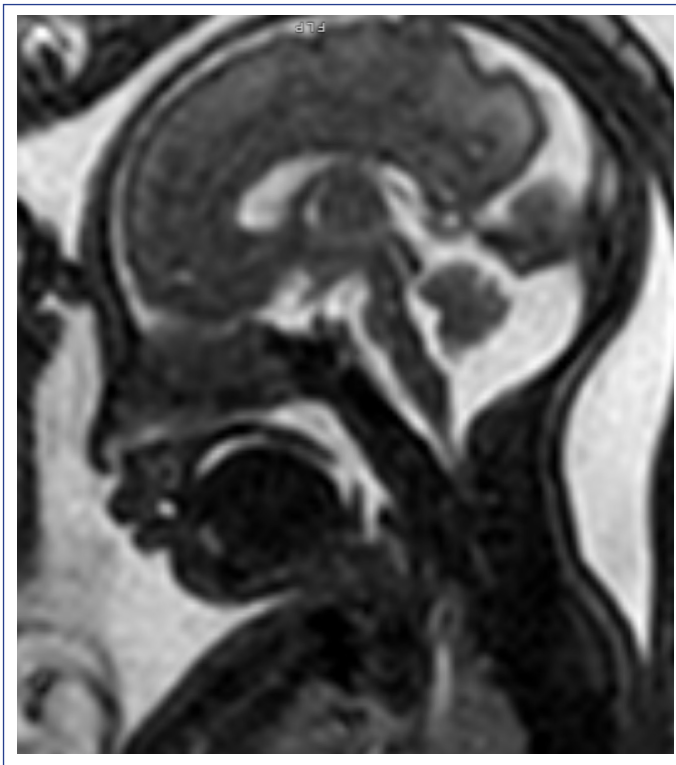


Figura 4. Bambino di 8 mesi con facies tipica



Figura 3. Conferma di ipoplasia cerebellare e pontina alla RMN alla nascita

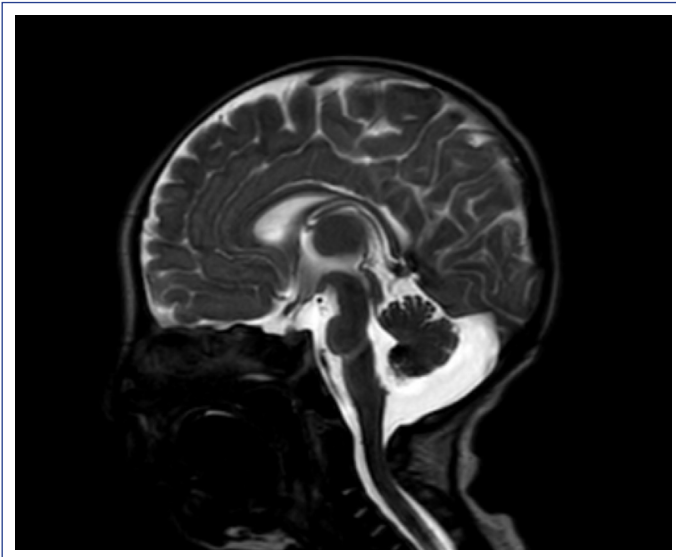
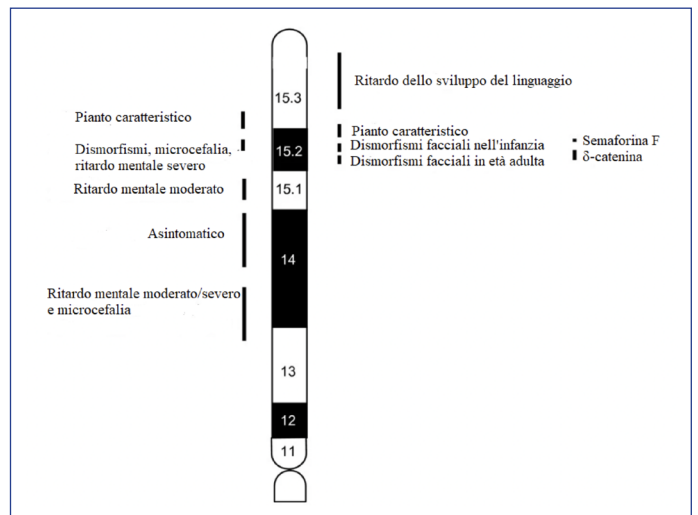


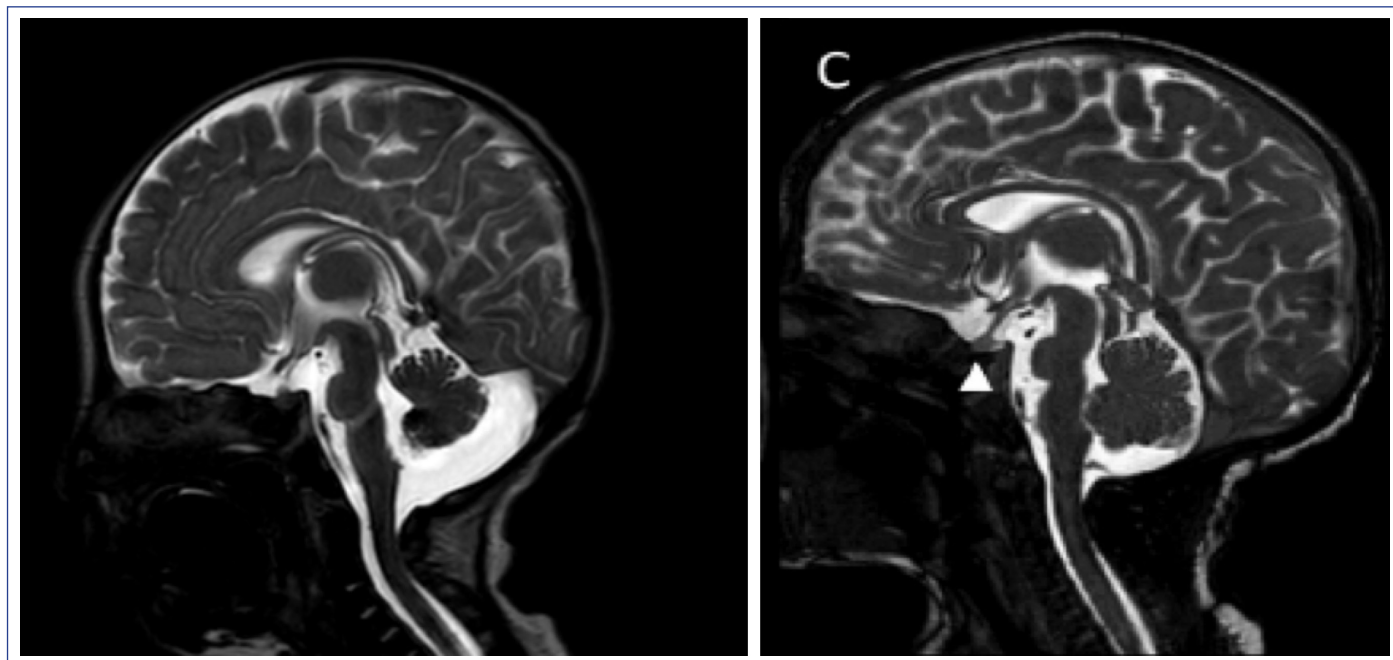
Figura 5. Correlazione genotipo-fenotipo a livello del braccio corto del cromosoma 5



difficoltà alla suzione. Il fenotipo classico comprende il caratteristico pianto, facies tipica con vari dismorfismi cranio-facciali come microcefalia, sella nasale ampia, ipertelorismo, epicanto, strabismo, microretrognazia e ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio, in particolare nel primo anno di vita (Figura 4) [1]. La variabilità fenotipica sembra essere correlata alle dimensioni e alla zona del cromosoma 5p interessata dalla delezione (Figura 5). Nello specifico, sono state descritte due proteine codificate nella regione critica p15.2 che sembrano coinvolte nel ritardo dello sviluppo neurologico di questi pazienti: la semaforina F e la δ-catenina [2]. Non sono ancora state sviluppate terapie farmacologiche specifiche per questa condizione, tuttavia il trattamento riabilitativo logopedico, fisioterapico e psicomotorio

associato e intrapreso fin dalla prima settimana di vita possono dare importanti benefici dal punto di vista della prognosi e dell'adattamento sociale. Nel nostro caso, la piccola M. presentava una delezione terminale a livello di 5p15.33, correlata da un lato alla manifestazione della sindrome col caratteristico pianto e il ritardo dello sviluppo del linguaggio, dall'altro con reperti neuroradiologici tipici quali le alterazioni a livello del tronco encefalico, in particolare l'ipoplasia pontina già descritta in letteratura (Figura 6) [3]. La vera sfida nei confronti di questa condizione consiste nel riuscire a identificare precocemente quel gruppo di pazienti affetti che presentano alterazioni cromosomiche minori, reperti neuroradiologici poco comuni, atipici o non ancora descritti, considerata anche la rarità della sindrome, per iniziare

Figura 6. Confronto fra RMN di M. e bambino con Sindrome di Cri du Chat. In entrambi i casi è evidenziabile l'ipoplasia pontina e l'ipoplasia cerebellare (maggiormente pronunciata nel caso di M.)



tempestivamente un adeguato trattamento e supporto riabilitativo finalizzato a ottenere il massimo beneficio.

Bibliografia

1. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 5;1:33. doi: 10.1186/1750-1172-1-33. PMID: 16953888; PMCID: PMC1574300.
2. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, et al. Hemizygoty of delta-catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000;63(2):157-64. doi: 10.1006/geno.1999.6090.
3. Villa R, Fergnani VGC, Silipigni R, et al. Structural brain anomalies in Cri-du-Chat syndrome: MRI findings in 14 patients and possible genotype-phenotype correlations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:110-119. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.002.

Per corrispondenza

costa.fede95@gmail.com

Mai lasciarsi... influenzare

Laura De Nardi ¹, Giulia Gortani ², Emanuela Marchettini ¹

1. Università degli studi di Trieste,
2. IRCCS materno infantile "Burlo Garofolo, Trieste"

Per corrispondenza

laura.denardi1993@gmail.com

Caso clinico

Nour è una bambina di 6 anni di origine marocchina, che si presenta in un Pronto Soccorso periferico per una storia di febbre da 3 giorni, vomiti ed intenso dolore addominale. All'arrivo è una bambina sofferente, febbrile, con un respiro a tratti appoggiato. Al torace si apprezza una dubbia riduzione del MV alla

base di sinistra, l'obiettività addominale mostra una dolorabilità diffusa, marcato meteorismo, peristalsi vivace. Viene eseguita una radiografia del torace che risulta negativa e una radiografia dell'addome che evidenzia una coprostasi importante con alcuni livelli idroaerei al fianco sinistro. Vengono eseguiti esami ematici che mostrano un modesto aumento degli indici di flogosi (PCR 77.8 mg/l) e delle transaminasi (AST 358 U/L, ALT 91 U/L), lieve linfopenia all'emocromo (GB 9000/mm³, L 720), INR aumentato (1.7). Viene quindi inviata al Pronto Soccorso del nostro Istituto nel sospetto di volvolo intestinale. All'arrivo è una bambina prostrata, pallida, presenta un addome globoso ma trattabile, dolorabile ai fianchi. Esegue un'ecografia addome risultata negativa e visto l'aumento delle transaminasi effettua un dosaggio delle CPK che risultano essere pari a 30.000 U/L. Viene quindi sospettata una miosite virale e la bambina viene posta in iper-idratazione con soluzione fisiologica, con iniziale beneficio sui valori di CPK. Il tampone naso-faringeo risulterà poi positivo per Influenza A H3, confermando il sospetto diagnostico di raddomiolisi in corso di influenza [1-2]. La mattina dopo, dato un riscontro di glicemia pari a 56 mg/dl, si decide di fornire un apporto di glucosio nell'idratazione endovenosa per evitare l'ipercatabolismo. Nella seppur rara ipotesi di un difetto metabolico sottostante esegue inoltre ecocardiogramma ed un ECG che risulteranno nella norma. Gli indici di funzionalità epatica ripetuti a distanza di 24 ore risultano anch'essi nella norma (risoluzione dell'allungamento di INR, GGT, bilirubina, albumina nella norma). Indagando meglio la storia familiare scopriamo che i genitori sono consanguinei e che Nour ha una sorellina di 2 anni affetta da difetto di carnitina-palmitoil transferasi tipo 2 (CPT2), enzima deputato al metabolismo degli acidi grassi a lunga catena, diagnosticata da screening alla nascita. Tale malattia metabolica si manifesta nella sua forma lieve o miopatica proprio con raddomiolisi in corso di febbre. Il rischio maggiore è legato alla necrosi tubulare acuta da mioglobinuria, con necessità di dialisi nei casi più gravi [3]. Gli esami genetici di Nour

per la ricerca della stessa mutazione della sorellina risultavano in corso proprio nei giorni dell'episodio e confermeranno successivamente la mutazione c.228 C>T; p.(Ser113Leu) presente nella sorella, più comunemente associata alla forma miopatica del difetto di CPT2. Dopo un iniziale nuovo aumento delle CPK (verosimilmente secondario al catabolismo di cui l'ipoglicemia era spia) il quadro si è progressivamente risolto e sono stati dati consigli di gestione per eventuali nuovi episodi. Le due sorelline potranno infatti condurre una vita normale seppur con alcune accortezze legate al favorire una dieta ipolipidica ad alto contenuto di carboidrati, all'utilizzo di olio MCT (contenente acidi grassi a media e corta catena facilmente metabolizzati anche in assenza dell'enzima CPT2); dovranno infine evitare episodi di digiuno prolungato e sforzo fisico intenso, controllando i valori di CPK in caso di febbre e malessere generalizzato.

Discussione

La principale causa di rhabdmiolisi in età pediatrica sono i virus, ma per forme molto espresse con valori di CPK marcatamente elevati vanno considerate anche cause metaboliche sottostanti (è quindi sempre meglio evitare l'ipoglicemia!). Inoltre alcune etnie sono più esposte alla consanguineità di altre: in questi casi il sospetto di una malattia autosomica recessiva è più alto e va indagato con un'anamnesi ben orientata.

Bibliografia

1. Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev* June 2020;41(6):265–275.
2. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U. et al. Influenza-Associated Myositis in Children. *Infection* 2004;32:199–203.
3. Joshi PR, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency: A Conceptual Approach. *Molecules*. 2020;25(8):1784.

Una splenomegalia da non sottovalutare

Laura Pedretti, Gianluca Bossù, Susanna Esposito

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

Introduzione

Con il termine splenomegalia si intende il riscontro del polo inferiore della milza palpabile a 2 cm dal margine costale. Si definisce massiva quando il polo inferiore supera la linea mediana o arriva a livello pelvico. Le cause di splenomegalia si suddividono in congestizie da ipertensione portale, funzionali (aumento della risposta flogistica/immunitaria nelle infezioni e malattie autoimmuni oppure per aumento della funzione emocateretica nelle patologie del globulo rosso), infiltrative (malattie da accumulo, processi neoplastici) [1].

Caso clinico

R. femmina di 2 anni e 8 mesi nata in Italia da genitori tunisini cugini di II° grado, veniva inviata dal curante alla nostra attenzione per scarso accrescimento. I genitori riferivano distensione addominale da diversi mesi e portavano in visione esami eseguiti nel corso dell'anno precedente che mostravano anemia e piastrinopenia, a fronte di emoglobine patologiche negative. All'esame obiettivo veniva riscontrata una splenomegalia massiva e un fegato palpabile a 3 cm dall'arcata costale. La paziente ve-

niva ricoverata presso la Clinica Pediatrica per accertamenti che portavano a escludere le principali cause infettive (leishmaniosi, virus epatotropi maggiori e minori), autoimmuni e malattie onco-ematologiche (sottopopolazioni linfocitarie, immunofenotipo, β -HCG e α -fetoproteina nei limiti). Si effettuava su Dried Blood Spot (DBS) analisi dell'attività della β -glucocerebrosidasi acida, risultata pari a zero, e veniva caratterizzata la mutazione in omozigosi c.1448T>C per cui si poneva diagnosi di malattia di Gaucher. TC e RM confermavano la splenomegalia massiva (Figura 7) ed evidenziavano una voluminosa lesione focale epatica destra ascrivibile a verosimile Gaucheroma (Figura 8).

Discussione

La malattia di Gaucher è una malattia lisosomiale a eredità autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene GBA codificante per l'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi, un'idrolasi lisosomiale il cui deficit porta all'accumulo di glucosilceramide nei monociti/macrofagi, formando così cellule di Gaucher ritrovabili nella milza, nel fegato, nel midollo osseo e nei linfonodi, che raramente possono accumularsi creando degli pseudotumor definiti Gaucheromi [2]. La malattia di Gaucher si sud-

Figura 7. Epatomegalia e splenomegalia massiva alla RM

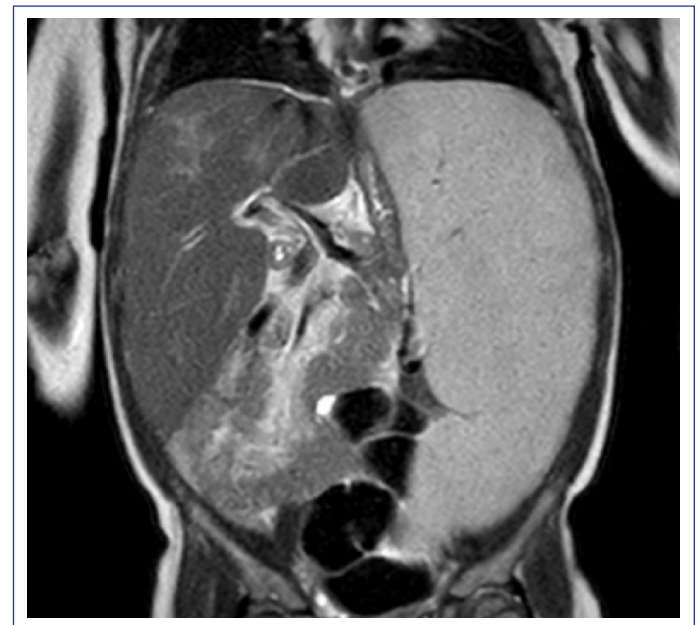
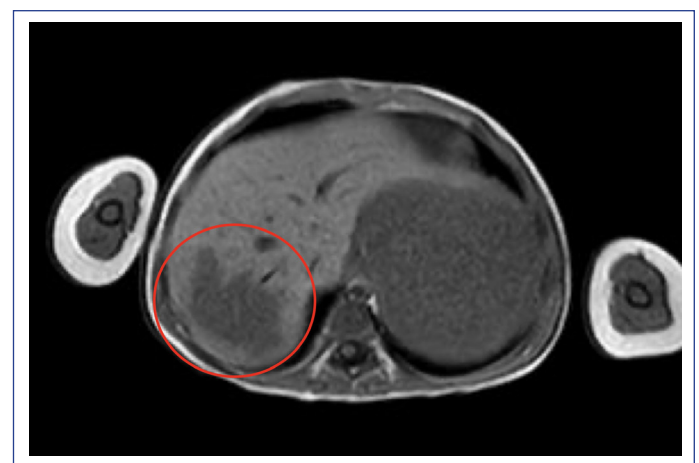


Figura 8. Lesione epatica focale destra compatibile con Gaucheroma



divide in tre fenotipi: il tipo 1 si caratterizza per manifestazioni esclusivamente viscerali (splenomegalia, piastrinopenia, anemia, lesioni ossee), il tipo 2 e il tipo 3 presentano anche manifestazioni neurologiche che vanno da un deterioramento neurologico rapido e morte nei primi anni di vita (tipo 2) fino a deficit più lentamente progressivi (tipo 3) [3]. Il DBS è un test rapido e affidabile per valutare l'attività enzimatica nel sospetto di Gaucher mentre la conferma diagnostica avviene con l'identificazione di specifiche mutazioni a carico del gene GBA. Le opzioni terapeutiche sono efficaci e comprendono la terapia enzimatica sostitutiva, che promuove la degradazione dei glicolipidi accumulati, e la terapia di riduzione del substrato, che riduce la quantità di glucosilceramide inibendone la sintesi [3].

Conclusione

La splenomegalia può rappresentare una sfida diagnostica nel paziente pediatrico. Nella diagnosi differenziale è importante includere la malattia di Gaucher per evitare ritardi diagnostici che, in assenza di terapia specifica, possono portare a gravi complicanze (emorragie severe, disturbi di crescita, dolori ossei cronici).

Bibliografia

1. McClain K. Approach to the child with an enlarged spleen. UpToDate 2016
2. Tseng SY, Niu DM, Chu TH, et al. Very rare condition of multiple Gaucheroma: A case report and review of the literature. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100473. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.1004733
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441. doi:10.3390/ijms18020441

Per corrispondenza

laurapedre@hotmail.it

Sindrome Progeroide MDPL

Giulia Messina, Daniela Cunico, Giulia Boiardi, Maddalena Petraro, Viviana Patianna, Susanna Esposito, Maria Elisabeth Street

UOC Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, A.O.U. Parma

F. si presentava alla nostra attenzione a 6 anni e 8 mesi, in seguito a diagnosi di Sindrome Progeroide MDPL da variante in eterozigosi del gene POLD1 (NM_001256849.1:c.1812_1814del, p.Ser605del). L'anamnesi patologica personale risultava positiva per dermatite persistente, difficoltà ai movimenti durante l'attività fisica e allergia a latte, uova e graminacee. L'anamnesi familiare risultava negativa per patologie degne di nota. L'esame obiettivo evidenziava facies triangolare, modesta preminenza del reticolo sottocutaneo frontale, micrognazia, xerosi cutanea, sclerodattilia di mani e piedi, ipercheratosi in sede di appoggio plantare bilaterale. Venivano programmati approfondimenti multispecialistici in regime di ricovero programmato. In tale occasione, la valutazione endocrinologica evidenziava grave deficit ponderale, altezza nella norma ed età ossea compatibile con età cronologica, stadi puberali compatibili con prepubertà in accordo con l'età cronologica; la valutazione ORL mostrava lievissima ipoacusia all'esame audiometrico; la valutazione odontoiatrica evidenziava

notevole ritardo eruttivo e forte probabilità di affollamenti dentari; la valutazione dermatologica evidenziava ipercheratosi tarsali tipo tilomi e poneva indicazione a terapia topica. Risultavano nella norma l'OPT, l'ecografia addome, l'ecocardiografia, la valutazione oftalmologica, la mineralometria ossea. La RMN total body per lo studio del tessuto adiposo dimostrava una riduzione significativa di tutto il tessuto adiposo (lipodistrofia totale). Gli esami ematochimici mostravano ipercolesterolemia LDL; nella norma invece il colesterolo totale, i trigliceridi, la glicemia e l'insulina. Attualmente, F. prosegue il follow-up multispecialistico coordinato dal Centro di Endocrinologia afferente alla Clinica Pediatrica; il suo profilo metabolico attuale non vede indicazioni all'uso della metreleptina. Il suo programma prevede valutazioni sierate oftalmologiche, dermatologiche, odontoiatriche, otorinolaringoiatriche, ortopediche e nutrizionali con regime dietetico specifico. La sindrome Progeroide MDPL è una patologia genetica rara che esordisce in età pediatrica, causata da mutazioni patogenetiche nel gene POLD1. È caratterizzata da ipoplasia mandibolare, sordità neurosensoriale, caratteristiche progeroidi e lipodistrofia. I dismorfismi facciali caratteristici sono occhi prominenti, naso a becco, bocca piccola, denti affastellati; inoltre, si assiste spesso a ritardo accrescitivo, contratture articolari, teleangectasia, ipogonadismo, criptorchidismo, atrofia dei muscoli striati, ipertrigliceridemia e alterazioni del metabolismo glucidico. Molti di questi aspetti sono attualmente non presenti in questo bambino. Tuttavia, solo con un attento follow-up sarà possibile capire se compariranno in futuro. La letteratura non evidenzia un aumentato rischio neoplastico né una diminuzione dell'aspettativa di vita in questi pazienti.

Bibliografia

1. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ, et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat Genet.* 2013;45(8):947-50.
2. Lessel D, Hisama FM, Szakszon K, et al. POLD1 Germline Mutations in Patients Initially Diagnosed with Werner Syndrome. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1070-9.
3. Reinier F, Zoledziewska M, Hanna D, et al. Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome in the context of inherited lipodystrophies. *Metabolism.* 2015;64(11):1530-40.

Per corrispondenza

messina.giulia@gmail.com