

In questo numero:

Settembre - Ottobre 2023 / Vol. 30 n.5

Newsletter pediatrica pag. n. 1

Condotta di attesa o ibuprofene precoce nei gravi prematuri con dotto arterioso pervio: potrebbe essere meglio fare meno

Documenti pag. d.1

Le linee guida italiane 2022 per la bronchiolite

Ambiente & Salute pag. a&s.1

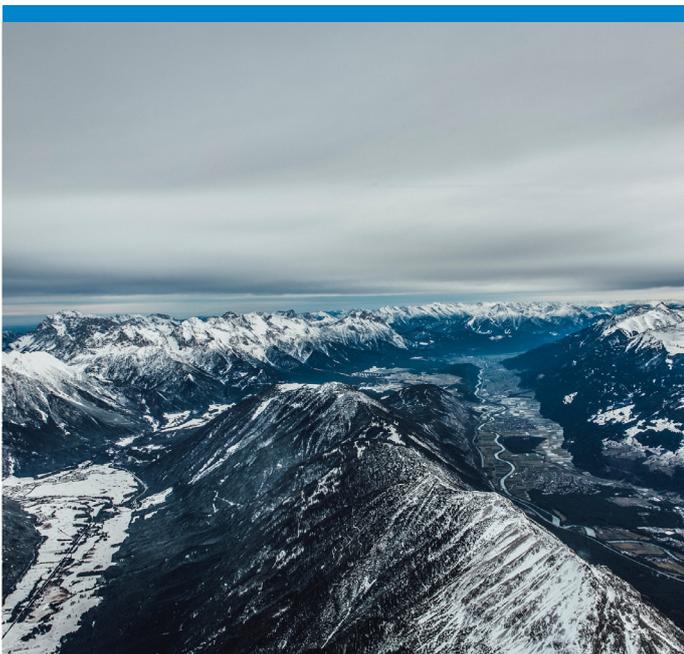
Ambiente e Salute *News* (n. 22, luglio-agosto 2023)

L'articolo del mese pag. am.1

Ansia e depressione nell'ambulatorio del pediatra delle cure primarie

Nutrizione pag. nu.1

Nutrizione *News* (n.2, agosto-settembre 2023)



Merano, Italia - Foto di Markus Spiske su Unsplash (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Condotta di attesa o ibuprofene precoce nei gravi prematuri con dotto arterioso pervio: potrebbe essere meglio fare meno
- n.2 Vaccino in gravidanza per prevenire la bronchiolite da VRS nei lattanti: i risultati di un RCT di fase 3
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (luglio-agosto 2023)

Documenti

- d.1 Le linee guida italiane 2022 per la bronchiolite
Commento a cura di C. Panza, F. Persico, E. Ferrari, D. Vignali
- d.2 Le equilibriste – La maternità in Italia – 2023
Commento a cura di Chiara Saraceno, Alessandro Volta
- d.3 Allattamento e promozione della salute materno-infantile: focus sulla salute mentale
Commento a cura di Simona Di Mario

Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 22, lug.-ago. 2023)

L'Articolo del Mese

- am.1 Ansia e depressione nell'ambulatorio del pediatra delle cure primarie
Commento a cura di Costantino Panza

Nutrizione

- nu.1 Nutrizione news (n. 3, ago.-set. 2023)

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (4° 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
Gruppo Nutrizione 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 5, 2023)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Wait-and- see or early ibuprofen in severe preterm infants with a patent ductus arteriosus: maybe less is better
- n.2 Vaccine in pregnancy to prevent VRS bronchiolitis in infants: results of a phase 3 RCT
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions July-August 2023

Documents

- d.1 Italian 2022 guidelines for bronchiolitis
Comment by C. Panza, F. Persico, E. Ferrari, D. Vignali
- d.2 The tightrope walkers - Motherhood in Italy – 2023
Comment by Chiara Saraceno, Alessandro Volta
- d.3 Breastfeeding and promotion of maternal and child health: a focus on mental health
Comment by Simona Di Mario

Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news

Article of the month

- am.1 Anxiety and depression in the primary care paediatrician's office
Comment by Costantino Panza

Nutrition

- nu.1 Nutrition news

Condotta di attesa o ibuprofene precoce nei gravi prematuri con dotto arterioso pervio: potrebbe essere meglio fare meno

Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al.

BeNeDuctus Trial Investigators. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus

N Engl J Med. 2023 Mar 16;388(11):980-990. doi: 10.1056/NEJMoa2207418. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36477458

Nei neonati pretermine la persistenza del dotto arterioso pervio è associata ad un aumento di mortalità e morbilità neonatali, displasia broncopolmonare (BPD), enterocolite necrotizzante (NEC) ed emorragia intraventricolare (IVH), tuttavia non è dimostrato un rapporto causale e sono ancora discusse l'utilità, i tempi e le modalità di un trattamento farmacologico finalizzato alla chiusura. In questo studio di non inferiorità, multicentrico, in aperto, 273 neonati di età gestazionale < 28 SG, con PDA di diametro >1.5 mm e shunt sinistro-destro, sono stati randomizzati a ricevere una gestione di attesa o un trattamento precoce con ibuprofene. È stato valutato un esito primario composito comprendente enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte valutati all'età cronologica di 36 settimane. Un evento dell'outcome primario si è verificato in 63 di 136 neonati (46.3%) nel gruppo condotta di attesa e in 87 di 137 (63.5%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, -17.2 punti percentuali; margine superiore 95% intervallo di confidenza [CI], -7.4; $P < 0.001$ per non-inferiorità). Gli autori concludono che la condotta di attesa per PDA nei neonati gravemente prematuri è non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene rispetto a enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane. Si discutono alcuni limiti dello studio: numerosità inferiore a quella necessaria per il limite di non-inferiorità (è stata arruolata la metà dei pazienti calcolata), trattamento open-label consentito in casi prespecificati del gruppo attesa, esito composito trainato sostanzialmente dall'elevata incidenza di displasia broncopolmonare nel gruppo ibuprofene, non inclusione di emorragia intraventricolare nell'outcome primario.

Wait-and-see or early ibuprofen in severe preterm infants with a patent ductus arteriosus: maybe less is better

In preterm infants, persistence of the pervious ductus arteriosus is associated with increased neonatal mortality and morbidity, bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC) and intraventricular hemorrhage (IVH), however, a causal relationship is not proven and the usefulness, timing and modalities of pharmacological treatment aimed at closure are still debated. In this noninferiority, multicenter, open-label study, 273 infants of gestational age <28 SG, with PDA diameter >1.5 mm and left-right shunt, were randomized to receive wait-and-see management or early treatment with ibuprofen. A composite primary outcome including necrotizing enterocolitis, moderate to severe bronchopulmonary dysplasia, or death assessed at the chronological age of 36

weeks was evaluated. A primary outcome event occurred in 63 of 136 infants (46.3%) in the wait-and-see conduct group and in 87 of 137 (63.5%) in the ibuprofen group (absolute risk difference, -17.2 percentage points; upper margin 95% confidence interval [CI], -7.4; $P < 0.001$ for non-inferiority). The authors conclude that the expected conduct for PDA in severely premature infants is non-inferior to early treatment with ibuprofen compared with necrotizing enterocolitis, moderate to severe bronchopulmonary dysplasia, or death at chronological age 36 weeks. Some limitations of the study are discussed: lower numerosity than required for the non-inferiority limit (half of the calculated patients were enrolled), open-label treatment allowed in prespecified cases in the wait-and-see group, composite outcome driven substantially by the high incidence of bronchopulmonary dysplasia in the ibuprofen group, non-inclusion of intraventricular hemorrhage in the primary outcome. Respiratory sleep disorders (SDB) affect about 12% of children. An Australian multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, conducted in tertiary care centers, aims to test the efficacy of intranasal mometasone in improving symptoms and quality of life of children with SDB compared an intranasal saline solution. A total of 276 subjects aged 3 to 12 years with SDB were recruited. The results show no difference between the two treatments. In fact, in both groups there is an equal percentage of improvement in symptoms, a fact that could be due in both groups to the treatment or to the natural evolution. This leads the authors to state that a proportion of children with SDB could be managed in the primary care setting.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato multicentrico di non inferiorità per stabilire se, nei neonati gravemente prematuri con dotto arterioso pervio (PDA) confermato ecocardiograficamente, una condotta di attesa sia non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene nella prevenzione di enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane.

Popolazione

Neonati di età gestazionale <28 settimane tra le 24 e le 72 ore di vita, con PDA con diametro >1.5 mm al punto più piccolo e

shunt transduttale sinistro – destro.

Criteri di esclusione: controindicazioni alla somministrazione di ibuprofene, uso di inibitori della ciclo-ossigenasi prima della randomizzazione, ipertensione polmonare persistente (definita da uno shunt transduttale destro - sinistro $\geq 33\%$ del ciclo cardiaco), un difetto cardiaco congenito (diverso da PDA), una patologia congenita o anomalia cromosomica a rischio di vita, o un'anomalia congenita associata a un esito anomalo del neurosviluppo. Lo studio è stato condotto in 17 unità di terapia intensiva neonatale in Olanda, Belgio e Danimarca.

Intervento

136 soggetti sono stati allocati al gruppo nessun trattamento finalizzato alla chiusura del PDA. Era consentita ecocardiografia non in cieco se indicata dai cardiologi pediatrici locali o dopo un evento dell'outcome primario verificatosi dall'età cronologica di 36 settimane. Un trattamento farmacologico open-label poteva essere successivamente considerato solo in presenza di criteri clinici ed ecocardiografici prespecificati di insufficienza cardio-vascolare con shunt sinistro – destro clinicamente significativo.

Controllo

137 soggetti sono stati allocati a ricevere ibuprofene secondo i protocolli locali preferibilmente entro 3 ore dalla randomizzazione (alla dose media di 10 mg/Kg di peso corporeo, seguito da 2 dosi successive di 5 mg/Kg). Dopo un ciclo completo di ibuprofene, a distanza di almeno 12 ore dall'ultima dose, veniva eseguita valutazione ecocardiografica. La chiusura era definita da un dotto arterioso non visualizzabile all'eco-color Doppler o con diametro transduttale < 0.5 mm. In assenza di chiusura veniva somministrato un secondo ciclo di ibuprofene. Dopo 2 cicli, se soddisfatti i criteri clinici ed ecocardiografici prespecificati di insufficienza cardio-vascolare con shunt sinistro – destro clinicamente significativo, poteva essere considerato un terzo ciclo di ibuprofene o legatura duttale.

Outcome/Esiti

L'outcome primario era un composito di enterocolite necrotizzante (definita come stadio di Bell IIa o superiore), displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte valutati all'età cronologica di 36 settimane. La displasia broncopolmonare era definita dalla necessità di supplementazione di ossigeno o supporto ventilatorio a pressione positiva all'età cronologica di 36 settimane dopo almeno 28 giorni cumulativi di ossigeno supplementare. Sono state raccolte le informazioni relative agli eventi avversi e agli eventi avversi gravi non compresi tra gli esiti secondari, e alle deviazioni del protocollo.

Tempo

Lo studio è stato realizzato da dicembre 2016 a dicembre 2020. Il follow-up si è concluso all'età cronologica di 36 settimane.

Risultati principali

Sono stati randomizzati 273 neonati, età gestazionale media 26 settimane, peso medio alla nascita 845 g. Un evento dell'outcome primario si è verificato in 63 di 136 neonati (46.3%) nel gruppo condotta di attesa e in 87 di 137 (63.5%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, -17.2 punti percentuali; margine

superiore 95% intervallo di confidenza [CI], -7.4 ; $P < 0.001$ per non-inferiorità). Enterocolite necrotizzante si è verificata in 24 di 136 neonati (17.6%) nel gruppo condotta di attesa e in 21 di 137 (15.3%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, 2.3 punti percentuali; 95% CI, da -6.5 a 11.1); displasia broncopolmonare si è avuta rispettivamente in 39 di 117 neonati (33.3%) e in 57 di 112 (50.9%), (differenza di rischio assoluto, -17.6 punti percentuali; 95% CI, da -30.2 a -5.0). La morte si è verificata in 19 di 136 neonati (14.0%) e in 25 di 137 (18.2%), rispettivamente (differenza di rischio assoluto, -4.3 punti percentuali; 95% CI, da -13.0 a 4.4). I tassi di eventi avversi erano simili nei 2 gruppi. I risultati delle analisi di sottogruppo erano coerenti con i dati complessivi, con l'eccezione di una differenza potenziale legata al sesso che suggeriva un esito migliore per i maschi rispetto alle femmine nel gruppo attesa.

Conclusioni

La condotta di attesa per PDA nei neonati gravemente prematuri è non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene rispetto a enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane.

Altri studi sull'argomento

Il dotto arterioso pervio è comune nei neonati pretermine ed è associato ad un aumento di mortalità e morbilità neonatali, displasia broncopolmonare (BPD), enterocolite necrotizzante (NEC) ed emorragia intraventricolare (IVH). Le prove a sostegno che la chiusura indotta dal trattamento farmacologico, peraltro non privo di effetti avversi, porti anche ad una riduzione della mortalità e morbilità neonatale sono limitate e contraddittorie. È anche controverso se il trattamento precoce mirato del PDA emodinamicamente significativo (hs) migliori gli esiti clinici. Un ulteriore elemento di complessità è dato dalla mancanza di una definizione coerente di PDA emodinamicamente significativo e da un approccio terapeutico basato principalmente sul diametro del PDA; infatti, il diametro del PDA, spesso utilizzato come criterio di inclusione negli studi, potrebbe non essere un indicatore affidabile di PDA emodinamicamente significativo nonostante sia comunemente utilizzato per guidare le decisioni terapeutiche [1]. Una revisione Cochrane del 2020 che ha incluso 14 RCT con 910 neonati arruolati, si è posta l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza delle strategie di trattamento precoce versus condotta di attesa per il PDA-hs nel ridurre mortalità e morbilità nei neonati pretermine. L'analisi ha mostrato che il trattamento precoce (entro 7 giorni) o molto precoce (entro 72 ore) del PDA-hs probabilmente non riduce la mortalità nei pretermine (evidenza di certezza moderata). Il trattamento farmacologico precoce del PDA-hs può aumentare l'esposizione agli antinfiammatori non steroidei (NSAID) (evidenza di certezza bassa) senza verosimilmente ridurre malattia polmonare cronica (CLD) (evidenza di certezza moderata), grave IVH o NEC (evidenza di certezza bassa). Non è certo se il trattamento farmacologico molto precoce del PDA-hs aumenti l'esposizione a NSAID (evidenza di certezza molto bassa). Il trattamento molto precoce non riduce la legatura chirurgica, IVH grave o NEC (evidenza di certezza moderata), e può non ridurre CLD o deficit di neurosviluppo (evidenza di certezza bassa). Gli autori concludono che sono neces-

sari nuovi ampi studi che includano prematuri ad elevato rischio di morbidità correlate al PDA, con potenza adeguata agli esiti importanti per i pazienti e che siano minimamente contaminati da trattamento open-label, per verificare se il trattamento precoce mirato del PDA-hs migliori gli esiti clinici [2]. Nell'ultima revisione della Cochrane Neonatale sono state riassunte le evidenze disponibili sugli interventi, farmacologici e no, sulla prevenzione del PDA e complicanze correlate, e sugli interventi per il trattamento del PDA sintomatico o asintomatico nei neonati pretermine (<37 settimane) o basso peso alla nascita (< 2.500g). La ricerca, estesa al 20 ottobre 2022, ha incluso 16 revisioni Cochrane, corrispondenti a 138 RCT e 11.856 neonati pretermine. Per il trattamento del PDA sintomatico, tutti gli inibitori delle prostaglandine disponibili mostrano di essere più efficaci nella chiusura del PDA rispetto a placebo o nessun trattamento. L'ibuprofene per via orale sembra essere il farmaco più efficace nella chiusura del PDA sintomatico (RR 0.62 IC 95% 0.44-0.86 evidenza di certezza moderata) e con minor incidenza di effetti avversi, in particolare il rischio di NEC è inferiore (RR 0.68 CI 95% 0.49-0.94) rispetto a indometacina e paracetamolo (certezza moderata) [3]. Una recente revisione sistematica con metanalisi ha raccolto 7 RCT (1.273 pazienti) pubblicati entro febbraio 2023, che hanno valutato una gestione d'attesa rispetto al trattamento attivo (farmacologico e/o chirurgico) mirato alla chiusura del PDA nei neonati prematuri. Punto di forza di questa revisione è l'esclusione degli studi in cui nel gruppo di controllo c'era un'incidenza > 25% per il trattamento di chiusura PDA in aperto post-randomizzazione. L'outcome primario era il rischio di mortalità per tutte le cause. Gli esiti secondari consistevano nell'incidenza di BPD (qualsiasi definizione), NEC (qualsiasi stadio), emorragia intraventricolare (IVH) (qualsiasi grado), retinopatia del prematuro (ROP) (qualsiasi stadio) e sepsi, la percentuale di neonati che necessitavano di intervento chirurgico di legatura del PDA o occlusione transcateretere, durata del supporto ventilatorio e durata della necessità di ossigeno supplementare. Per le valutazioni della qualità degli RCT è stato utilizzato lo strumento Cochrane Risk of Bias rivisto (RoB 2), 5/7 studi sono stati giudicati di alta qualità metodologica. La metanalisi, ha evidenziato che gli esiti di mortalità per tutte le cause, BPD, NEC, IVH, ROP, sepsi e la necessità di legatura chirurgica o occlusione transcateretere del PDA non differivano per la gestione attesa del PDA rispetto al trattamento attivo. Inoltre, i risultati erano gli stessi indipendentemente dal fatto che il trattamento attivo fosse stato iniziato a scopo profilattico o meno. Gli autori concludono che la gestione dell'attesa è paragonabile al trattamento attivo per quanto riguarda la mortalità e altri esiti clinici avversi nei neonati prematuri. La gestione dell'attesa evita i costi e gli effetti potenzialmente dannosi dei trattamenti farmacologici ma sono necessari futuri studi randomizzati su larga scala e in doppio cieco con una definizione coerente di PDA emodinamicamente significativo e focalizzati su sottogruppi ad alto rischio chiaramente delineati o su un successivo trattamento selettivo per valutare ulteriormente il ruolo della condotta d'attesa [4]. Jansen et al hanno pubblicato una revisione (includendo studi pubblicati sino ad aprile 2020) con l'obiettivo di studiare le caratteristiche dei pazienti sulle misure degli esiti rilevanti negli RCT che hanno valutato il trattamento farmacologico rispetto al placebo o al non intervento. Non sono state trovate differenze significative rispetto a broncodisplasia, enterocolite necrotizzante, sepsi, leucomalacia periventricolare, retinopatia del pretermine e mortalità tra il gruppo d'intervento e quello di controllo, sia nei vari sottogruppi

e indipendentemente dal farmaco utilizzato. Per quanto riguarda l'emorragia intraventricolare (IVH) di grado=>3 l'incidenza era inferiore nei trattati rispetto al placebo o non trattati (RR 0.77 IC95% 0.64-0.94) e nei sottogruppi di neonati con EG inferiori alle 28 settimane (RR 0.77 IC95% 0.61-0.98), con peso alla nascita <1.000g (RR 0.77 IC95% 0.61-0.97) e in quelli in cui il trattamento con Indometacina era iniziato entro le 24 ore dopo la nascita (RR 0.70 IC95% 0.54-0.90). Gli autori concludono che seppure la qualità di evidenza sia bassa, i risultati suggeriscono che il trattamento farmacologico del PDA riduca l'incidenza di IVH severa nei gravi pretermine, nei neonati di peso estremamente basso o se il trattamento con indometacina venga iniziato entro le 24 ore dalla nascita [5]. Un piccolo studio pilota condotto in Irlanda ha randomizzato 60 neonati <29 SG con un elevato score per PDA emodinamicamente significativo (PDAsc ≥5.0) a 36-48 ore di vita, a ricevere ibuprofene o placebo endovena. Il protocollo di studio non consentiva ulteriore terapia per PDA nelle prime 2 settimane. Sono stati rilevati il tasso di consenso, il trattamento open label, e i tassi di chiusura del PDA. L'outcome primario era costituito da CLD o morte. Su 83 famiglie approximate, 73 (88%) hanno fornito il consenso (13 neonati esclusi per PDAsc < 5); 30 neonati sono stati allocati a ibuprofene e 30 a placebo. 8 neonati (12%) hanno ricevuto trattamento open label nelle prime 2 settimane. Il tasso di chiusura del PDA a fine trattamento era 57% nel gruppo intervento e 17% nel gruppo controllo (P < .01), senza alcuna differenza nell'esito clinico primario. Secondo gli autori è fattibile utilizzare uno score PDA per il reclutamento, la percentuale di consenso è alta e il tasso di trattamento open-label è basso. Nel gruppo intervento, tuttavia, il tasso di chiusura del PDA è risultato basso [6]. Roze e altri hanno studiato gli effetti del trattamento precoce con ibuprofene nei pretermine con EG <28 settimane con PDA sulla sopravvivenza senza paralisi cerebrale a età corretta di 24 mesi. Sono stati randomizzati 228 neonati a ricevere entro 12 ore di vita ibuprofene o placebo in doppio cieco. A due anni di età corretta l'outcome è stato valutato in 108 di 114 (94.7%) dei trattati e in 102 di 114 (89.5%) tra i controlli. La sopravvivenza senza paralisi cerebrale a 2 anni di età corretta si è avuta in 77 di 108 (71.3%) nei trattati e in 73 di 102 (71.6%) dopo placebo (RR 0.98 IC95% 0.83-1.16; P=0.83) [7]. L'insieme dei dati, provenienti da studi di piccole dimensioni, con popolazione eterogenea per EG, entità del PDA e fattori di rischio, con tempi di intervento e outcome differenti, e con elevato tasso di trattamento off-label nei gruppi controllo, ad oggi non risponde alla questione, se, quando e come trattare il PDA nei pretermine.

Che cosa aggiunge questo studio

I risultati sembrano confermare la mancanza di effetti positivi sugli esiti clinici del trattamento farmacologico del PDA, già evidenziata in letteratura. La più elevata incidenza di BPD moderata - severa nel gruppo ibuprofene precoce e la possibile differenza legata al sesso, con esiti migliori nei maschi della condotta di attesa, richiedono ulteriori conferme.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Lo studio è di discreta qualità metodolo-

gica. La lista di randomizzazione è stata generata con un sistema web e stratificata per centro ed età gestazionale. Non è stato condotto in cieco per le caratteristiche delle due strategie confrontate. Le caratteristiche dei neonati e delle loro madri erano simili nei 2 gruppi, con l'eccezione di una maggior incidenza di sindrome HELLP (emolisi, enzimi epatici elevati, e piastrine basse) nelle madri del gruppo attesa. Non sono stati registrati persi al follow-up, che tuttavia si è concluso all'età postmestruale di 36 settimane. La non inferiorità del trattamento di attesa rispetto al trattamento precoce con ibuprofene è stata definita come differenza di rischio assoluto con un limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale inferiore a 10 punti percentuali. L'arruolamento tuttavia si è concluso, per mancanza di finanziamento e lentezza del reclutamento, dopo la randomizzazione di 273 pazienti (48.4% del campione calcolato per escludere non-inferiorità), limitando la significatività dei risultati. L'analisi è stata eseguita sia per intention-to-treat, includendo tutti i pazienti randomizzati, che per-protocol, includendo nel gruppo di attesa anche i neonati che avevano ricevuto un trattamento farmacologico open-label secondo criteri prespecificati (1 caso), escludendo solo quelli che non rispettavano questi criteri (1 caso) o avevano presentato altre condizioni di esclusione (2), e nel gruppo ibuprofene i neonati che non avevano ricevuto la prima o seconda dose del farmaco (5). Sarebbe stata utile un'analisi del sottogruppo dei neonati senza trattamento off-label per verificare la coerenza dei risultati, data la composizione eterogenea del gruppo attesa. Un altro aspetto, sollevato da una lettera all'editore, riguarda l'utilizzo di paracetamolo a dosaggio analgesico sia nei neonati del gruppo ibuprofene (38%) che del gruppo di attesa (25%), farmaco utilizzato per la chiusura del dotto di Botallo e con potenziale effetto sinergico all'ibuprofene, che potrebbe aver determinato l'elevata incidenza di displasia broncopolmonare [8].

Esiti: esito considerato è clinicamente rilevante e ben definito, tuttavia la scelta di un esito composito, pone in secondo piano il peso dei singoli componenti, che in questo studio è rappresentato dalla displasia broncopolmonare; si segnala che l'emorragia intraventricolare, spesso valutata in questi studi, non è stata inclusa nell'esito primario.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la maggioranza dei neonati arruolati era bianca e di età gestazionale superiore a 24 settimane. Poiché i neonati sono stati reclutati subito dopo la nascita, non sono stati esposti per tempi prolungati a shunt moderato-ampio e/o ventilazione invasiva, quindi i risultati potrebbero non essere generalizzabili a neonati di popolazione differente o sottoposti a ventilazione invasiva prolungata.

Tipo di intervento: l'intervento studiato è disponibile e realizzabile in Italia.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Netherlands Organization for Health Research and Development (project number, 843002622) e dal Belgian Health Care Knowledge Center.

expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 10;12(12):CD013278. doi: 10.1002/14651858

3. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 11;4(4):CD013588. doi: 10.1002/14651858

4. Cheema HA, Majeed Z, Hayat T, et al. Expectant management of patent ductus arteriosus for preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2023 Aug 9:S0002-8703(23)00178-3

5. Jansen EJS, Hundscheid T, Onland W, et al. (2021) Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 9:626262. doi: 10.3389/fped.2021.62626

6. El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, et al. A pilot randomized controlled trial of early targeted patent ductus arteriosus treatment using a risk based severity score (The PDA RCT). *J Pediatr* 2021;229:127-33.

7. Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al. Effect of early targeted treatment of ductus arteriosus with ibuprofen on survival without cerebral palsy at 2 years in infants with extreme prematurity: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2021;233: 33-42.e2.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

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

1. El-Khuffash A, Levy PT, Gorenflo M, Frantz ID.: The definition of a hemodynamically significant ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2019; 85:740-741.

2. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, Disher T. Early treatment versus

Vaccino in gravidanza per prevenire la bronchiolite da VRS nei lattanti: i risultati di un RCT di fase 3

Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., et al.

Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants

New England Journal of Medicine, 2023; 388(16), 1451-1464

Sponsorizzato da Pfizer, questo RCT di fase 3 in doppio cieco multicentrico condotto in 18 paesi dal 2020 al 2022 in 4 stagioni (due nell'emisfero boreale e due nell'emisfero australe) ha verificato l'efficacia del vaccino bivalente RSVpreF nelle gravide (3.682 gruppo intervento, 3.676 gruppo controllo) sulla prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie associate a virus respiratorio sinciziale (VRS) nei figli entro i 180 giorni di vita. Come endpoint primario non sono state considerate le ospedalizzazioni ma le infezioni da VRS in generale e, distintamente, quelle severe. Le infezioni severe da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 6 figli di madri vaccinate e in 33 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; statisticamente significativo), entro 180 giorni in 19 figli di madri vaccinate e in 62 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Le infezioni da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 24 figli di madri vaccinate e in 56 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 non statisticamente significativo), entro 180 giorni in 57 figli di madri vaccinate e in 117 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 51.3%; 97.58% CI, 29.4 to 66.8). L'incidenza degli effetti avversi severi nei bambini fino a 2 anni è stata simile nei due gruppi. 201 bambini (5.6%) sono nati prematuramente da madri vaccinate contro 169 bambini (4.7%) nel gruppo placebo, la differenza non è risultata statisticamente significativa. Un vaccino molto simile a quello oggetto di studio prodotto da GSK è stato ritirato nel febbraio 2022 per un aumento del rischio di parto pretermine nel braccio vaccinale. Poiché sia le nascite premature che il basso peso alla nascita sono stati considerati end point secondari di sicurezza e non primari rimangono dubbi rispetto alla sicurezza del vaccino RSVpreF e diversi studiosi hanno chiesto a Pfizer di approfondire questo aspetto.

Vaccine in pregnancy to prevent VRS bronchiolitis in infants: results of a phase 3 RCT

Sponsored by Pfizer, this multicenter, double-blind phase 3 RCT conducted in 18 countries from 2020 to 2022 in 4 seasons (two in the Northern Hemisphere and two in the Southern Hemisphere) tested the efficacy of the bivalent RSVpreF vaccine in pregnant women (3.682 intervention group, 3.676 control group) on the prevention of respiratory syncytial virus (VRS)-associated lower respiratory tract infections in their offspring by 180 days of age. Hospitalizations were not considered as the primary endpoint but VRS

infections in general and, distinctly, severe VRS infections. Severe lower respiratory tract VRS infections occurred within 90 days in 6 children of vaccinated mothers and in 33 children of mothers who received placebo (vaccine efficacy 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; statistically significant), within 180 days in 19 children of vaccinated mothers and in 62 children of mothers who received placebo (vaccine efficacy 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Lower respiratory tract VRS infections occurred within 90 days in 24 offspring of vaccinated mothers and in 56 offspring of mothers who received placebo (vaccine efficacy 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 not statistically significant), within 180 days in 57 offspring of vaccinated mothers and in 117 offspring of mothers who received placebo (vaccine efficacy 51.3%; 97.58% CI, 29.4 to 66.8). The incidence of severe adverse effects in children up to 2 years old was similar in the two groups. 201 children (5.6%) were born prematurely to vaccinated mothers versus 169 children (4.7%) in the placebo group; the difference was not statistically significant. A vaccine very similar to the one under study produced by GSK was withdrawn in February 2022 due to an increased risk of preterm birth in the vaccine arm. Since both preterm births and low birth weight were considered secondary safety endpoints and not primary safety endpoints doubts remain with respect to the safety of the RSVpreF vaccine, and several scholars have asked Pfizer to investigate this further.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

RCT di fase 3 in doppio cieco multicentrico condotto in 18 paesi in 4 stagioni (due nell'emisfero boreale e due nell'emisfero australe) di Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) con l'obiettivo di verificare l'efficacia del vaccino RSVpreF nelle gravide sulla prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie associate a VRS nei figli entro i 180 giorni di vita.

Popolazione

7.392 donne in gravidanza singola non complicata (e non a rischio noto di possibili complicazioni) alla 24°-36° settimana in buone condizioni di salute di età inferiore ai 49 anni, sono state randomizzate a ricevere l'intervento o il placebo

Criteri di esclusione delle madri:

- Anamnesi positiva per diatesi emorragica o per una condizione

associata a prolungato sanguinamento;

- Anamnesi positiva per grave reazione avversa associata a un vaccino e/o grave reazione allergica (es. anafilassi) a qualsiasi componente del prodotto o a qualsiasi vaccino correlato;
- Sierologia positiva per HIV, HBV, sifilide;
- Condizioni di immunodeficienza congenita o acquisita;
- Disturbo reumatologico o altra malattia che richiede un trattamento cronico con farmaci immunosoppressori, compresi gli anticorpi monoclonali, entro l'anno prima dell'arruolamento;
- Altra condizione medica o psichiatrica acuta o cronica inclusa recente (nell'ultimo anno) ideazione o comportamento suicidario attivo o anomalie di laboratorio che possono rendere difficoltosa l'interpretazione degli esiti;
- Assunzione di: terapie farmacologiche sperimentali entro 28 giorni prima del consenso e/o durante la partecipazione allo studio; anticorpi monoclonali entro l'anno prima dell'arruolamento o corticosteroidi sistemici per > 14 giorni entro 28 giorni prima dell'arruolamento nello studio, dosi di prednisone <20 mg/giorno per ≤14 giorni e inalato/nebulizzato, intra-articolare, corticosteroidi intraborsali o topici;
- Abuso di alcol o droghe illecite;
- Uso e ricezione di sangue o prodotti plasmatici o immunoglobuline, da 60 giorni prima dell'indagine (tranne le immunoglobuline Rho[D]).

Le partecipanti non avrebbero potuto ricevere alcun vaccino RSV autorizzato o sperimentale o ricevere altre vaccinazioni durante la partecipazione allo studio.

Criteri di esclusione della gravidanza:

- Fecondazione in vitro;
- Ecografia fetale non nella norma eseguita a 18 o più settimane di età gestazionale;
- Complicanze o anomalie al momento del consenso che potevano comportare un aumentato rischio di complicanze tra cui (ma non limitate a) preeclampsia, eclampsia o ipertensione gestazionale incontrollata; anomalia placentare; polidramnios o oligodramnios; disturbi endocrini.

Criteri di esclusione legati a gravidanze precedenti

- Condizioni che possono aumentare il rischio associato con la partecipazione allo studio:
- Precedente parto a ≤34 settimane di gestazione;
 - Pregresso parto con nato morto o morte neonatale;
 - Bambino precedente con una nota malattia genetica o anomalia congenita significativa.

Criteri di esclusione per la valutazione degli esiti nei bambini:

- Tempo inferiore alle due settimane intercorso tra l'iniezione e il parto;
- Assunzione di Palivizumab o altri anticorpi monoclonali contro il VRS;
- Trasfusioni di sangue o altri prodotti ematici entro 180 giorni dalla nascita.

Intervento

Vaccino bivalente RSVpreF, contenente la glicoproteina F pre-fusione dei due principali sottogruppi antigenici circolanti (RSV A e RSV B), 120 µg somministrato con una singola iniezione intramuscolare a 3.682 madri.

Controllo

Placebo somministrato con singola iniezione intramuscolare a 3.676 madri.

Outcome/Esiti

Primari di efficacia

1) Infezioni severe delle basse vie respiratorie da VRS

[definite dalla presenza di tampone nasale positivo per VRS e ≥ 1 delle seguenti condizioni: polipnea (FR ≥70 atti/min per 4 ore se < 60 giorni d'età, ≥ 60 atti/min per 4 ore se 2- <12 mesi, o ≥50 atti/min per 4 ore se 12-24 mesi; SpO₂ < 93%; necessità di alti flussi o ventilazione meccanica invasiva o non invasiva; ricovero in terapia intensiva per più di 4 ore; stato di incoscienza).

2) Infezioni delle basse vie respiratorie da VRS

[definite dalla presenza di tampone nasale positivo per VRS e ≥ 1 delle seguenti condizioni polipnea FR ≥ 60 atti/min per 4 ore se <2 mesi d'età, ≥50 atti/min per 4 ore se 2- < 12 mesi, o ≥ 40 atti/min per 4 ore se 12-24 mesi; SpO₂ < 95%; rientramenti toracici].

I due esiti primari sono stati valutati a 90, 120, 150, 180 giorni dalla nascita.

Secondari di efficacia

1) Infezioni complessive da VRS alle basse vie respiratorie;

2) Ospedalizzazioni da infezioni da VRS;

3) Infezioni alle basse vie respiratorie da tutte le cause entro 360 giorni dalla nascita.

Primari di sicurezza

1) Reattogenicità (reazioni locali e sistemiche inclusa la febbre entro 7 giorni dal vaccino) e eventi avversi nelle madri;

2) Diagnosi di malattie croniche nei bambini nel primo anno di vita.

Secondari di sicurezza

1) Eventi avversi nei bambini dalla nascita al primo mese di vita tra cui nascita pretermine (< 37 settimane di EG), basso peso alla nascita (<= 2500 g);

2) Eventi avversi severi: nascita molto prematura (< 28 settimane di EG) o il peso < 1000 g, anomalie congenite.

Tempo

La randomizzazione si è svolta dal 17.06.2020 al 02.10.2022. L'analisi ad interim prespecificata è stata condotta in ottobre 2022. La sorveglianza per malattie respiratorie nei bambini è stata proseguita sino ai 12 mesi di età (24 mesi per quelli arruolati nel primo anno di studio).

Risultati principali

Le partecipanti sono state arruolate in 18 paesi (45% USA, 13% Sud Africa, 12% Argentina, 6% Giappone); età media delle madri 29 anni (range 14-47), e le settimane di gestazione erano in media 31.3 (range 24-36.9) al momento della vaccinazione. Le caratteristiche demografiche erano simili nei due gruppi e la popolazione rappresentativa di quella a rischio per infezioni da VRS. Sono stati valutati 3.570 bambini di nati da madri che hanno ricevuto il vaccino RSVpreF.

Al momento dell'analisi:

- 2.840 bambini nel gruppo intervento e 2.843 in quello placebo hanno terminato lo studio, con l'85% dei dati di follow-up disponibili a 180 giorni.

- L'aderenza alla valutazione con tampone nasale durante visite mediche per infezioni delle vie respiratorie era superiore al 95% in 927 delle 971 visite effettuate, di cui 794 visite per infezioni del tratto respiratorio inferiore entro 180 giorni di vita. Infezioni severe da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 6 figli di madri vaccinate e in 33 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; questo risultato ha raggiunto la significatività statistica rispetto al criterio scelto), entro 180 giorni in 19 figli di madri vaccinate e in 62 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Infezioni da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 24 figli di madri vaccinate e in 56 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 questo risultato non presenta significatività statistica secondo i criteri scelti), entro 180 giorni in 57 figli di madri vaccinate e in 117 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 51.3%; 97.58% CI, 29.4 - 66.8). Non sono stati evidenziati problemi di sicurezza sia nelle madri che nei bambini fino a due anni d'età. Effetti avversi sono stati riportati con frequenza simile un mese dopo l'iniezione o un mese dopo la nascita in entrambi i gruppi (13.8% donne e 37.1% bambini nel gruppo vaccino e 13.1% donne e 34.5% bambini nel gruppo placebo). L'effetto avverso più comune è stato il dolore nel sito d'infezione e si è verificato nel 41% delle donne vaccinate e nel 10% di quelle che hanno ricevuto il placebo; per quanto riguarda gli effetti sistemici entro 7 giorni il 27% delle donne vaccinate ha riportato dolore muscolare vs il 17% di quelle che hanno ricevuto il placebo e mal di testa il 31% verso il 28%. Il principale evento avverso nei 6 mesi dopo l'iniezione è stato in entrambi i gruppi la pre-eclampsia (1.8% nelle donne vaccinate verso l'1.6% delle donne che hanno ricevuto il placebo) e la sindrome da distress fetale (1.8% nel gruppo vaccino verso 1.6% del gruppo placebo), l'incidenza del parto prematuro era simile nei due gruppi (0.8% nel gruppo vaccino e 0.6% nel gruppo placebo). 4 donne che hanno ricevuto il vaccino hanno presentato eventi avversi severi (dolore al braccio seguito da dolore agli arti inferiori bilateralmente, parto prematuro a 36 settimane + 4 giorni, LES ed eclampsia) e 1 donna nel gruppo placebo (distacco prematuro di placenta) che sono state correlate all'iniezione. L'incidenza degli effetti avversi severi nei bambini fino a 2 anni era simile nei due gruppi e nessuno di questi è stato correlato all'iniezione. Una madre del gruppo vaccino è morta per emorragia postpartum; 10 bambini nel gruppo vaccino e 8 in quello placebo sono nati morti; 5 bambini nel gruppo vaccino e 12 in quello placebo sono deceduti nei primi due anni di vita. Una morte che si è verificata nel gruppo placebo a 120 giorni di vita è stata causata da una infezione da VRS. 201 bambini (5.6%) sono nati prematuramente da madri vaccinate contro 169 bambini (4.7%) nel gruppo placebo, la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Conclusioni

Il vaccino bivalente RSVpreF somministrato durante la gravidanza è sicuro per le madri e i bambini e efficace contro le infezioni severe delle vie respiratorie inferiori da VRS nei lattanti nei primi 6 mesi di vita.

Altri studi sull'argomento

Attualmente per quanto riguarda la profilassi del VRS vengono perseguiti tre approcci principali: la somministrazione di anticorpi monoclonali passivi direttamente ai lattanti, la vaccinazione materna durante la gravidanza e la vaccinazione diretta dei lattanti. Uno studio che ha valutato con modelli matematici il diverso impatto delle tre strategie nella riduzione dei ricoveri da VRS a New York ha concluso che l'immunizzazione materna e gli anticorpi monoclonali di lunga durata proteggono i più vulnerabili cioè coloro che hanno meno di 6 mesi di età ma non forniscono sostanziali effetti indiretti aggiuntivi per la popolazione pediatrica, mentre i vaccini vivi attenuati hanno inizialmente un impatto previsto inferiore, in particolare per i bambini di età inferiore ai 2 mesi, ma offrono ulteriori benefici interrompendo la trasmissione di RSV e sono gli unici che riducono i ricoveri per VRS nei bambini di età superiore a 1 anno, mentre le altre due strategie portano ad un leggero aumento dell'incidenza di ospedalizzazione nei bambini più grandi poiché ritardano la prima volta dell'infezione [1]. Per quanto riguarda la vaccinazione materna durante la gravidanza, nel febbraio 2022 GSK ha interrotto l'arruolamento e la vaccinazione in tre studi di fase 3 del suo candidato vaccino materno RSV per un aumento del rischio di parto pretermine nel braccio vaccinale [2]. In un documento presentato alla FDA, i dati di GSK hanno mostrato 238 nascite pretermine su 3.496 (6.8%) nel braccio vaccinale e 86 su 1.739 (4.9%) nel braccio placebo, circa un parto pretermine in più per ogni 54 madri vaccinate. Ci sono stati 13 decessi neonatali nel braccio vaccinale e tre nel braccio placebo [3]. GSK ha riferito che sta ancora indagando sulla causa delle nascite pretermine e che l'aumento delle morti neonatali è dovuto alle morti nei bambini prematuri mentre non vi è stato alcuno squilibrio delle morti nei bambini a termine. Lo squilibrio pretermine era maggiore nei paesi a basso e medio reddito (LMIC), che avevano il 9.9% di nascite pretermine nel gruppo dei vaccinati e il 6.3% nel braccio placebo mentre quasi nessuna differenza è stata osservata nei paesi ad alto reddito. Secondo l'analisi di GSK, la differenza nelle nascite pretermine era più alta nel LMIC nelle donne che avevano deciso di sottoporsi a diversi vaccini aggiuntivi, con l'8.2% nel braccio vaccinale rispetto al 4.3% nel braccio placebo e nessun altro dei fattori analizzati eccetto il vaccino RSV poteva spiegare questo dato [4]. Sebbene la differenza nelle nascite pretermine negli studi Pfizer non sia risultata statisticamente significativa, alcuni esperti hanno segnalato che questo dato andrebbe approfondito alla luce di quanto segnalato da GSK Sanofi poiché i due vaccini sono molto simili e Pfizer non è stata in grado di spiegare perché il proprio vaccino dovrebbe essere più sicuro [5]. Per quanto riguarda i vaccini per i bambini due classi di vaccini infantili sono attualmente in fase 2 di sperimentazione. Un vaccino adenovirus ricombinante che codifica per la prefusione RSV F è in fase di valutazione nei bambini di età compresa tra 12-24 mesi e vaccini vivi attenuati per somministrazione nasale sono in fase di sperimentazione nei bambini di età superiore ai 6 mesi. I vaccini a goccia nasale sono un'opzione interessante per i bambini piccoli e gli studi di fase 1 hanno dimostrato che questi vaccini vivi attenuati sono immunogenici nei bambini sieronegativi. Tuttavia, non sono ancora stati condotti studi su bambini di età inferiore ai 6 mesi (la fascia di età più vulnerabile); i risultati degli studi di fase 2 nei bambini non sono pubblicati; e non c'è alcun segno di progressione verso la fase 3 [6]. Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali oltre al palivizumab, in uso dal 1998, a

novembre 2022 l'EMA ha approvato l'utilizzo del nirsevimab in Europa, un anticorpo monoclonale ricombinante caratterizzato da una lunga emivita, grazie alla quale è sufficiente un'unica somministrazione intramuscolo per la profilassi stagionale, anziché le 5 richieste dal palivizumab [7]. Gli anticorpi monoclonali sono una strategia di prevenzione preferibile per i neonati pretermine, a causa della ridotta quantità totale di anticorpi acquisiti per via transplacentare e conseguente minor efficacia dell'eventuale immunizzazione materna [8]. Una recente revisione sistematica con metanalisi a network ha valutato l'efficacia e la sicurezza di 4 anticorpi monoclonali contro il VRS: nirsevimab, palivizumab, motavizumab e suptavumab. Gli esiti principali considerati sono stati: la mortalità per tutte le cause, l'ospedalizzazione correlata al VRS, l'infezione da VRS, gli eventi avversi correlati al farmaco, il ricovero in terapia intensiva, l'uso supplementare di ossigeno e l'uso della ventilazione meccanica. Sono stati considerati 14 RCT fino a marzo 2022 con 18.042 neonati ad alto rischio di infezione da VRS, età media 3.99 mesi. Rispetto al placebo, con evidenza di certezza da moderata ad alta, nirsevimab, palivizumab e motavizumab sono stati associati a infezioni correlate all'RSV significativamente ridotte per 1.000 partecipanti (nirsevimab: -123 [IC 95%, da -138 a -100]; palivizumab: -108 [IC 95%, da -127 a -82]; motavizumab: -136 [IC 95%, da -146 a -125]) e ricoveri correlati a RSV per 1000 partecipanti (nirsevimab: -54 [IC 95%, da -64 a -38; palivizumab: -39 [IC 95%, da -48 a -28]; motavizumab: -48 [IC 95%, da -58 a -33]). Con evidenza di certezza moderata, sia motavizumab che palivizumab sono stati associati a riduzioni significative dei ricoveri in terapia intensiva per 1.000 partecipanti (-8 [IC 95%, da -9 a -4] e -5 [IC 95%, da -7 a 0], rispettivamente) e all'uso supplementare di ossigeno per 1.000 partecipanti (-59 [IC 95%, da -63 a -54] e -55 [IC 95%, rispettivamente da -61 a -41], e nirsevimab è stato associato a un uso supplementare di ossigeno significativamente ridotto per 1.000 partecipanti (-59 [IC 95%, da -65 a -40]). Non sono state riscontrate differenze significative nella mortalità per tutte le cause e negli eventi avversi correlati al farmaco. Suptavumab non ha mostrato alcun beneficio significativo per i risultati di interesse [9]. A marzo 2023 sono stati pubblicati su Lancet i dati di efficacia/sicurezza di nirsevimab vs placebo nei pretermine e nei cardiopatici/broncodisplastici relativi agli studi MELODY di fase 2 e 3 (neonati sani pretermine o a termine) e MEDLEY di fase 2-3 (neonati a più alto rischio di infezione grave da VRS) dopo l'adeguamento del dosaggio al peso: i neonati di peso <5 kg hanno ricevuto nirsevimab 50 mg; ≥5 kg 100 mg; l'analisi ha considerato 2.350 neonati (1.564 nel gruppo nirsevimab e 786 nel gruppo placebo). L'obiettivo primario è stato raggiunto con riduzione significativa delle infezioni da VRS alle basse vie respiratorie (LRTI) nei trattati (19 [1%] nirsevimab vs 51 [6%] placebo; riduzione del rischio relativo [RRR] 79.5% [IC 95% 65.9-87.7]). Tra gli obiettivi secondari considerati è risultata una riduzione nei ricoveri ospedalieri con RSV LRTI (9 [1%] nirsevimab vs 21 [3%] placebo; RRR: 77.3% [50.3-89.7]), dei casi infezioni da VRS molto gravi (cinque [<1%] nirsevimab vs 18 [2%] placebo; RRR 86,0% [62.5-94.8]). Inoltre, i destinatari di nirsevimab hanno avuto meno ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie di qualsiasi causa (RRR 43.8% [18.8-61.1]), LRTI medicalmente assistite per qualsiasi causa (35.4% [21.5-46.9]), visite ambulatoriali LRTI (41.9% [25.7-54.6]) e prescrizioni di antibiotici (23.6% [3.8-39.3]). Tra i neonati con malattia polmonare cronica, cardiopatia congenita o parto pretermine estremo nello studio

MEDLEY, le esposizioni a nirsevimab erano simili a quelle riscontrate nei dati aggregati; le esposizioni sono state superiori all'obiettivo in oltre l'80% della popolazione complessiva dello studio MEDLEY (94%), compresi i neonati con malattia polmonare cronica (94%) o cardiopatia congenita (80%) e quelli nati estremamente pretermine (94%) [10].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che dimostra, in una popolazione di gravide sane, che il vaccino bivalente RSVpreF somministrato durante la gravidanza è sicuro per le madri e i bambini e efficace contro le infezioni severe delle vie respiratorie inferiori da VRS nei lattanti nei primi 6 mesi di vita.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio può essere considerato di buona qualità metodologica (punteggio 5 alla scala di Jadad). La randomizzazione e la cecità sono descritte nel protocollo e possono essere considerate adeguate. I persi al follow-up sono stati il 20% bilanciati in entrambi i gruppi e descritti con precisione. È stata effettuata un'analisi di sensitività con imputazioni multiple per valutare l'effetto sul risultato dei tamponi nasali mancanti; le differenti imputazioni non modificano le conclusioni di efficacia sulle infezioni severe delle basse vie respiratorie a 90 giorni. Il numero delle infezioni da VRS entro i primi 90 giorni (119) è risultato leggermente inferiore al numero minimo definito per l'analisi statistica (124). Non viene discusso se questo può influenzare la forza delle conclusioni. Il criterio scelto del limite inferiore dell'intervallo di confidenza superiore del 20% per valutare l'efficacia del vaccino è in linea con quanto richiesto dalle agenzie regolatorie per i nuovi vaccini.

Esiti: gli esiti scelti sono rilevanti e ben definiti. Stupisce che sia l'endpoint sulle ospedalizzazioni che il numero di parti pretermine e il basso peso alla nascita siano stati considerati outcome secondari.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è sovrapponibile a quella italiana relativamente alle donne sane e alle gravidanze non complicate non a rischio di parto pretermine, quindi non rappresentativa della popolazione generale delle gravide. Essendo i nati prematuri a maggior rischio di complicanze da infezione da VRS di particolare interesse sarebbe capire qual è l'efficacia/sicurezza del vaccino in una popolazione di gravide a maggior rischio di complicanze/parto pretermine o comunque su un campione rappresentativo della popolazione generale. Come riportato dagli stessi autori, lo studio è stato condotto in periodo pandemico, in cui le malattie delle basse vie aeree associate a VRS che hanno richiesto assistenza sanitaria entro 180 giorni dalla nascita, hanno rappresentato solo il 22% dei casi dovuti a tutte le altre cause nello stesso periodo, mentre negli studi pre-pandemici VRS era il più comune singolo patogeno nei paesi che utilizzavano il vaccino anti-pneumococcico coniugato, ed era responsabile del 50 - 80% delle ospedalizzazioni per bronchiolite e del 40% dei casi di polmonite nei bambini sotto l'anno di vita. Non sappiamo

che impatto questo dato possa avere sulla trasferibilità

Tipo di intervento: il tipo di intervento studiato può essere realizzabile in Italia dove vengono già proposte alle gravide a protezione del neonato il vaccino contro difterite, tetano, pertosse (dTpa) da eseguire attorno alle 28 settimane di età gestazionale e il vaccino contro l'influenza proposto tra metà ottobre e fine dicembre in qualsiasi momento della gravidanza.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato da Pfizer. Lo sponsor ha disegnato e condotto il trial ed è stato responsabile dell'acquisizione dei dati, dell'analisi e dell'interpretazione. La prima bozza del lavoro è stata scritta da medici pagati da Pfizer sotto la direzione degli autori dello studio. Pfizer ha preparato il vaccino RSVpreF e il placebo. Tutti i dati erano disponibili alla valutazione degli autori che ne hanno valutato accuratezza e completezza e aderenza al protocollo. Un comitato esterno ha monitorato i dati relativi alla sicurezza.

- Zheng, Z., Weinberger, D. M., & Pitzer, V. E. (2022). Predicted effectiveness of vaccines and extended half-life monoclonal antibodies against RSV hospitalizations in children. *pj Vaccines*, 7(1), 127
- GlaxoSmithKline management presents at 42nd annual Cowen health care conference (Transcript). *Seeking Alpha*. 2022.
- FDA. GlaxoSmithKline Biologicals SA. Sponsor briefing document vaccines and related biological products advisory committee meeting date: February 28-March 1, 2023.
- ReSViNET Foundation. Resvnet Conference 2023 Day 2. Youtube. www.youtube.com/watch?v=P45AbqFeYBY&t=28346s.
- Boytchev, H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on pre-term births. *BMJ* 2023;381:p1021
- Robinson E., Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ* 2023; 381 doi: <https://doi-org.asmn-re.idm.oclc.org/10.1136/bmj.p1023> (Published 10 May 2023)Cite this as: *BMJ* 2023;381:p1023
- Servadio M., Belleudi V, Marchetti F, et al. Prophylaxis of respiratory syncytial virus infection: from palivizumab to nirsevimab, what evidence? (*Medico e Bambino* 2022;41(10):632-639. doi: 10.53126/MEB41632)
- Karron, R. A. Preventing respiratory syncytial virus (RSV) disease in children. *Science* 372, 686–687 (2021).
- Sun M, Lai H, Na F, Li S, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e230023.
- Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar;7(3):180-189.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Maria Teresa Bersini, Sandra Mari, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Manuela Musetti, Costantino Panza

Box

Il numero di casi da trattare (Number Needed Treat, NNT) è una misura di associazione che quantifica la relazione esistente tra un fenomeno (esito clinico, malattia, morte) e l'esposizione a un particolare fattore causale di malattia o a un trattamento. L'NNT è una misura di efficacia di un trattamento e indica il numero di soggetti che devono ricevere il trattamento rispetto a quello che ricevono i soggetti appartenenti al gruppo di controllo (placebo, cure usuali, alcun trattamento, ...) perché uno di loro ne tragga beneficio. L'NNT è il reciproco della differenza di rischio assoluto.

Nel caso oggetto dello studio in esame per le infezioni entro i 90 giorni l'NNT è di 108 cioè occorre vaccinare 108 madri perché a 1 bambino si eviti l'infezione da VRS entro i 90 giorni di vita, e occorre vaccinarne 129 per evitare 1 infezione severa. Entro i 180 giorni l'NNT è di 58 per tutte le infezioni da VRS, cioè occorre vaccinare 58 madri perché a 1 bambino si eviti entro i 180 giorni di vita l'infezione da VRS e occorre vaccinare 81 madri perché a 1 bambino si eviti entro i 180 giorni di vita una infezione severa da VRS.

| | VACCINO | PLACEBO |
|---------------------------------------|---------|---------|
| INFEZIONI A 90 GIORNI | 24 | 56 |
| TOTALE | 3.495 | 3.480 |
| % | 0.69% | 1.61% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 0.92% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 108 | |
| INFEZIONI SEVERE A 90 GIORNI | 6 | 33 |
| TOTALE | 3.495 | 3.480 |
| % | 0.17% | 0.95% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 0.78% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 129 | |
| INFEZIONI A 180 GIORNI | 57 | 117 |
| TOTALE | 3.495 | 3.480 |
| % | 1.63% | 3.36% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 1.73% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 58 | |
| INFEZIONI SEVERE A 180 GIORNI | 19 | 62 |
| TOTALE | 3.495 | 3.480 |
| % | 0.54% | 1.78% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 1.24% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | 81 | |

Il numero dei casi da trattare per osservare un evento avverso (Number Needed to Harm NNH) è una misura del danno che può essere indotta dal trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere un certo tipo di trattamento anziché il trattamento di controllo perché a uno di loro si presenti un effetto avverso. Nel caso oggetto dello studio in esame se consideriamo come evento avverso il parto prematuro < 37 settimane ogni 113 donne vaccinate c'è il rischio di un parto prematuro in più rispetto al placebo e considerando i parti prematuri < 34 settimane il rischio è di 1 parto prematuro ogni 398 donne vaccinate.

| | VACCINO | PLACEBO |
|---------------------------------------|---------|---------|
| PARTO PREMATURO < 37 W | 201 | 169 |
| TOTALE | 3.568 | 3.558 |
| % | 5.63% | 4.75% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | -0.88% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | -113 | |
| PARTO PREMATURO < 34 W | 21 | 12 |
| TOTALE | 3.568 | 3.558 |
| % | 0.59% | 0.34% |
| DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | -0.25% | |
| NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO | -398 | |

Commento

Non sempre negli studi pubblicati vengono forniti i valori di NNT e NNH come indicatori di efficacia e di misura del danno di un nuovo trattamento. Poterli calcolare può aiutare a comprendere meglio l'efficacia/sicurezza di un nuovo trattamento.

Nello studio oggetto della scheda NL i numeri suggeriscono che per risparmiare un'infezione severa da VRS nei primi 90 giorni di vita [NNT 129] in una popolazione di gravide sane si corre il rischio di una nascita pretermine in più [NNH 113]; tale rapporto potrebbe essere peggiore in una popolazione di gravide a maggior rischio di complicanze/parto pretermine come suggerito dai dati di GSK Sanofi [NNH per i parti pretermine nelle vaccinate: 54] [3].

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (luglio-agosto 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 luglio e agosto 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 luglio-agosto 2023 (Issue 7-7, 2023)

1. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children
2. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child
3. High flow nasal cannula for respiratory support in term infants
4. Continuous positive airway pressure (CPAP) for apnoea of prematurity
5. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
6. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants
7. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation
8. Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation - an overview of systematic reviews
9. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates
10. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease
11. Physical activity and education about physical activity for chronic musculoskeletal pain in children and adolescents
12. Interventions for improving adherence to airway clearance treatment and exercise in people with cystic fibrosis
13. Addition of long-acting beta2 agonists or long-acting muscarinic antagonists versus doubling the dose of inhaled corticosteroids (ICS) in adolescents and adults with uncontrolled asthma with medium dose ICS: a systematic review and network meta-analysis
14. Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years
15. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children
16. Topical ophthalmic anesthetics for corneal abrasions
17. Sucrose analgesia for heel-lance procedures in neonates
18. Vocabulary interventions for second language (L2) learners up to six years of age
19. Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health: identification and treatment of wasting in children
20. Medical treatment of eosinophilic esophagitis
21. Mobile phone-based interventions for improving contraception use
22. Healthcare workers' perceptions and experiences of primary healthcare integration: a scoping review of qualitative evidence
23. Specific psychological therapies versus other therapies or no treatment for severe and enduring anorexia nervosa
24. Systemic corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, a network meta-analysis

Medicinali per bambini con reflusso

Mark P Tighe et al.

Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children

The Cochrane Library, 2023

Neonati. Nei neonati non vi è alcun effetto chiaro dell'omeprazolo sui sintomi del reflusso rispetto al placebo. Uno studio (30 neonati; evidenza di certezza molto bassa) ha mostrato che il tempo di pianto/agitazione nei neonati di età compresa tra 3 e 12 mesi era alterato da 246 ± 105 minuti/giorno al basale (media \pm deviazione standard, DS) a 191 ± 120 minuti/giorno nel gruppo omeprazolo e da 287 ± 132 minuti/giorno a 201 ± 100 minuti/giorno nel gruppo placebo (differenza media (MD) inferiore di 10 minuti/giorno (IC 95% -89.1, 69.1). L'indice di reflusso è cambiato nel gruppo omeprazolo da $9.9 \pm 5.8\%$ in 24 ore a $1.0 \pm 1.3\%$ e nel gruppo placebo da $7.2 \pm 6.0\%$ a $5.3 \pm 4.9\%$ in 24 ore (MD inferiore del 7%, IC 95% -4.7, -9.3). Omeprazolo versus ranitidina: uno studio (76 neonati; evidenza di certezza molto bassa) ha dimostrato che l'omeprazolo può o meno fornire un beneficio sintomatico equivalente alla ranitidina. I punteggi dei sintomi nel gruppo omeprazolo sono cambiati da 51.9 ± 5.4 a 2.4 ± 1.2 e nel gruppo ranitidina da 47 ± 5.6 a 2.5 ± 0.6 dopo due settimane: MD -4.97 (IC 95% -7.33, -2.61). Omeprazolo rispetto al placebo: l'omeprazolo non sembrava mostrare alcuna riduzione aggiuntiva nel numero di sintomi di MRGE rispetto al placebo (1 studio, 52 neonati; evidenza di certezza molto bassa): sia il gruppo omeprazolo (da 184.7 ± 78.5 a 156.7 ± 75.1) che il gruppo placebo (da 183.1 ± 77.5 a 158.3 ± 75.9) hanno presentato un miglioramento: MD -3.2 (IC 95% -4.6, -1.8).

Bambini. Nei bambini gli inibitori della pompa protonica (PPI) a dosi diverse possono fornire un beneficio sintomatico ed endoscopico minimo o nullo. Il rabeprazolo somministrato a dosi diverse (0.5 mg/kg e 1 mg/kg) può fornire un miglioramento dei sintomi simile (127 bambini in totale; evidenza di certezza molto bassa). Nel gruppo a dosaggio più basso (0.5 mg/kg), i punteggi

dei sintomi sono migliorati sia nel gruppo di bambini a basso peso (< 15 kg) (media $-10.6 \pm DS 11.13$) sia nel gruppo di bambini ad alto peso (> 15 kg) (media -13.6 ± 13.1). Nei gruppi a dosaggio più elevato (1 mg/kg), i punteggi sono migliorati nei gruppi a basso peso ($-9 \pm 11,2$) e nei gruppi a peso superiore (-8.3 ± 9.2). Per il gruppo di peso superiore, la differenza media del punteggio dei sintomi tra i 2 diversi regimi di dosaggio era di 2.3 (IC 95% $-2.9, 6.6$), mentre per il gruppo di peso inferiore, il punteggio dei sintomi MD era di 4.6 (IC 95% $-2.9, 12$). Il pantoprazolo può o meno migliorare i punteggi dei sintomi al dosaggio di 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg e 1.2 mg/kg di pantoprazolo nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni entro l'ottava settimana, senza alcuna differenza tra i dosaggi da 0.3 mg/kg e 1.2 mg/kg. Kg (0.3 mg/kg media -2.4 ± 1.7 ; 1.2 mg/kg -1.7 ± 1.2 ; MD 0.7 (IC 95% $-0.4, 1.8$) (1 studio, 60 bambini; evidenza di certezza molto bassa). Non c'erano dati riassuntivi sufficienti per valutare altri farmaci.

In conclusione, esistono prove di certezza molto basse sui miglioramenti dei sintomi e sui cambiamenti negli indici di pH per i neonati. Non ci sono dati riassuntivi per i cambiamenti endoscopici. I farmaci possono o meno fornire un beneficio (sulla base di prove di certezza molto basse) per i bambini i cui sintomi rimangono fastidiosi, nonostante gli interventi non medici o la rassicurazione dei genitori. Se è necessario un farmaco, non vi è alcuna chiara evidenza basata sui dati riassuntivi per omeprazolo, esomeprazolo (nei neonati), H₂ antagonisti e alginati per il miglioramento dei sintomi (evidenza di certezza molto bassa). Sono necessari ulteriori studi con follow-up più lungo. Nei bambini più grandi affetti da MRGE, negli studi con dati sintetici estratti, vi è una prova di certezza molto bassa che gli PPI (rabeprazolo e pantoprazolo) possano o meno migliorare gli esiti della MRGE. Non esistono dati attendibili per altri farmaci. Sono necessarie ulteriori RCT in tutte le aree, compresi i sottogruppi (neonati pretermine e bambini con neurodisabilità).

Allattamento al seno o latte materno per il dolore da procedura nei neonati

Prakeshkumar S Shah et al.

Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates

The Cochrane Library, 2023

La revisione ha incluso solo RCT poiché forniscono i dati più affidabili. In questa revisione Cochrane sono stati identificati 66 studi (oltre 6.200 neonati). 36 studi hanno valutato l'allattamento al seno, 29 studi hanno valutato il latte materno supplementare, mentre 1 studio li ha confrontati tra loro. In oltre la metà degli studi il sollievo dal dolore è avvenuto durante la procedura di puntura del tallone. In altri, è stato durante la vaccinazione, il prelievo di sangue da una vena o altre procedure. Gli studi hanno utilizzato una varietà di gruppi comparativi, ad esempio placebo, nessun intervento, abbraccio materno, contatto pelle a pelle, somministrazione di acqua, ciuccio, cure di routine, saccarosio o glucosio in quantità variabili, posizione del bambino (posizione flessa con le braccia vicine al corpo e le mani posizionate per favorire la suzione), fasce, sfregamento dei talloni, anestetico crema per la pelle o una combinazione di questi. Gli studi hanno utilizzato un'ampia varietà di scale del dolore, nonché variazioni della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della durata

del pianto per valutare il dolore.

I neonati nel gruppo allattato al seno hanno sperimentato una frequenza cardiaca più bassa, una durata del pianto più breve, una percentuale più bassa del tempo di pianto e punteggi più bassi sulla scala del dolore infantile neonatale rispetto ai bambini che non hanno ricevuto alcun intervento. Concentrazioni moderate di glucosio/saccarosio possono avere un'efficacia simile all'allattamento al seno. Gli studi sul latte materno supplementare hanno mostrato risultati variabili. È stato riscontrato che il latte materno supplementare ha un aumento inferiore della frequenza cardiaca rispetto all'acqua e una durata del pianto inferiore rispetto al placebo.

L'allattamento al seno riduce il dolore valutato mediante frequenza cardiaca, durata del pianto o scala del dolore convalidata rispetto a nessun intervento. Il latte materno supplementare per procedure dolorose può ridurre il dolore rispetto a nessun intervento o al placebo.

A causa dell'elevato numero di gruppi di confronto, altre misure del dolore sono state valutate in un numero molto limitato di studi. La maggior parte degli studi non riportava effetti indesiderati o dannosi del trattamento. Coloro che lo hanno fatto non hanno identificato effetti indesiderati o dannosi del trattamento in nessun neonato.

Interventi sull'alimentazione sana erogati in contesti educativi e assistenziali della prima infanzia per migliorare la dieta dei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni

Sze Lin Yoong et al.

Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years

The Cochrane Library, 2023

In questa revisione sono stati inclusi RCT di interventi con un'alimentazione sana rivolti a bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni condotti all'interno di agenzie educative. Queste strutture comprendevano scuole materne, asili nido, e asili nido familiari. Per essere inclusi, gli studi dovevano includere almeno una componente di intervento mirata alla dieta del bambino nell'ambito dell'agenzia educativa e misurare i risultati sulla dieta o sulla crescita del bambino, o entrambi. Sono stati inclusi 52 studi che hanno esaminato 58 interventi (descritti in 96 articoli). Tutti gli studi erano cluster-RCT. 29 studi presentavano una buona numerosità (≥ 400 partecipanti) e 23 avevano reclutato meno di 400 partecipanti. 38 interventi incorporavano tutte e tre le componenti. Per gli esiti primari (risultati dietetici), sono stati valutati 19 studi come complessivamente ad alto rischio di bias, con bias di performance e rilevamento più comunemente giudicati come ad alto rischio di bias. Gli interventi per un'alimentazione sana rispetto alla pratica abituale o all'assenza di interventi possono avere un effetto positivo sulla qualità della dieta infantile (SMD 0.34, IC 95% 0.04, 0.65; $p=0.03$, I²=91%; 6 studi, 1.973 bambini) ma le prove sono molto incerte. Esistono prove con moderata certezza che gli interventi di alimentazione sana probabilmente aumentano il consumo di frutta da parte dei bambini (SMD 0.11, IC 95% 0.04, 0.18; $p<0.01$, I²=0%; 11 studi, 2.901 bambini). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto

degli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC sul consumo di verdure da parte dei bambini (SMD 0.12, IC 95% da -0.01, 0.25; $p=0.08$, I² 70%; 13 studi, 3.335 bambini). Esistono prove con moderata certezza che gli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC probabilmente non comportano differenze minime o nulle nel consumo da parte dei bambini di alimenti non essenziali (ovvero meno salutari/discrezionali) (SMD -0.05, IC 95% -0.17, 0.08; $p=0.48$, I²=16%; 7 studi, 1.369 bambini) o consumo di bevande zuccherate (SMD -0.10, IC 95% -0.34, 0.14; $p=0.41$, I²=45%; 3 studi, 522 bambini). 36 studi hanno misurato il BMI, il punteggio z del BMI, il peso, il sovrappeso e l'obesità, o la circonferenza della vita, o una combinazione di alcuni o tutti questi parametri. Gli interventi di alimentazione sana possono comportare differenze minime o nulle nel BMI infantile (MD -0.08, IC 95% -0.23, 0.07; $p=0.30$, I²=65%; 15 studi, 3932 bambini) o nel z-BMI (MD -0.03, IC 95% -0.09, 0.03; $p=0.36$, I²=0%; 17 studi; 4.766 bambini). Gli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC possono ridurre il peso del bambino (MD -0.23, IC 95% da -0.49 a 0.03; $p=0.09$, I²=0%; 9 studi, 2071 bambini) e il rischio di sovrappeso e obesità (RR 0.81, IC 95 % 0.65, 1.01; $p=0.07$, I² 0%; 5 studi, 1.070 bambini). Gli interventi di alimentazione sana erogati in contesti educativi possono essere economicamente vantaggiosi, ma le prove sono molto incerte (6 studi). Gli interventi di alimentazione sana possono avere un effetto minimo o nullo sulle conseguenze avverse, ma le prove sono molto incerte (3 studi). Pochi studi hanno misurato le abilità linguistiche e cognitive ($n = 2$), i risultati sociali/emotivi ($n = 2$) e la qualità della vita ($n = 3$). Conclusioni degli autori. Gli interventi di alimentazione sana in contesti educativi possono migliorare leggermente la qualità della dieta infantile, ma le prove sono molto incerte e probabilmente aumentano leggermente il consumo di frutta da parte dei bambini. Vi è incertezza circa l'effetto degli interventi di alimentazione sana sul consumo di verdure. Gli interventi di alimentazione sana possono comportare una differenza minima o nulla nel consumo da parte dei bambini di alimenti non fondamentali e di bevande zuccherate. Interventi su un'alimentazione sana potrebbero avere effetti favorevoli sul peso dei bambini e sul rischio di sovrappeso e obesità, anche se c'era poca o nessuna differenza nel BMI e nei punteggi z-BMI. Sono necessari studi futuri che esplorino l'impatto di specifiche componenti dell'intervento e descrivano il rapporto costo-efficacia e gli esiti avversi per comprendere meglio come massimizzare l'impatto degli interventi di alimentazione sana in contesti educativi.

Paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei, da soli o in combinazione, per alleviare il dolore nell'otite media acuta nei bambini

Joline LH de Sévaux

Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children

The Cochrane Library, 2023

Obiettivo primario era valutare l'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, rispetto al placebo o a nessun trattamento nell'alleviare il dolore nei bambini con OMA.

L'obiettivo secondario era valutare l'efficacia dei FANS rispetto al paracetamolo nei bambini con OMA. Sono stati inclusi RCT che confrontavano l'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, per alleviare il dolore nei bambini non ospedalizzati di età compresa tra sei mesi e 16 anni con OMA. Sono stati inclusi quattro studi (411 bambini) che sono stati valutati con un rischio di bias da basso ad alto.

Erano disponibili informazioni molto limitate per valutare l'utilità degli antidolorifici per alleviare il dolore all'orecchio nei bambini con OMA. Uno studio ha confrontato il paracetamolo con il placebo (148 bambini) e i FANS con il placebo (146 bambini). Se usati da soli, paracetamolo e ibuprofene possono essere più efficaci del placebo nell'alleviare il dolore all'orecchio a 48 ore (il 25% dei bambini trattati con placebo ha avuto dolore a 48 ore contro il 10% nel gruppo paracetamolo e il 7% nel gruppo ibuprofene). Quattro studi (411 bambini) hanno confrontato l'ibuprofene con il paracetamolo nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nell'alleviare il dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sugli effetti del paracetamolo e dell'ibuprofene sugli eventi avversi. Il numero molto limitato di partecipanti ha impedito di trarre conclusioni definitive sugli effetti di ibuprofene più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo.

Paracetamolo contro placebo (1 studio, 148 bambini). Il paracetamolo può essere più efficace del placebo nell'alleviare il dolore a 48 ore (percentuale di bambini con dolore 10% contro 25%, rapporto di rischio (RR) 0.38, IC 95% 0.17, 0.85; numero necessario da trattare per un ulteriore esito positivo (NNT) 7; evidenza di bassa certezza). L'evidenza è molto incerta sugli effetti del paracetamolo sulla febbre a 48 ore (RR 1.03, IC 95% 0.07, 16.12; certezza molto bassa) e sugli eventi avversi (RR 1.03, IC 95% 0.21, 4.93; certezza molto bassa). Non erano disponibili dati per gli altri risultati di interesse.

FANS rispetto al placebo (1 studio, 146 bambini). L'ibuprofene può essere più efficace del placebo nell'alleviare il dolore a 48 ore (percentuale di bambini con dolore 7% contro 25%, RR 0.28, IC 95% 0.11, 0.70; NNT 6; evidenza di bassa certezza). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto dell'ibuprofene sulla febbre a 48 ore (RR 1.06, IC 95% 0.07, 16.57; certezza molto bassa) e sugli eventi avversi (RR 1.76, IC 95% 0.44, 7.10; certezza molto bassa). Non erano disponibili dati per gli altri risultati di interesse.

FANS contro paracetamolo (4 studi, 411 bambini). L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nell'alleviare il dolore all'orecchio a 24 ore (RR 0.83, IC 95% 0.59, 1.18; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa); da 48 a 72 ore (RR 0.91, IC 95% 0.54, 1.54; 3 RCT, 183 bambini; evidenza di bassa certezza); e da 4 a 7 giorni (RR 0.74, IC 95% 0.17, 3.23; 2 RCT, 38 bambini; evidenza di certezza molto bassa). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sul punteggio medio del dolore a 24 ore; 2 RCT, 31 bambini; evidenza di certezza molto bassa).

L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nella risoluzione della febbre a 24 ore (RR 0.69, IC 95% 0.24, 2.00; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa); da 48 a 72 ore (RR 1.18, IC 95% 0.31, 4.44; 3 RCT, 182 bambini; evidenza di bassa certezza); e da 4 a 7 giorni (RR 2.75, IC 95% 0.12, 60.70; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa).

L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sugli eventi avversi (RR 1.71, IC 95% 0.43, 6.90; 3 RCT, 281 bambini; evidenza di certezza molto bassa); nuove visite (RR 1.13, IC 95% 0.92, 1.40; 1 RCT, 53 bambini; evidenza di certezza molto bassa); e prescrizioni ritardate di antibiotici (RR 1.32, IC 95% 0.74, 2.35; 1 RCT, 53 bambini; evidenza di certezza molto bassa). Non erano disponibili dati sul tempo necessario alla risoluzione del dolore.

FANS più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo. I dati sull'efficacia di ibuprofene più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo provenivano da 2 RCT che fornivano dati grezzi di sottogruppi per 71 bambini con OMA. Il piccolo campione ha fornito stime degli effetti imprecise, pertanto non siamo stati in grado di trarre conclusioni definitive (evidenza di certezza molto bassa).

Conclusioni degli autori. Nonostante le esplicite raccomandazioni delle linee guida sull'uso degli analgesici nei bambini con OMA, le prove attuali sull'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, nei bambini con OMA sono limitate. Paracetamolo e ibuprofene come monoterapie possono essere più efficaci del placebo nell'alleviare il dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sull'alleviamento del dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA, così come sull'efficacia dell'ibuprofene più paracetamolo rispetto al paracetamolo da solo, impedendo così qualsiasi conclusione definitiva. Sono necessarie ulteriori ricerche per fornire approfondimenti sul ruolo dell'ibuprofene in aggiunta al paracetamolo e ad altri analgesici come le gocce auricolari anestetiche per i bambini con OMA.

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

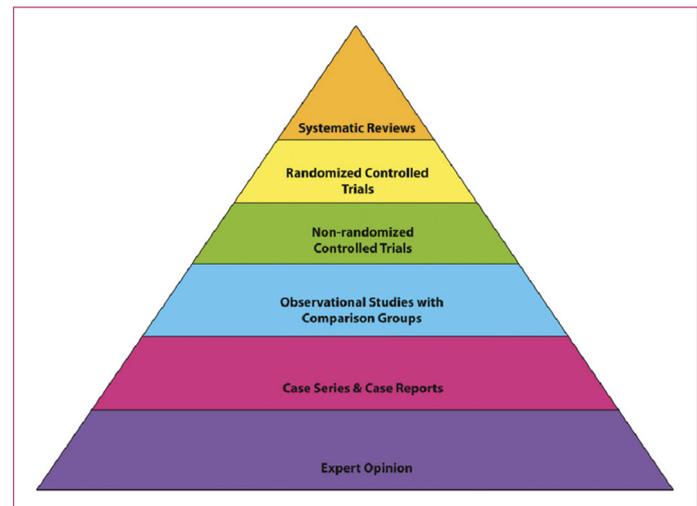
Le linee guida italiane 2022 per la bronchiolite

Commento a cura di Costantino Panza, Federica Persico, Elena Ferrari e Daniela Vignali
Journal Club Pediatrico Reggio Emilia

Quali sono le migliori indicazioni terapeutiche per la bronchiolite? O, detto in altre parole, a quali fonti di sapere deve attingere il pediatra per offrire la migliore terapia? La risposta è: la piramide delle conoscenze (Figura). All'ultimo posto, il più basso, ci stanno le opinioni degli esperti, al gradino successivo le serie di casi clinici, quindi gli studi retrospettivi e, appena sopra, gli studi longitudinali; salendo le scale dell'evidence based troviamo quindi gli studi randomizzati controllati e infine le revisioni sistematiche e le metanalisi. Ma la piramide delle evidenze non si ferma qui: al primo posto ci sono le linee guida, ossia le raccomandazioni di comportamento clinico che, attraverso una valutazione critica e sistematica delle evidenze, offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative. Le linee guida sono il punto di riferimento più importante per medici e pazienti, uno standard di qualità dell'assistenza e uno strumento essenziale per prendere molte decisioni di politica sanitaria al punto che il legislatore le ha riconosciute essere il punto di riferimento per stabilire la correttezza delle cure per il paziente (legge Gelli-Bianco dell'8 marzo 2017 n.24). La linea guida, per definirsi tale, deve presentare diversi requisiti di validità tra cui: 1) una o più revisioni sistematiche delle prove di efficacia disponibili sull'argomento trattato, 2) un gruppo multidisciplinare di esperti incaricati dai principali gruppi interessati tra cui 3) i rappresentanti dei pazienti, 4) un processo di conduzione esplicito e trasparente che riduce al minimo le distorsioni e i conflitti di interesse, 5) una accurata illustrazione delle relazioni tra opzioni assistenziali alternative e esiti di salute, 6) una classificazione della qualità delle prove e della forza delle raccomandazioni, 7) una valutazione dei benefici e dei danni per ogni opzione assistenziale. In altre parole, un documento sviluppato all'interno di un gruppo monodisciplinare o di una società scientifica non può essere definito Linea guida ma più correttamente Consensus statement, Consensus intersocietario, Position statement, Position paper, Raccomandazioni, Policy statement e così via.

Le 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants, recentemente pubblicate, si dirigono verso la necessaria richiesta di rigore metodologico della linea guida, e hanno superato gli evidenti limiti della precedente *Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants del 2014*. Tuttavia la recente linea guida sulla bronchiolite non è stata inserita nel **Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)**, che dovrebbe essere l'unico punto di accesso in Italia per i professionisti sanitari al corpus di linee guida per la pratica clinica e la salute pubblica secondo l'art. 5 comma 1 della legge Gelli-Bianco. Purtroppo, dalla sua costituzione, nonostante le oltre 400 istituzioni e società scientifiche accreditate, il SNLG ha partorito poco più di 80 linee guida, non proprio un successo per i medici italiani e per il Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure dell'ISS.

Figura. La piramide delle evidenze secondo l'Evidence-based Medicine



Cosa dice la Ilgg italiana

Questa linea guida intersocietaria si affianca a quelle internazionali già esistenti su molti aspetti. La diagnosi è clinica (anamnesi ed esame obiettivo) e non necessita di esami o radiografie, mentre stona un po' l'indicazione al tampone nasale in ambito ospedaliero per l'identificazione del virus, non raccomandato nelle linee guida PREDICT e in quelle NICE, ma solo nelle linee guida AAP e solo nei pazienti in trattamento con palivizumab, con l'obiettivo di interrompere la profilassi nel caso di presenza del virus respiratorio sinciziale. Per la terapia invece non è raccomandato alcun presidio farmacologico, quindi: no ai broncodilatatori, no ai cortisonici, no agli antibiotici e no alla nebulizzazione di soluzione salina ipertonica, mentre sono indicati i trattamenti di supporto e l'ossigenoterapia se la $pO_2 < 92\%$. Un capitolo è dedicato al ruolo del pediatra di famiglia con il suo impegno a educare le famiglie, istruendole sulla prevenzione, sull'assistenza da fornire a casa e sui segni di allarme (difficoltà respiratoria, difficoltà nell'alimentazione, peggioramento delle condizioni generali) che necessitano di pronta rivalutazione medica e, infine sulla non necessità di assumere farmaci. In particolare, per la prevenzione della bronchiolite, i pediatri di famiglia possono raccomandare ai genitori di: prestare attenzione all'igiene delle mani, favorire l'allattamento al seno, evitare l'esposizione al fumo passivo, limitare il contatto con persone raffreddate e la frequenza di luoghi chiusi e affollati, soprattutto nella stagione epidemica, utilizzare la mascherina quando si è raffreddati e a stretto contatto con il bambino.

Cosa fanno i professionisti italiani

Sono necessarie queste linee guida italiane? Per comprendere le abitudini prescrittive dei pediatri abbiamo raccolto alcuni studi

sul trattamento della bronchiolite in Italia e, per confronto, uno studio retrospettivo da un database statunitense: i risultati, lo anticipiamo, non sono confortanti.

Barbieri e coll. hanno eseguito un'analisi sulle prescrizioni di farmaci per bronchiolite su 1.581 episodi di bronchiolite registrati sul database Pedianet dal dicembre 2012 al dicembre 2018. In 1.011 episodi su 1.581, i pazienti hanno ricevuto almeno un trattamento, per un totale di 2003 prescrizioni. Il tasso di bronchiolite trattata è diminuito dal 66% al 57% ($p < 0.001$) dopo la pubblicazione del consensus intersocietario del 2014; la riduzione maggiore si è verificata nei pazienti più giovani (dal 57% al 44%, $p = 0.013$). Il tasso complessivo di prescrizioni di antibiotici non è cambiato, con il 31.6% dei pazienti che li riceve anche dopo la pubblicazione del consensus intersocietario del 2014 e la traduzione delle linee guida NICE a cura di GIMBE del 2015 [1]. Lo studio retrospettivo italiano di Rezzuto e coll. ha confrontato le differenze di terapia per la bronchiolite in un reparto di pediatria prima (2014-15) e dopo (2015-16) l'introduzione di un protocollo di gestione basato sulle linee guida nazionali e internazionali; dai risultati si rileva una riduzione dell'antibiotico terapia (da 19 a 8 bambini) e degli steroidi per os (da 21 a 17) mentre l'aerosol con salbutamolo e/o steroide è rimasto pressoché stabile (da 20 a 18) [2].

Una survey somministrata nel 2019 ha raccolto le pratiche di trattamento per bronchiolite di 234 pediatri. Solo il 44.01% dei pediatri ha seguito correttamente la consensus intersocietaria del 2014 per la diagnosi; tutti i partecipanti (100%) eseguono esami di laboratorio e/o esami radiologici. Il 44.01% ha somministrato ossigeno quando la saturazione era inferiore al 92%. I broncodilatatori sono utilizzati dal 39.64% del campione, così come l'epinefrina (21.30%), i cortisonici per aerosol (17.16%) o sistemici (64.52%) [3].

Un centro di terzo livello ha analizzato la gestione della bronchiolite dal gennaio 2010 al dicembre 2019 in riferimento alla pubblicazione del documento di consenso intersocietario del 2014. Dal confronto dei pazienti ricoverati nelle precedenti quattro stagioni epidemiche con i pazienti ricoverati nelle sei stagioni successive si è evidenziata una riduzione dell'uso dei cortisonici sistemici dal 58.9% al 41.8%, $p < 0.001$, di epinefrina nebulizzata (73.8% vs. 38.3%, $p < 0.001$) e antibiotici (59.5% vs. 42.3%, $p < 0.001$), insieme a una drastica diminuzione dell'uso della radiografia del torace (92.2% vs 54.4%, $p < 0.001$). Al contrario, l'uso di salbutamolo per via inalatoria è rimasto sostanzialmente stabile nel tempo (39.4% vs. 37.6%, $p = 0.505$) [4]. La ricerca sul campo fatta da 25 pediatri di libera scelta sulla gestione di 109 casi di bronchiolite in Emilia Romagna (gennaio 2012 – maggio 2014) ha rilevato che nel 71.6% dei casi non sono stati eseguiti esami di laboratorio o strumentali; l'esame più utilizzato è stata la misurazione della saturazione di ossigeno (28.4%); i beta-2 agonisti adrenergici sono stati la terapia più comunemente prescritta (94.3%), seguita da corticosteroidi per via inalatoria (54%), corticosteroidi sistemici orali (52%), antibiotici (34%) e adrenalina (9.2%). Il ricovero in ospedale è avvenuto nel 27.6% dei casi [5].

Dalla raccolta da un database con oltre 600.000 bambini trattati in 25 ospedali USA nel periodo 2006-2019 sono stati creati due gruppi (prima e dopo il 2014, anno della pubblicazione delle linee guida AAP) e suddivisi ulteriormente i pazienti afferenti al PS (67%) e quelli ricoverati (33%). Nell'insieme del periodo studiato è stata osservata una generale diminuzione di tutte le varia-

bili esaminate. Limitandoci alle modificazioni principali, spicca la riduzione dell'esecuzione dell'Rx torace dal 79% al 57% e dal 48% al 30%, rispettivamente nel gruppo PS e gruppo ricoverati. Ma anche quella dell'impiego dei corticosteroidi (dal 16% al 6% in PS e dal 39% al 18% nei ricoverati), dei broncodilatatori (dal 56% al 26% in PS e dal 73% al 51% nei ricoverati) e degli antibiotici (il cui utilizzo si è praticamente azzerato in PS - solo il 4% - e si è ridotto dal 49% al 23% nei ricoverati) [6].

In conclusione

Gli autori della linea guida italiana concludono che "alcuni aspetti della gestione ottimale della bronchiolite virale sono ancora oggetto di discussione" e constatano che "sebbene la comunità scientifica abbia sottolineato l'importanza di evitare procedure diagnostiche e terapie inutili, questo consiglio è stato frequentemente ignorato." Sottolineano l'importanza di implementare strategie per migliorare e standardizzare le cure fornite ai pazienti e per educare le famiglie stesse al fine di ridurre la pressione sugli operatori sanitari a prescrivere terapie non necessarie. A nostro parere, questa è proprio una delle maggiori sfide del pediatra di famiglia nella gestione della bronchiolite: quella di dire ai genitori che non ci sono medicine o aerosol che curano e guariscono dalla malattia, mentre va riscoperto quel ruolo caratteristico della nostra professione di pediatri di famiglia: educazione sanitaria, supporto, rassicurazione, informazione e prevenzione.

1. Barbieri E, Cantarutti A, Cavagnis S, et al. Impact of bronchiolitis guidelines publication on primary care prescriptions in the Italian pediatric population. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021 Mar 19;31(1):15. doi: 10.1038/s41533-021-00228-w.
2. Rezzuto MR, Mandato C, De Brasi D, et al. La bronchiolite: aderenza alle linee guida. *Medico e Bambino.* 2018;37(10):641-6.
3. Manti S, Licari A, Brambilla I, et al. Agreements and controversies of national guidelines for bronchiolitis: Results from an Italian survey. *Immun Inflamm Dis.* 2021 Dec;9(4):1229-1236. doi: 10.1002/iid3.451.
4. Biagi C, Scarpini S, Paleari C, et al. Impact of Guidelines Publication on Acute Bronchiolitis Management: 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Italy. *Microorganisms.* 2021 Oct 26;9(11):2221. doi: 10.3390/microorganisms9112221.
5. Sacchetti R, Lugli N, Alboresi S et al. Studio osservazionale multicentrico sulla bronchiolite nella Regione Emilia Romagna (SOMBRERO). *Medico e Bambino* 2015;34:376-381
6. House SA, Marin JR, Hall M, et al. Trends Over Time in Use of Non-recommended Tests and Treatments Since Publication of the American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guideline. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2037356. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37356.

La Newsletter pediatrica acp ha già affrontato il tema delle linee guida sulla bronchiolite (Pagine elettroniche di quaderni acp 2019; 26(5):n.4) confrontando le più importanti disponibili per la clinica dell'American Academy of Pediatrics (USA), del National Institute for Health and Care Excellence (UK) e del Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative Network (Australia).

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

Le equilibriste – La maternità in Italia – 2023

Commento a cura di Chiara Saraceno¹, Alessandro Volta²

1. Professoressa Emerita, University of Turin and Berlin Social Science Center honorary fellow, Collegio Carlo Alberto

2. Pediatra, Direttore Programma Aziendale Materno Infantile AUSL Reggio Emilia

∴ Il calo demografico ha molte ragioni e non è imputabile né esclusivamente, né principalmente alle generazioni oggi in età feconda. Sono stati i comportamenti demografici di coorti successive ad assottigliare progressivamente le coorti via via più giovani. Così che oggi le coorti in età riproduttiva sono numericamente ridotte e anche se facessero più figli occorrerebbero molti anni per riequilibrare la composizione demografica della popolazione. Proprio per questo, sarebbe necessario sostenere, facilitare chi, liberamente, non “per dare figli alla patria” o “per sostenere il welfare”, ma per realizzare un proprio desiderio, decide di avere uno o più figli. Invece avviene il contrario. I giovani sono tenuti ai margini del mercato del lavoro e dei processi decisionali che influiscono sulla loro vita, l'accesso ad una abitazione è sempre più difficile, l'investimento in una scuola e servizi per l'infanzia di qualità insufficienti, il riequilibrio delle responsabilità tra padri e madri scarsamente o per nulla incentivato quando non considerato con sfavore (si pensi solo al termine “mammo”). E le donne continuano a pagare costi altissimi per la maternità, in termini di autonomia economica, progressione di carriera, ricchezza pensionistica, tempo per sé, come emerge anche dal ricco [Rapporto di Save the Children Le equilibriste della maternità](#).

Per le donne, in Italia, è infatti difficile conciliare maternità e lavoro remunerato. Basti pensare che, come segnalano i dati dell'Ispettorato del lavoro, la maggior parte (70%) di coloro che lasciano “volontariamente” sia il lavoro sia il mercato del lavoro sono donne e che la motivazione ha a che fare con circostanze familiari, per lo più, appunto, le responsabilità della maternità. D'altra parte, avere una occupazione, possibilmente stabile, anche in Italia è diventato per molte donne (e molte coppie) un prerequisito per decidere di avere un figlio. Per quanto appaia paradossale, da un lato c'è un collegamento tra basso tasso di occupazione femminile e basso tasso di fecondità, dall'altro la maternità ha un impatto negativo sull'occupazione. In altri termini, per avere un figlio oggi le donne, non solo gli uomini, aspettano di avere una occupazione che offra loro una ragionevole sicurezza di durata oltre che di reddito. Ma, quando poi effettivamente hanno un figlio, spesso vuoi sono emarginate nel lavoro quando non incoraggiate a lasciarlo, vuoi non riescono a conciliare il mantenimento dell'occupazione con le nuove responsabilità familiari, a causa della rigidità dell'organizzazione del lavoro e della mancanza di servizi.

L'impatto negativo della maternità sull'occupazione in Italia è particolarmente accentuato rispetto ad altri paesi con cui pure ci confrontiamo in Europa, a causa della persistenza di una divisione di genere del lavoro familiare fortemente asimmetrica, di stereotipi di genere che considerano le donne e in particolare le madri lavoratrici poco affidabili e di politiche di conciliazione lavoro famiglia ancora insufficienti e presenti in modo molto disomogeneo sul territorio. Ciò svantaggia soprattutto le donne a bassa istruzione e basso reddito, specie se vivono nel Mezzo-

giorno. Svantaggia anche i loro bambini, che non solo sono più esposti al rischio della povertà, ma anche hanno minore accesso a risorse extra-familiari per una buona crescita. I servizi per la prima infanzia e il tempo pieno scolastico, infatti, non sono solo strumenti di conciliazione essenziali per i genitori, di fatto per lo più le mamme, ma anche, se di buona qualità, risorse educative indispensabili per contrastare la povertà educativa e favorire le pari opportunità nello sviluppo delle capacità.

In altri termini, come emerge dal citato Rapporto di Save the children, oggi le donne che decidono di avere uno o più figli devono fare i conti non solo con il loro desiderio e quello del loro eventuale compagno/a, ma con la disponibilità di questi a condividere le responsabilità di cura, una ragionevole sicurezza di reddito proprio e del partner nel medio-lungo periodo e di mantenimento del proprio lavoro, la possibilità di coordinare i vari e diversificati “tempi di vita” che la presenza di un figlio, specie se piccolo, fa emergere, quindi anche condizioni di lavoro amichevoli e servizi per l'infanzia di qualità e affidabili. Un equilibrio difficile anche in condizioni favorevoli. Perché anche nelle migliori circostanze un normale incidente di percorso – una malattia propria o del bambino/a o di un fratellino/sorellina, uno sciopero dei mezzi, uno sciopero dei servizi, l'indisponibilità della babysitter, o dei nonni - può mettere in crisi più o meno temporaneamente il sempre precario equilibrio di una vita quotidiana dove più esigenze e più ritmi temporali inevitabilmente si accavallano e le capacità richieste sono diverse.

Fare il genitore, in particolare fare la mamma, infatti, è per definizione una attività multitasking, che richiede, con intensità diversa a seconda dell'età e del numero dei figli, capacità di cura, di ascolto, ma anche immaginazione, creatività, autorevolezza e tenerezza in dosi giuste al tempo giusto, presenza, ma anche disponibilità a condividere e a lasciare andare, capacità di interazione e collaborazione con altri soggetti e agenzie – pediatri, educatrici, insegnanti – di raccolta e interpretazione delle informazioni utili. Se a questo si aggiungono le responsabilità, energie, tempo richieste da una occupazione, per non parlare della vita di relazione, il puzzle è più complesso e stratificato, tenuto insieme, ma anche messo a rischio, dall'incrociarsi di traiettorie diverse. Non a caso da ormai diversi decenni una delle immagini simbolo della situazione delle madri contemporanee è quella della giocoliera che abilmente lancia in aria più piatti e non ne fa cadere nessuno. Se avere troppi piatti da non far cadere, o un puzzle con troppi pezzi da far combaciare è complicato e faticoso, non è meno rischioso quando mancano del tutto pezzi che compongono il fragile puzzle della vita quotidiana di una famiglia con figli, specie se piccoli. Un puzzle che per lo più sta ancora alle madri, non solo mettere assieme e governare, ma anche contribuire la maggior parte dei pezzi: facendosi concave e convesse, limando asperità e riempiendo buchi, adattandosi alla rigidità dei, pochi, altri pezzi disponibili, quando ci sono.

È un equilibrismo difficile per tutte, ma per alcune più che per altre. Non vi sono, infatti, solo persistenti diseguaglianze tra padri e madri, in ciò che ci si attende da loro e nell'impatto che avere figli ha sul loro tempo, sulle opportunità che hanno nelle sfere extrafamiliari, in primis il lavoro, ma non solo, nonostante siano avvenuti alcuni cambiamenti nel modo di vivere la paternità, che vede i padri più giovani mediamente più presenti. Le diseguaglianze di fronte alla maternità esistono anche tra donne, tra madri, a seconda del livello di istruzione e del luogo in cui abitano. Sono le madri con un livello di istruzione più alto che riescono più spesso a rimanere nel mercato del lavoro anche in presenza di figli, ancor più se vivono nel centro-nord, dove non solo la domanda di lavoro è maggiore, ma i servizi per l'infanzia sono più diffusi così come la scuola a tempo pieno. Viceversa, le madri a più basso livello di istruzione, più spesso, vuoi non sono entrate affatto nel mercato del lavoro, affollando da giovani la popolazione dei NEET, di coloro che né studiano né lavorano (per il mercato), vuoi fanno più fatica a rimanervi perché il trade-off tra le esigenze familiari e i bassi salari, orari di lavoro rigidi e/o incompatibili è troppo svantaggioso, tanto più se mancano i servizi o sono inaccessibili. La carente, e territorialmente diseguale, distribuzione di beni pubblici, quindi, rafforza sia le diseguaglianze di genere che quelle tra donne.

La combinazione di diseguaglianze a livello individuale con quelle del mercato del lavoro, del sistema dei servizi pubblici, dell'accesso alla rappresentanza e ai processi decisionali a livello territoriale è rappresentata nella distribuzione delle diverse regioni lungo il Mother's index, elaborato da Save the children insieme all'ISTAT sulla base di sette domini (in parte modificati e ampliati rispetto agli anni precedenti): demografia, lavoro, rappresentanza, salute, servizi, soddisfazione soggettiva, violenza, per un totale di 14 indicatori da diverse fonti del sistema statistico nazionale. Per ogni dominio è stato costruito un indicatore sintetico sulla cui base è poi stato costruito un indicatore sintetico unico. Pur con le cautele richieste dall'uso di indicatori sintetici basati su un'ampia varietà di dati e dimensioni, l'indicatore sintetico finale segnala, appunto, profondi divari territoriali nel benessere delle madri (e dei bambini). Nelle prime tre posizioni si trovano la provincia di Bolzano, l'Emilia Romagna e la Valle d'Aosta. E tutte le regioni del Centro Nord sono al di sopra di 100, che è il valore di riferimento per l'Italia nel suo complesso nel 2022, pur con una forte variabilità interna. Viceversa tutte le regioni meridionali si collocano al di sotto. Tra la Provincia autonoma di Bolzano/Bozen (prima in classifica con 118.884 punti) e la Basilicata (ultima in classifica con 84.367 punti) c'è una differenza di 34.517 punti. È, appunto, l'esito di diseguaglianze nei tassi di occupazione delle madri, nell'incidenza delle dimissioni volontarie, nella disponibilità di servizi, nei tassi di mortalità infantile, nella presenza di consultori e di centri anti-violenza, nella presenza di donne negli organi politici, nella soddisfazione percepita dalle madri per il proprio lavoro e per il tempo libero.

Chiara Saraceno

:: Con questo documento Save the Children presenta ai decisori politici e ai diversi stakeholder proposte concrete per incrementare e migliorare il sostegno alla genitorialità e alla natalità. La lettura è certamente raccomandata anche al pediatra (qualunque sia il ruolo ricoperto) per rafforzare la sua azione di advocacy nei diversi ambiti e contesti. Il documento è molto ricco di dati, sia sull'attuale situazione demografica del nostro paese che sulla condizione lavorativa e famigliare delle madri Italiane. Il record nazionale negativo relativo al tasso di natalità è noto a tutti, meno conosciute sono invece le cause e di conseguenza le possibili soluzioni. Le fonti dei dati utilizzati sono particolarmente autorevoli: oltre all'ISTAT, vengono analizzati dati dell'INPS, dell'Ispettorato del Lavoro, dell'Istituto di Analisi delle Politiche Pubbliche, dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro. Il quadro sulla condizione lavorativa delle madri italiane che emerge dall'analisi è molto chiaro e piuttosto preoccupante (in particolare nelle regioni del sud): il tasso di occupazione femminile diminuisce al crescere del numero dei figli, contemporaneamente aumenta il gap di genere su retribuzione e tipologia di contratti; il lavoro di cura non retribuito supera le 5 ore al giorno per le donne, contro le quasi 2 ore degli uomini; le madri che rinunciano al lavoro lo fanno per mancanza di servizi a costi accessibili, per condizioni di lavoro poco flessibili e per assenza di parenti di supporto (in Italia il 58% dei genitori utilizza l'aiuto dei nonni). I dati mostrano che dal 2010 fecondità e lavoro femminile sono tra loro direttamente correlati, e le regioni del sud con maggiore disoccupazione femminile sono anche quelle con la più bassa natalità. Oltre a mirate politiche attive di welfare (compreso quello aziendale), sono necessari e urgenti interventi strutturali per incrementare i servizi per la prima infanzia (soprattutto 0-2), come indicato dagli obiettivi UE che fissano per il 2030 il 45% di offerta (oggi la media nazionale è intorno al 13%). Un intero capitolo è dedicato ai padri. Da alcuni anni stanno cambiando i riferimenti culturali e i modelli di cura; la fruizione dei congedi di paternità dal 2013 ad oggi è raddoppiata, ma occorre incrementare la loro durata ad almeno 3 mesi (auspicabile 5, retribuiti e paritetici a quelli materni), invece siamo fermi ai 10 giorni imposti come periodo minimo da una direttiva UE del 2019. Scrive Maddalena Cannito, che ha curato questo capitolo: *“la cura dei figli e delle figlie e la conciliazione, sono da sempre in Italia affrontate ‘al femminile’ e, dunque, mancano ancora sia politiche più inclusive per i padri, sia quel salto culturale che faccia sì che anche un uomo possa pensarsi – prima ancora di farlo – in grado di esercitare pratiche di cura, talvolta anche a discapito dell’impegno nel lavoro retribuito”*. Oltre ai dati di organismi istituzionali il documento riporta una indagine IPSOS commissionata ad hoc (800 madri di bambini e bambine 0-2). La richiesta delle mamme è unanime: più asili nido, più congedi retribuiti e condivisi, maggiore parità lavorativa con gli uomini. Il 43% di questo significativo campione ha dichiarato che alle attuali condizioni non pensa di fare altri figli (pur desiderandolo). È infatti proprio sul secondo (e terzo) figlio che è presente una forte differenza tra l'Italia e altri paesi europei con tassi di natalità più alti (l'esempio eclatante è quello francese). Leggendo questo documento emerge che la diagnosi del problema è chiara e ben definita; anche sulla cura necessaria per uscire dalla attuale crisi demografica non ci sono particolari incertezze. Ora però occorre passare all'azione. Non resta molto tempo per scongiurare una prognosi infausta.

Alessandro Volta

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.

Allattamento e promozione della salute materno-infantile: focus sulla salute mentale

Commento a cura di Simona Di Mario

Pediatra, SaPeRiDoc, Settore Assistenza Territoriale, DG cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna

A febbraio 2023 è stato pubblicato un documento del Tavolo Tecnico operativo interdisciplinare per la promozione dell'Allattamento del Ministero della Salute (TAS) e di UNICEF Italia, con il contributo di Società Italiana di Psichiatria, Società Italiana di Neurologia, Lega Italiana contro l'Epilessia, Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ordine Psicologi del Lazio e condiviso con Associazione Epilessia, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Fondazione ONDA e Vivere Onlus dal titolo: *Allattamento e promozione della salute materno-infantile: focus sulla salute mentale* [1].

Il documento di 52 pagine – comprensivo di bibliografia riportata in fondo a ognuno dei 7 capitoli principali (l'ottavo riporta le conclusioni) – come già si intuisce dagli attori coinvolti, non fa riferimento soltanto alla salute mentale, ma anche a patologie neurologiche come epilessia, emicrania e sclerosi multipla. I destinatari del documento sono: i professionisti della Salute Mentale, inclusi quelli chiamati a svolgere funzioni di Consulente Tecnico d'Ufficio (CTU), cioè quella figura professionale, prevista dall'ordinamento, dal quale il giudice o la parte può farsi assistere per il compimento di singoli atti o per tutto il processo [2].

Si tratta di un documento importante, visto che alcuni dei principi discussi sono ancora lontani dall'essere patrimonio universale dei professionisti e delle professioniste della salute. Vediamoli:

- È fondamentale saper dialogare con le donne con disagio mentale in modo rispettoso e senza pregiudizi. Ribadire questa ovvietà è utile dal momento che ancora oggi, anche in Italia, il disagio mentale viene solitamente nascosto anche ai famigliari e al proprio curante [3,4]. È, però, necessaria una riflessione su quali siano gli strumenti per facilitare/produrre questo cambiamento culturale.

- L'allattamento ha un impatto positivo sullo sviluppo della relazione con il/la lattante e sul rafforzamento delle competenze e del senso di adeguatezza della donna (quello che in una parola gli anglosassoni definiscono *empowerment*). Si cita il contatto pelle a pelle precoce e prolungato, il metodo della mamma canguro (fino a pochi anni fa ritenuto, a torto, un intervento adatto esclusivamente ai contesti poveri di alcuni paesi del sud del mondo), gli effetti sulla regolazione del ritmo sonno-veglia (si suggerisce di affrontare il tema con i futuri genitori fin dalla gravidanza, per evitare attese irrealistiche rispetto al nascituro/a e la riproposizione di pregiudizi e stereotipi culturali sul sonno). Concordiamo sull'efficacia di questi interventi; sarebbe interessante sapere quanti dei punti nascita italiani siano attrezzati con spazi (fisici, ma anche mentali) per attuarli.

- Per la promozione dell'allattamento nella comunità i concetti cardine sono: un approccio lungo tutto il corso della vita, le cure che nutrono, i primi mille giorni di vita, le iniziative *baby friendly* (Strutture Amiche delle Bambine e dei Bambini), il coin-

volgimento dei padri e dei/delle partner, il ruolo dei genitori durante il ricovero: non visitatori ma fornitori di cure. Si citano, infine, i gruppi di mutuo auto-aiuto fra pari, risorsa preziosa e da promuovere. Sono principi che devono essere ribaditi e protetti sempre: durante la pandemia di CoVID-19, purtroppo, sono stati spesso trascurati se non totalmente negati.

Poi, dopo i primi due capitoli, il documento diventa più manualistico:

- Si parla di salute mentale e si riportano i tassi di prevalenza e le caratteristiche temporali e di gravità del *maternity blues*, della depressione materna, dei disturbi ossessivo compulsivi e della psicosi puerperale, per facilitare l'inquadramento e la distinzione di una condizione dall'altra.

- Si affrontano le più comuni malattie neurologiche che possono interessare le donne in età fertile. Sull'epilessia: bene fa il documento a ricordare che la gran parte dei trattamenti antiepilettici sono compatibili con l'allattamento. Parlando di sclerosi multipla si afferma che non si trasmette attraverso il latte (bene, non sia mai ci fosse qualcuno preoccupato di questo). Molto opportuno il richiamo all'effetto protettivo dell'allattamento sul rischio di riacutizzazione della malattia nel post-partum. Come strumento pratico si indica dove reperire informazioni affidabili sull'assunzione dei farmaci e compatibilità con allattamento, citando in particolare: LactMed; E-Lactancia; i manuali di Hale e di Briggs, il Centro antiveleni di Bergamo.

- Si parla poi di dipendenza da sostanze d'abuso (dal caffè all'eroina) e si sottolinea un aspetto interessante rispetto alla sindrome da astinenza: *Una dipendenza materna da sostanze illecite o l'abuso di sostanze non controindica di default l'allattamento, che può invece avere un effetto modulante l'espressione clinica di una sindrome di astinenza neonatale [...]*. Si fa, inoltre, un opportuno richiamo all'ambiente che accoglie e sostiene la donna con dipendenza: *L'attuale trattamento della sindrome di astinenza neonatale non si limita all'approccio farmacologico (morfini, metadone, fenobarbital, altro), ma valorizza fortemente l'attenzione sulla relazione madre-bambino e sull'ambiente in cui la diade è accolta ed assistita.*

- C'è poi l'interessante capitolo sui farmaci neurotropi e allattamento. Quali sono i parametri da considerare per valutare la compatibilità di un farmaco con l'allattamento? Si parla di farmacocinetica, del rapporto latte/plasma del farmaco, dell'assorbimento nell'intestino del lattante, di RID (Relative Infant Dose), che, quando inferiore a 10% (la quota di farmaco che arriva al lattante è inferiore al 10% della dose di farmaco assunta dalla madre), è un criterio di rassicurazione. Si sottolinea, opportunamente, quanto carenti siano le informazioni su farmaci e allattamento disponibili dai trial regolatori; questo tipo di dati si raccolgono solitamente negli studi post-marketing. Di conseguenza nei cosiddetti giardini (formalmente: Il riassunto delle

caratteristiche del prodotto destinato ai professionisti e il foglio illustrativo destinato al pubblico) si ritrova frequentemente una frase generica di controindicazione o di prudenza nell'uso del farmaco in gravidanza e allattamento.

- Si chiude, infine, con la formazione. Si sottolinea quanto la formazione dei professionisti e delle professioniste della salute sull'allattamento sia scarsa e si richiama il lavoro del TAS del 2020 con le Società scientifiche, le Federazioni e le Associazioni professionali che ha portato alla formulazione delle Raccomandazioni sulla Formazione in Allattamento del Personale Sanitario.

Nel secondo paragrafo del capitolo sulla formazione si parla, chissà perché, di durata dell'allattamento. Si dice che OMS e UNICEF *raccomandano l'allattamento, norma naturale di nutrizione ed interazione fra madre e bambino all'interno della famiglia, con modalità esclusiva per 6 mesi ed in seguito, una volta introdotti nella dieta del bambino gli alimenti diversi dal latte materno, fino al secondo anno di vita ed oltre, secondo il desiderio di madre e bambino/a. Questa durata dell'allattamento va intesa come fisiologica.* Si afferma con chiarezza che l'allattamento non interferisce negativamente sul benessere mentale materno e che: *Eventuali disagi psicologici o vere patologie psichiatriche del bambino e/o della madre non hanno con l'allattamento un rapporto causale, ma sono semplicemente da intendersi come contemporanei a un allattamento che continua nel tempo in maniera fisiologica. Le eventuali difficoltà o evoluzioni patologiche del normale processo psicologico di individuazione-separazione infatti riguardano la struttura della personalità e prescindono dalle opzioni circa l'alimentazione del bambino; un allattamento, che prosegue dopo i due anni non deve quindi essere oggetto di stigma o colpevolizzazione.* È probabile che questo paragrafo finale riportato subito prima delle conclusioni del documento, infilato un po' a forza in un capitolo sulla formazione, abbia voluto, in maniera specifica, rivolgersi a quel target citato in apertura del documento che, per il resto, non ne sembrava il destinatario naturale: il Consulente Tecnico d'Ufficio (CTU). E allora, forse, si voleva dire, ma non lo si dice con lo spazio e la chiarezza necessaria, che tutte le volte che un/una CTU venga chiamato a esprimersi in una causa di separazione per valutare la salute mentale di una donna sulla base del fatto che a due, tre, quattro anni e oltre allatti il figlio o la figlia, il/la CTU in questione, riandando con la memoria a quanto ben argomentato nei primi capitoli di questo documento, eviti di fare l'equazione: coppia madre/lattante che allatta oltre l'anno = coppia disfunzionale con alterato processo di individuazione-separazione = giusta causa di separazione con allontanamento dei figli dalla madre. Questo tema, mi pare, sia quello che caratterizza, in termini di novità nell'ambito della discussione pubblica e di rilevanza, l'intero lavoro.

Il documento riporta però anche alcune affermazioni imprecise, poco chiare, a volte non condivisibili o errate. Anche queste possono essere fonte di riflessione. Partiamo da due dichiarazioni non supportate da prove scientifiche:

- Nelle donne i disordini mentali esordiscono soprattutto in gravidanza e nel primo anno dopo il parto. Manca una referenza a sostanziare questa affermazione, che nella sua brevità sommaria potrebbe, ad una lettura veloce, indurre a pensare che gravidanza e maternità siano fattori di rischio per i disordini mentali. Gli studi evidenziano, invece, che la prevalenza di depressione, disturbi di ansia, psicosi (ad eccezione di quella puerperale) in epoca perinatale non differisce da quella delle altre fasi della vita

[5]. L'esperienza, ad esempio, della rete italiana ItOSS sulle morti perinatali per suicidio conferma che la maggioranza delle donne che si sono suicidate dopo il parto aveva già una diagnosi di disturbo mentale o, pur in assenza di una diagnosi registrata, era già in trattamento con psicofarmaci prima della gravidanza [6].

- Anche nelle famiglie con coppie costituite da soggetti dello stesso sesso si è recentemente individuato un maggior rischio di DPP [depressione del post-partum]. In realtà la letteratura più recente non rileva un maggior rischio di disagio mentale nelle coppie omogenitoriali [7]. È importante distinguere bene quando si parla di fattori di rischio: è l'indifferenza, lo stigma, l'intolleranza della società verso alcuni gruppi minoritari (per sesso, orientamento sessuale, religione, paese di provenienza, classe sociale) ad associarsi al disagio mentale e non le caratteristiche stesse che definiscono quelle minoranze, e su questo fenomeno – chiamato *minority stress* – c'è, invece, un'ampia letteratura [8].

Passiamo al tema: allattare migliora la salute mentale? A frasi che sottolineano la mancanza di studi che dimostrino una riduzione del disagio mentale con l'allattamento – *Evidenze deboli e contrastanti indicano che l'allattamento riduce il tasso di ospedalizzazione [...] Nessun effetto dell'allattamento è stato riportato sull'andamento clinico di psicosi e disturbi della personalità materna* – ne seguono altre di senso opposto: *Il positivo effetto dell'allattamento sulla salute mentale è alla base della raccomandazione di promuovere l'allattamento senza incertezze nelle donne con antecedenti depressivi o d'ansia e addirittura nelle donne con franca DPP, ma si rendono necessari supervisione e supporto.* Quindi? Dobbiamo valorizzare maggiormente la prima o la seconda indicazione? E poi, che cosa facciamo? Non sosteniamo l'allattamento nelle donne con disagio mentale perché non sappiamo con certezza se questo ridurrà il loro disagio? Il punto è trovare le modalità più efficaci per sostenere, nel loro percorso dal concepimento alla nascita e nel puerperio, le donne con disagio mentale (o quei nuclei familiari in cui ci sia qualcuno con disagio mentale): che allattino o che usino la formula. Sarebbe interessante avere dati sullo stato attuale di implementazione di interventi di sostegno specifico per nuclei familiari in cui il disagio mentale sia presente, che stanno avendo una gravidanza o hanno avuto una recente nascita nei nostri servizi; la sensazione è che i risultati potrebbero essere non ottimali.

Ci sono poi due macroaree (le patologie neurologiche e il disturbo da abuso di sostanze) su cui fare alcune riflessioni: per cominciare non si comprende perché, in un documento sulla salute mentale e allattamento, si tratti anche di patologie neurologiche. Se è vero che alcune patologie croniche, non solo quelle neurologiche, possono incidere sul benessere mentale, mi pare si rischi di confondere il lettore. In questo capitolo troviamo passaggi che rischiano di essere male interpretati:

- L'affermazione che *il rischio di emorragia subaracnoidea, di trombosi dei seni venosi e della sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile è infatti particolarmente aumentato nel puerperio*, indipendentemente da definite e descritte co-morbosità, dovrebbe essere corredato di documentazione bibliografica che ne consenta la quantificazione in termini assoluti e relativi [9].

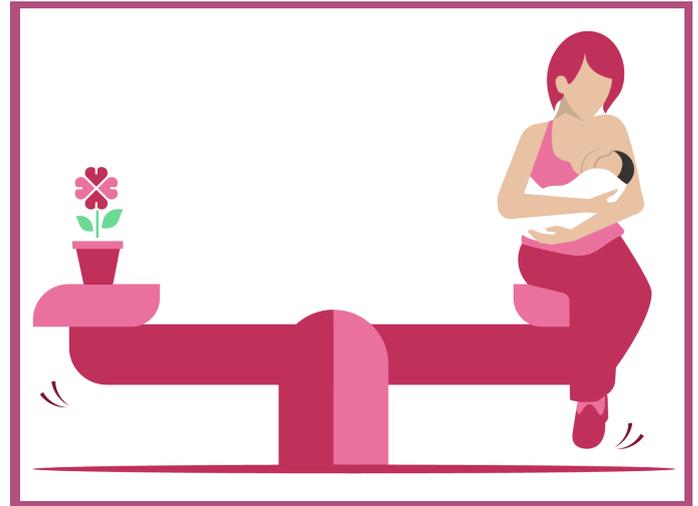
- *La madre [con epilessia] può assumere una posizione sicura per l'allattamento (ad esempio sul pavimento con supporti morbidi).* Chissà se chi ha scritto questa frase ha mai allattato, visto allattare, o sostenuto una donna in allattamento.

• *L'uso quotidiano di metilprednisolone e.v. alla dose di 1 grammo, in occasione di una ricaduta [di sclerosi multipla], è ritenuto sicuro in allattamento, considerato che il cortisonico non si accumula nel latte. La sospensione (possibile, ma non indispensabile) delle poppate durante l'infusione riduce ulteriormente l'esposizione al lattante.* Perché sospendere l'allattamento se il cortisone è sicuro durante l'allattamento? Non si rischia di rafforzare la già grande confusione sull'uso dei farmaci in allattamento?

• *La maggior parte dei farmaci capaci di modificare il decorso della malattia [sclerosi multipla] non sono solitamente raccomandati durante l'allattamento, eccezion fatta per le formulazioni a base di interferon beta.* In base a quanto discusso nel capitolo 6, gli anticorpi monoclonali ricombinanti (come il natalizumab) sono da considerarsi compatibili con l'allattamento. Ricordiamo che fino a pochi anni fa alle donne con sclerosi multipla si sconsigliava la gravidanza perché ritenuta un fattore di rischio per le ricadute di malattia. In questo settore, come in molti altri, la cautela – che rischia di scadere nella tutela medico-legale – anziché proteggere le donne e i loro bambini provoca loro danni e limitazioni.

Nel capitolo sulle sostanze d'abuso si rimane spiazzati dal range di temi affrontati: dal caffè all'eroina. A chi si parla? Al professionista della salute mentale (che quindi deve preoccuparsi del caffè?), al perito d'ufficio (e perché?) alla donna? (che deve giustamente sapere che in allattamento non sarebbe male evitare troppi caffè, fumo di sigaretta, marijuana, eroina, metadone, ma alla quale tutte queste informazioni date in maniera indistinta potrebbero giovare poco). Parlando di metadone si afferma: *Un problema di gestione particolare per gli operatori sanitari è quello di sapersi porre in maniera appropriata di fronte alla contraddizione spesso rilevata fra l'enunciazione materna di limitarsi all'assunzione del solo metadone prescritto e di voler allattare, e la verificata incapacità della donna di astenersi da pericolose assunzioni estemporanee di altre droghe, in particolare eroina, anfetamine e cocaina.* Più che una attività inquisitoria per verificare la veridicità del riferito della donna, mi pare che il problema per i professionisti sia la possibilità di fare rete attorno a una donna con dipendenza da sostanze come eroina, anfetamina e cocaina, che ha un figlio. Che lo allatti o meno quale capacità ha il sistema e che cosa possono/devono fare i professionisti per questa donna? E come mai non si fa riferimento alla necessità per il mondo della salute di conoscere, interagire, collaborare, fare rete con i servizi sociali, gli enti locali, il mondo educativo, il mondo delle associazioni per questi casi che sono, per definizione, complessi? Nel capitolo sui farmaci e allattamento il nodo del timore dei professionisti per gli aspetti medico-legali è sfiorato, ma non affrontato come meriterebbe. Una interlocuzione con AIFA o EMA sul tema delle false controindicazioni all'allattamento mentre si assumono farmaci potrebbe essere utilmente proposta da un tavolo tecnico del Ministero. Inoltre, la formazione dei professionisti è largamente carente su questo punto: sono numerose, per chi si occupa di sostegno alle donne che allattano, le segnalazioni di erronee indicazioni dei clinici su assunzione di farmaci e allattamento (“smetta di allattare se deve prendere questo antibiotico”, “smetta di allattare se deve fare una anestesia locale”).

Nel capitolo finale si riportano in brevi dichiarazioni le raccomandazioni che dovrebbero essere patrimonio culturale di tutte e di tutti i professionisti della salute, del sociale, dell'educativo, ma anche del mondo associativo e della società in generale; una diffusa cultura dell'allattamento è infatti necessaria per sostenere le donne nella loro esperienza di allattamento. Fornire gli stru-



menti pratici per rendere l'allattamento facile, piacevole e sostenibile è quello che il mondo della salute e le istituzioni preposte a tutelarla devono fare, al di là degli enunciati di principio. E a questo proposito, per chiudere con una nota di colore: quale donna allatta comodamente per più di due secondi se sta seduta dritta su una panca senza l'appoggio dei piedi?

1. Tavolo Tecnico operativo interdisciplinare per la promozione dell'Allattamento del Ministero della Salute (TAS), UNICEF Italia. Allattamento e promozione della salute materno-infantile: focus sulla salute mentale. Febbraio 2023 Ministero della Salute

2. Ministero della Giustizia, CTU

3. Munizza C, et al. Public beliefs and attitudes towards depression in Italy: a national survey. *PLoS One*. 2013 May 20;8(5):e63806. doi: 10.1371/journal.pone.0063806

4. Dagani J, et al. The role of psychological distress, stigma and coping strategies on help-seeking intentions in a sample of Italian college students. *BMC Psychol*. 2023 Jun 6;11(1):177. doi: 10.1186/s40359-023-01171-w

5. Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva-Sa-PeRiDoc. Disagio psichico in gravidanza, puerperio e nel primo anno di vita del bambino. Qual è la prevalenza di disagio psichico? Sito web: www.saperidoc pg 1098

6. Lega I, et al; Regional maternal mortality working group. Maternal suicide in Italy. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Apr;23(2):199-206. doi:10.1007/s00737-019-00977-1

7. Huller Harari L, et al. Risk factors for postpartum depression among sexual minority and heterosexual parents. *Australasian Psychiatry*. 2022;30(6):718-721. doi:10.1177/10398562221133990

8. Lingardi V, et al. 18 - Psychodynamic practice and LGBT communities, Editor(s): David Kealy, John S. Ogrodniczuk, *Contemporary Psychodynamic Psychotherapy*, Academic Press, 2019, Pages 267-279, ISBN 9780128133736

9. Algra AM, et al. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2012 Sep 18;79(12):1230-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aace6

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

La dichiarazione dei giovani nella settima [Conferenza ministeriale su Ambiente e Salute di Budapest a luglio 2023](#) ci racconta del loro impegno alla costruzione di un futuro vivibile per tutti. Essi puntano sull'equità, la collaborazione, la responsabilità, la giustizia climatica. I giovani richiedono con forza un cambio di paradigma, desiderano convivere con la natura anziché marginalizzarla e puntano a ridurre l'uso dei combustibili fossili, evitando la deforestazione e l'eccessivo uso delle discariche. Sono un punto di riferimento per le politiche ambientali in quanto sono la generazione che soffrirà maggiormente gli impatti della triplice crisi e la loro richiesta di totale trasparenza degli obiettivi politici a favore della tutela dell'ambiente è completamente da sottoscrivere; invitano tutti gli esperti nei diversi settori sanitario, assistenziale, governativo e intergovernativo oltre che società civile a unirsi a loro affinché la voce sia ancora più efficace e sostenuta nel chiedere un'azione urgente da parte dei governi. Gli articoli raccolti in questo numero ci forniscono ulteriori prove sulla necessità di focalizzare i nostri sforzi alla tutela dell'ambiente e rinforzano il ruolo che la natura svolge nel contribuire al benessere degli individui. Questo numero di Ambiente e Salute news si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Luglio e Agosto 2023.

The declaration of young people at the Seventh Ministerial Conference on Environment and Health in Budapest in July 2023 tells us of their commitment to build a livable future for all

They point to equity, collaboration, responsibility, and climate justice. Young people strongly demand a paradigm shift, they want to coexist with nature rather than marginalize it, and they aim to reduce the use of fossil fuels, avoiding deforestation and excessive landfill use. They are a point of reference for environmental policies as they are the generation that will suffer most from the impacts of the triple crisis, and their call for total transparency of policy objectives in favor of environmental protection is completely to be endorsed; they invite all experts in the various health, welfare, governmental and intergovernmental sectors as well as civil society to join them so that their voices will be even more effective and sustained in demanding 'urgent action from governments. The articles collected in this issue provide us with further evidence on the need to focus our efforts to environmental protection and reinforce the role that nature plays in contributing to the well-being of individuals. This issue of Environment and Health news is based on systematic checking of the July and August 2023 publications..



"Merano, Italia - Foto di Markus Spiske su Unsplash"

Ambiente e Salute News

Indice

:: Articolo speciale

1. ► Conferenza ministeriale su Ambiente e Salute 5-7 luglio 2023. La dichiarazione dei giovani

:: Cambiamento climatico

1. Non solo le alluvioni, ma anche i sedimenti inquinati sono una minaccia per la salute umana

:: Inquinamento atmosferico

1. Associazione tra particolato PM_{2,5}, inquinamento atmosferico e resistenza agli antibiotici: una analisi globale
2. Esposizione prenatale al particolato e gravità del disturbo dello spettro autistico
3. Esposizione materna al PM_{2,5} durante la gravidanza e depressione in adolescenza
4. Esposizione ad inquinanti atmosferici e difetti cardiaci congeniti. Un'analisi sistematica della letteratura
5. ► Effetti del particolato fine, del biossido d'azoto e dell'ozono sulla maturazione delle reti neuronali nella preadolescenza

:: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Micronutrienti e metalli in gravidanza e sviluppo cognitivo dei bambini
2. Esposizione prenatale a metalli tossici e difetti del tubo neurale, una revisione sistematica
3. Esposizione prenatale a una miscela di inquinanti organici e outcome adattativi, sociali e cognitivi nella prima infanzia
4. Esposizione prenatale e durante l'infanzia a PFAS e sovrappeso e/o obesità infantile. Una Revisione sistematica con metanalisi
5. Sostanze per- e polifluoroalchiliche in espunti di placenta
6. ► PFAS ed ormoni sessuali in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 19 anni
7. Dieta ed esposizione al sostanze per e polifluoroalchiliche in adolescenti: lo studio Home
8. Migrazione degli esteri organofosfati dagli imballaggi di plastica agli alimenti
9. ► Riduzione dell'inquinamento da microplastiche: sono necessari interventi per colmare le lacune nelle attuali pratiche di gestione dei rifiuti
10. Differenze di genere nell'associazione tra esposizione ai piretroidi e problemi di sonno tra gli adolescenti. Lo studio NHANES 2007-2014
11. ► Ecotossicità del glifosato e dei suoi derivati: prove dal 2010-2023

:: Miscellanea

1. Cosa avvia l'intolleranza chimica? Risultati di un ampio sondaggio basato sulla popolazione di adulti statunitensi

:: Approfondimenti

1. "Deficit di natura" e salute mentale tra gli adolescenti: un quadro prospettico partendo dalla teoria di conservazione delle risorse

► 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, Francesca Manusia, Ilaria 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

- L'inquinamento atmosferico da PM_{2,5} ha conseguenze sempre più documentate anche sul neurosviluppo. È correlato a cambiamenti longitudinali nello sviluppo delle connessioni cerebrali, legati a meccanismi neuropatologici tra cui neuroinfiammazione, alterazioni mitocondriali, stress ossidativo, che possono portare alla comparsa di disturbi dello spettro autistico. Sembra inoltre esservi una relazione causale tra esposizione materna a PM_{2,5} durante la gravidanza e sintomi di depressione degli adolescenti. È anche correlato alla resistenza agli antibiotici. Tutti questi sono motivi in più per insistere con le azioni in grado di ridurre l'inquinamento dell'aria.
- Facciamo più attenzione alle plastiche. Gli studi ribadiscono la possibilità di assorbimento di sostanze nocive rilasciate nei cibi dagli imballaggi in plastica. Serve inoltre una maggiore consapevolezza sulle lacune esistenti nella gestione e smaltimento delle microplastiche, che vanno gestite con tecniche diverse dalle attuali. È sempre importante evitare che gli oggetti di plastica siano abbandonati e curarne un corretto smaltimento.
- Siamo sempre più immersi nella tecnologia ma abbiamo sempre più bisogno di natura, come dimostra uno studio su adolescenti che frequentando poco gli ambienti naturali tendono a sviluppare minore resilienza di fronte ai problemi con aumento di disturbi d'ansia e depressione.
- Limitiamo l'uso di piretroidi che possono incidere nei disturbi del sonno.
- Ascoltiamo e leggiamo i progetti dei giovani impegnati nelle tematiche ambientali.
- Facciamo attenzione a prodotti profumati per la cura personale e la pulizia per il possibile innesco del fenomeno dell'intolleranza chimica, patologia ancora di incerta definizione ma sulla quale emergono sempre dati nuovi.
- Contrastiamo l'utilizzo del glifosato, erbicida non ecologicamente sostenibile.
- Assumiamo più frutta più fibre per contrastare gli effetti degli inquinanti chimici.

Articolo speciale

► Conferenza ministeriale su Ambiente e Salute 5-7 luglio 2023. La dichiarazione dei giovani

La dichiarazione dei giovani di Budapest del 5/7 luglio 2023 ci racconta del loro impegno alla costruzione di un futuro vivibile per tutti. I principi fondamentali a cui si ispirano sono l'equità, la collaborazione, la responsabilità, la giustizia climatica, e queste sono le parole chiave, motore del cambiamento. Essi credono che i fattori determinanti per un processo decisionale responsabile siano l'integrazione delle conoscenze sul cambiamento climatico unita a un'azione immediata. La risoluzione 76/333 dell'ONU sul diritto umano a un ambiente sano e sostenibile rafforza ciò che i giovani sostengono: le sfide ambientali devono essere affrontate immediatamente e con obiettivi a breve e lungo termine. I giovani richiedono con forza un cambio di paradigma puntando a ridurre l'uso dei combustibili fossili, evitando la deforestazione e l'eccessivo uso delle discariche, focalizzando le politiche alla gestione ambientale, favorendo la transizione verde; essi desiderano convivere con la natura piuttosto che marginalizzarla. Essendo la generazione che soffrirà maggiormente gli impatti della triplice crisi rappresentano il punto di riferimento per le azioni

politiche climatiche e chiedono all'ONU, all'Europa e ai governi dei singoli stati membri una totale trasparenza degli obiettivi politici a favore della tutela dell'ambiente. Riconoscono come memoria collettiva tutto ciò che è stato fatto dalle precedenti generazioni di giovani sul tema della protezione dell'ambiente, che ha portato a risultati concreti e positivi (Dichiarazioni del Tirana Forum sulla salute ed il benessere dei giovani (2022), Dichiarazione ministeriale di Nicosia della 9° conferenza ministeriale europea per l'ambiente (2022), Position Paper di Vienna 2021, dichiarazione "Più verde, più pulito, più intelligente" del 2016, Youth Position Paper di Vienna su Ambiente e Salute del 2016, Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile con i suoi 17 obiettivi (2015), accordo di Parigi sui cambiamenti climatici (2015), dichiarazione "Città in movimento - Le persone prima di tutto" del 2014, agenda Salute 2020, dichiarazione di Parma su ambiente e salute 2010). Chiedono a gran voce ai governi europei di poter partecipare ai processi decisionali che riguardano il loro futuro, e sono molto preoccupati dell'assenza di azioni concrete per contrastare il cambiamento climatico. Invitano tutti gli esperti nei diversi settori sanitario, assistenziale, governativo e intergovernativo oltre che società civile, rifugiati climatici e gruppi di persone vulnerabili ad unirsi a loro affinché la voce sia ancora più efficace e sostenuta nel chiedere un'azione urgente da parte dei governi. È dunque una chiamata all'azione rivolta a tutti gli stati membri europei a portare avanti gli impegni finalizzati ad un'azione di tutela dell'ambiente e delle generazioni future attraverso questi punti.

1) Coinvolgimento dei giovani e l'equità intergenerazionale adottando strategie di coinvolgimento dei giovani sulle tematiche ambientali e incoraggiandone una partecipazione attiva per concretizzare le decisioni prese. Cambiare il paradigma che percepisce i giovani come non esperti e stabilire un equilibrio di potere dove i giovani possano partecipare realmente ai processi decisionali creando e sostenendo l'inclusione di piattaforme dove sia possibile condividere idee, intuizioni, preoccupazioni e prospettive che possano poi essere integrate nelle politiche e nei piani di azione; facilitare ai giovani l'accesso agli esperti del settore e garantire loro che le argomentazioni entrino attivamente nelle politiche e nelle strategie che riguardano la sostenibilità e creare strumenti che possano valutare l'impatto delle politiche attuali sulle generazioni future.

2) Informazione ed educazione di qualità con l'avvio e rafforzamento della collaborazione tra organi governativi e giovani/ società civile/organizzazione intergovernative per incrementare o/e iniziare corsi di formazione su ambiente e salute e gestione dei problemi legati alle tematiche ambientali. Garantire l'accesso gratuito alle informazioni affidabili e basate sull'evidenza; tali informazioni dovrebbero essere presentate in un linguaggio adeguato e accattivante per coinvolgere le giovani generazioni. Aumentare la consapevolezza della società sulle sfide per la tutela della salute utilizzando i social media, eventi, meeting al fine di educare i giovani e tutte le persone sugli impatti della crisi climatica, inserendo dei programmi di studio nella scuola primaria e secondaria, oltre a corsi universitari nell'ambito medico, urbanistico, ingegneristico. La biodiversità deve essere considerata nei contesti educativi al fine di garantire che le generazioni future possano comprendere il valore della natura e la necessità della sua conservazione e utilizzando mezzi quali documentari, realtà virtuale, esperienze interattive online e piattaforme per diversificare l'apprendimento.

3) Affrontare la triplice crisi: azione per il clima, biodiversità ed inquinamento. Facilitare le attività di collaborazione multigenerazionale, garantire la mitigazione e le strategie di adattamento sottolineando come le politiche climatiche possano avere un impatto positivo sul nostro pianeta e sul benessere personale, evidenziando gli aspetti economici e sanitari della sostenibilità e sostenendo le politiche che promuovono la biodiversità, favorire una visione One Health come visione del mondo e affrontare la questione ambientale con l'approccio precauzionale al fine di ridurre il danno ambientale.

4) La salute dei giovani e il loro benessere. Considerare la salute mentale delle giovani generazioni con specifici focus sulle tematiche dell'ansia legata al cambiamento climatico (eco-ansia) o a traumi di lunga durata e disturbo da stress post traumatico legati all'aver sperimentato condizioni meteorologiche estreme o migrazione forzata. Investire sui servizi di supporto ai giovani per far fronte a questi fattori di stress per costruire capacità di resilienza oltre che costruire sistemi sanitari resilienti. Eliminare le diseguaglianze e affrontare le differenze socioeconomiche al fine di avvicinarsi all'equità nella salute. Promuovere prodotti più puliti, con sostenibili opzioni di trasporto, sistemi di monitoraggio della qualità dell'aria, diffondere informazioni in tempo reale sulla qualità dell'aria in modo da poter prendere le necessarie precauzioni. Creare ambienti sicuri e accessibili per trasporti eco sostenibili come ad esempio piste ciclabili, oltre che investire in opzioni di trasporto che riducano le emissioni di carbonio e favoriscano l'attività fisica per migliorare la salute delle popolazioni. Rendere gli spazi verdi accessibili a tutti con attività che riducano lo stress e aumentino la connessione con la natura. Promuovere la sostenibilità con scelte dietetiche a basso impatto ambientale e un maggiore utilizzo di prodotti locali, stagionali. Le scuole e gli ospedali come le strutture pubbliche dovrebbero essere efficienti a livello energetico e incrementare i piani per far fronte alle emergenze con adeguate scorte e adeguata preparazione e formazione del personale. Sostenere l'innovazione nel settore sanitario con lo sviluppo di sistemi sanitari capaci di resistere al cambiamento climatico, investendo in telemedicina in modo che sia possibile dare supporto alle popolazioni più vulnerabili, che vivono in aree remote.

5) Trasparenza e responsabilità: mantenere gli impegni presi negli accordi internazionali e nelle risoluzioni e trattati impegnandosi a sensibilizzare l'opinione pubblica. Le azioni governative devono essere trasparenti attraverso report nazionali, redigendo relazioni sullo stato di avanzamento degli impegni presi dagli stati membri. Attuazione degli obblighi finanziari, consultazioni regolari con i giovani e recepimento delle loro proposte al fine di migliorare le legislazioni vigenti. Fornire informazioni chiare su eventuali conflitti di interesse e contrastare le azioni di lobbying.

[1] Conferenza ministeriale su Ambiente e Salute 5-7 luglio 2023. La dichiarazione dei giovani

Cambiamento climatico

1. Non solo le alluvioni, ma anche i sedimenti inquinati sono una minaccia per la salute umana

A causa dei cambiamenti climatici globali, si prevede che gli eventi alluvionali estremi aumenteranno in quantità e inten-

sità nei prossimi decenni. Nei bacini idrografici interessati dall'estrazione mineraria, le inondazioni portano alla deposizione di sedimenti fini arricchiti in tracce di metallo. A seconda della loro concentrazione queste tracce di metallo possono essere un pericolo per la salute. Pertanto, l'esposizione della popolazione locale ai sedimenti alluvionali (ingestione diretta o indiretta attraverso la coltivazione di cibo, inalazione di sedimenti essiccati che contribuiscono al particolato atmosferico) è fonte di preoccupazione. L'estrema inondazione del luglio 2021 ha depositato grandi quantità di sedimenti in tutta la città di Eschweiler (Germania occidentale), con l'area di inondazione che ha superato i limiti estremi precedentemente mappati. Questi sedimenti sono ricchi di materiale fine (con la frazione < 63 µm che costituisce dal 32% al 96%), che può attaccarsi alla pelle ed essere ingerito o inalato. Sono moderatamente o fortemente arricchiti in Zn > Cu > Pb > Cd > Sn rispetto alle concentrazioni di fondo locali. Le concentrazioni di Zn, Pb, Cd, Cu e As nei sedimenti alluvionali eccedono i limiti stabiliti a livello internazionale. La valutazione dell'inalazione e dell'ingestione da parte dell'uomo rivela che la dose giornaliera tollerabile è superata per Pb. Nonostante anche le concentrazioni di Zn, Cu, Cd e Sn siano superate, si presume che esse non rappresentino un rischio per il benessere umano, anche se è noto che l'esposizione ad alte concentrazioni di polveri può costituire un rischio per la salute. In conclusione, i sedimenti alluvionali, specialmente nei bacini idrografici influenzati dall'attività mineraria, possono rappresentare un rischio per la salute delle popolazioni colpite. Gli autori propongono di (I) migliorare la mappatura delle inondazioni incorporando potenziali fonti di inquinamento; (II) estendere i messaggi di avvertimento per incorporare orientamenti specifici; (III) utilizzare adeguate strategie di bonifica all'indomani di tali eventi alluvionali; (IV) fornire supporto medico e (V) informare e formare la popolazione ed i professionisti medici su questo argomento.

° Weber, A. et al.: The risk may not be limited to flooding: polluted flood sediments pose a human health threat to the unaware public. *Environ Sci Eur* 35, 58 (2023)

Inquinamento atmosferico

1. Associazione tra particolato PM_{2,5}, inquinamento atmosferico e resistenza agli antibiotici: una analisi globale

Questa analisi mira ad approfondire l'associazione tra PM_{2,5} e resistenza antibiotica globale. In questo studio gli autori hanno trovato che il PM_{2,5} è correlato positivamente con la resistenza batterica; sono state evidenziate correlazioni significative coerenti per la maggior parte dei batteri resistenti agli antibiotici (R²= 0.42–0.76, p<0.0001) e che si sono rafforzate nel tempo. L'analisi di regressione graduale (0.80; p<0.0001) della resistenza agli antibiotici rispetto ad altri predittori valutati ha mostrato che il PM_{2,5} ha un effetto importante sulla resistenza della maggior parte dei batteri agli antibiotici. Il PM_{2,5} quindi risulta uno dei principali fattori di resistenza agli antibiotici, contribuendo per il 10.9% (IC 95% 4.3–17.4) alla variazione della resistenza, seguito da spesa sanitaria (10.1%, 2.8–17.3), servizi di acqua potabile (2.7%, 0.7–4.7) e uso di antibiotici (2.4%, 1.8–2.9). Il Nord Africa e l'Asia occidentale sono le regioni in cui il PM_{2,5} ha dato il contributo maggiore alla resistenza agli antibiotici (18.9%,

16.2–21.5). Il particolato $PM_{2.5}$ contiene diversi batteri e geni resistenti agli antibiotici, che possono essere trasferiti da un ambiente all'altro e inalati dagli esseri viventi. Gli autori ipotizzano che il $PM_{2.5}$ potrebbe aumentare la permeabilità della membrana cellulare, favorendo il trasferimento genico orizzontale, quindi lo scambio di elementi di resistenza agli antibiotici. Sono stati analizzati i dati su molteplici potenziali fattori (inquinamento atmosferico, uso di antibiotici, servizi igienico-sanitari, economia, spesa sanitaria, popolazione, istruzione, clima, regione) di 116 paesi dal 2000 al 2018. I dati provenivano dal Resistance Map, dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, dalla piattaforma di informazione sanitaria PLISA per le Americhe, dai database dell'OMS, dell'Health Effects Institute e dell'Agenzia europea per l'ambiente. La resistenza agli antibiotici derivata dal $PM_{2.5}$ ha causato circa 0.48 (IC 95% 0.34–0.60) milioni di morti premature e 18.2 (13.4–23.0) milioni di anni di vita persi nel 2018 in tutto il mondo. Gli autori hanno valutato che se nel 2050 si raggiungeranno le concentrazioni di $PM_{2.5}$ stabilite dall'OMS (pari a $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) si avrà una riduzione della resistenza agli antibiotici del 16.8% (95% CI 15.3–18.3) e si eviteranno il 23.4% (21.2–25.6) di morti premature attribuibili alla resistenza agli antibiotici. Questi risultati suggeriscono che la salute globale può trarre vantaggio dalla mitigazione della resistenza agli antibiotici se vi è un controllo del $PM_{2.5}$.

° ZHOU, Zhenchao, et al. Association between particulate matter ($PM_{2.5}$) air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *The Lancet Planetary Health*, 2023, 7.8: e649-e659

2. Esposizione prenatale al particolato e gravità del disturbo dello spettro autistico

È noto che l'esposizione al PM provoca meccanismi neuropatologici associati ai disturbi dello spettro autistico (ASD), tra cui neuroinfiammazione, alterazioni mitocondriali, stress ossidativo e cambiamenti epigenetici. I risultati di questo studio offrono nuovi elementi sull'impatto che l'esposizione al PM determina sulla gravità clinica dell'ASD. Lo studio, effettuato in Portogallo, ha utilizzato i dati di monitoraggio della qualità dell'aria per esaminare se le madri di bambini con ASD fossero esposte a livelli elevati di inquinanti atmosferici durante i periodi critici della gravidanza e se livelli di esposizione più elevati potessero incidere sulla gravità clinica. Sono stati utilizzati i dati pubblici dell'Agenzia portoghese per l'ambiente per stimare l'esposizione a questi inquinanti durante l'intera gravidanza e nel primo anno di vita del bambino per 217 soggetti con ASD nati tra il 2003 e il 2016, 18 femmine e 199 maschi. Questi soggetti sono stati stratificati in due sottogruppi in base alla gravità clinica, come definito dall'Autism Diagnostic Observational Schedule (ADOS). Il gruppo con punteggio elevato (score 6-10) era costituito da 12 femmine e 151 maschi mentre il gruppo con score meno grave (disturbo dello spettro autistico con score 4-5) era costituito da 54 soggetti (6 femmine e 48 maschi). Per tutti i periodi di tempo, i livelli medi di $PM_{2.5}$, PM_{10} e NO_2 a cui sono stati esposti i soggetti rientravano nei livelli ammessi dall'Unione Europea. Anche se una frazione di questi soggetti ha mostrato un'esposizione a livelli di $PM_{2.5}$ e PM_{10} superiori alla soglia ammissibile. Una gravità clinica più elevata è stata associata a una maggiore esposizione a $PM_{2.5}$ ($p = 0.001$), NO_2 ($p = 0.011$) e PM_{10} ($p = 0.041$) durante il primo trimestre di gravidanza, rispetto a una gravità clinica più lieve. Dopo la regressione logistica, sono state

identificate associazioni con gravità clinica più elevata per l'esposizione a $PM_{2.5}$ durante il primo trimestre ($p = 0.002$; OR = 1.14, IC 95%: 1.05–1.23) e per l'intera gravidanza ($p = 0.04$; OR = 1.07, 95% CI: 1.00–1.15) e per l'esposizione al PM_{10} ($p = 0.02$; OR = 1.07, 95% CI: 1.01–1.14) durante il terzo trimestre.

° João Xavier Santos et al: Evidence for an association of prenatal exposure to particulate matter with clinical severity of Autism Spectrum Disorder, *Environmental Research*, Volume 228, 2023, 115795, ISSN 0013-9351

3. Esposizione materna al $PM_{2.5}$ durante la gravidanza e depressione in adolescenza

Lo studio ha evidenziato come l'esposizione materna a $PM_{2.5}$ durante la gravidanza esacerbi i sintomi depressivi nella prole durante l'adolescenza ($\beta = 0.2$, IC 95%: 0.05–0.34) suggerendo così come questa esposizione possa avere un impatto negativo sulla salute mentale. Gli autori hanno anche scoperto che l'esposizione durante il primo trimestre sembrerebbe causare danni maggiori. Sono risultati più vulnerabili adolescenti con famiglie a basso reddito, maschi, con attività fisica irregolare, che vivono in zone rurali o con madri con minori risorse intellettive. Ad oggi pochi studi hanno preso in considerazione la relazione causale tra l'esposizione cronica agli inquinanti atmosferici durante la gravidanza e l'insorgenza di depressione in età adolescenziale. Sono stati valutati 1.975 adolescenti provenienti da 1.632 famiglie della coorte "China Family Panel Study". Per stimare l'esposizione in gravidanza delle madri a $PM_{2.5}$ sono stati utilizzati dati ottenuti da satellite in base alla residenza. Questo sembrerebbe essere il primo studio che ha dimostrato una relazione causale tra esposizione materna a $PM_{2.5}$ durante la gravidanza e sintomi di depressione degli adolescenti in una coorte nazionale.

° Ke Ju t al.: Causal effects of maternal exposure to $PM_{2.5}$ during pregnancy on depression symptoms in adolescence: Identifying vulnerable windows and subpopulations in a national cohort study, *Environmental Research*, Volume 231, Part 1, 2023, 116066, ISSN 0013-9351

4. Esposizione ad inquinanti atmosferici e difetti cardiaci congeniti. Un'analisi sistematica della letteratura

L'esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici è stata collegata a difetti cardiaci congeniti (CHD), ma i risultati delle revisioni sistematiche esistenti sono contrastanti; per tale ragione, è stato condotto questo studio. Si tratta di una "revisione ombrello", cioè un'analisi sistematica di tutte le revisioni esistenti sull'argomento. Su 35 studi in totale, sono state selezionate 11 revisioni sistematiche, di cui 8 con metanalisi. 4 metanalisi indicano un'associazione moderata tra l'esposizione al biossido di azoto e l'aumento del rischio di coartazione dell'aorta. Le associazioni tra CHD e altre combinazioni di sottotipi di inquinante sono state valutate da "molto bassa" (PM_{10} con Difetto del setto interatriale, PM_{10} e biossido di azoto con pervietà del dotto arterioso) a "bassa" (ozono con Difetto del setto interatriale, $PM_{2.5}$ e biossido di azoto con Tetralogia di Fallot); tuttavia alcuni risultati incoerenti emersi dallo studio potrebbero dipendere dall'elevata eterogeneità statistica delle revisioni sistematiche incluse. In sintesi, l'esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici può aumentare il rischio, almeno per alcuni sottotipi di CHD.

° Sophie Michel et al: Prenatal exposure to ambient air pollutants and congenital heart defects: An umbrella review, *Environment International*, Volume 178, 2023,108076, ISSN 0160-4120.

5. ► Effetti del particolato fine, del biossido d'azoto e dell'ozono sulla maturazione delle reti neurali nella preadolescenza

Questo è il primo studio che dimostra che l'inquinamento dell'aria ambiente esterna durante l'infanzia si associa a cambiamenti longitudinali nello sviluppo della connettività della rete cerebrale. È noto come l'inquinamento atmosferico sia legato a ritardi dello sviluppo neurologico, ma gli autori in questo lavoro si sono dati l'obiettivo di indagare la sua associazione con cambiamenti longitudinali nello sviluppo della rete cerebrale, dimostrando come all'esposizione a $PM_{2.5}$, O_3 e NO_2 durante l'infanzia conseguano cambiamenti distinti nel tempo nei modelli di maturazione della rete neuronale cerebrale. È stato valutato con l'ausilio della risonanza magnetica funzionale un campione di 9497 bambini afferenti all'Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study°. ABCD è il più grande studio a lungo termine sullo sviluppo del cervello degli adolescenti effettuato in 21 comunità negli Stati Uniti, con 11.867 bambini di 9-10 anni arruolati tra il 2016 e il 2018; questi bambini sono seguiti annualmente per oltre dieci anni con due immagini cerebrali attualmente disponibili; i partecipanti avevano 9-10 anni alla valutazione di base e 11-13 anni alla valutazione di follow-up circa due anni dopo. Le medie annuali di concentrazioni di inquinanti sono state stimate in base alla residenza principale. Sono stati successivamente utilizzati modelli per valutare come l'esposizione stimata agli inquinanti possa far cambiare nel tempo la connettività funzionale (FC) intra-rete, inter-rete e sottocorticale-rete. I profili di sviluppo della FC nel corso dei 2 anni di follow-up hanno mostrato come una maggiore esposizione a $PM_{2.5}$ possa comportare una maggiore FC inter-rete e sottocorticale-rete nel tempo. Al contrario, concentrazioni più elevate di O_3 hanno prodotto risultati maggiori FC intra-rete, ma meno FC sottocorticale-rete nel tempo. Infine, una maggiore esposizione a NO_2 ha portato a una minore inter-rete e FC sottocorticale-rete.

° Devyn L. Cotter et al: Effects of ambient fine particulates, nitrogen dioxide, and ozone on maturation of functional brain networks across early adolescence, *Environment International*, Volume 177, 2023, 108001, ISSN 0160-4120.

Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. Micronutrienti e metalli in gravidanza e sviluppo cognitivo dei bambini

La concentrazione di micronutrienti e metalli essenziali e di metalli "neurotossici" negli eritrociti materni durante la gravidanza può influenzare le capacità cognitive dei bambini a 3 e 8 anni di età. È quanto affermano gli autori di questo studio di coorte (Project Viva, Boston, Massachusetts, USA) che ha analizzato 900 coppie madre bambino misurando le sostanze chimiche negli eritrociti di donne alla decima settimana di gravidanza e valutando le capacità cognitive dei bambini mediante test neuropsicologici indaganti diversi domini cognitivi, incluso il vo-

cabolario ricettivo, l'abilità visivo-motoria, la memoria visiva, l'intelligenza cristallizzata e l'intelligenza fluida. Sono state misurate le concentrazioni di cinque metalli essenziali (Cu, Mg, Mn, Se, Zn) e due micronutrienti (vitamina B12 e folati), nell'insieme definiti "miscela di nutrienti", e di sei metalli non essenziali (As, Ba, Cd, Cs, Hg, Pb), nell'insieme definiti "miscela neurotossica". Sono stati considerati i seguenti fattori di confondimento: razza / etnia, reddito, istruzione, fumo, età, indice di massa corporea (BMI) pre-gravidanza, consumo settimanale di pesce nel primo trimestre e l'intelligenza materna. Un aumento quartile della miscela di nutrienti è stato associato a una differenza media nel punteggio del vocabolario ricettivo di 1.58 punti [intervallo di confidenza al 95% (CI): 0.06, 3.10] a 3 anni. Un aumento quartile della miscela neurotossica è stato associato a una differenza media nel punteggio visivo-motorio a 8 anni di meno 3.01 punti (IC 95%: - 5.55 / -0.47). Altri parametri dello sviluppo neurologico non sono risultati significativamente associati alle miscele di nutrienti o di sostanze neurotossiche. Gli autori segnalano come la concentrazione di Piombo non sia stata associata, in questo studio, a ridotte performances neurologiche, verosimilmente per l'elevata concentrazione di folati presente in tutte le madri analizzate.

° THILAKARATNE, Ruwan, et al. Mixtures of metals and micronutrients in early pregnancy and cognition in early and mid-childhood: findings from the Project Viva cohort. *Environmental Health Perspectives*, 2023,131.8: 087008.

2. Esposizione prenatale a metalli tossici e difetti del tubo neurale, una revisione sistematica

Gli autori hanno identificato 30 studi che indagavano se l'esposizione ad arsenico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg), manganese (Mn) e piombo (Pb) durante la gestazione aumentasse il rischio di Difetti del Tubo Neurale (NTD). Hanno concluso che sebbene le prove fossero limitate, la letteratura supportava un'associazione tra l'esposizione prenatale a Hg o Mn e l'aumento del rischio di NTD. Per i metalli rimanenti le prove erano insufficienti per stabilire o escludere un effetto. I difetti del tubo neurale (NTD) colpiscono oltre 300.000 gravidanze in tutto il mondo ogni anno. Sono stati identificati pochi fattori non genetici, oltre alla carenza di folati, la cui modificazione può contribuire a ridurre il carico di NTD. È stato ipotizzato che l'esposizione prenatale a metalli tossici quali As, Cd, Hg, Mn e Pb può aumentare il rischio di NTD. Sebbene una crescente letteratura epidemiologica abbia esaminato queste associazioni, non risulta agli autori sia mai stata condotta una revisione sistematica. Sono state selezionate le evidenze disponibili sull'esposizione prenatale ad As, Cd, Hg, Mn o Pb e sul rischio di specifiche NTD (ad esempio spina bifida, anencefalia) o di tutte le NTD tramite una ricerca completa nei database MEDLINE, Embase, Web of Science e TOXLINE e nei criteri di inclusione/esclusione applicati. Gli autori hanno valutato la qualità e la forza delle prove per ogni metallo ed applicato un protocollo personalizzato di rischio di bias, valutando anche la sufficienza dell'evidenza di un effetto di ciascun metallo sulle NTD. Il ruolo dell'esposizione gestazionale ad As, Cd o Pb nell'eziologia delle NTD rimane poco chiaro e merita ulteriori indagini in studi di alta qualità, con particolare attenzione al controllo dei bias, alla mitigazione del bias di selezione e al miglioramento della valutazione dell'esposizione.

° Lauren A. Et al: Prenatal Exposure to Toxic Metals and Neural Tube Defects: A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence *Environmental Health Perspectives* 131:8 CID: 086002

3. Esposizione prenatale a una miscela di inquinanti organici e outcomes adattativi, sociali e cognitivi nella prima infanzia

È ancora controverso se l'esposizione ai POPs (Persistent Organic Pollutants-Inquinanti organici persistenti) in epoca fetale sia correlata allo sviluppo di disturbo dello spettro autistico. Questo studio ha valutato la correlazione tra l'esposizione materna a POPs e gli outcomes sociali, cognitivi e comportamentali correlati all'autismo, in bambini con fratelli con diagnosi di autismo, evidenziando correlazioni contrastanti. Si tratta tuttavia di uno studio che non ha preso in considerazione numerosi possibili fattori confondenti riguardanti sia l'esposizione ai POPs, come esposizione post nascita, allattamento, alimentazione, sia altre condizioni che influiscono sul neurosviluppo come le condizioni di salute materna e lo stile di vita. Si tratta quindi di uno studio con numerose lacune metodologiche. Gli autori hanno incluso le concentrazioni sieriche materne di 17 POP (11 policlorobifenili [PCB], 4 difenili polibromurati [PBDE] e 2 pesticidi persistenti) in 154 campioni raccolti durante la gravidanza. Sono state esaminate le associazioni indipendenti dei POP con i tratti sociali, cognitivi e comportamentali a 36 mesi di età. L'analisi della miscela di POPs non ha evidenziato un effetto complessivo sui profili neuroevolutivi misurati. L'analisi delle singole sostanze ha dato esiti contrastanti. Livelli più elevati di PBDE sono stati associati a comportamenti maggiormente correlati all'autismo, mentre livelli più elevati di PCB e pesticidi p,p' DDE sono stati associati a un migliore funzionamento cognitivo e adattivo.

° SONG, Ashley Y., et al. Associations of prenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants with social traits and cognitive and adaptive function in early childhood: Findings from the EARLI study. *Environmental research*, 2023, 229: 115978.

4. Esposizione prenatale e durante l'infanzia a PFAS e sovrappeso e/o obesità infantile. Una Revisione sistematica con metanalisi

Questa metanalisi ha evidenziato associazioni positive tra esposizione prenatale a PFNA (acido perfluorononanoico) e indice di massa corporea (BMI) e circonferenza vita (CV) e tra PFOA (acido perfluorooctanoico) e BMI in bambini con più di 3 anni. Sono invece state evidenziate associazioni negative tra esposizione prenatale a PFOS (acido perfluorooctano sulfonato) e BMI in bambini con meno di 3 anni e tra PFHxS (acido perfluoroesano sulfonico) e rischio di sovrappeso. Sono state inoltre evidenziate associazioni negative persistenti tra l'esposizione infantile a tre PFAS (PFOA, PFOS e PFNA) e BMI. In conclusione, non sono emersi risultati coerenti tra le metanalisi eseguite. È noto come le sostanze per-/polifluoroalchiliche (PFAS) siano inquinanti organici persistenti con azione di interferenti endocrini. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di effettuare una revisione sistematica con metanalisi per riassumere le associazioni tra esposizione prenatale o infantile ai PFAS e insorgenza di sovrappeso/obesità in età pediatrica. La revisione è stata effettuata utilizzando PubMed ed Embase con stringhe di testo contenenti i termini "prenatal, breastfeeding, childhood, overweight, obesity, and PFASs". Sono stati presi in considerazione solo studi di biomonitoraggio

in donne in gravidanza o in bambini fino a 18 anni e che valutassero il BMI, la CV o la massa grassa nei bambini. Quando le stime dell'associazione tra la concentrazione di un PFAS e questi indici erano riportate in almeno 3 studi, è stata condotta una metanalisi, stratificando i risultati anche per sesso ed età. In totale sono stati selezionati da PubMed ed Embase un totale di 826 articoli da cui ne sono stati ulteriormente selezionati 49 per la revisione sistematica: 26 che valutavano l'esposizione a PFAS nel periodo prenatale, 17 l'esposizione in età infantile e 6 entrambe. Partendo da una prima valutazione qualitativa, i risultati sono risultati contrastanti, con associazioni positive, negative e nulle.

° Frigerio G, Ferrari CM, Fustinoni S. Prenatal and childhood exposure to per-/polyfluoroalkyl substances (PFASs) and its associations with childhood overweight and/or obesity: a systematic review with meta-analyses. *Environ Health*. 2023 Aug 14;22(1):56. doi: 10.1186/s12940-023-01006-6. PMID: 37580798; PMCID: PMC10424367.

5. Sostanze per- e polifluoroalchiliche in espunti di placenta

Questo studio, analizzando la quantità di PFAS negli espunti di placenta di decidua e villi al fine di studiarne le differenze nella distribuzione tra i due lati di questo organo, ha evidenziato che tutti i campioni di espunti placentari contenevano almeno un PFAS, dimostrando la presenza ubiquitaria di questi composti nella popolazione studiata. È stata riscontrata un'elevata presenza di PFOS, PFOA e PFHxS, seguiti da PFHxA, PFBS e PFUnA. Anche il fluorotelomero 6:2 FTS era presente in più del 40% dei campioni. I valori medi e mediani di PFAS per gli espunti deciduali erano 0.5 ng/g e 0.4 ng/g (SD 0.3), mentre per gli espunti di villi i valori medi e mediani erano 0.6 ng/g e 0.4 ng/g (SD 0.4). È stato osservato un diverso modello di accumulo tra villi ed espunti deciduali per PFOS, PFOA e PFUnA (villi > decidua) e PFHxA, PFHxS, PFBS e 6:2 FTS (decidua > villi). Anche se il meccanismo di questo accumulo selettivo non è ancora compreso, il grado molecolare di ionizzazione e la sua lipofilità potrebbero almeno in parte spiegare questa differenza. Il dosaggio di 23 PFAS è stato eseguito con cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa accurata ad alta risoluzione (LC-HRAM). Sono state arruolate donne durante il parto a termine presso l'Ospedale Generale Arcispedale Santa Maria Nuova (ASMN) - Reggio Emilia, nel periodo marzo 2021-novembre 2022. La popolazione materna era stata selezionata tra le donne a basso rischio senza alcun trattamento farmacologico di età superiore a 18 anni. In sintesi, questa ricerca amplia i dati relativi ai livelli di PFAS nella placenta e pone l'attenzione sull'esposizione ai PFAS durante la gravidanza.

° Pascali JP, et al. Analysis and distribution of per- and polyfluoroalkyl substances in decidua and villi placenta explants. *Environ Res*. 2023 Jul 15;229:115955. doi: 10.1016/j.envres.2023.115955. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37119845.

6. ▶ PFAS ed ormoni sessuali in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 19 anni

Le sostanze perfluoroalchiliche e polifluoroalchiliche (PFAS) hanno sollevato preoccupazioni riguardo all'interferenza con gli ormoni sessuali in finestre critiche, tra cui l'infanzia e l'adolescenza. In questo studio sono state analizzate le associazioni tra testosterone totale (TT), estradiolo (E2) e globulina legante gli

ormoni sessuali (SHBG) e PFAS in bambini e adolescenti (921 bambini e adolescenti, età compresa tra 6 e 19 anni, partecipanti allo studio NHANES dal 2013 al 2016). Sono state studiate le associazioni tra i singoli PFAS e loro miscele con i livelli di ormoni sessuali. I risultati hanno suggerito l'associazione tra PFAS singoli o in miscela con ridotti livelli di TT e livelli aumentati di SHBG nei bambini e adolescenti e con livelli ridotti di E2 negli individui in età puberale. Sono stati utilizzati modelli di regressione lineare multipla e modelli Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) stratificati per gruppi di età - sesso e sesso-stadio puberale. Nelle adolescenti di sesso femminile sono state osservate associazioni inverse tra n-PFOA (acido perfluorottanico) e SHBG. Nei bambini, sono state osservate associazioni inverse mediante BKMR nelle ragazze di 6-11 anni con alte concentrazioni e nei ragazzi con bassa concentrazione della miscela PFAS con Testosterone totale. Nei ragazzi è stata osservata un'associazione positiva della miscela PFAS con la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). PFOS (acido perfluorottanosolfonico) e PFNA (acido perfluoroanionico) sono stati identificati come gli elementi di maggiore contributo alle associazioni rispettivamente nelle ragazze e nei ragazzi. Sebbene l'intervallo di confidenza del 95% includesse il valore nullo negli adolescenti, il BKMR ha trovato associazioni negative suggestive tra la miscela di PFAS e i livelli di TT e SHBG negli adolescenti di età compresa tra 12 e 19 anni. I risultati per sesso-stato di pubertà hanno presentato un modello simile, in cui sono state osservate associazioni significativamente inverse tra la miscela di PFAS ed E2 nel periodo puberale.

° Yue He et al: Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with sex hormones in children and adolescents 6–19 Years of age, *Environmental Pollution*, Volume 329, 2023, 121707, ISSN 0269-7491,

7. Dieta ed esposizione a sostanze per e polifluoroalchiliche in adolescenti: lo studio Home

Sappiamo come la dieta sia una delle vie di esposizione primaria alle sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS). Pochi studi hanno però ad oggi esaminato le associazioni tra la qualità della dieta e l'assunzione di macronutrienti con l'esposizione ai PFAS tra gli adolescenti: in questo lavoro gli autori, analizzando questa possibile associazione, hanno riscontrato come una migliore qualità della dieta e un maggior consumo di frutta e fibre alimentari risultino associati a concentrazioni sieriche di PFAS più basse. Sono stati valutati dati trasversali raccolti dal 2016 al 2019 in 193 adolescenti dell'area di Cincinnati, Ohio (età media 12.3 anni) utilizzando un punteggio sulla qualità della dieta e sull'assunzione di macronutrienti (HEI) autocompilato in tre giorni separati. Sono state poi misurate le concentrazioni di 4 tipologie di PFAS (acido perfluorottanico (PFOA), acido perfluorottano solfonico (PFOS), acido perfluoroesano solfonico (PFHxS) e acido perfluorononanoico (PFNA)) in campioni di siero a digiuno. Utilizzando la regressione lineare sono state quindi stimate le associazioni tra variabili dietetiche e concentrazioni sieriche di PFAS. Il punteggio HEI mediano è risultato di 44 e le concentrazioni sieriche mediane di PFOA, PFOS, PFHxS e PFNA rispettivamente 1.3, 2.4, 0.7 e 0.3 ng/mL. Punteggi HEI totali più alti sono risultati associati a concentrazioni più basse di tutti e quattro i PFAS. Considerati i noti effetti avversi sulla salute associati all'esposizione ai PFAS, è fondamentale comprendere quanto siano modificabili le vie di esposizione. I risultati di questo studio potrebbero impattare su future decisioni politiche

mirate a limitare l'esposizione umana ai PFAS, favorendo programmi di educazione alimentare mirati.

° Sultan H, et al. Dietary per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure in adolescents: The HOME study. *Environ Res.* 2023 Aug 15;231(Pt 1):115953. doi: 10.1016/j.envres.2023.115953. Epub 2023 May 3. PMID: 37142081; PMCID: PMC10330479.

8. Migrazione degli esteri organofosfati dagli imballaggi di plastica agli alimenti

Gli esteri organofosfati (OPE) sono ampiamente utilizzati come plastificanti negli imballaggi per alimenti. Non conosciamo ancora però il numero esatto di OPE presenti in tali imballaggi, né il modo in cui gli OPE possono passare dalla plastica agli alimenti. In questo studio sono stati analizzati 106 campioni di imballaggi in plastica per alimenti raccolti nella città di Nanchino (Cina, 2020) tramite cromatografia liquida ad altissime prestazioni e spettrometria di massa ad alta risoluzione (UHPLC-HRMS), permettendo di identificare 42 OPE, di cui sette segnalati per la prima volta. La migrazione degli OPE è stata simulata con quattro alimenti: 26 OPE su 42 sono stati rilevati in almeno uno di essi, anche a concentrazioni elevate. Nel complesso, lo studio integra l'elenco degli OPE che gli esseri umani potrebbero ingerire e fornisce informazioni essenziali sulla possibile migrazione degli esteri organofosfati dagli imballaggi in plastica agli alimenti.

° Ruifeng Bi et al.: Organophosphate esters (OPEs) in plastic food packaging: non-target recognition, and migration behavior assessment. *Environment International*, Volume 177, 2023, 108010, ISSN 0160-4120.

9. ► Riduzione dell'inquinamento da microplastiche: sono necessari interventi per colmare le lacune nelle attuali pratiche di gestione dei rifiuti

I materiali plastici di dimensioni inferiori a 5 mm sono definiti come microplastiche (MP) e possono essere primarie se sono prodotte intenzionalmente o secondarie se derivano dalla frammentazione di grandi detriti di plastica attraverso processi chimici, fisici e ossidativi. Queste sono il tipo più abbondante nell'ambiente. L'inquinamento da MP è un problema ambientale globale a causa della abbondanza nell'ambiente, della scarsa degradabilità, delle proprietà tossicologiche e dell'impatto negativo sugli organismi acquatici e terrestri, compresi gli esseri umani. La lotta contro l'inquinamento da MP richiede sia misure di bonifica che misure preventive. Il tempo necessario per risolvere questo problema, in considerazione dello stato tecnologico attuale, potrebbe essere lungo. La prevenzione, d'altra parte, può e deve essere fatta ora. Tuttavia, l'efficacia delle misure preventive dipende fortemente dalla comprensione delle vie di fuga delle MP. Gli autori di questa ricerca sostengono che tali vie di fuga esistono non solo a causa di rifiuti di plastica mal gestiti, ma anche a causa di crepe negli attuali sistemi di gestione dei rifiuti. Alcuni esempi di vie di fuga sono: gli impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP, che non sono in grado di trattenere le particelle più fini, che vengono quindi rilasciate nei corpi idrici insieme alle acque reflue trattate; il compostaggio dei rifiuti organici; il riciclo delle ceneri di incenerimento dei rifiuti. Il modo migliore per colmare queste lacune può essere effettuato attraverso interventi politici orientati a conseguire i seguenti obiettivi:

- 1) Ottenere i dati necessari per la pianificazione della prevenzione.
- 2) Chiusura delle vie di fuga delle MP da discariche e WWTP.
- 3) Applicare misure di controllo della qualità sul recupero/riciclo associato alla plastica.
- 4) Corretto smaltimento degli articoli in plastica incustoditi o abbandonati.

° Hettiarachchi H et al: *Microplastic Pollution Prevention: The Need for Robust Policy. Interventions to Close the Loopholes in Current Waste Management Practices. International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2023; 20(14):6434.

10. Differenze di genere nell'associazione tra esposizione ai piretroidi e problemi di sonno tra gli adolescenti. Lo studio NHANES 2007-2014

Gli autori hanno indagato le associazioni tra esposizione ai piretroidi e problemi di sonno negli adolescenti maschi e femmine e hanno evidenziato un'associazione positiva tra l'esposizione ai piretroidi e i problemi di sonno negli adolescenti maschi, ma non nelle adolescenti femmine. La percentuale di problemi di sonno era più alta nelle femmine rispetto ai maschi (10.18% vs.7.35%, $P=0.154$). In questo studio, l'acido 3-fenossibenzoico (3-PBA) è stato utilizzato come biomarcatore convalidato per l'esposizione ai piretroidi. L'associazione tra 3-PBA urinario e problemi di sonno è stata analizzata utilizzando modelli di regressione logistica. È stata trovata un'interazione significativa tra sesso e 3-PBA (interazione $P=0.021$) nel rischio di problemi di sonno. Un'associazione positiva dell'esposizione al 3-PBA con problemi di sonno è stata osservata negli adolescenti maschi dopo aggiustamento per tutte le altre covariate (OR = 4.04, IC 95% 1.31, 12.42). Non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa nelle adolescenti di sesso femminile. I dati analizzati derivano dall'indagine svolta tra il 2007 e il 2014, il cui obiettivo era di valutare lo stato di salute e nutrizionale tra adulti e bambini statunitensi (NHANES National Health and Nutrition Examination), ed ha indagato 805 adolescenti di età compresa tra i 16 ed i 20 anni (52.4% maschi con età media di 17.8 anni). I piretroidi sono ampiamente utilizzati negli Stati Uniti e in tutto il mondo. Pochi studi hanno esaminato l'effetto dell'esposizione ai piretroidi sui problemi del sonno tra gli adolescenti. Gli autori concludono che siano necessari ulteriori studi per confermare questi risultati.

° Zhou, L. et al: *Sex difference in the association between pyrethroids exposure and sleep problems among adolescents: NHANES 2007–2014. Environ Sci Eur* 35, 53 (2023).

11. ► Ecotossicità del glifosato e dei suoi derivati: prove dal 2010-2023

In questo studio gli autori hanno raccolto in un database oltre 500 articoli scientifici (ottenuti da ricerche sistematiche nel Web of Science, Scopus, Science Direct) che consideravano l'ecotossicologia del glifosato (GLY) e delle sue formulazioni (GBH). Questa revisione si riferisce agli articoli più rilevanti per gli ecosistemi terrestri. Sebbene la revisione includa studi condotti in tutto il mondo, gli autori li hanno valutati nel quadro dei regolamenti dell'UE. Hanno inoltre riassunto le informazioni e i dati aggiornati

rilevanti riportati dalla direttiva della Commissione UE 2010/77 / UE fino ad oggi sulle preoccupazioni ecotossicologiche relative a GLY. La maggior parte degli studi ha esaminato gli effetti a breve termine di una singola applicazione di GLY / GBH a una singola specie, sono invece raramente prese in considerazione: 1) la pratica agricola di applicare GBH due o tre volte durante una stagione di coltivazione per un lungo periodo di tempo, 2) le interazioni con altri pesticidi e prodotti agrochimici applicati allo stesso campo e 3) gli effetti sulle interazioni ecologiche all'interno del campo e del paesaggio. Nella stragrande maggioranza dei casi, la tossicità dei GBH supera la tossicità del GLY, dimostrando che i coformulati presumibilmente inerti sono tossici di per sé o interagiscono e aumentano la tossicità degli altri ingredienti attivi (AI). Analizzando la concentrazione dei GLY e/o AMPA negli ecosistemi terrestri si è rilevato che erano presenti nel 45% dei 317 suoli raccolti in tutta Europa provenienti da sei sistemi colturali, con una concentrazione massima di 2 mg kg⁻¹, ma che raggiunge valori fino a 8.1 mg kg⁻¹ GLY e 38.9 mg kg⁻¹ AMPA in terreni non coltivati in Argentina. GLY e AMPA erano onnipresenti anche nei campionatori d'aria passivi fino a 3.2 µg l⁻¹ di campione in Germania e campione di 116 ng l⁻¹ nell'aria ambiente in Austria. Sulla base della letteratura disponibile sull'ecotossicità terrestre e data la perdita di biodiversità, gli autori concludono che il continuo ed elevato uso di GBH non può essere considerato ecologicamente sostenibile.

° Klátyik, S. et al: *Terrestrial ecotoxicity of glyphosate, its formulations, and co-formulants: evidence from 2010–2023. Environ Sci Eur* 35, 51 (2023).

Miscellanea

1. Cosa avvia l'intolleranza chimica? Risultati di un ampio sondaggio basato sulla popolazione di adulti statunitensi

Questa recensione riguarda uno studio su adulti, ma è stato recensito in quanto evidenzia ipotesi patogenetiche che potrebbero innescarsi anche in età pediatrica. L'obiettivo dello studio è stato identificare sostanze comuni che possano determinare la malattia denominata TILT (Toxicant-Induced Loss of Tolerance). A tale scopo sono stati analizzati i dati ottenuti da un campione randomizzato di 10.981 adulti statunitensi che ha risposto a un sondaggio che includeva elementi riguardanti diagnosi mediche, esposizioni personali, uso di antibiotici e diversi possibili iniziatori dell'intolleranza chimica (IC). L'IC è stata valutata utilizzando il Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI), convalidato a livello internazionale. Ai partecipanti identificati come chimicamente intolleranti è stato chiesto di ricordare quando fossero iniziate le loro intolleranze e quali potessero essere i fattori scatenanti. Il 20% ha soddisfatto i criteri QEESI per TILT, e circa la metà di essi ha identificato una o più esposizioni iniziali. Sono stati identificati come fattori scatenanti in ordine di frequenza le muffe (15.6%), i pesticidi (11.5%), la ristrutturazione o una nuova costruzione (10.7%), le procedure mediche / chirurgiche (11.3%), gli incendi/prodotti di combustione (6.4%) e gli impianti (1.6%). L'uso prolungato di antibiotici per le infezioni di prostata, pelle, tonsille, tratto gastroenterinale e seni paranasali è stato fortemente associato a TILT/

IC ($O > 2$). I partecipanti hanno identificato due ampie classi di iniziatori TILT: 1) tossici derivati da combustibili fossili (cioè da carbone, petrolio, gas naturale), i loro prodotti di combustione e/o derivati chimici organici sintetici, ad esempio pesticidi, impianti, farmaci/antibiotici, composti organici volatili (COV); e 2) tossici biogeni, ad esempio particelle e COV da muffe o fioriture algali. L'intolleranza chimica (IC) è caratterizzata da sintomi multisistemici innescati da esposizioni quotidiane a sostanze chimiche, alimenti e droghe. I sintomi spesso includono affaticamento, mal di testa, debolezza, eruzione cutanea, cambiamenti di umore, dolore muscoloscheletrico, problemi gastrointestinali e respiratori, nonché difficoltà di attenzione e concentrazione spesso descritte come "nebbia del cervello". Le stime di prevalenza per IC variano dall'8 al 33% nelle indagini basate sulla popolazione; le indagini condotte sia in Giappone che negli Stati Uniti a distanza di un decennio hanno rivelato aumenti sostanziali dell'IC. Negli ultimi 35 anni, nonostante le numerose definizioni di casi proposte per la condizione, non è emerso alcun consenso, la letteratura pubblicata si riferisce spesso all'IC come sensibilità chimica multipla (MCS) o intolleranza ambientale idiopatica (IEI). Le ipotesi patogenetiche per quanto riguarda IC sembrano indicare una malattia (denominata TILT Toxicant-Induced Loss of Tolerance) caratterizzata da due stadi: nello stadio I "Iniziale" legato ad esposizioni chimiche acute di alto livello o ripetute di livello inferiore, seguito da uno stadio II "Innesco" di sintomi multisistemici da inalanti chimici precedentemente tollerati e strutturalmente diversi, alimenti /additivi alimentari e farmaci. Fino a poco tempo fa, non esisteva alcun meccanismo biologico noto che potesse spiegare queste osservazioni. Nel 2021, gli autori di questo studio hanno ipotizzato e pubblicato un meccanismo plausibile e ricercabile a due stadi per TILT che coinvolge i mastociti: Stadio I (inizio) tramite sensibilizzazione mastocitaria e Stadio II (innesco) con degranolazione dei mastociti da esposizioni precedentemente tollerate, con conseguente rilascio di migliaia di mediatori, tra cui istamina e una serie di molecole infiammatorie. Nelle cure primarie è noto che un paziente su quattro soffre di sintomi non spiegabili dal punto di vista medico (MUS), gli autori suggeriscono che i medici di famiglia, oltre ai neurologi, psichiatri, immunologi, allergologi e medici del lavoro dovrebbero includere TILT nelle loro diagnosi differenziali. Vi è inoltre secondo gli autori la necessità di politiche e pratiche che riducano l'esposizione iniziale ed i fattori scatenanti onnipresenti quali prodotti profumati per la cura personale, la pulizia dell'ambiente (casa e luoghi di lavoro o di culto).

° Miller, C.S. et al. What initiates chemical intolerance? Findings from a large population-based survey of U.S. Adults. *Environ Sci Eur* 35, 65 (2023).

Approfondimenti

"Deficit di natura" e salute mentale tra gli adolescenti: un quadro prospettico partendo dalla teoria di conservazione delle risorse

A cura di *Elena Uga*

A differenza degli studi precedenti incentrati sui benefici della

natura, questo lavoro per primo esplora gli effetti negativi sulla salute mentale del deficit di natura e fornisce efficaci basi teoriche per prevenirli basandosi sulla teoria del COR ("teoria della conservazione delle risorse"). I risultati indicano come una mancanza di contatto con la natura danneggi il capitale sociale degli adolescenti e renda a loro più difficile sviluppare risorse di resilienza personale positive, aumentando la probabilità di sviluppare ansia e depressione. Questo articolo fornisce quindi efficaci basi teoriche in ambito psicologico per esplorare e prevenire l'impatto negativo del deficit di natura sulla salute mentale. Sempre più ricercatori negli ultimi anni hanno prestato attenzione alla separazione tra uomo e natura e teorizzato la "sindrome da deficit di natura" come una condizione in cui si trovano i bambini e gli adolescenti privati dell'esperienza del contatto naturale e dell'opportunità di giocare e stare liberamente all'aperto e in contesti verdi e naturali. Sempre più ricercatori sottolineano quindi come il "deficit di natura" possa essere una potenziale fonte di ansia e possa diventare uno dei principali problemi di salute pubblica, nonché essere un fattore di rischio per la salute mentale, soprattutto per gli adolescenti. Gli autori di questo lavoro cercano di capire meglio la correlazione tra deficit di natura e salute mentale degli adolescenti partendo dal concetto di "teoria della conservazione delle risorse". La teoria della conservazione delle risorse (COR) deriva da teorie psicosociali in ambito di stress e motivazione ed enfatizza il principio di priorità della perdita di risorse: la perdita di risorse viene prima di tutto ed è più potente del guadagno di risorse; inoltre tende a colpire le persone più rapidamente nel tempo. Da una prospettiva evolutiva anche piccole perdite sono spesso strettamente correlate all'incapacità di sopravvivere, in questo contesto la perdita del "contatto con la natura" può avere come conseguenza diretta la perdita della salute mentale. Quindi dalla teoria COR si deduce come la perdita di risorse abbia l'andamento di un aumento a spirale: vale a dire che la perdita delle risorse naturali e di contatto con natura e spazi verdi può portare più ampiamente a una generica perdita di risorse, con riduzione delle risorse sociali e di resilienza. Di conseguenza la perdita di risorse avrà un peso sproporzionato e un impatto negativo notevolmente maggiore sulle persone e potrà danneggiare la salute mentale dell'individuo.

Basandosi su una revisione della letteratura questo lavoro considera il capitale sociale e la resilienza come meccanismi di mediazione nel collegamento tra deficit naturale e ansia/depressione e ne descrive cinque possibili ipotesi esplorative:

1. Il deficit di natura può essere correlato negativamente con il capitale sociale, la resilienza e il benessere mentale degli adolescenti.
2. Il deficit di natura può essere correlato negli adolescenti allo sviluppo di ansia e depressione.
3. Il deficit di natura può essere correlato negativamente alle capacità di resilienza.
4. Il deficit di natura può essere correlato negativamente alle risorse di socializzazione.
5. Potrebbero esserci differenze di genere nel modello di studio.

Lo studio ha valutato un totale di 688 adolescenti (341 ragazzi; età media = 16.33, DS = 0.69, dai 15 ai 18 anni), utilizzando alcuni questionari (Adolescent Nature deficit Scale (ANDS), Social Capital Questionnaire for Adolescent Students (SCQ- AS), Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) e Depression-Anxiety Subscale (DASS)). La "Scala del deficit della natura dell'adole-

sciente” (ANDS) valuta 25 item, incluse due sottoscale che esaminano il deficit di natura oggettivo (valutato nelle due dimensioni mancanza di accesso alla natura e mancata conoscenza della natura) e deficit di natura psicologico (valutato nelle tre dimensioni di mancanza di empatia verso la natura, mancanza di identificazione con gli esseri viventi naturali e mancanza di sensibilità verso la natura). Il “Questionario sul capitale sociale per studenti adolescenti” (SCQ-AS) valuta 12 items in quattro sottodimensioni: coesione scolastica, amicizie, vicini di casa e coesione sociale. La “Scala di resilienza Connor-Davidson” (CD-RISC) comprende 10 item e utilizza una scala a 7 punti dove i punteggi più alti rivelano una resilienza più forte. Infine, la “Scala dello stress da ansia da depressione” (DASS) valuta ansia e depressione in sette elementi ciascuna usando una scala a 4 punti. Punteggi più alti significano livelli più alti di ansia e depressione. Il modello di misurazione dei risultati ha incluso cinque variabili: deficit di natura, capitale sociale, resilienza, ansia e depressione. I risultati dell’analisi hanno rivelato che le risorse in socializzazione dei ragazzi intervistati (il capitale sociale) e la loro resilienza permettono di correlare deficit di natura e ansia, così come deficit di natura e depressione. Non sono stati evidenziati bias di selezione nel campione né significative differenze di genere. Basandosi sulla teoria COR quindi questa ricerca dimostra per la prima volta la correlazione tra deficit di natura negli adolescenti e la loro salute mentale, mostrando contemporaneamente i ruoli di mediazione svolti da capitale sociale e resilienza. I risultati finali evidenziano la spirale che correla negativamente il deficit di natura con il capitale sociale, collegandoli alla resilienza e incrementando lo sviluppo ansia e depressione negli adolescenti. È interessante notare come la “resilienza del capitale sociale” svolga un significativo ruolo di mediazione della catena nel collegamento tra la natura deficit, ansia e depressione (vale a dire, deficit di natura → capitale sociale → resilienza → ansia/depressione), supportando l’ipotesi che il deficit di natura possa essere correlato negativamente al capitale sociale e alle risorse di socializzazione. Pertanto, gli adolescenti che hanno più interazioni sociali sviluppano più facilmente risorse di resilienza personale e si adattano meglio alle avversità e alle sfide esterne. Se i giovani invece non si adattano bene alle avversità, la loro salute mentale diminuirà. Il deficit della natura diventa quindi un fattore esterno che porta a una minore interazione sociale rendendo così più difficile beneficiare del sostegno sociale. Ciò si traduce in livelli di resilienza più bassi e aumento di ansia e depressione.

° Xia Dong et al: Nature deficit and mental health among adolescents: A perspectives of conservation of resources theory, *Journal of Environmental Psychology*, Volume 87, 2023, 101995, ISSN 0272-4944.

Ansia e depressione nell'ambulatorio del pediatra delle cure primarie

Lester TR, Herrmann JE, Bannett Y, Gardner RM, Feldman HM, Huffman LC

[Anxiety and Depression Treatment in Primary Care Pediatrics](#)

Pediatrics. 2023 May 1;151(5):e2022058846. doi: 10.1542/peds.2022-058846

Rubrica *L'articolo del mese*
commento di Costantino Panza

Prevalenza e incidenza dei disturbi internalizzati nel bambino e nell'adolescente sono sensibilmente aumentati negli ultimi anni e al pediatra è richiesto di riconoscere la sintomatologia e impostare un corretto percorso diagnostico e terapeutico. A partire da uno studio osservazionale sulla pratica dei pediatri delle cure primarie negli Stati Uniti, l'articolo del mese analizza le ultime linee guida per il riconoscimento e la gestione di questi disturbi nelle cure primarie pediatriche, con una particolare attenzione al sostegno della funzione genitoriale.

Anxiety and depression in the primary care paediatrician's office

Prevalence and incidence of internalized disorders in children and adolescents have increased significantly in recent years. Paediatrician need to recognize the symptoms and set up a proper diagnostic and therapeutic pathway. Starting with an observational study of the practice of primary care paediatricians in the United States, this month's article analyses the latest guidelines for the recognition and management of these disorders in paediatric primary care, with a focus on supporting parental function.

Background

I disturbi d'ansia e di depressione sono presenti anche nei bambini e negli adolescenti e, in occasione della pandemia Covid-19, la prevalenza di questi disturbi in età pediatrica è sensibilmente aumentata. I pediatri delle cure primarie sono i primi professionisti a cui si rivolgono le famiglie in situazione di difficoltà.

Scopi

Descrivere le pratiche di cura e di prescrizione di Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) da parte del pediatra delle cure primarie negli Stati Uniti in caso di ansia o depressione.

Metodi

Analisi di un database con l'estrazione di 110 casi in cui, in occasione di una visita pediatrica, è stato prescritto un SSRI. Inoltre, sono state analizzate la visita precedente e successiva con la valutazione della motivazione per la prescrizione del farmaco, l'eventuale coinvolgimento di specialisti o la prescrizione di psicoterapia e il monitoraggio degli effetti del farmaco.

Risultati

Nell'82% dei casi (n.90) il pediatra ha documentato il motivo per iniziare il trattamento con SSRI a causa perlopiù di cambiamenti del quadro clinico (57%, n.63). Il 30% dei pazienti (n.33) ha avuto un contatto con lo specialista psichiatra o con il pediatra dello sviluppo e del comportamento in 1 delle 3 visite monitorate. Al 33% dei pazienti (n.37) è stata prescritta psicoterapia; nel 4% dei casi (n.4) la psicoterapia era specificata come cognitivo-comportamentale. Dei 69 pazienti in cui è stata eseguita una visita successiva alla prescrizione di SSRI il 48% (n.33) è stato valutato per gli effetti collaterali del trattamento farmacologico.

Conclusioni

Nel prescrivere SSRI per bambini con ansia e/o depressione, i pediatri che afferivano a questo database hanno documentato indicazioni appropriate per l'inizio del trattamento e hanno prescritto il SSRI senza il coinvolgimento di uno specialista neuropsichiatra. La formazione medica per i pediatri che si prendono cura di bambini con queste condizioni dovrebbe includere informazioni sulla psicoterapia basata sull'evidenza e sulle strategie per il monitoraggio dei potenziali effetti collaterali.

Commento

Una revisione sistematica di 191 studi (1.389.447 b.) su bambini e adolescenti ha rilevato una prevalenza di sintomi depressivi, di ansia e di disturbi del sonno rispettivamente di 31%, 31% e 42% [1], con un peggioramento significativo per ansia e depressione negli studi eseguiti in occasione della pandemia da Covid-19 [2]. Il primo punto di contatto per le famiglie con i bambini che presentano una sofferenza mentale è il pediatra di famiglia. Spesso il pediatra non si trova a suo agio nel gestire questi problemi ed è frequente già in prima battuta l'invio a uno specialista. In questo studio il pediatra delle cure primarie gestisce da solo oltre due terzi dei casi mentre invia a consulenza il 30% dei bambini o adolescenti al pediatra dello sviluppo e del comportamento - una specialità pediatrica che da noi manca e della quale in realtà c'è molta necessità - oppure allo psichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza; in Italia, invece, abbiamo la figura del Neuropsichiatra infantile che ha competenza per le età da 0 a 18 anni e alla quale quasi sempre il pediatra invia il bambino o l'adolescente con sintomi depressivi o di ansia per una valutazione della necessità di intraprendere una terapia farmacologica (la sertralina ad esempio ha una indicazione pediatrica dai 6 anni di età), una psico-

terapia oppure, ancor meglio in alcuni casi, una associazione tra terapia farmacologica e una psicoterapia cognitivo-comportamentale [3]. Il punto oggi, in Italia, è non tanto se il pediatra è in grado di gestire autonomamente un trattamento farmacologico psichiatrico, ma se è in grado di identificare correttamente quei casi di sofferenza mentale, ansia o depressione da inviare verso un percorso più specialistico. Di seguito descriviamo la sintomatologia ansiosa e depressiva che si può riscontrare in età pediatrica e come orientare un primo approccio diagnostico e di sostegno all'interno di un ambulatorio di pediatria delle cure primarie.

Il disturbo d'ansia

L'ansia è un normale sentimento che accompagna molte delle nostre esperienze, da adulti e da bambini, quando rispondiamo a possibili o potenziali minacce e fa parte del normale sviluppo di ogni bambino. I disturbi d'ansia si distinguono dall'ansia normale per risposte sproporzionate, persistenti o distorte che portano a una compromissione funzionale nella vita di tutti i giorni, ad ostacolare le relazioni sociali e a interferire con il normale sviluppo (Tabella 1).

I segni o i sintomi principali che definiscono l'ansia come disturbo sono l'iperarousal, uno stato di eccitazione eccessiva o di allerta costante del sistema nervoso che si può manifestare con ipervigilanza, facilità allo spaventarsi, irritabilità, difficoltà nel concentrarsi, l'evitamento (ad esempio, aggrapparsi all'adulto per evitare la separazione, evitare i luoghi in cui si teme di incontrare quello che si ritiene essere ostile) e distorsioni cognitive

(ad esempio, porre ripetutamente domande preoccupate, cercare rassicurazioni o fare affermazioni del tipo "e se"). L'anamnesi può rivelare eventi scatenanti come ad es. uno stress ambientale (la malattia di un genitore o di un parente stretto) o un'esposizione a contenuti "forti" (notizie, video, testimone di un incidente). Il decorso dei sintomi può essere progressivo, persistente o ricorrente. I disturbi d'ansia possono anche presentarsi con sintomi fisici, come tensione muscolare o epigastralgia, che possono interferire con la frequenza scolastica o portare a visite in Pronto Soccorso. I bambini o gli adolescenti che sperimentano attacchi di panico (caratterizzati ad esempio da: sudorazione, sensazione di dispnea, sensazione di soffocamento, dolore toracico), o altra sintomatologia soggettiva, possono temere successive crisi sintomatologiche e pertanto si impegnano a evitare situazioni o eventi che ritengono rischiosi, limitando così la propria vita sociale.

Come indagare l'ansia in ambulatorio

Una normale raccolta anamnestica, che dovrebbe far parte della routine di ogni bilancio di salute, può raccogliere informazioni utili su igiene, alimentazione, interazioni familiari e con i coetanei, attività scolastiche e parascolastiche e il sonno. I genitori potrebbero non associare difficoltà dell'alimentazione o del sonno o l'uso di sostanze con l'ansia. Inoltre, il pediatra dovrebbe focalizzarsi sulle preoccupazioni (ad es. il rifiuto ad andare a scuola) invitando il bambino o l'adolescente a descrivere la situazione di difficoltà insieme alla descrizione dei pensieri e dei sentimenti che vive. La capacità di pensare ai propri pensieri e sentimenti, ossia la metacognizione, aiuta a comprendere la possibilità di

Tabella 1. Caratteristiche dell'ansia appropriate allo sviluppo dai sintomi dei disturbi d'ansia (da voce bibliografica 4, modificato).

| Disturbi d'ansia (età tipica di esordio) | Paure e preoccupazioni adeguate allo sviluppo | Sintomi suggestivi di disturbo d'ansia |
|---|---|---|
| Disturbo d'ansia da separazione (età prescolare) | Distress autolimitante legato a nuove separazioni dai genitori (ad es. primo ingresso in una agenzia educativa). | <ul style="list-style-type: none"> - Aggrapparsi o seguire da vicino un genitore. - Distress inconsolabile, somatizzazione durante le transizioni. - Preoccupazioni infondate riguardo lesioni, malattia o morte dei genitori. |
| Mutismo selettivo (età prescolare) | Prendersi del tempo per "riscaldarsi" nelle situazioni sociali. | <ul style="list-style-type: none"> - Non essere in grado di parlare in situazioni specifiche (ad esempio, a scuola). |
| Fobia specifica (dall'età prescolare all'età scolare) | Paura limitata nel tempo di nuovi oggetti o situazioni (ad es. cani, rumore o luoghi particolari). | <ul style="list-style-type: none"> - Le paure persistono e appaiono sproporzionate rispetto al rischio reale, portando all'evitamento e alla diminuzione della qualità della vita o delle attività. |
| Disturbo d'ansia sociale (fobia sociale) (tarda età scolare, prima adolescenza) | Disagio o esitazione riguardo agli eventi sociali o alle richieste di "esibirsi". | <ul style="list-style-type: none"> - Paura eccessiva e persistente del controllo. - Evitamento (ad es. della scuola, di eventi sociali) o problematiche nel coinvolgimento nelle attività familiari o comunitarie. - Somatizzazione in occasione di interazioni o prestazioni sociali. |
| Disturbo di panico (adolescenza, giovane età adulta) | Preoccupazioni transitorie sui sintomi fisiologici (ad es. preoccupazione per una recidiva dopo un episodio di vertigini o altro disturbo). | <ul style="list-style-type: none"> - Attacchi di panico ricorrenti (sensazione di essere fuori controllo, con sintomi somatici). - Paura degli attacchi di panico ed evitamento delle situazioni associate. - Preoccupazioni per i rischi per la salute associati (ad es. crisi cardiaca). |
| Agorafobia (tarda adolescenza, giovane età adulta) | Riluttanza transitoria a utilizzare i trasporti pubblici, a trovarsi in luoghi affollati o chiusi, in mezzo alla folla o a stare fuori casa da soli. | <ul style="list-style-type: none"> - Evitamento persistente di due o più luoghi basato sulla paura di non riuscire a scappare o a chiedere aiuto. |
| Disturbo d'ansia generalizzato (dalla tarda età scolare fino alla giovane età adulta) | Preoccupazioni transitorie relative ai voti scolastici, alla salute o ad eventi che non compromettono la frequenza scolastica e la partecipazione alla vita familiare o della comunità. | <ul style="list-style-type: none"> - Preoccupazione costante ed eccessiva che compromette la partecipazione a molteplici eventi o attività. - Difficoltà a dormire, irrequietezza fisica, irritabilità, difficoltà di concentrazione, tensione muscolare. |

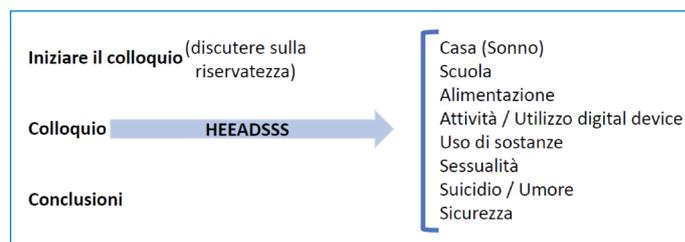
intervento tramite una terapia cognitivo-comportamentale. Il pediatra può aiutarsi nell'esplorare i microsistemi abitati dall'adolescente attraverso un colloquio psicosociale per screenare eventuali disagi o difficoltà; due di questi colloqui semistrutturati sono lo SSHADESS (acronimo di Strengths, School, Home, Activities, Drugs, Emotions/Eating, Sexuality, Safety) [5] e lo HEEADSSS (acronimo di Home, Education/Employment, Eating, Activities, Drugs, Sexuality, Suicidal ideation and Safety) [6], che aiutano il professionista sulle aree da esplorare attraverso l'anamnesi con l'adolescente (Figura 1). Per una spiegazione più approfondita del colloquio HEEADSSS rimandiamo al contributo di Miriana Callegari e coll. disponibile su Quaderni acp [7]. Prima di iniziare il colloquio è bene informare il genitore che il confronto con l'adolescente da solo è una routine che consentirà al/alla giovane di iniziare ad assumersi le proprie responsabilità. Con l'adolescente è bene chiarire sulla assoluta riservatezza delle notizie che saranno rivelate; solo nel caso ci siano preoccupazioni per la sua sicurezza il pediatra coinvolgerà l'adolescente nel processo decisionale su quale adulto informare e come informarlo. Durante il colloquio il pediatra deve sospendere ogni intervento che possa essere interpretato come un giudizio. Gli adolescenti hanno meno probabilità di cercare assistenza sanitaria e più probabilità di nascondere informazioni sulla sessualità quando vengono omesse discussioni esplicite sulla riservatezza [8].

Possono essere utilizzati anche questionari sull'ansia da somministrare al bambino o ai genitori per valutare la severità dei sintomi e quindi per orientare a un approfondimento diagnostico specialistico; alcuni di questi questionari standardizzati con punteggio sono stati tradotti anche in italiano come il Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI), lo Screen for Child Anxiety Related Disorders (SCARED), il Spence Children's Anxiety Scale (SCAS) e il Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) (Box 1). Le scale di valutazione, tuttavia, possono essere influenzate dallo specifico disturbo d'ansia sofferto dal bambino, dall'età o dal tipo di popolazione a cui è somministrato. Per il migliore uso di questi strumenti sarebbe ideale avere un progetto di intervento coordinato tra pediatria delle cure primarie e neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza. È utile trovare uno spazio sicuro per parlare anche con i genitori per permettere loro di rivelare la propria storia, perché potrebbero sentirsi in imbarazzo o incolparsi per l'ansia del bambino. Chiedere informazioni sullo stato emotivo del bambino e sulle reazioni del bambino quando è sotto stress e sulle interazioni familiari stressanti può portare alla luce alcuni fattori che possono esacerbare l'ansia del bambino, come comportamenti del genitore improntati da un eccesso di protezione o di preoccupazione verso il figlio, oppure stress emotivi (finanziari, di lavoro ecc.) o un disturbo mentale del genitore [4].

Il trattamento dell'ansia

Nella valutazione di uno stato d'ansia il pediatra dovrebbe considerare: la severità dei sintomi, l'impatto sulla compromissione funzionale, la presenza di altri disturbi, la compliance familiare, eventuali situazioni di distress familiari o dei genitori ed eventuali disturbi mentali dei genitori. Quando necessario, il bambino e la famiglia dovrebbero essere indirizzati verso un supporto specialistico neuropsichiatrico; i trattamenti che sono stati riconosciuti essere di miglior efficacia sono la psicoterapia cognitivo-comportamentale e la farmacoterapia (soprattutto con SSRI). Tuttavia, anche il pediatra può sostenere la famiglia offrendo

Figura 1. Struttura del colloquio HEEADNESS (Da voce bibliografica 6, modificato)



Box 1

Domande del questionario Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI) nella versione italiana per bambini da 8 a 17 anni (Da voce bibliografica 9, modificato)

1. Non voglio che le altre persone sappiano quando sono spaventato
2. Quando non riesco a concentrarmi sui compiti di scuola, temo che forse sto impazzendo
3. Mi spaventa sentirmi "traballante", "instabile"
4. Mi spaventa sentirmi come se stessi per svenire
5. Per me è importante mantenere il controllo dei miei sentimenti
6. Mi spaventa sentire il cuore che mi batte forte
7. Per me è imbarazzante quando mi brontola lo stomaco (fa rumore)
8. Mi spaventa sentirmi come se stessi sul punto di vomitare
9. Quando mi accorgo che il mio cuore batte forte, mi preoccupa che possa esserci qualcosa che non va in me
10. Mi spaventa avere difficoltà a respirare
11. Quando mi fa male lo stomaco, mi preoccupa che potrei essere davvero malato
12. Mi spaventa non riuscire a concentrarmi sui compiti di scuola
13. Gli altri bambini/ragazzi sono in grado di dire quando mi sento "traballante", "instabile"
14. Sensazioni insolite nel mio corpo mi spaventano
15. Quando ho paura, mi preoccupa che potrei essere pazzo
16. Mi spaventa essere nervoso
17. Non mi piace esprimere i miei sentimenti
18. Sensazioni strane nel mio corpo mi spaventano

indicazioni per una genitorialità positiva (Box 2), ricordare ai genitori l'importanza delle routine come i pasti condivisi, l'orario fisso per andare a letto, ridurre l'uso di dispositivi elettronici e di bevande con caffeina; inoltre incoraggiare l'attività fisica da svolgere con regolarità e fare attività condivise con tutta la famiglia. Insomma, pianificare un intervento educativo alla portata del paziente e di tutta la famiglia [10].

La depressione in adolescenza

La depressione nell'età dello sviluppo non è stata considerata fino agli anni '70 del secolo scorso in quanto si pensava che i bambini non sarebbero stati in grado di provare sentimenti depressivi a causa della loro immaturità. Oggi invece siamo consapevoli che la comprensione dei fattori di rischio e delle caratteristiche all'esordio della depressione, oltre che a facilitare la diagnosi precoce, può consentire di evitare la cronicizzazione del disturbo dall'età pediatrica all'età adulta [11]. La depressione è più rara nei bambini prepuberi mentre incidenza e prevalenza aumentano nell'età adolescenziale [12]. La prevalenza di disturbi depressivi nell'adolescenza è stata stimata essere del 11% negli Stati Uniti; in particolare il 3% degli adolescenti presenta un disturbo

Box 2

Consigli di genitorialità positiva per la gestione dell'ansia

:: Aiutare i bambini e gli adolescenti a riconoscere, descrivere e nominare le sensazioni, comprese quelle fisiche, e ad etichettarle (ad esempio, come preoccupanti, ansiogene o spaventose).

:: Aggirare l'evitamento con un incoraggiamento dolce ma deciso. Prendete tempo per parlare di emozioni forti e argomenti delicati, ad esempio: "Sembri preoccupato. Hai qualcosa in mente?", oppure "Sembra che tu sia molto arrabbiato. Ti va di parlarne?".

:: Empatizzare e convalidare le ansie, ma cercare di non rafforzarle ("So che hai paura ma so che sei coraggioso a fare questo").

:: Sostenere un attaccamento sicuro impegnandosi in giochi liberi e guidati con i bambini più piccoli e rimanendo consapevoli e coinvolti con gli adolescenti: a) trascorrere del tempo a tu per tu, b) conoscere e mostrare interesse per i loro amici e c) incoraggiare le attività extrascolastiche.

:: Promuovere la fiducia in sé stessi (con emozioni positive) attraverso elogi efficaci: a) iniziare le dichiarazioni di elogio con "Tu..." invece che con "Io...", b) spiegare come si sono guadagnati la vostra attenzione, c) riconoscere gli atti coraggiosi, utili o gentili non appena si verificano. Per i bambini più piccoli, osservare e riferire al bambino i comportamenti coraggiosi, indipendentemente dal valore.

:: Incoraggiare le opinioni e le scelte. Riconoscere la crescente indipendenza dei bambini più grandi e promuovere e celebrare la capacità di prendere decisioni e di risolvere i problemi.

:: Per rendere l'ansia più gestibile, proponete di suddividere il compito di affrontarla in piccoli passi pratici (se possibile) e rinforzate positivamente il bambino.

:: Premiate i tentativi e i risultati, anche se non completi, e complimentatevi con l'impegno profuso. Concentratevi sui punti di forza piuttosto che sulle carenze.

:: Adattare le abilità e le tecniche di coping (ossia le strategie adottate per far fronte alle sfide, allo stress, ai problemi o alle situazioni difficili), come la respirazione profonda, il rilassamento della tensione muscolare, l'immaginazione, la mindfulness, la distrazione e il self-talk positivo.

:: Partecipare alla vita scolastica. Se un bambino o un adolescente soffre di ansia, aiutate gli insegnanti a comprenderne le cause e i comportamenti correlati. Per esempio, spiegate che quando vostro figlio evita i compiti in classe o appare oppositivo, è probabile che ciò sia dovuto all'ansia e assicuratevi che vengano messi in atto i supporti utili a ridurre il disagio del bambino.

:: Per i bambini piccoli che mostrano segni di rifiuto ad andare a scuola: a) prepararsi la sera prima in modo che la mattina non sia affrettata e stressante, b) incoraggiare a portare da casa un giocattolo preferito per facilitare la transizione, c) prendetevi il tempo di salutare con calore e affetto, ma evitate gli addii ripetuti.

:: Trovare modi positivi di gestire il conflitto o l'angoscia quando si gestisce l'ansia: a) rallentando il discorso, b) prendendo tempo per calmarsi, c) essere rispettosi delle convinzioni e dei sentimenti altrui, d) essere assertivi piuttosto che aggressivi.

depressivo maggiore; di questi, il 30% circa ha ideazione suicidaria e più del 10% tenta il suicidio. Fattori genetici, fattori psicologici (tipo di attaccamento, temperamento, disturbo dell'autoregolazione, disturbi della cognizione ecc.) fattori ambientali (eventi sfavorevoli nell'infanzia, maltrattamento emotivo, stile genitoriale, minority stress, povertà ecc.) possono essere fattori che sostengono la vulnerabilità individuale alla depressione [13]. Il disturbo depressivo maggiore è una diagnosi specifica descritta nel DSM-5 ed è caratterizzato da episodi distinti della durata di almeno 2 settimane (sebbene gli episodi mediamente posso-

no durare da 1 a 2 mesi) e che comportano cambiamenti nelle funzioni affettive, cognitive e neurovegetative e remissioni tra gli episodi ed è contraddistinto per almeno due settimane da un cambiamento persistente dell'umore che può essere depresso o irritabile, o da perdita persistente di interesse (ad esempio verso il gioco o le attività scolastiche) o anedonia, ed è accompagnato da almeno 3 dei seguenti sintomi, presenti quasi tutti i giorni: perdita di peso (o mancato aumento di peso), cambiamento nell'appetito, insonnia o ipersonnia, ritardo psicomotorio o agitazione, stanchezza o perdita di energia, sensi di colpa eccessivi o inappropriati o sentimenti di inutilità, indecisione o ridotta capacità di concentrazione, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria. La malattia ha una elevata ricorrenza, fino al 60% in 2 anni, e nel 10% degli adolescenti può cronicizzarsi.

Il Disturbo depressivo persistente è un episodio di umore depresso o irritabile che persiste per almeno 1 anno, accompagnato da almeno 2 dei seguenti sintomi, presenti quasi tutti i giorni: sensazione di disperazione, insonnia o ipersonnia, iperfagia o scarso appetito, astenia o sensazione di poca energia (sintomi che favoriscono le assenze scolastiche), bassa autostima, indecisione o scarsa concentrazione. In età evolutiva spesso la sintomatologia depressiva presenta manifestazioni atipiche caratterizzate da ipersonnia, aumento dell'appetito con intenso desiderio per i carboidrati, aumento di peso, eccesso di sensibilità al rifiuto interpersonale, marcata astenia a braccia e gambe, e spiccata reattività emotiva. Infine, si devono considerare anche possibili comorbidità o associazioni con altri disturbi come ansia, disturbi del comportamento, utilizzo di sostanze e ADHD presenti dal 40 al 90% dei casi [13,14].

Sono disponibili diversi strumenti per la valutazione dei disturbi dell'umore somministrabili in un ambiente di cure primarie o a scuola come, ad esempio, il Pediatric Symptom Checklist (PSC) e lo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), il Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children (CES-DC), il Mood and Feelings Questionnaire (MFQ). La US Preventive Services Task Force raccomanda lo screening per la depressione nell'adolescenza a partire dai 12 anni utilizzando preferibilmente il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) modificato per l'adolescente (PHQ-A) (Box 3); poiché contiene una domanda sulla suicidalità, il questionario dovrebbe essere sempre somministrato in presenza del medico e, in caso di una risposta positiva, il giovane dovrebbe essere sollecitamente inviato a un servizio specialistico. Se si volesse utilizzare in remoto, quindi senza la presenza del pediatra, si può utilizzare il Patient Health Questionnaire-2 che contiene solo le prime due domande del PHQ-A; in caso di positività il medico invita l'adolescente a un incontro vis a vis. Da ricordare che non esiste uno strumento perfetto per lo screening e/o la valutazione della depressione, e non esiste un algoritmo di screening perfetto o un protocollo specifico, ma sono disponibili un certo numero di strumenti di valutazione della depressione adolescenziale che possiedono proprietà psicometriche adeguate. Come per la valutazione di tutti i disturbi dell'umore è bene effettuare uno screening all'interno di una strategia che veda d'accordo i medici delle cure primarie con il Servizio di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, dove siano ben individuati dei percorsi sicuri e solleciti nell'accoglienza gli adolescenti a rischio [14].

La gestione della depressione nell'adolescente

Come per l'ansia, anche la sintomatologia depressiva si giova di

Box 3

Patient Health Questionnaire-9, versione per l'adolescente (PHQ-A) (traduzione a cura di C. Panza)

Quanto spesso sei stato infastidito da ciascuno dei seguenti sintomi nelle ultime due settimane?

1. Ti senti giù, depresso, irritabile o senza speranza?
2. Scarso interesse o piacere nel fare le cose?
3. Difficoltà ad addormentarti, a rimanere addormentato o la tendenza a dormire troppo?
4. Scarso appetito, perdita di peso o hai mangiato troppo?
5. Sensazione di stanchezza o di scarsa energia?
6. Sentirti male con te stesso, sentirti un fallito o aver deluso te stesso o la tua famiglia?
7. Difficoltà a concentrarti su cose come lo studio, la lettura o guardare la TV?
8. Muoverti o parlare così lentamente da essere notato da altre persone? Oppure il contrario, essere così agitato o irrequieto da muoverti più del solito?
9. Il pensiero che sarebbe meglio essere morto o di farsi del male in qualche modo?

indicazioni sugli stili di vita salutari. Praticare con regolarità attività fisica da moderata a vigorosa, anche se di breve durata, è stato rilevato migliorare l'umore nell'adolescenza, ed è più efficace se la sintomatologia depressiva è da lieve a media. Anche l'igiene del sonno e una dieta povera in cibi processati, bevande zuccherate, carne, e ricca in frutta, verdura e legumi hanno un effetto benefico su una sintomatologia depressiva lieve.

Nel caso di necessità di un intervento specialistico la psicoterapia cognitivo comportamentale e la terapia interpersonale, una forma di psicoterapia focalizzata sulle relazioni interpersonali e sulle dinamiche sociali delle persone, hanno dimostrato avere efficacia nel ridurre la depressione nell'adolescente. La terapia farmacologica si avvale degli SSRI, preferibilmente la fluoxetina (ma non la paroxetina) che è stata riconosciuta avere un effetto di miglioramento della sintomatologia nella depressione maggiore in 8 RCT. Una metanalisi del 2020 condotta su RCT ha indicato come la fluoxetina associata alla psicoterapia cognitivo-comportamentale o la fluoxetina da sola sono terapie più efficaci del placebo [15]. Da segnalare tuttavia che il trattamento con antidepressivi è stato associato a un rischio di ideazione e di comportamento suicidario nel 2% dei pazienti con depressione, in modo particolare durante le prime settimane di trattamento [16].

Il compito del pediatra

Negli ultimi decenni la pediatria ha osservato un radicale cambiamento nella prevalenza delle malattie, con una marcata riduzione delle malattie infettive e un forte aumento di incidenza di disturbi della salute mentale [17]. La metà di tutte le malattie mentali nel corso della vita inizia entro i 14 anni [18], e noi pediatri abbiamo un ruolo fondamentale nell'identificare e governare un percorso di trattamento evidence-based per i nostri pazienti con problemi di salute mentale. Le sfide che abbiamo di fronte sono tante, da una migliore formazione sulla pediatria dello sviluppo e sui disturbi dell'umore in età pediatrica a come valutare in ambulatorio, attraverso l'anamnesi e il colloquio con il bambino e i genitori, per orientare la diagnosi, scegliendo infine il percorso corretto per ogni paziente. Inoltre, abbiamo un

ruolo unico per affrontare aspetti di igiene del sonno, per motivare verso l'esercizio fisico e a una corretta alimentazione, fattori che possono influire in modo sensibile sulla sintomatologia depressiva o ansiosa.

1. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. Prevalence of mental health symptoms in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2023 Feb;1520(1):53-73.
2. Wang S, Chen L, Ran H, et al. Depression and anxiety among children and adolescents pre and post COVID-19: A comparative meta-analysis. *Frontiers in psychiatry.* 2022 Aug 3;13:917552.
3. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017 Nov 1;171(11):1049-1056.
4. Klein B, Rajendram R, Hrycko S, Poynter A, Ortiz-Alvarez O, Saunders N, Andrews D. Anxiety in children and youth: Part 1-Diagnosis. *Paediatr Child Health.* 2023 Feb 28;28(1):37-51.
5. Klein DA, Paradise SL, Landis CA. Screening and counseling adolescents and young adults: a framework for comprehensive care. *American family physician.* 2020 Feb 1;101(3):147-58.
6. Doukrou M, Segal TY. Fifteen-minute consultation: Communicating with young people-how to use HEEADSSS, a psychosocial interview for adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018 Feb;103(1):15-19.
7. Callegari M, Grossi C, Mazzini F. et al. Incontrare gli adolescenti e le loro famiglie nei nostri ambulatori. *Quaderni acp* 2017;5: 225-27
8. Lehrer JA, Pantell R, Tebb K, et al. Forgone health care among US adolescents: associations between risk characteristics and confidentiality concern. *J Adolesc Health.* 2007;40(3):218-226.
9. Simeone M, Coppola G, Curci A, Goffredo M, Silverman WK, Barbaro MG. Studio di validazione della versione italiana del Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI). *Cognitivismo Clinico.* 2019;16(1): 86-99.
10. Bobbitt S, Kawamura A, Saunders N, Monga S, Penner M, Andrews D. Anxiety in children and youth: Part 2-The management of anxiety disorders. *Paediatr Child Health.* 2023 Feb 28;28(1):52-66.
11. Lambruschi F, a cura di. Psicoterapia cognitiva dell'età evolutiva: procedure di assessment e strategie psicoterapeutiche. Bollati Boringhieri. 2014.
12. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh Abet al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2021 Jan;55(1):7-117.
13. Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Suhler J, Rockhill C. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Major and Persistent Depressive Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2023 May;62(5):479-502.
14. Korczak DJ, Westwell-Roper C, Sassi R. Diagnosis and management of depression in adolescents. *CMAJ.* 2023 May 29;195(21):E739-46.
15. Zhou X, Teng T, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:581-601.
16. Li K, Zhou G, Xiao Y, et al. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: a meta-analysis of observational studies. *Front Psychiatry* 2022;13:880496.
17. Slomski A. Chronic mental health issues in children now loom larger than physical problems. *Jama.* 2012 Jul 18;308(3):223-5.
18. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry.* 2005 Jun 1;62(6):617-27.

A cura di Sergio Conti Nibali
Gruppo ACP "Nutrizione"

Prosegue in questo numero la rubrica sulla nutrizione pediatrica curata del gruppo nutrizione dell'Associazione Culturale Pediatri. Il gruppo sorveglia 38 riviste scientifiche internazionali tra le più qualificate in base a criteri EBM, per diffondere i risultati degli articoli più rilevanti in materia di nutrizione infantile. Su queste pagine verranno riassunti sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate. Tutti gli articoli e gli editoriali pubblicati e ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di agosto e settembre 2023. Speriamo che il servizio che possa risultare utile ai lettori di Quaderni acp.

The section on pediatric nutrition edited by the Nutrition Group of the Associazione Culturale Pediatri continues in this issue. The group monitors 38 of the most highly qualified international scientific journals based on EBM criteria to disseminate the results of the most relevant articles on pediatric nutrition. On these pages, the main articles published in the monitored journals will be summarized briefly. All articles and editorials published and deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a brief commentary. This issue is based on the systematic monitoring of publications for August and September 2023. We hope that the service that may be useful to the readers of Quaderni acp.



Foto di Vitolda Klein su Unsplash

Nutrizione News

Indice

:: Allattamento

1. Allattamento esclusivo tra madri migranti in paesi ad alto reddito
2. L'allattamento è associato a ridotto rischio di obesità centrale e di ipertensione in giovani bambini in età scolare: un ampio studio basato sulla popolazione
3. Dieta vegana/vegetariana e donazione di latte umano. Un'indagine EMBA sulle banche del latte europee
4. Continuità dell'assistenza prenatale guidata dalle ostetriche e durata dell'allattamento al seno oltre la dimissione ospedaliera post-partum: una revisione sistematica
5. Potenziali effetti epigenetici del latte umano sullo sviluppo neurologico dei neonati

:: Integratori

1. Supplementazione di vitamina D per migliorare la densità ossea in bambini e adolescenti con deficit di vitamina D: review sistematica e metanalisi dei dati individuali di partecipanti a trial randomizzati controllati
2. Livelli diminuiti di vitamina D nella popolazione pediatrica dopo il lockdown da COVID-19
3. Effetto dell'integrazione prenatale di micronutrienti arricchiti di energia e proteine bilanciate sulla composizione corporea materna e del neonato: Un sotto-studio dello studio di efficacia randomizzato e controllato MISA-ME-III nelle zone rurali del Burkina Faso
4. Gli integratori alimentari aumentano il rischio di assunzione eccessiva di micronutrienti nei bambini danesi

:: Obesità

1. Uno studio longitudinale che valuta le esperienze infantili avverse e l'obesità in età adulta utilizzando il Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA)
2. Effetti della colazione sull'obesità infantile: una revisione sistematica e metanalisi
3. L'aumento di peso nella prima infanzia influisce sulla regolazione dell'appetito nel primo anno di vita. Uno studio prospettico sui bambini che vivono a Cipro
4. Cambiamenti nel consumo di cibo, nel BMI e nella composizione corporea nei giovani negli Stati Uniti durante la pandemia di COVID-19
5. Associazione tra sovrappeso e obesità materna pre-gravidanza con fattori antropometrici infantili e risultati perinatali e postnatali: uno studio trasversale

:: Modelli alimentari

1. Consumo di cibi ultraprocessati e profilo nutrizionale della dieta correlato alle malattie croniche non trasmissibili in una popolazione campione di bambini e adolescenti francesi
2. Modelli dietetici proteici materni e antropometria neonatale: uno studio prospettico con spunti dalla metabolomica NMR nel liquido amniotico
3. Salute mentale materna e condivisione dei pasti in famiglia
4. Effetti di una campagna scolastica di promozione della salute sui comportamenti alimentari dei bambini
5. Fotografare l'ambiente alimentare nelle scuole primarie
6. Migliorare i menù dei pasti scolastici con l'ottimizzazione multi-obiettivo: nutrizione, costi, consumi e impatti ambientali
7. Mensa scolastica universale: il futuro dei programmi di pasto a scuola?
8. Modelli alimentari e risultati cognitivi dei bambini in età scolare nel contesto socioculturale, un caso di Montevideo, Uruguay
9. Validità relativa del Planetary Health Diet Index rispetto all'assunzione abituale di nutrienti, ai biomarcatori plasmatici del consumo alimentare e all'aderenza alla dieta mediterranea tra gli adolescenti europei: lo studio HELENA
10. Stato di salute e nutrizionale dei bambini (10-18 anni) appartenenti a famiglie con insicurezza alimentare: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2012-2019)
11. Influenza della dieta vegana sulla concentrazione di vitamina B12 e carnitina nel latte materno
12. Healthy eating interventions delivered in early infancy and care settings for

improving the diet of children aged six months to six years

13. Le abitudini alimentari dei bambini sono associate allo stato di salute in età pediatrica
14. Strategie dietetiche per l'alimentazione complementare tra i 6 e i 24 mesi di età

:: Marketing

1. Il marketing della formula a Singapore dopo l'introduzione di leggi più restrittive
2. Analisi del contenuto delle etichette delle formule in Gran Bretagna
3. Promozioni dei prodotti nei supermercati online: prevalenza dei prodotti "Alti grassi zuccheri e sale" e caratteristiche dell'etichettatura
4. Come le mamme britanniche percepiscono le etichette della formula infantile

:: Miscellanea

1. Come affrontare l'informazione sull'alimentazione complementare in Gran Bretagna
2. Valutare integralmente la crescita nei primi 1000 giorni
3. Negli USA, l'insicurezza alimentare è associata a meno esperienze positive nei bambini
4. Il passaggio dalla scuola primaria a quella secondaria è un fattore di rischio per i comportamenti legati al bilancio energetico? Una revisione sistematica
5. Il contributo dei padri australiani nel portare il cibo in tavola tra le famiglie con bambini piccoli
6. Dilemmi nella prescrizione dell'alimentazione enterale nei prematuri: dove iniziare e quanto rapidamente incrementare le quantità
7. Onere sanitario associato a malnutrizione nei bambini ospedalizzati con malattie critiche
8. Disuguaglianze nell'alimentazione infantile, nell'attività fisica, nella sedentarietà e nell'obesità in Italia

Riviste monitorate

.. Acta Paediatrica
 .. American Journal of Clinical Nutrition
 .. Archives of Diseases in Childhood
 .. Birth
 .. Breastfeeding Medicine
 .. Early Human Development
 .. European Journal of Clinical Nutrition
 .. European Journal of Nutrition
 .. European Journal of Epidemiology
 .. Food Policy
 .. Frontiers in Nutrition
 .. International Breastfeeding Journal
 .. International Journal of Environmental Research and Public Health
 .. International Journal of Epidemiology
 .. The Italian Journal of Paediatrics
 .. JAMA
 .. JAMA Pediatrics
 .. Journal of Epidemiology and Community Health
 .. Journal of Pediatrics
 .. Journal of Perinatology
 .. Journal of Human Lactation
 .. Journal of Nutrition
 .. Journal of Public Health
 .. Maternal and Child Health Journal
 .. Maternal and Child Nutrition
 .. Metabolites
 .. New England Journal of Medicine
 .. Nutrients
 .. Pediatrics
 .. Plos Medicine
 .. PLOS One
 .. Public Health Nutrition
 .. The Lancet

Revisione delle riviste e testi a cura di:

Roberta Bosi, Ivana Bringheli, Giovanni Cacciaguerra, Natalia Camarda, Adriano Cattaneo, Angela Cazzuffi, Margherita Cendon, Nicoletta Cresta, Samuel Dallarovere, Cristina Di Berardino, Monica Ghezzi, Antonella Lavagetto, Stella Lonardi, Alice Marzatico, Samantha Mazzilli, Lorenzo Mottola, Maria Napoleone, Angela Pasinato, Ilaria Polenzani, Giuseppina Ragni, Gherardo Rapisardi, Chiara Roncarà, Annamaria Sapuppo, Vittorio Scoppola, Silvia Triarico, Alessandra Turconi, Rosanna Vit.

Allattamento

1. Allattamento esclusivo tra madri migranti in paesi ad alto reddito

Questa revisione sistematica ha esaminato le percezioni e le esperienze che possono influenzare l'allattamento esclusivo nei primi 6 mesi delle madri migranti verso paesi ad alto reddito. La ricerca ha riguardato articoli pubblicati tra il 2010 e il 2022 e ne ha identificato 11. Usando metodi etnografici, gli autori hanno individuato cinque temi importanti: 1) le differenze nelle pratiche di allattamento tra i paesi di partenza e quelli di arrivo che portano le madri ad adattarsi a quelle di questi ultimi; 2) la combinazione delle conoscenze pre- e post-migrazione; 3) la forza o la debolezza dell'identità culturale; 4) l'influenza della famiglia, delle pari, degli ambienti di lavoro e dei servizi sociali e sanitari; 5) il grado di autonomia delle madri in un ambiente diverso da quello di provenienza. Questi risultati indicano la necessità di politiche per il sostegno dell'allattamento esclusivo specifiche per le madri migranti.

° Izumi C et al. A systematic review of migrant women's experiences

of successful exclusive breastfeeding in high-income countries. *Matern Chil Nutr* 2023;e13556

2. L'allattamento è associato a ridotto rischio di obesità centrale e di ipertensione in giovani bambini in età scolare: un ampio studio basato sulla popolazione

In letteratura esistono già studi precedenti che hanno esaminato gli effetti dell'allattamento sui valori delle misure corporee o della pressione sanguigna durante l'infanzia. Tuttavia, esistono dati limitati sull'associazione tra alimentazione infantile e una specifica malattia diagnosticata come obesità centrale o ipertensione. Quindi, in questo studio gli autori hanno esaminato se il tipo e durata dell'allattamento sono associati a obesità/obesità centrale o ipertensione nei bambini in età scolare. Per far ciò sono stati valutati 8.480 bambini cinesi delle prime elementari della città di Shanghai. Dai risultati si evince che la durata dell'allattamento era inversamente associata ai valori della pressione arteriosa nei bambini di prima elementare. Ogni aumento mensile della durata di qualsiasi allattamento è stato associato ad una diminuzione di 0.07 mmHg della pressione sistolica ($P < 0.01$) e una diminuzione di 0.05 mmHg della pressione diastolica ($P < 0.01$), a un ridotto rischio di ipertensione (rapporto di rischio aggiustato 0.84; IC 95% 0.73, 0.96, $P = 0.01$), di obesità centrale (rapporto di rischio aggiustato 0.76; IC 95%: 0.60, 0.96, $P = 0.02$) e di ipertensione (rapporto di rischio aggiustato 0.83; IC al 95% 0.70, 0.98, $P = 0.03$). Come potenziale componente della strategia di sanità pubblica per ridurre i livelli di popolazione metabolica e malattie cardiovascolari, l'allattamento al seno dovrebbe rappresentare una strategia di prevenzione vitale.

° Lin D et al. Breastfeeding is associated with reduced risks of central obesity and hypertension in young school-aged children: a large, population-based study. *Int Breastfeed J* 18, 52 (2023).

3. Dieta vegana/vegetariana e donazione di latte umano. Un'indagine EMBA sulle banche del latte europee

L'adeguatezza nutrizionale del latte umano da madri vegetariane/vegane è stata a lungo oggetto di dibattiti; esiste una certa varietà di raccomandazioni riguardo l'eleggibilità di queste madri come donatrici di latte umano. Le diete su base vegetale hanno progressivamente acquistato popolarità in Europa negli ultimi anni. In accordo con l'Academy of Nutrition and Dietetics, le diete vegetariane e vegane opportunamente pianificate, sono nutrizionalmente corrette durante la gravidanza, l'allattamento sia per le madri che per la loro prole. In una recente revisione sistematica di Karcz et al. sulle diete vegetariane/vegane e la composizione del latte umano, è stato riportato che madri onnivore, vegetariane, vegane producono latte di valore nutrizionale paragonabile. Tuttavia, alcune differenze potrebbero essere osservate riguardo alla vitamina B 12 e alla concentrazione di acidi grassi omega-3. La supplementazione materna regolare di questi componenti è stata dimostrata efficace nel soddisfare le esigenze materne e nell'aumentare le concentrazioni nel latte umano, rendendone la concentrazione simile a quella del latte della madri onnivore. In questo articolo, attraverso interviste alle madri, è stato indagata la pratica corrente, in uso nelle banche del latte umano Europee, riguardo a potenziali donatrici di latte umano che seguano una dieta vegetariana/vegana.

Gli autori offrono questi messaggi chiave:

- esistono notevoli variazioni tra le procedure delle Banche del Latte Umano Europee nei confronti delle donatrici che seguano una dieta vegetariana/vegana;
- la maggior parte delle Banche del Latte Umano non segue linee guida locali piuttosto che internazionali;
- alcune delle pratiche attualmente in uso possono esitare in perdita di potenziali donatrici e/o carenze nutrizionali per le madri, i loro piccoli e potenzialmente anche per i destinatari di latte materno donato;
- sono necessarie raccomandazioni evidence-based riguardo l'inclusione di queste madri come donatrici di latte umano e riguardo al counselling nutrizionale.

° Gandino S. et al. Vegan/vegetarian diet and human milk donation: An EMBA survey across European milk banks. *Maternal & Child Nutrition*, e13564.

4. Continuità dell'assistenza prenatale guidata dalle ostetriche e durata dell'allattamento oltre la dimissione ospedaliera post-partum: una revisione sistematica

Questo articolo affronta la raccomandazione dell'OMS che promuove l'allattamento esclusivo per i primi 6 mesi di vita del bambino e la continuazione dell'allattamento per almeno 2 anni. Esplora se l'assistenza prenatale condotta dalle ostetriche influisce sulla durata dell'allattamento, un argomento che non è stato precedentemente approfondito. La ricerca mirava ad analizzare criticamente la letteratura esistente che confronta l'assistenza prenatale condotta dalle ostetriche con altri modelli di assistenza, concentrandosi sulla durata dell'allattamento oltre il periodo di permanenza ospedaliera post partum. È stata condotta una revisione sistematica di cinque banche dati, identificando nove studi che soddisfacevano i criteri di inclusione. I risultati non hanno portato a conclusioni chiare riguardo alla relazione tra l'assistenza prenatale condotta dalle ostetriche e la durata dell'allattamento.

° Midwife-Led Continuity of Antenatal Care and Breastfeeding Duration Beyond Postpartum Hospital Discharge: A Systematic Review. Shipton E V et al. *Journal of Human Lactation* 2023, 3, 427– 440 DOI: 10.1177/08903344221126644

5. Potenziali effetti epigenetici del latte umano sullo sviluppo neurologico dei neonati

I vantaggi dell'alimentazione con latte materno, soprattutto nei neonati pretermine, sono ben conosciuti, tra cui la riduzione della probabilità di sviluppare una vasta gamma di malattie non trasmissibili più avanti nella vita, nonché un migliore sviluppo neurologico. Sebbene i meccanismi precisi attraverso i quali l'alimentazione con latte umano sia collegata allo sviluppo neurologico dei neonati siano ancora sconosciuti, i potenziali effetti epigenetici del latte materno attraverso i suoi componenti bioattivi, inclusi RNA non codificanti, cellule staminali e microbioma, potrebbero almeno in parte spiegare questa associazione. I microRNA e i RNA non codificanti lunghi, racchiusi negli esosomi del latte, così come le cellule staminali del latte materno, sopravvivono alla digestione, raggiungono la circolazione e possono attraversare la barriera ematoencefalica. Alcuni RNA non codificanti regolano potenzialmente i geni implicati nello sviluppo e nel funzionamento del cervello, mentre alcune cellule staminali

possono eventualmente differenziarsi in cellule neurali e/o agire come regolatori epigenetici nel cervello. Inoltre, il microbiota del latte materno contribuisce alla costituzione del microbioma intestinale del neonato, che è implicato a sua volta nello sviluppo del cervello attraverso modifiche epigenetiche. Pertanto, i componenti bioattivi del latte materno potrebbero avere un impatto sullo sviluppo neurologico sia dei bambini a termine che di quelli prematuri.

° Gialeli G, et al. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. *Nutrients*. 2023; 15(16):3614.

Integratori

1. Supplementazione di vitamina D per migliorare la densità ossea in bambini e adolescenti con deficit di vitamina D: review sistematica e metanalisi dei dati individuali di partecipanti a trial randomizzati controllati

Le linee guida internazionali raccomandano la supplementazione di vitamina D in bambini e adolescenti con insufficienza di vitamina D (più diffusamente definita con livelli sierici < 50 nmol/L) al fine di migliorare la densità minerale ossea (BMD), prevenire fratture e osteoporosi nel corso della vita. Una review sistematica e metanalisi dei dati individuali dei partecipanti (IPD) riporta che non sembrano esservi benefici clinici rilevanti in termini di BMD legati alla supplementazione per 1 anno di vitamina D in bambini e adolescenti sani, indipendentemente dai livelli sierici basali di partenza di vitamina D. Gli studi inclusi hanno previsto la somministrazione, a soggetti in età compresa tra 1 e 19 anni, di vitamina D3 (ad eccezione di uno, in cui è stata somministrata vitamina D2) a un dosaggio variabile dalle 133 UI al giorno a 14.000 UI in settimana per 1 o 2 anni, con una compliance >80%. La BMD è stata misurata attraverso la tecnica a doppio raggio X (dual energy X-ray absorptiometry) e l'outcome del trattamento è stato valutato in termini di contenuto osseo minerale corporeo totale (BMC), BMD zona lombare, area totale dell'anca, collo del femore, avambraccio prossimale e distale a 1 anno di distanza dall'inizio del trattamento. L'analisi ha previsto l'aggiustamento per fattori confondenti quali sesso, età, parametri antropometrici, stadio puberale, calcio introdotto nella dieta e attività fisica. È stato osservato che la supplementazione di vitamina D per 1 anno comporta un beneficio solo lieve in relazione alla BMD dell'anca (mentre non erano statisticamente rilevanti gli altri distretti), senza una chiara associazione con i livelli basali di vitamina D. Infatti, gli effetti terapeutici sono risultati simili confrontando due sottogruppi identificati in base a due cut off stabiliti a priori dei livelli basali di vitamina D per definire lo stato carenziale (rispettivamente, 50 nmol/L e 35 nmol/L). Da queste evidenze quindi non sembrerebbe trovare giustificazione un trattamento di routine con vitamina D in bambini e adolescenti sani per migliorare la salute ossea. Tuttavia va sottolineato che il campione oggetto di studio era rappresentato in maggior percentuale da ragazze caucasiche post-puberi e non sono stati considerati soggetti con livelli basali di vitamina D al di fuori del range considerato o pazienti affetti da rachitismo.

° Feitong Wu et al. Vitamin D supplementation for improving bone density in vitamin D-deficient children and adolescents: systematic review

and individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2023.

2. Livelli diminuiti di vitamina D nella popolazione pediatrica dopo il lockdown da COVID-19

In Italia, per contenere la diffusione dell'infezione, è stata istituita una severa quarantena nella primavera del 2020. Altre restrizioni meno gravi sono state imposte nell'inverno 2020-2021 e nella primavera 2021. Lo scopo è investigare i livelli sierici di vitamina D nei bambini e negli adolescenti prima, durante e dopo il lockdown conseguente alla pandemia di COVID-19. Si tratta di uno studio retrospettivo trasversale, che include tutti i bambini e gli adolescenti dai 1 ai 18 anni che si sono rivolti al Servizio di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Universitario di Verona tra gennaio 2019 e dicembre 2021. In totale, sono stati arruolati 491 bambini (36.7% maschi e 63.3% femmine). I livelli di vitamina D sono diminuiti nel tempo: 28.3 ± 10.2 ng/mL nel 2019; 28.2 ± 11.4 ng/mL nel 2020 e 24.9 ± 10.1 ng/mL nel 2021 ($p < 0.05$). I livelli di vitamina D sono significativamente più alti in estate e in autunno rispetto ai livelli invernali e primaverili, indipendentemente dagli anni esaminati. In conclusione, lo studio ha dimostrato come le misure adottate per contenere la pandemia di COVID-19 abbiano portato a una riduzione dei livelli sierici di vitamina D nella popolazione pediatrica, probabilmente a causa della minore esposizione al sole.

° Cavarzere, P., Pausilli, R., Nicolussi Prinicpe, L. et al. Decreased vitamin D levels in the pediatric population after COVID-19 lockdown. *Ital J Pediatr* 49, 113 (2023).

3. Effetto dell'integrazione prenatale di micronutrienti arricchiti di energia e proteine bilanciate sulla composizione corporea materna e del neonato: Un sotto-studio dello studio di efficacia randomizzato e controllato MISAME-III nelle zone rurali del Burkina Faso

Gli integratori di proteine energetiche bilanciate (BEP) fortificati con micronutrienti sono interventi promettenti per prevenire il ritardo della crescita intrauterina nei paesi a basso e medio reddito, tenendo presente la preoccupazione che gli integratori ad alta densità energetica potrebbero portare ad sovrappeso materno e/o infantile. Tuttavia, mancano prove sul potenziale effetto della BEP sulla composizione corporea materna e della prole. Questo studio valuta gli effetti dell'integrazione di BEP arricchita con micronutrienti durante la gravidanza sulla composizione corporea delle madri e dei loro neonati nelle zone rurali del Burkina Faso. L'integrazione di BEP arricchita con micronutrienti durante la gravidanza può migliorare l'indice di massa senza grasso materno e neonatale (FFMI) senza alterare l'indice di massa grassa materno.

° Alemayehu A. et al. Effect of prenatal micronutrient-fortified balanced energy-protein supplementation on maternal and newborn body composition: A sub-study from the MISAME-III randomized controlled efficacy trial in rural Burkina Faso *Plos Medicine* 2023, DOI: 10.1371/journal.pmed.1004242

4. Gli integratori alimentari aumentano il rischio di assunzione eccessiva di micronutrienti nei bambini danesi

In questo studio sono stati considerati i dati relativi a 499 bam-

bini danesi (età tra i 4 e i 10 anni) presi da un'indagine nazionale svolta tra 2011 e 2013. Lo studio ha analizzato la quantità di micronutrienti assunti dalla dieta e da integratori e quanti bambini ne hanno assunti in eccesso. Sono state valutate le caratteristiche dei genitori che hanno scelto di far usare integratori. Per vitamina A, zinco e iodio già dalla sola dieta il 12-30% dei bambini superava i livelli superiori tollerabili (UL). Chi prendeva integratori ha avuto assunzioni più elevate di 15 micronutrienti. L'uso di integratori, prevalentemente multivitaminici e minerali, comune (64%) tra i bambini danesi, ha portato a una percentuale considerevole (21-73%) di bambini che hanno superato gli UL per la vitamina A, zinco e iodio e il 6-45% dei bambini ha superato gli UL per il ferro. Non sono note le conseguenze a lungo termine per la salute dei bambini derivanti dal superamento di questi valori limite.

° Dietary supplements increase the risk of excessive micronutrient intakes in Danish children. Christensen C. et al. *Eur J Nutr* 62, 2449-2462 (2023).

Obesità

1. Uno studio longitudinale che valuta le esperienze infantili avverse e l'obesità in età adulta utilizzando il Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA)

Le esperienze infantili avverse (ACE) sono un fattore di rischio per l'obesità non ancora ben studiato, pertanto obiettivo di questo studio è misurare l'impatto degli ACE sullo sviluppo di obesità in età adulta e indagare se l'associazione fosse mediata dall'alimentazione e dallo stress. È stato condotto uno studio longitudinale includendo adulti di età compresa tra 46 e 90 anni ($n = 26.615$) del Canadian Longitudinal Study on Aging. Ai partecipanti è stato chiesto di ricordare gli ACE prima dei 18 anni (esempio: abuso fisico, abuso sessuale, abuso emotivo, esposizione alla violenza da parte del partner/genitori; morte di un genitore, divorzio/separazione dei genitori, convivenza con un membro della famiglia con problemi di salute mentale). Sono stati misurati l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza della vita e la percentuale di grasso corporeo (2015-2018). Circa il 66% degli adulti aveva avuto uno o più ACE. Le probabilità di obesità definite dal BMI e dalla circonferenza della vita aumentavano in modo dose-risposta con l'aumento del numero di ACE (tendenza $P < 0.001$). Gli ACE vissuti nei primi anni di vita sono fortemente associati all'obesità tra gli adulti canadesi, ma sono necessarie ulteriori ricerche a livello globale per confermare tali risultati.

° Vanessa De Rubeis, et al, A longitudinal study evaluating adverse childhood experiences and obesity in adulthood using the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA), *International Journal of Epidemiology*, Volume 52, Issue 4, August 2023, Pages 1100-1111.

2. Effetti della colazione sull'obesità infantile: una revisione sistematica e metanalisi

Questa review analizza come saltare la colazione possa essere un fattore determinante per lo sviluppo dell'obesità e del sovrappeso infantile, proponendo quindi un possibile punto su cui intervenire. Sono stati analizzati 3.491 studi su diversi database, dei

quali sono stati selezionati 40 con un totale di 323.244 pazienti. Gli studi confermano, con una spiccata significatività, che l'abitudine di saltare la colazione è correlata allo sviluppo di sovrappeso e obesità nei bambini, in particolare nel sesso femminile. Il potenziale meccanismo alla base di questa situazione è ancora sconosciuto. La review si pone anche l'obiettivo di identificare possibili spiegazioni a questa relazione. Precedenti lavori suggeriscono che saltare la colazione possa portare effetti negativi sulla sazietà, sul metabolismo energetico e sulla sensibilità all'insulina. Inoltre, i bambini che fanno colazione regolarmente risultano più attivi durante la giornata, cosa che ha un effetto significativo sul metabolismo complessivo. Studi recenti hanno dimostrato che saltare la colazione abbia effetto sull'orologio intrinseco delle beta cellule, determinando ridotta produzione di insulina e iGLP-1, e aumento di acidi grassi liberi e glucagone nel sangue, anche a molte ore di distanza e perfino dopo la cena. Pertanto, la colazione è essenziale per l'omeostasi del glucosio durante tutta la giornata. Questo avviene anche per effetto sull'espressione di geni che regolano il ritmo circadiano degli ormoni e sulla funzionalità surrenalica (aumentato stress). Ovviamente estrema variabilità è legata a fattori economici, sociali e culturali. E il fatto che la maggior parte degli studi analizzati siano studi osservazionali fa sorgere dubbi in merito all'effettivo rapporto causa effetto tra le due variabili studiate. Questa review ha una importante significatività per la dimensione del campione analizzato, tuttavia sono necessari ulteriori approfondimenti per confermare il possibile ruolo positivo della colazione sullo sviluppo di obesità e sovrappeso in età pediatrica.

° Wang K et al. The effect of breakfast on childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 2023;10:1222536. doi: 10.3389/fnut.2023.1222536

3. L'aumento di peso nella prima infanzia influisce sulla regolazione dell'appetito nel primo anno di vita. Uno studio prospettico sui bambini che vivono a Cipro

È stato ipotizzato che una maggiore crescita postnatale precoce sia associata prospetticamente a un maggior interesse al cibo e a minori comportamenti alimentari evitanti nel primo anno di vita. La popolazione è stata composta da 432 bambini abitanti a Cipro e i livelli di appetito sono stati valutati attraverso 2 differenti questionari a diverse età del bambino (2 e 4 settimane, 6 e 12 mesi). Allo stesso modo sono stati valutati peso e lunghezza del bambino a 2 e 4 settimane e a 6 e 12 mesi di età. Questo studio conferma che, come nei modelli animali, un maggiore aumento di peso nella prima infanzia altera il comportamento alimentare, fornendo così un possibile meccanismo per aumentare il rischio di obesità. In particolare, i bambini che crescono molto rapidamente tra il primo e il sesto mese di vita sono portati a sviluppare un comportamento alimentare volto all'eccesso, mangiando sempre oltre al loro senso di sazietà. Durante questa fascia di età, sembra dunque svilupparsi una sorta di programmazione delle caratteristiche dell'appetito del bambino, che vanno oltre alla sola eredità genetica.

° Weight Gain in Early Infancy Impacts Appetite Regulation in the First Year of Life. A Prospective Study of Infants Living in Cyprus. Hileti D. et al. *The Journal of Nutrition* 2023; 153, 2531-39

4. Cambiamenti nel consumo di cibo, nel BMI e nella composizione corporea nei giovani negli Stati Uniti durante la pandemia di COVID-19

I tassi di sovrappeso/obesità infantile sono in aumento da decenni; tuttavia la prevalenza è aumentata ad un ritmo più rapido durante la pandemia di COVID-19. L'aumento del BMI è stato ovviamente attribuito alla ridotta attività fisica. In questo lavoro sono state comparate le variazioni complessive nell'intake energetico, nel consumo di nutrienti, nel BMI con lo z-score, e nell'adiposità di giovani sani, di età compresa tra 8 e 17 anni, valutati due volte prima della pandemia, con giovani visti una volta prima e una volta durante la pandemia. Sono state riscontrate differenze minime nei cambiamenti nel consumo di cibo, nel BMI e nell'adiposità nell'arco di 3 anni tra i giovani valutati prima e durante la pandemia. Questo contraddice alcune precedenti ricerche sull'impatto della pandemia sul comportamento alimentare e sul peso. Tuttavia, sono stati studiati giovani sani in base al peso, mentre invece si è teorizzato che i giovani in sovrappeso/obesità fossero più colpiti dalla pandemia in termini peggiorativi. Si sottolinea comunque che la pandemia non è stata un fattore di stress omogeneo. Nel valutare retrospettivamente gli effetti della stessa sull'aumento di peso, la ricerca futura dovrebbe prendere in considerazione campioni di giovani con sovrappeso/obesità e/o soggetti a rischio di sviluppare obesità a causa di predisposizione familiare, per poter guidare i metodi di intervento rivolti a quei giovani maggiormente colpiti durante la pandemia di COVID-19.

° Changes in Food Consumption, BMI, and Body Composition in Youth in the US during the COVID-19 Pandemic. Nasreen M. et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023 doi: org/10.3390/ijerph20186796

5. Associazione tra sovrappeso e obesità materna pre-gravidanza con fattori antropometrici infantili e risultati perinatali e postnatali: uno studio trasversale

Il sovrappeso e l'obesità pregravidici delle donne in età riproduttiva diventano una tendenza crescente nelle popolazioni a medio e alto reddito. Questo studio mirava a valutare se il BMI materno in eccesso prima della gestazione fosse associato alle caratteristiche antropometriche dei bambini, nonché agli esiti perinatali e postnatali. Studio eseguito su 5.198 bambini tra 2 e 5 anni e le loro madri, provenienti da 9 diverse aree della Grecia. I dati antropometrici materni e infantili, così come gli esiti perinatali e postnatali, sono stati raccolti da cartelle cliniche o questionari validati. I tassi di sovrappeso/obesità materna prima della gestazione erano correlati con un aumento del peso infantile alla nascita e 2-5 anni dopo il parto, evidenziando la necessità di incoraggiare la promozione di uno stile di vita sano, comprese abitudini nutrizionali adeguate, e di concentrarsi sulle politiche demografiche sull'obesità e sugli interventi nutrizionali tra le donne in età riproduttiva.

° Pavlidou E., et al. Association of Maternal Pre-Pregnancy Overweight and Obesity with Childhood Anthropometric Factors and Perinatal and Postnatal Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2023; 15(15):3384.

Modelli alimentari

1. Consumo di cibi ultraprocesati (UPF) e profilo nutrizionale della dieta correlato alle malattie croniche non trasmissibili in una popolazione campione di bambini e adolescenti francesi

Studio epidemiologico su bambini e adolescenti francesi (3-17 anni) nel 2006/2007. Calcolati gli apporti di energia e di nutrienti, il consumo di cibo veniva descritto utilizzando la classificazione NOVA del 2016, suddividendo quindi i cibi secondo il loro grado di lavorazione. È stato rilevato che i bambini tra 3 e 9 anni avevano un introito calorico medio di 1.595 Kal, delle quali il 44.2 % provenienti da UPF. I ragazzi tra 10 e 17 anni avevano un introito calorico medio di 1.997 Kal di cui il 44.5% provenienti da UPF. Il consumo di UPF era associato ad un maggiore apporto calorico e di zuccheri semplici, mentre gli apporti di proteine, fibre e potassio risultavano deficitari. Gli autori sottolineano che, visto l'impatto negativo degli UPF sulla dieta e sullo sviluppo di malattie croniche non trasmissibili (NCD), è indispensabile che vengano messi in atto programmi di educazione alimentare e norme più stringenti in campo pubblicitario.

° Giovanna Calixto Andrade et al. Ultra-processed food consumption and NCD-related dietary nutrient profile in a national sample of French children and adolescents. *Journal of Public Health* 31, 1547-1557 (2023)

2. Modelli dietetici proteici materni e antropometria neonatale: uno studio prospettico con spunti dalla metabolomica NMR nel liquido amniotico

Questo studio ha lo scopo di caratterizzare i modelli dietetici proteici (DPP) in un campione di 298 donne in stato di gravidanza ben nutrite e di esplorare potenziali associazioni tra i DPP e le antropometrie neonatali. I dati dietetici delle madri sono stati raccolti mediante un questionario sulla frequenza alimentare validato. Le antropometrie neonatali sono state estratte dai libretti sanitari. Un'analisi cluster gerarchica ha identificato tre DPP: "orientato ai latticini", "mediterraneo" e "ispirato alla tradizione". Il DPP "orientato ai latticini" ha mostrato l'assunzione di proteine più elevata ($p < 0.001$), principalmente di proteine animali ($p < 0.001$), mentre il DPP "ispirato alla tradizione" presentava una maggiore assunzione di proteine vegetali ($p < 0.001$) e di fibre ($p < 0.001$), e quindi un ridotto rapporto carboidrati-fibre ($p < 0.001$). Il DPP "mediterraneo" aveva il rapporto proteine-grassi più basso ($p < 0.001$). I neonati delle donne che seguivano il DPP "orientato ai latticini" avevano i centili di altezza alla nascita più alti ($p = 0.007$) e l'indice ponderale più basso ($p = 0.003$). È stato implementato un approccio NMR-metabolomics su un sottoinsieme di donne che hanno fornito campioni di liquido amniotico (AF) ($n = 62$) per chiarire le diverse firme metaboliche associate ai DPP. I modelli PCA e OPLS-DA hanno confermato l'aderenza ai tre DPP, rivelando che i livelli di diversi aminoacidi (AA) erano più elevati nel DPP "orientato ai latticini", riflettendo la sua natura ricca di proteine. Il DPP "ispirato alla tradizione" ha mostrato livelli ridotti di AA e di glucosio. Queste conoscenze potrebbero contribuire a ottimizzare le raccomandazioni dietetiche per le donne in gravidanza. Ulteriori ricerche sono necessarie per convalidare questi risultati e comprendere meglio le relazioni tra la dieta materna, la firma metabolica dell'AF e le antropometrie neonatali.

° Kyrkou, C.; Fotakis, C.; Dimitropoulou, A.; Tsakoumaki, F.; Zoumpoulakis, P.; Menexes, G.; Biliaderis, C.G.; Athanasiadis, A.P.; Michaelidou, A.-M. Maternal Dietary Protein Patterns and Neonatal Anthropometrics: A Prospective Study with Insights from NMR Metabolomics in Amniotic Fluid. *Metabolites* 2023, 13, 977

3. Salute mentale materna e condivisione dei pasti in famiglia

Far sedere i bambini a tavola con i genitori nella fase di alimentazione complementare è un buon modo per facilitare crescita e sviluppo. Questo studio esplora l'associazione tra ansia e depressione materna, da un lato, e frequenza della condivisione dei pasti con i figli, dall'altro, usando dati da un'inchiesta norvegese su 455 bambini di 12 mesi e 295 bambini di 24 mesi. L'analisi di regressione logistica mostra che i figli delle madri con i più alti punteggi di ansia e depressione hanno due volte più probabilità di condividere irregolarmente (meno di 5 volte la settimana) la colazione e la cena con i genitori. Anche se sono necessarie altre ricerche per stabilire una relazione di causa ed effetto, si tratta di risultati importanti, vista l'alta frequenza, per lo meno in Norvegia, di disturbi della salute mentale materna.

° Helle C et al. Maternal mental health is associated with children's frequency of family meals at 12 and 24 months of age. *Matern Chil Nutr* 2023;e13552

4. Kenya: la dieta raccomandata dal Lancet è abbordabile per le madri che allattano?

Si tratta di uno studio longitudinale randomizzato effettuato in Germania su 1.564 bambini di età tra 6.5 e 7.7 anni volto alla valutazione dell'impatto sulle abitudini alimentari di un programma annuale scolastico di educazione nutrizionale. Sono stati rilevati a scuola: i dati antropometrici dei bambini e dei genitori, il loro background socioculturale e le abitudini nutrizionali attraverso un questionario. Il campione è stato randomizzato in due gruppi omogenei per distribuzione di genere, prevalenza di sovrappeso/obesità, caratteristiche dei genitori per quanto riguarda la scolarizzazione, il reddito, lo stato di immigrazione della famiglia nonché la presenza di sovrappeso. L'unica differenza significativa tra i due gruppi risiedeva nel numero di famiglie immigrate, più numerose nel gruppo dei bambini sottoposti a programma di educazione alimentare. Il gruppo studiato è stato istruito attraverso il programma "Join the healthy boat", un intervento di promozione della salute che si focalizza sulla necessità di attività fisica, riduzione del tempo ai video e corretta alimentazione, con un gruppo di controllo. Dopo un anno, sono state rivalutate le abitudini nutrizionali, soprattutto per quanto riguarda il consumo di bevande zuccherate, di frutta e verdura, di snack e dolci e si è visto che:

- il consumo di succhi di frutta si è significativamente ridotto nel gruppo istruito con il programma rispetto al gruppo di controllo. I bambini appartenenti a famiglie immigrate mostravano la riduzione più importante del consumo di succhi di frutta;
- il consumo di soft drink si è ridotto in entrambi i gruppi, e un trend verso una riduzione maggiore si è verificato nel gruppo istruito, ma non vi è significatività se non nei sottogruppi di bambini di prima classe e figli di padre normopeso;
- il consumo di frutta e verdura è aumentato significativamente nei bambini di prima, nei bambini appartenenti a famiglie di

buon livello di istruzione, nei figli di padri in sovrappeso e nel gruppo di bambini appartenenti a famiglie immigrate;
- nessun miglioramento si è verificato nella riduzione del consumo di snack e dolci.

I buoni risultati ottenuti, specialmente nel sottogruppo delle famiglie immigrate e nel gruppo dei bambini di prima, rappresentano un aspetto pregevole di questo programma, che deve però essere migliorato negli ambiti educativi nutrizionali legati al consumo di snack e dolci.

° Susanne Kobel et al *Intervention effects of a school-based health promotion programme on children's nutrition behaviour* *Journal of Public Health* (2023) 31:1747-1757

5. Fotografare l'ambiente alimentare nelle scuole primarie

Gli autori di questo studio si sono riproposti di elaborare uno strumento che permettesse di valutare il sistema di alimentazione nelle scuole elementari britanniche allo scopo di elaborare raccomandazioni per migliorarlo. Lo strumento comprende 1) un formulario per descrivere e analizzare le mense, i cibi offerti e l'assunzione degli stessi, e 2) un questionario per valutare le politiche, le forniture e le attività. Il test pilota del formulario in 18 scuole urbane e rurali dell'Irlanda del Nord, e del questionario con le direzioni e i fornitori delle stesse, ha permesso di proporre uno strumento applicabile in tutte le scuole. Lo strumento cattura tutte le informazioni necessarie per proporre miglioramenti degli ambienti, dei cibi e della loro presentazione, delle attività per promuovere una dieta salutare e il coinvolgimento dei genitori.

° Moore SE et al. *Capturing the whole-school food environment in primary schools*. *Public Health Nutr* 2023;26:1671-8

6. Migliorare i menù dei pasti scolastici con l'ottimizzazione multi-obiettivo: nutrizione, costi, consumi e impatti ambientali

Lo studio si pone l'obiettivo di supportare i programmi di alimentazione scolastica tramite la valutazione del rapporto tra qualità alimentare, costi, consumi da parte degli studenti e impatto ambientale. Lo studio è stato condotto con l'utilizzo di una programmazione lineare e i dati ricavati dai menù precedentemente serviti nelle scuole aderenti. Sono poi stati sviluppati nuovi menù che raggiungessero i massimi valori di qualità e consumo da parte degli studenti e i minimi costi e impatti sull'ambiente. I menù originari e i nuovi menù sono poi stati confrontati. L'utilizzo dei nuovi menù con l'ottimizzazione multi-obiettivo ha consentito un maggior apporto calorico per gli studenti, migliorando contestualmente anche la qualità dell'alimentazione (i punteggi di indice di alimentazione sana sono cresciuti fino al 19%). Costi e impatto ambientale si sono sensibilmente ridotti (del 13% e del 71%, rispettivamente). Alcuni dei miglioramenti apportati coi nuovi menù sono costituiti da una riduzione degli antipasti a base di carne rossa e formaggi ed un aumento di quelli a base di pesce e legumi. Da questo studio si evince come sia più importante lavorare sullo sviluppo di menù multi-obiettivo più che su obiettivi specifici. Ad esempio in un menù che puntava solo sul miglioramento della qualità dell'alimentazione in

realtà il consumo di fibre risultava inferiore rispetto a un menù che valutava anche il consumo effettivo da parte degli studenti oltre che la qualità alimentare. Si è inoltre confermato che i menù che miglioravano la qualità alimentare erano anche i menù che abbattevano maggiormente l'impatto ambientale delle proposte. Un'attenta pianificazione degli antipasti vegetariani, un'introduzione lenta o graduale e l'offerta di test di assaggio, dimostrazioni interattive di cucina o altri interventi potrebbero essere necessari per migliorare i tassi di consumo e l'accettazione di alcune pietanze a base vegetale a discapito di carne e formaggi. Questo lavoro può diventare la base per lo sviluppo di menù mensili per le mense scolastiche. Questi possono essere poi arricchiti con l'impiego di ricette sempre diverse.

° Improving school lunch menus with multi-objective optimisation: nutrition, cost, consumption and environmental impacts. *Stern AL et al. Public Health Nutr* 2023; 26; 1715-27

7. Mensa scolastica universale: il futuro dei programmi di pasto a scuola?

Le mense scolastiche sono una delle maggiori reti di sicurezza sociale nel mondo. Si stima che ogni giorno 418 milioni di bambini nell'83% dei paesi consumino un pasto a scuola. Ma questa ubiquità nasconde delle iniquità. Il 41% degli alunni di scuola primaria mangia a scuola, il 61% nei paesi avanzati, ma solo il 18% nei paesi in via di sviluppo, dove sarebbe più necessario. Quando le scuole sono state chiuse per il COVID-19, centinaia di milioni di bambini in tutto il mondo hanno perso l'accesso ai pasti a scuola, e i tassi di insicurezza alimentare sono aumentati del 17% in tutto il mondo, particolarmente tra i bambini dei paesi in via di sviluppo. Questa chiusura ha evidenziato il valore della mensa scolastica come fattore di crescita della salute fisica, mentale e affettiva degli studenti, rifocalizzando l'attenzione sulle barriere a ricevere i pasti a scuola, e soprattutto sullo stigma quando i pasti gratuiti sono disponibili solo per bambini di nuclei familiari a basso reddito. Diversi paesi ad alto e basso reddito danno pasti gratuiti ai bambini di famiglie svantaggiate. Al contrario, per una vera UFSM (universal free school meals), tutti gli studenti dovrebbero ricevere un pasto scolastico gratuito. Per esempio, nel 2022 la Commissione dei Diritti Umani del Consiglio Europeo ha spinto le autorità a provvedere una UFSM per ridurre la povertà infantile, l'insicurezza alimentare e la dispersione scolastica, mentre si aumentano la qualità della dieta e i risultati accademici. Inoltre, queste politiche incoraggiano l'uso di prodotti nazionali sostenendo l'agricoltura. In India, ad esempio, la diffusione delle mense scolastiche ha avuto il merito di promuovere l'equità di genere e l'uguaglianza sociale tra le caste. Inoltre, la UFSM non sembra essere associata a un aumento dell'obesità giovanile, anche se il tasso della stessa è in aumento in tutto il mondo. Altre ricerche hanno dimostrato che la UFSM aumenta il rendimento scolastico e riduce gli incidenti e la dispersione. Infine, investimenti a breve termine sui pasti scolastici possono avere effetti economici positivi a lungo termine. Negli USA, ad esempio, il costo annuale delle mense scolastiche ammonta a 19 miliardi di dollari l'anno, con un ritorno di 40 miliardi in salute e benefici economici, attraverso la diminuzione di malattie correlate alla dieta, della povertà e dell'insicurezza alimentare. In Svezia, gli studenti che hanno accesso a una UFSM hanno un'aspettativa di vita superiore del 3% rispetto a chi non ce l'ha, che appartengano a famiglie ad alto o a basso reddito.

° Cohen JFW et al. Universal free school meals: the future of school meal programmes? *Lancet* 2023;402:831-3

8. Modelli alimentari e risultati cognitivi dei bambini in età scolare nel contesto socioculturale, un caso di Montevideo, Uruguay

Questo studio ha voluto esaminare la relazione tra due diversi modelli di dieta e le rispettive prestazioni cognitive nei bambini, tenendo conto del contesto sociale. Hanno partecipato allo studio 270 bambini (età tra i 6 e gli 8 anni) provenienti da quartieri a medio-basso reddito in Uruguay. Il consumo di alimenti è stato valutato tramite due interviste alimentari svolte con le madri riguardanti le 24 ore precedenti l'intervista. Sono stati identificati due modelli alimentari: "modello con prevalenza di alimenti trasformati" (ad alto contenuto calorico) caratterizzato da un consumo più elevato di pane, carni lavorate, grassi e oli, bevande zuccherate e yogurt/ latticini zuccherati e "modello alimentare ad alta densità di nutrienti" caratterizzato da un maggiore consumo di verdure a foglia scura e rosso-arancio, uova, fagioli e piselli, patate. Quest'ultimo modello alimentare è stato associato a migliori prestazioni nella lettura. L'assunzione ridotta di latte, dolci e cene a base di pizza non è stata associata alle prestazioni cognitive. Lo studio ha concluso che un modello alimentare denso di nutrienti è stato associato positivamente ai risultati di lettura dei bambini. Una dieta ricca di nutrienti può favorire l'acquisizione del linguaggio scritto all'inizio della scuola.

° Dietary patterns and cognitive achievement among school children in socio-cultural context, a case of Montevideo, Uruguay. Barg, G. et al. *Eur J Nutr* 62, 2475–2488 (2023)

9. Validità relativa del Planetary Health Diet Index rispetto all'assunzione abituale di nutrienti, ai biomarcatori plasmatici del consumo alimentare e all'aderenza alla dieta mediterranea tra gli adolescenti europei: lo studio HELENA

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare la validità del Planetary Health Diet Index (PHDI) negli adolescenti europei. Sono stati usati dati di 1.804 adolescenti (12.5-17.5 anni) arruolati nello studio Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA). Il PHDI (0-150 punti) è stato calcolato sulla base dati provenienti da due interviste alimentari non consecutive riguardanti 24 ore precedenti. Un punteggio PHDI più elevato è stato associato a una maggiore assunzione di nutrienti di origine vegetale (proteine vegetali, vitamina E, folati) e minore assunzione di nutrienti di origine animale (grassi totali e saturi, colesterolo e proteine animali). Un punteggio PHDI più elevato è risultato essere associato a concentrazioni plasmatiche più alte di β -carotene, vitamina C, vitamina D, folato e ferritina e a concentrazione più basse di acidi grassi trans. Inoltre, un PHDI più elevato è stato correlato con una maggiore aderenza al modello alimentare mediterraneo. Lo studio ha concluso che il PHDI ha mostrato una buona validità relativa tra gli adolescenti dello studio HELENA, pertanto, le ricerche future dovrebbero valutare l'aderenza al PHDI e gli esiti di salute a lungo termine.

° Relative validity of the Planetary Health Diet Index by comparison with usual nutrient intakes, plasma food consumption biomarkers, and adherence to the Mediterranean diet among European adolescents: the HELENA study. Cacao, L.T. et al. *Eur J Nutr* 62, 2527–2539 (2023).

10. Stato di salute e nutrizionale dei bambini (10-18 anni) appartenenti a famiglie con insicurezza alimentare: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2012-2019)

In questo lavoro si è cercato di studiare in maniera comparativa lo stato di salute e nutrizionale dei bambini e degli adolescenti coreani appartenenti a famiglie con insicurezza alimentare (FI), rispetto ad un gruppo appartenente a famiglie con sicurezza alimentare (FS n = 3.150 vs. FI n = 405) partendo dai dati derivanti dalla Korea National Health and Nutrition Examination survey, sulla valutazione della sicurezza alimentare. Sono state analizzate le caratteristiche delle famiglie, lo stato di salute (fisico e mentale) e lo stato nutrizionale (intake di nutrienti, qualità della dieta e pattern) in bambini/ragazzi (maschi: 1.871, femmine: 1.684) di età compresa tra 10 e 18 anni. L'IF comprendeva percentuali più elevate di partecipanti provenienti da famiglie a basso reddito, beneficiari di mezzi di sussistenza e a maggiore vulnerabilità (caratteristiche: donne capofamiglia, di età \geq 50 anni, single, disoccupate, con un basso livello di istruzione e non in benessere fisico). Nei ragazzi con FI si evidenziava maggiore obesità addominale e un maggior consumo di alcol, mentre le ragazze presentavano un colesterolo lipoproteico ad alta densità più basso (HDLc) e maggiore vulnerabilità mentale. Inoltre si evidenziava un'assunzione inadeguata di proteine e deficit di Vit-A nei ragazzi, un'assunzione elevata di carboidrati, inadeguata di grassi e proteine, di niacina e ferro nelle ragazze. Pertanto, concludono gli autori, si ritiene auspicabile incrementare le politiche nutrizionali e di salute pubblica per migliorare gli stili di vita di questi ragazzi e l'assunzione dei nutrienti carenti.

° The Health and Nutritional Status of Children (10–18 years) Belonging to Food Insecure Households: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2012–2019). Sowon Jung et al. doi.org/10.3390/ijerph20176695

11. Influenza della dieta vegana sulla concentrazione di vitamina B12 e carnitina nel latte materno

La dieta materna influisce sulla composizione del latte materno e la vitamina B12 e la carnitina sono assunte principalmente con alimenti di origine animale. 25 mamme con dieta vegana e 25 con dieta onnivora selezionate a partire da un pool di 2.257 mamme matchate per livello socioeconomico, periodo di allattamento, escludendo quelle con diete ristrette o allergie alimentari o con malattie croniche. Le concentrazioni di B12 non sono risultate diverse tra i gruppi di studio. Le donne che seguivano una dieta vegana avevano concentrazioni più basse di carnitina nel siero rispetto a quelle che seguivano una dieta onnivora, ma avevano concentrazioni simili di carnitina nel latte materno. Nonostante la mancanza di ricerche precedenti sugli effetti di una dieta vegana sulle concentrazioni di vitamina B12 nel latte materno, è stato dimostrato che chi segue una dieta vegana ha concentrazioni più basse di vitamina B12 nel siero anche se non statisticamente significative. Una possibile spiegazione potrebbe essere l'uso di integratori alimentari ricchi di vitamina B12 da parte di metà delle donne che seguivano una dieta vegana, mentre nessuna delle partecipanti del gruppo di riferimento ne assumeva. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze nelle concentrazioni di vitamina B12 nel latte materno tra le donne che assumevano o non assumevano integratori. L'assunzione mediana di vitamina B12

dagli integratori era di 0.7 mg al giorno nel gruppo di studio vegano, pari al 44% dell'assunzione giornaliera raccomandata per le donne in allattamento. È possibile che le partecipanti, in quanto generalmente istruite e con un buono status socioeconomico, abbiano compensato eventuali carenze nutrizionali nella loro dieta. Le concentrazioni più basse di carnitina nel siero nelle donne che seguono una dieta vegana sono coerenti con le ricerche precedenti. Una ricerca ha indagato l'effetto dell'assunzione dietetica di carnitina sulle concentrazioni di carnitina nel latte materno e ha trovato, come i risultati del presente studio, una mancanza di associazione tra l'assunzione materna e la carnitina nel latte umano. È noto che i trasportatori di L-carnitina dipendenti dal sodio nella ghiandola mammaria trasportano attivamente la carnitina nel latte, indipendentemente dalla concentrazione nel siero. La stabilità delle concentrazioni di carnitina nel latte materno, nonostante le concentrazioni nel siero diminuiscano, potrebbe essere spiegata dal trasporto attivo della carnitina nel latte per garantire l'apporto di carnitina al bambino. Poiché le concentrazioni di carnitina nel siero materno sono in media al di sotto della normale gamma di concentrazione nel siero delle donne, anche se sembra che i bambini ricevano quantità adeguate di carnitina quando le madri seguono una dieta vegana, potrebbe essere utile aumentare l'assunzione di carnitina attraverso la dieta o gli integratori per la madre stessa. Queste informazioni possono essere utili per le banche del latte materno, che raccolgono latte per i neonati prematuri che non ricevono una quantità sufficiente di latte materno della madre stessa.

° Hannah G. J et al. *The influence of a maternal vegan diet on carnitine and vitamin B2 concentrations in human milk.* *Front. Nutr.*, 04 August 2023 *Sec. Nutrition and Metabolism* 2023

12. Interventi di alimentazione sana nella prima infanzia e nei contesti di cura per migliorare la dieta dei bambini di età compresa tra i sei mesi e i sei anni

L'alimentazione durante la prima infanzia può avere ripercussioni sulla salute del bambino e sul suo sviluppo. Early childhood education and care (ECEC, servizi di educazione e cura dell'infanzia) sono ambienti consigliati per fornire interventi di alimentazione sana poiché forniscono accesso a molti bambini durante questo periodo. Questi interventi possono includere strategie mirate al programma scolastico (per es. educazione alimentare), all'etica e all'ambiente (per es. modifica dei menù) e partecipazione di altri componenti (per es. laboratori per famiglie). In letteratura si sa poco degli interventi alimentari sani in questo contesto e il loro impatto sulla salute dei bambini. L'obiettivo principale era di valutare l'efficacia degli interventi di alimentazione sana forniti nelle strutture ECEC per migliorare l'alimentazione nei bambini compresi tra i sei mesi e i sei anni, rispetto alle cure abituali, a nessun intervento o a un intervento alternativo e non dietetico. Le strutture ECEC comprendevano scuole materne, asili nido, i luoghi di assistenza diurna lunga e l'assistenza presso un nido familiare. Gli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC possono migliorare la qualità della dieta infantile. Aumentano il consumo di frutta, meno quello di verdure. Effetto minimo o nulla nel consumo di alimenti non fondamentali e di bevande zuccherate. Interventi su un'alimentazione sana potrebbero avere effetti favorevoli sul peso dei bambini e sul rischio di sovrappeso e obesità.

° Yoong SL et al. *Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD013862.pub2.

13. Le abitudini alimentari dei bambini sono associate allo stato di salute in età pediatrica

Questo studio ha studiato le associazioni tra i modelli di alimentazione nell'infanzia e la successiva comparsa di malattie infantili nei primi 10 anni di vita, includendo 236.372 neonati registrati nei programmi di screening in Corea del Sud. I questionari somministrati dai genitori durante l'infanzia fornivano dettagli sul tipo di alimentazione e sui tipi/frequenza degli alimenti complementari assunti per analizzare i modelli di alimentazione. Sono stati identificati tre cluster: alta prevalenza di allattamento con esposizione regolare a cibi solidi ($n = 116.372$, cluster 1), simile prevalenza di allattamento ed alimentazione artificiale con minore esposizione a cibi solidi ($n = 108.189$, cluster 2) e prevalenza simile di allattamento ed alimentazione artificiale con la minima esposizione a cibi solidi durante l'infanzia ($n = 11.811$, cluster 3). Rispetto al cluster 1, i bambini nei cluster 2 e 3 avevano un rischio maggiore di ospedalizzazione per tutte le cause [1.04 (1.03-1.06)] e [1.08 (1.05-1.11)], rispettivamente. I bambini nei gruppi 2 e 3 avevano un rischio maggiore di infezioni delle vie respiratorie superiori, polmonite e gastroenterite, nonché di malattie neurocomportamentali. Il sovrappeso/obesità all'età di 6 anni era associato ai cluster 2 e 3. Pertanto, le abitudini alimentari infantili errate potrebbero essere associate ad un aumento del rischio di alcune malattie.

° Kim, J.H.; et al. *Infant Feeding Pattern Clusters Are Associated with Childhood Health Outcomes.* *Nutrients* 2023, 15, 3065.

14. Strategie dietetiche per l'alimentazione complementare tra i 6 e i 24 mesi di età

Sebbene siano stati condotti molti studi che esaminano gli interventi durante il periodo di alimentazione complementare, non è possibile trarre conclusioni su un programma alimentare ideale, per cui questa metanalisi ha cercato di estrapolare alcune raccomandazioni in merito. Partendo dall'allattamento, oltre a confermare l'importanza di quello materno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, pochi studi hanno esaminato gli effetti del latte di origine animale rispetto al latte artificiale per i neonati non allattati al seno (6-11 mesi), sebbene quelli che lo hanno fatto abbiano riscontrato un rischio maggiore di anemia tra i neonati a cui era stato somministrato latte vaccino. Inoltre, a causa del basso contenuto di ferro e della sua limitata biodisponibilità nel latte vaccino, potrebbe essere necessaria un'integrazione specifica (8-10 mg/die 6-12 mesi d'età; 5-7 mg/die 12-24 mesi). Alcuni vantaggi dell'alimentazione con latte animale sono che non richiede preparazione con acqua e tende ad essere meno costoso delle formule per neonati, quindi è più accessibile nei paesi a basso e medio reddito, come il latte di capra. Tuttavia, l'allattamento al seno, quando possibile, è sempre preferibile, dati i numerosi benefici per la salute, nonché per motivi economici. In caso di allattamento non al seno, è inoltre necessaria un'adeguata introduzione di acqua dai 6 mesi di vita, da incrementare in caso di malattie, mantenendo condizioni igieniche adeguate (per cui l'acqua andrebbe bollita, se necessario). Riguardo ai tempi

di introduzione degli alimenti complementari, c'è una certa variabilità tra i diversi studi, andando dall'inizio precoce (4 mesi) all'introduzione tardiva (> 6 mesi), ma è stato evidenziato un possibile aumento del rischio di obesità nel primo caso. Pertanto, l'attuale raccomandazione dell'OMS di iniziare a introdurre alimenti complementari dai 6 mesi dovrebbe restare valida, per un totale di 4-5 pasti/giorno, inclusi quelli a base di latte. Altro fattore è dato dalla variabilità degli alimenti complementari, che dovrebbe essere sempre garantita, variandone la consistenza e la quantità giornaliera anche in base all'età del bambino. In contesti in cui gli alimenti ricchi di nutrienti non sono disponibili, sono consigliati alimenti "fortificati", cioè con l'aggiunta di altri micronutrienti specifici, come vitamine e Sali minerali, in quanto ciò contribuirebbe alla riduzione del rischio di anemia e/o malattie legate a carenze nutrizionali. Ad esempio, alimenti come noci, legumi e semi, e alcuni alimenti di origine animale disponibili in alcune aree (insetti, roditori) sono a basso costo e più facilmente reperibili rispetto ad altri alimenti ad alto contenuto proteico in molti contesti con scarse risorse, mantenendo un ottimo valore nutrizionale. È probabile, soprattutto per i bambini che vivono nei paesi a basso e medio reddito e in contesti con un'elevata prevalenza di multiple carenze nutrizionali, che diverse strategie implementate insieme l'una con l'altra avranno un impatto positivo maggiore sulla salute dei bambini.

° Harrison L, et al. *Dietary Strategies for Complementary Feeding between 6 and 24 Months of Age: The Evidence*. *Nutrients*. 2023; 15(13):3041.

Marketing

1. Il marketing della formula a Singapore dopo l'introduzione di leggi più restrittive

Nel 2019, il governo di Singapore ha rinforzato la legislazione derivante dal Codice Internazionale per proteggere meglio le famiglie dal marketing aggressivo dell'industria della formula iniziale e di proseguimento. Questo studio qualitativo, con interviste semi-strutturate a 14 madri e a 20 operatori sanitari, ha mostrato come l'industria abbia modificato le sue strategie di marketing per aggirare le restrizioni. I cambiamenti hanno riguardato: la transizione dal marketing convenzionale a quello digitale, l'aumento della cosiddetta *line extension* (marketing di prodotti simili, come le formule per le donne in gravidanza e per i bambini da 1 a 3 anni, allo scopo di spingere anche i prodotti cui si applicano le restrizioni); la sponsorizzazione di servizi e operatori sanitari; l'*endorsement da parte di key opinion leaders*; la riduzione dei prezzi e l'aumento dei claims su nutrizione e salute; il focus sulla reputazione del marchio. In conclusione, per la potente industria della formula non è difficile aggirare le leggi.

° Topothai C et al. *Commercial milk formula marketing following increased restrictions in Singapore: a qualitative study*. *Matern Chil Nutr* 2023;e13562

2. Analisi del contenuto delle etichette delle formule in Gran Bretagna

Gli autori di questo studio hanno analizzato le etichette di tutti e 71 i prodotti in vendita in Gran Bretagna (formule infantili, di

proseguimento, di cosiddetta crescita, formule speciali) tra aprile e ottobre 2020 per capire se testi e immagini rispettavano la legge in vigore e le linee guida del governo. In generale, le etichette rispettavano la legge, ma sfruttavano scappatoie o falle delle linee guida per l'applicazione della legge allo scopo di spingere il marketing. Il 72% delle confezioni conteneva immagini, il 41% claims di nutrizione e il 18% claims di salute teoricamente non permessi dalle linee guida. Il 72% delle confezioni di formule della stessa ditta sono state giudicate come simili (una strategia di marketing nota come *line extension*), nonostante le linee guida del governo dicano chiaramente che devono essere riconoscibili dal pubblico come diverse. Anche altre pratiche proibite erano presenti sulle confezioni; per esempio, nel 94% delle formule infantili erano presenti pubblicità per le formule di proseguimento e di cosiddetta crescita. Della serie: fatta la legge, trovato l'inganno.

° Conway R et al. *Content analysis of on-package formula labelling in Great Britain: use of marketing messages on infant, follow-on, growing-up and specialist formula*. *Public Health Nutr* 2023;26:1696-705

3. Promozioni dei prodotti nei supermercati online: prevalenza dei prodotti "Alti grassi zuccheri e sale" e caratteristiche dell'etichettatura

Questo studio si pone l'obiettivo di valutare la presenza di alimenti ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale e le caratteristiche dell'etichettatura nei prodotti in promozione in 3 supermercati online del Regno Unito. Sono stati fatti degli studi crociati per valutare i prodotti presenti in promozione. Inoltre per valutare gli indici di grassi, zuccheri e sale presenti sono stati adoperati i criteri di profilazione dei nutrienti e quelli utilizzati per la valutazione del semaforo in etichetta (rosso/verde/giallo a seconda del contenuto di grassi, grassi saturi, zuccheri e sale). Questo studio è stato sviluppato nel periodo immediatamente precedente all'introduzione dell'implementazione al Regolamento che regola la vendita di prodotti ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale. Il luogo e il modo in cui alcuni alimenti sono presentati e disposti sia nei supermercati che nei supermercati online può influenzare le scelte di acquisto del consumatore. Uno dei modi più utilizzati sono vari tipi di promozione. In questo studio sono stati valutati due metodi di promozione: quella legata al volume di acquisto (prendi due, paghi uno) e quella legata alla posizione di vendita (all'ingresso o in uscita). Lo studio ha evidenziato che i prodotti ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale venivano presentati in entrambi i tipi di promozione nei supermercati online. Nel dettaglio la tipologia di promozione preferita risultava però quella legata alla posizione di vendita (in entrata o al momento del check-out). Inoltre è stato dimostrato che molti supermercati online non riportano l'etichetta frontale o l'etichettatura a semaforo sia per i prodotti ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale sia per quelli più sani, con una presenza comunque maggiore nei secondi rispetto ai primi. Risulta quindi chiaro come sia indispensabile non solo implementare i regolamenti riguardanti i prodotti che possono essere posti in promozione ma anche l'importanza di etichettare in modo corretto tutti gli alimenti, sia quelli considerati più sani che quelli meno sani o ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale. In questo modo il consumatore potrà fare scelte più accurate durante la spesa promuovendo esso stesso la salute. Inoltre, la presenza di certi tipi di etichette sembra utile anche per le aziende produttrici, per fare in modo che cambino la composizione del prodotto finale.

° Product promotions in online supermarkets: prevalence of 'High Fat Sugar Salt' (HFSS) products and labelling characteristics. Lewis W Wallis and al. *Public Health Nutr* 2023; 1-12.

4. Come le mamme britanniche percepiscono le etichette della formula infantile

Si tratta di uno studio qualitativo mirante a capire la relazione tra scelte materne sull'alimentazione infantile e comprensione delle differenze tra formule. Le autrici hanno reclutato le mamme via social media, chiedendo loro di compilare un questionario semi-strutturato. Hanno risposto 25 mamme con bambini sotto i 3 anni. Le madri sembrano essere attratte dai prodotti che sono da anni sul mercato. Sanno che vi sono differenze tra le varie formule, ma non sanno spiegare in cosa esse consistano, da cui l'incertezza su come scegliere la migliore. L'ampia presenza sul mercato di linee di prodotti della stessa marca con etichette simili, fanno pensare alle mamme che sia indispensabile rimanere fedeli alla linea. Maggiore confusione è presente nei riguardi delle formule speciali, per le quali servirebbe l'aiuto di personale sanitario. Le mamme sembrano essere attratte dall'apparenza delle confezioni e dalla presenza di riferimenti scientifici, che non sanno riconoscere come claims su salute e nutrizione. Se la confezione fa riferimento, con testo o immagini, al latte materno, le mamme sono portate a pensare che vi sia qualche similarità. Secondo le autrici dello studio, ci vorrebbero leggi e restrizioni più severe sull'etichettatura delle formule.

° Conway R et al. Perceived influence of commercial milk formula labelling on mothers' feeding choices in Great Britain: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2023 Epub ahead of print: doi:10.1136/archdischild-2023-325767

Miscellanea

1. Come affrontare l'informazione sull'alimentazione complementare in Gran Bretagna

L'articolo è una sintesi qualitativa della letteratura scientifica su come i genitori britannici di bambini sotto i due anni affrontano le informazioni e le raccomandazioni sull'alimentazione complementare. Gli autori hanno identificato 15 articoli corrispondenti ai loro criteri di selezione, ricavandone quattro temi fondamentali: 1) la fiducia che i genitori ripongono sulla fonte di informazione; 2) l'accessibilità e la comprensibilità della stessa nel momento in cui serve; 3) l'adattabilità dell'informazione nella pratica; e 4) l'uso delle informazioni al fine di diventare "buoni genitori". La revisione della letteratura mostra come i genitori cerchino informazioni da molteplici fonti, completandole poi con altre in loro possesso, per arrivare a prendere decisioni da tradurre nella pratica quotidiana.

° Spurlock K et al. Parental engagement with complementary feeding information in the United Kingdom: A qualitative evidence synthesis. *Matern Chil Nutr* 2023 Aug 8;e13553

2. Valutare integralmente la crescita nei primi 1000 giorni

L'articolo propone un approccio integrato alla valutazione della crescita del feto e del bambino, di solito affidata a operatori

e servizi separati e con scarsa comunicazione tra loro, per dare continuità alle cure. Un gruppo di lavoro inter-disciplinare, composto da ostetrici, pediatri, nutrizionisti e biostatistici, si è riunito regolarmente per mesi per condividere competenze e pratiche, e per confrontarsi con la letteratura scientifica, con un occhio di riguardo per la fattibilità delle proposte. Dopo aver analizzato i possibili indicatori di crescita, e i relativi strumenti di misura, il gruppo di lavoro ha identificato i seguenti come componenti di una valutazione integrata: lo screening prenatale con ultrasuoni, l'antropometria alla nascita (peso, lunghezza e circonferenza cefalica), il peso della placenta, il peso e l'altezza per età, il peso per altezza e la circonferenza del braccio. Una cartella clinica unica faciliterebbe l'uso integrato di questi indicatori per la valutazione della crescita nei primi 1.000 giorni e la collaborazione tra operatori di diversi servizi.

° Nel S et al. Integrated growth assessment in the first 1000 d of life: an interdisciplinary conceptual framework. *Public Health Nutr* 2023;26:1523-38

3. Negli USA, l'insicurezza alimentare è associata a meno esperienze positive nei bambini

Usando i dati di un'inchiesta nazionale sulla salute di un campione rappresentativo di quasi 115.000 bambini condotta tra il 2017 e il 2020, gli autori di questo studio hanno cercato associazioni statisticamente significative tra insicurezza alimentare, cioè l'incapacità di scegliere e acquistare cibi salutari, ed esperienze positive nei bambini minori di 5 anni, tra 6 e 11 anni e tra 12 e 17 anni di età. Il 22% dei bambini riportava insicurezza alimentare di grado lieve, il 3.5% di grado moderato o grave. Nell'analisi multivariata, i bambini con insicurezza lieve e moderata/grave avevano una frequenza minore di esperienze positive rispetto ai bambini senza insicurezza alimentare in tutte le classi di età. Politiche miranti a ridurre l'insicurezza alimentare potrebbero condurre a una maggiore frequenza di esperienze positive, con benefici per la salute, la nutrizione e lo sviluppo dei bambini.

° Zhang X et al. Food insecurity is inversely associated with positive childhood experiences among a nationally representative sample of children aged 0-17 years in the USA. *Public Health Nutr* 2023 Aug 7;1-11

4. Il passaggio dalla scuola primaria a quella secondaria è un fattore di rischio per i comportamenti legati al bilancio energetico? Una revisione sistematica

Questa review mira a evidenziare gli effetti sui comportamenti legati al bilancio energetico degli adolescenti nel passaggio dalla scuola primaria alla secondaria. Nello specifico vengono presi in considerazione quattro comportamenti legati al bilancio energetico: le abitudini alimentari, la sedentarietà, le abitudini al sonno e l'attività fisica praticata. Sono stati utilizzati tre database online (Embase, PsycINFO and SPORTDiscus) e sono stati ricercati studi presenti su Pubmed. La popolazione è costituita da adolescenti nella transizione tra la scuola primaria e secondaria. Da questa review è risultato evidente come nella transizione tra la scuola primaria e secondaria ci fosse una riduzione della qualità delle abitudini alimentari dei ragazzi (riduzione del consumo di frutta e verdure, aumento degli snack e del consumo di bevande zuccherate). Inoltre è risultato fortemente significativo l'aumento della sedentarietà dei ragazzi, con una riduzione non solo

dell'attività fisica organizzata ma anche di quella occasionale e al contrario un aumento del tempo passato di fronte a schermi (pc, telefoni, televisioni). L'aumento dello "screen time" risulta inoltre correlato con una riduzione delle ore di sonno e contestualmente un ulteriore aumento del consumo di snack e alimenti ad alto contenuto energetico.

° [Is the transition from primary to secondary school a risk factor for energy balance-related behaviours? A systematic review.](#) Helga Emke et al. *Public Health Nutrition*; 2023; 26; 1754-74

5. Il contributo dei padri australiani nel portare il cibo in tavola tra le famiglie con bambini piccoli

Questo studio si pone l'obiettivo di valutare il contributo di padri con bambini piccoli nel portare cibo sano in tavola e quali sono i fattori che favoriscono o inibiscono il loro coinvolgimento in attività relative all'alimentazione e al cibo in famiglia. I ricercatori hanno somministrato dei questionari online per 3 settimane da novembre a dicembre del 2020, durante le restrizioni legate alla pandemia di Covid-19. Il questionario ha valutato il livello di responsabilità e partecipazione nei compiti alimentari familiari, l'organizzazione alimentare e l'uso delle risorse per sostenere il coinvolgimento nelle attività alimentari familiari. Sono state utilizzate analisi descrittive e di regressione per valutare i fattori psicosociali che influenzano le responsabilità nella preparazione e nell'approvvigionamento di alimenti in famiglia. I partecipanti allo studio sono tutti padri di bambini al di sotto dei 5 anni di età. La prima infanzia è un periodo fondamentale per lo sviluppo di sane abitudini alimentari nel bambino. I genitori sono entrambi responsabili di questo, creando un corretto ambiente e proponendo cibo sano. Diversi studi hanno riportato che l'influenza del padre sulle abitudini alimentari del figlio possa essere superiore a quella della madre. I risultati di questo studio suggeriscono la necessità di considerare delle strategie specifiche per superare i limiti legati alla mancanza di tempo da parte del padre e le opportunità per migliorare le loro capacità nel portare in tavola cibo sano in famiglia. Più della metà dei padri partecipanti allo studio ha dichiarato di avere la metà delle responsabilità per quanto concerne l'approvvigionamento, l'organizzazione e la preparazione dei pasti e di tenere a mente l'aspetto legato alla salute. Il tempo limitato a disposizione a causa del proprio lavoro costituiva per molti un fattore limitante. L'età e il luogo di nascita sono stati identificati come fattori influenzanti la partecipazione dei padri nella gestione alimentare dei figli. Padri più vecchi sono risultati partecipare maggiormente a attività legate all'alimentazione dei loro figli. I padri provenienti da Paesi al di fuori dell'Australia sono risultati meno coinvolti nei compiti alimentari familiari. In questo studio i padri che presentavano un alto livello di partecipazione nella gestione e organizzazione alimentare dei propri figli si sono dimostrati interessati a idee e ricette veloci per proporre ai loro figli cibi sani e a guide sulla sana alimentazione.

° [The contribution of Australian fathers in getting food on the table among families with young children.](#) Konsita Kuswara et al. *Public Health Nutrition*, 2023, 1-10

6. Dilemmi nella prescrizione dell'alimentazione enterale nei prematuri: dove iniziare e quanto rapidamente incrementare le quantità

In questo articolo viene esaminata la letteratura sul timing dell'alimentazione enterale, e le sue modalità nei VLBW (<1.500g) in un difficile equilibrio tra alimentazione enterale e parenterale, con le note possibili complicanze di entrambe (enterocolite necrotizzante, sepsi, colestasi). Sembra esserci un buon accordo sull'utilità di iniziare l'alimentazione trofica non appena possibile per migliorare il flusso di sangue, la motilità dell'intestino e favorire il rilascio degli ormoni gastrointestinali e la formazione del microbiota; si utilizzano piccoli volumi di latte materno o di banca (10-24ml/kg/die). Le uniche controindicazioni sono l'ileo meccanico o paralitico. Non è ancora possibile stabilire quale sia la durata ottimale dell'alimentazione trofica, poiché le RCT analizzate non danno risultati conclusivi. Per quanto riguarda le modalità di incremento della quota di latte, slow (15-24 ml/kg/die) o fast (30-40 ml/kg/die), gli autori considerano tre gruppi di bambini, i VLBW, i moderate e late preterm (EG 32-36+6) e i LBW (peso 1.500-2.500 g). Nel primo gruppo non vi sono evidenti differenze tra slow e fast, a parte una Cochrane del 2020 in cui si riscontra nel gruppo fast un maggior impaccio motorio al follow-up dei 24 mesi, senza che sia presente disabilità grave. Pochi studi sono stati condotti nel gruppo eterogeneo dei VLBW (SGA, IUGR, s genetiche) con EG 32-36+6 settimane; gli studi più recenti suggeriscono che aumenti moderati di volumi di latte pari a 20-30 ml/kg/die possono essere vantaggiosi in questo gruppo di prematuri. Nei bambini LBW (1.500-2.500 g) stabili dal punto di vista clinico, la nutrizione dovrebbe essere totalmente enterale. Vari studi indicano che il veloce incremento dei volumi di latte diminuisce il rischio di mortalità, enterocolite necrotizzante, sepsi, intolleranze alimentari e riduce il tempo di recupero del calo ponderale. Con basso livello di evidenza il gruppo con veloce incremento del latte ha un aumentato rischio di disturbi del neurosviluppo. L'articolo parla anche di ETEF (early total enteral feeding), procedura che prevede l'inizio dell'alimentazione già con grandi volumi (60-80 ml/kg/die) e successivi aumenti, e che è utilizzata in pretermine stabili clinicamente e in assetti di cure che non prevedono la terapia intensiva. Su quest'ultimo argomento gli studi sono di qualità modesta, per cui sono necessarie ulteriori verifiche.

° [Maushumi A. et al. Dilemmas in establishing preterm enteral feeding: where do we start and how fast do we go?](#) *Journal of Perinatology* (2023) 43:1194-1199

7. Onere sanitario associato a malnutrizione nei bambini ospedalizzati con malattie critiche

Utilizzando le cartelle cliniche dei pazienti, è stata condotta un'analisi retrospettiva di 4.106 bambini ricoverati in PICU per malattie gravi tra il 2011 e il 2019 al New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital. I pazienti venivano identificati come malnutriti se le cartelle cliniche mostravano un codice di diagnosi secondo ICD-9 o ICD-10 per malnutrizione e venivano confrontato con pazienti non malnutriti in base ad età, diagnosi di ammissione, numero di comorbidità ed esiti clinici (durata del ricovero, riammissione in ospedale). Gli obiettivi primari di questo studio erano: determinare la percentuale di bambini ricoverati nell'unità di terapia intensiva pediatrica (PICU) con diagnosi

di malnutrizione, confrontare l'utilizzo dell'assistenza sanitaria da parte dei pazienti PICU malnutriti e non malnutriti, esaminare l'impatto di implementare pratiche di screening e codifica della malnutrizione in un importante centro medico accademico di assistenza terziaria urbana.

Circa 1 su 5 pazienti ricoverati in PICU (783/4.106) aveva una diagnosi di malnutrizione. I pazienti con malnutrizione erano più giovani (età media 6.2 vs 6.9 anni, $p < 0.01$) e avevano più comorbidità (14.3 vs 7.9, $p < 0.01$) rispetto a quelli senza. I pazienti malnutriti hanno avuto degenze ospedaliere più lunghe (26.1 vs 10.0 giorni, $p < 0.01$) e tassi di riammissione a 30 giorni più elevati (10% vs 7%, $p = 0.03$). L'implementazione di pratiche di screening e codifica della malnutrizione è stata associata a un aumento delle diagnosi di malnutrizione. Infine, i soggetti malnutriti utilizzavano più risorse sanitarie (ricoveri prolungati e tassi di riammissione a 30 giorni più elevati), con conseguente aumento dei costi sanitari. Tali risultati sottolineano la necessità di specifiche misure da adottare per l'identificazione e il trattamento della malnutrizione negli ospedali che si prendono cura dei bambini critici.

° Khlevner J, et al. *Healthcare Burden Associated with Malnutrition Diagnoses in Hospitalized Children with Critical Illnesses*. *Nutrients*. 2023; 15(13):3011. <https://doi.org/10.3390/nu15133011>

8. Disuguaglianze nell'alimentazione infantile, nell'attività fisica, nella sedentarietà e nell'obesità in Italia

Diete non salutari, inattività fisica e indice di massa corporea elevato (BMI) sono fattori di rischio prevenibili per le malattie non trasmissibili durante tutta la vita di una persona. In particolare, negli ultimi 30 anni sono stati condotti molti studi sulla prevalenza del sovrappeso e dell'obesità infantile, che hanno mostrato, dopo un forte aumento, un plateau in molti paesi ad alto reddito; dall'altro lato, è stato registrato un progressivo aumento in alcuni sottogruppi con condizioni socio-economiche inferiori e in altre parti del mondo in via di sviluppo. Gli effetti di un BMI elevato sulla salute fisica e psicologica sono ben documentati. Infatti, l'obesità può portare a gravi condizioni di salute, incluso diabete non insulino-dipendente, problemi cardiovascolari, asma bronchiale, apnea ostruttiva del sonno, ipertensione, steatosi epatica, reflusso gastroesofageo e problemi psicosociali. Inoltre, i bambini e gli adolescenti obesi hanno maggiori probabilità di diventare obesi in età adulta. Lo scopo di questo studio è quello di esplorare l'effetto delle condizioni socio-economiche dei genitori sul consumo di frutta, verdura e bevande zuccherate da parte dei bambini, sull'inattività, sulla sedentarietà, sul sovrappeso e sull'obesità. Questo studio ha utilizzato i dati della sesta indagine trasversale della sorveglianza "OKkio alla Salute", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, che ha coinvolto 2.467 scuole primarie, sia pubbliche che private, e 53.275 bambini (3° anno scuola elementare, età 8-9 anni; rapporto maschi-femmine 1:1) nel 2019 in tutte le regioni italiane. Oltre l'80% dei bambini della survey avrebbero entrambi i genitori italiani; circa il 10% entrambi i genitori stranieri. Tutte le informazioni sono state raccolte attraverso quattro questionari rivolti a genitori, bambini, insegnanti e dirigenti scolastici. Il peso e l'altezza dei bambini sono stati misurati con tecniche e attrezzature standard per classificare il sovrappeso/obesità secondo i cut-off internazionali (WOF-IOTF). Come indicatori della posizione socioeconomica dei genitori, misurati a livello individuale, sono stati utilizzati:

istruzione, reddito, ricchezza, occupazione, occupazione e indicatori compositi (ad esempio, stato socioeconomico - SES, Family Affluence Scale - FAS). Anche il contesto geografico e la cittadinanza possono svolgere un ruolo importante in tal senso, per cui sono stati inseriti. I risultati hanno mostrato un'alta percentuale di bambini che non aderiscono alle raccomandazioni sanitarie e un'alta prevalenza di sovrappeso e obesità, tra le più alte d'Europa. Comportamenti "meno salutari" e BMI più elevato erano più frequenti nei bambini provenienti da famiglie con status socio-economico inferiore e in quelli residenti nel Sud Italia. In particolare, circa un quarto dei bambini ha mangiato frutta e verdure meno di una volta al giorno e consumato bevande zuccherate almeno una volta al giorno. Inoltre, un bambino su cinque non faceva attività fisica il giorno prima dell'indagine e quasi la metà dei bambini ha trascorso più di 2 ore impegnati in attività sedentarie; il 43.8% dei bambini trascorre più di due ore al giorno a guardare televisione o nell'utilizzo di dispositivi elettronici nei giorni di scuola (o nei giorni feriali). Le differenze tra Nord e Sud Italia in termini di sedentarietà potrebbero essere dovute in parte anche all'ambiente scolastico: ad esempio, i risultati di OKkio alla SALUTE hanno evidenziato che il 36.7% delle scuole al Sud non disponeva di palestra e il 36.4% non disponeva di cortile all'aperto, mentre queste percentuali sono pari al 19.9% e al 16.4% nel Nord. Del resto, la carenza di parchi gioco, aree pedonali, piste ciclabili, zone poco trafficate e strutture pubbliche per l'attività fisica (palestre, piscine, ecc.), evidente soprattutto al Sud Italia, potrebbero scoraggiare ulteriormente l'attività fisica in età pediatrica. In aggiunta, gli stili di vita familiari possono avere un ulteriore impatto anche sull'attività fisica dei bambini, con figli di genitori meno attivi fisicamente e più sedentari che tendono a seguire questo tipo comportamento. Questi risultati evidenziano la necessità di interventi efficaci a livello nazionale che affrontino tali disuguaglianze in termini di stili di vita e comportamenti legati alla salute.

° Spinelli, A.; et al., on behalf of the 2019 OKkio alla SALUTE Group. *Inequalities in Childhood Nutrition, Physical Activity, Sedentary Behaviour and Obesity in Italy*. *Nutrients* 2023, 15, 3893.

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (4° parte)

PARMAPEDIATRIA2023

Un angolo troppo stretto

Federica Grazian¹, Alessandro Amaddeo²

1. Università degli Studi di Trieste
2. IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste

Caso clinico

Marianna è una ragazza di 15 anni che giunge in Pronto Soccorso (PS) per la comparsa di nausea e vomiti ripetuti a nove giorni di distanza da un intervento chirurgico correttivo di scoliosi idiopatica T2-L3, con decorso post-operatorio per il resto regolare. All'arrivo in PS la ragazza presenta obiettivamente un addome teso, diffusamente dolorabile alla palpazione profonda con peristalsi torpida. Gli esami ematici mostrano unicamente una leucocitosi neutrofila (GB 17.490/mm³ di cui neutrofili 88.6%) e un minimo aumento della PCR (18.0 mg/L). Nel sospetto di occlusione intestinale viene eseguita una radiografia dell'addome, che nega la presenza di livelli idroaerei, tuttavia evidenzia una abnorme distensione delle anse intestinali. L'ecografia dell'addome conferma una marcata distensione dello stomaco e del primo tratto del duodeno, senza evidenziare alcuna causa ostruttiva. Si decide pertanto di approfondire il quadro con una TC addome (Figura 1), che riscontra una marcata ectasia dello stomaco e un'importante distensione del duodeno fino alla terza porzione dove, a livello della vena cava inferiore e della vena mesenterica superiore, si assottiglia. Sulla base del quadro clinico e del riscontro strumentale viene quindi posta diagnosi di Sindrome del Compasso Aorto Mesenterico (SAMS). Nel caso specifico di Marianna il raddrizzamento della colonna vertebrale e la rapida perdita di peso intraospedaliera conseguente all'intervento chirurgico hanno portato alla compressione del duodeno da parte del compasso aorto mesenterico. La ragazza viene pertanto ricoverata e trattata conservativamente con il posizionamento di un sondino nasogastrico a scopo detensivo e l'impostazione di un regime nutrizionale dapprima parenterale, e quindi, successivamente, enterale inizialmente via sondino naso-gastrico e poi per via orale, ai fini di ripristinare un buono stato nutrizionale.

Discussione

La sindrome del Compasso Aorto Mesenterico (SMAS, Superior Mesenteric Artery Syndrome), nota anche come sindrome di Wilkie, è una condizione caratterizzata dall'ostruzione della terza parte del duodeno fra l'aorta e l'arteria mesenterica superiore (SMA) a causa del restringimento dell'angolo tra i due vasi, che normalmente è compreso fra 38° e 62°, con riduzione della distanza aorto mesenterica a circa 2-8 mm [1]. La condizione in genere è legata ad una perdita di tessuto adiposo intraddominale. La sindrome può insorgere come complicanza di un intervento di correzione di scoliosi attraverso due meccanismi: tramite la perdita di tessuto adiposo intraddominale in seguito all'intervento e secondariamente al raddrizzamento della colonna vertebrale, che determina un aumento della tensione esercitata sull'arteria mesenterica superiore restringendo l'angolo tra i

due vasi [1-2]. L'indagine strumentale di elezione per la diagnosi è la TC con mezzo di contrasto e il trattamento è conservativo, con il ripristino di uno stato nutrizionale ottimale. Il caso di Maddalena insegna che dobbiamo pensare alla sindrome del compasso aorto-mesenterico in caso di vomito incoercibile con storia di perdita di peso, e, in particolare, nel caso di comparsa di vomiti ripetuti dopo un intervento chirurgico di correzione di scoliosi.

Bibliografia

1. Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, et al. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(2):287-92
2. Roberts SB, Tsirikos AI. Paediatric Spinal Deformity Surgery: Complications and Their Management. *Healthcare (Basel).* 2022;10(12):2519. doi: 10.3390/healthcare1012251

Per corrispondenza

federica.grazian@gmail.com

Consapevolezza sull'utilizzo dei clismi di fosfato

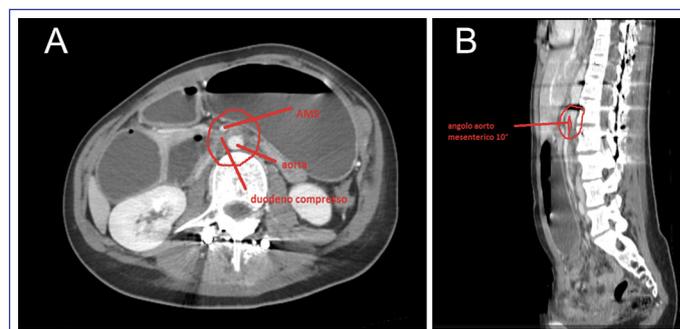
Alessandro Zago¹, Alessandro Occhipinti¹, Egidio Barbi^{1,2}, Federico Poropat²

1. Università degli Studi di Trieste
2. IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste

Introduzione

La stipsi è un disturbo frequente nei bambini, con una prevalenza fino al 29% nei bambini sani e al 60% nei bambini con paralisi cerebrale e grave deterioramento cognitivo [1]. L'impatto fecale è una causa comune di ricovero in Pronto soccorso e rappresenta una diagnosi differenziale di addome acuto: quasi un quarto dei pazienti che accedono al Pronto soccorso con dolore addominale acuto è affetto da stipsi funzionale [2]. Il trattamento di prima linea per il disimpatto fecale è rappresentato dai rammollenti fecali orali [3]; nella pratica clinica, in pronto soccorso e nel con-

Figura 1. A. TAC addome con mdc: marcata ectasia dello stomaco (con la sua estremità più caudale raggiunge il piano passante per S1-S2, con un diametro longitudinale di 27 cm), e del duodeno fino alla terza porzione dove si assottiglia. B. Angolo aorto mesenterico di 10°.



testo della preparazione intestinale che precede un intervento chirurgico, è frequentemente usato il clistere evacuativo a base di fosfato, che può dare, se non utilizzato al corretto dosaggio commisurato all'età (che deve essere superiore ai 3 anni) come indicato da AIFA e diverse agenzie per la sicurezza del farmaco, eventi avversi correlati a iperfosfatemia e ipocalcemia, specialmente in pazienti con condizioni predisponenti [4].

Obiettivi

Con questo sondaggio abbiamo voluto capire il grado di consapevolezza nell'utilizzo corretto dei clismi contenenti fosfato e dei loro potenziali effetti avversi tra i pediatri di libera scelta e i pediatri di Pronto Soccorso

Metodi

Nel corso della prima metà del 2022 abbiamo effettuato una survey elettronica contattando 50 strutture ospedaliere e 51 pediatri di libera scelta, mediante un questionario a scelta multipla e raccogliendo le risposte, comparandole con i dati relativi alla sicurezza dei clismi riportati dalla FDA e dalla letteratura disponibile.

Risultati

Al questionario hanno partecipato 23 strutture ospedaliere e 61 pediatri di libera scelta. Il 94% dei partecipanti ha dichiarato di usare clisteri in pazienti con dolore addominale da stipsi funzionale (94%). Di questi, il 47% utilizza clismi contenenti fosfato. Il 25% degli utilizzatori dei clismi di fosfato è consapevole del corretto limite di età. Il 50% dei medici che utilizzano clismi di fosfato prende in considerazione età e peso dei pazienti. Nel

gruppo dei pediatri di libera scelta, il 63.9% prescrive un clisma evacuativo in un bambino con stipsi e dolore addominale, il 31% utilizza clismi a base di fosfato. Il 29.5% conosce il corretto limite d'età; 42% non sa (23%) o non è consapevole (19.7%) del numero massimo giornaliero di clismi (Tabella 1, Figure 2,3,4,5).

Conclusioni

Questo studio costituisce un promemoria per la pratica clinica nel contesto dell'utilizzo dei clismi contenenti fosfato, evidenziando le categorie di pazienti a rischio che potrebbero beneficiare di clismi non contenenti fosfato nella terapia dell'impatto fecale o come preparazione intestinale che precede l'intervento chirurgico.

Bibliografia

1. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3 – 18.
2. Norbedo S, Bassanese G, Barbieri F, et al. Acute Abdominal Pain: Recognition and Management of Constipation in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(10):e75-e78.
3. Koppen IJN, Vriesman MH, Tabbers MM, et al. Awareness and Implementation of the 2014 ESPGHAN/NASPGHAN Guideline for Childhood Functional Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(5):732-737.
4. Smith RA, Eddleston M, Bateman N. Toxicity of phosphate enemas – an updated review, *Clinical Toxicology* 2022;60:6, 672-680.

Per corrispondenza

ale.tomzago@gmail.com

Tabella 1. Questionario somministrato

| Questions | PEDs | | | Family pediatricians | | | |
|---|--------|------|-------------------|----------------------|------|--------|-------|
| | answer | % | Number of centers | Total | % | Number | Total |
| Do you perform enemas in children with abdominal pain and suspicion of functional constipation? | yes | 95.6 | 22 | 23 | 36 | 23 | 63 |
| | no | 4.4 | 1 | | 64 | 40 | |
| Do you use phosphate-containing enemas?" | yes | 50 | 11 | 22 | 32 | 20 | 63 |
| | | 50 | 11 | | 68 | 43 | |
| Is there a minimum age under which phosphate-containing enemas should not be used?" | 1 yo | 36.3 | 4 | 11 | 24.6 | 15 | 63 |
| | 2 yo | 36.3 | 4 | | 29.5 | 20 | |
| | 3 yo | 18.1 | 2 | | 23.0 | 14 | |
| | no | 18.1 | 2 | | 11.5 | 7 | |
| | Dk | | | | 11.5 | 7 | |
| Is the dose of phosphate-containing enemas weight-dependent or age-dependent? | yes | 54.5 | 6 | 11 | | | |
| | no | 46.5 | 5 | | | | |
| Does a maximum daily dose exist for phosphate-containing enema? | 1 | 45.4 | 5 | 11 | 14.8 | 9 | |
| | 2 | 27.2 | 3 | | 23.0 | 15 | |
| | 3 | 9.1 | 1 | | 19.7 | 12 | |
| | no | 18.1 | 2 | | 23.7 | 15 | |
| | Dk | | | | 19.7 | 12 | |
| Have you ever experienced major adverse reactions using phosphate-containing enemas, like drowsiness or hypocalcemia? | yes | | | | | | |
| | no | 100 | | | | | |

Figura 2. Risposte dei pediatri di libera scelta, grafico della domanda 1: presso il vostro ambulatorio, al bambino con sospetta stipsi e dolore addominale prescrivete un clisma?

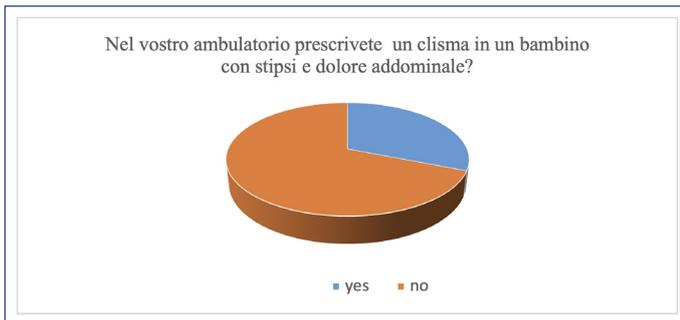


Figura 4. Risposte dei pediatri di libera scelta, grafico della domanda 3: “Esiste un'età minima al di sotto della quale i clisteri contenenti fosfati non dovrebbero essere usati?”

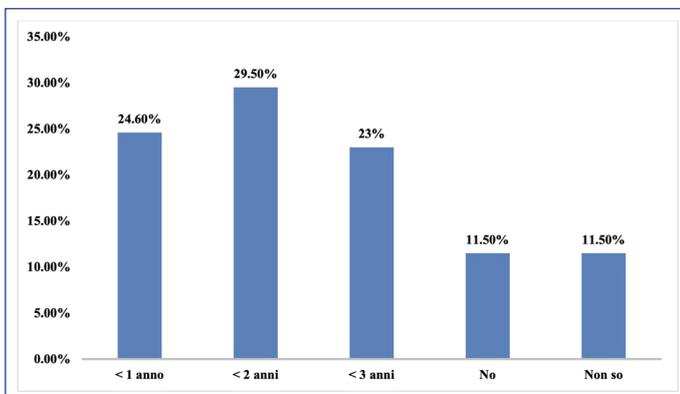


Figura 3. Risposte dei pediatri di libera scelta, grafico della domanda 2: “Nel vostro ambulatorio usate clisma a base di sodio fosfato (clisma fleet)?”

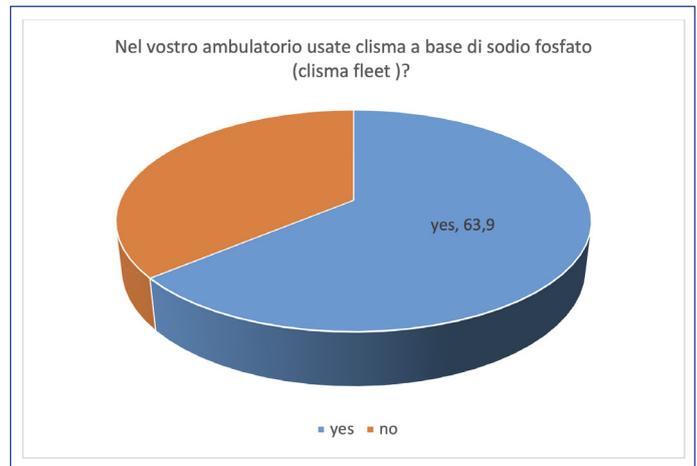
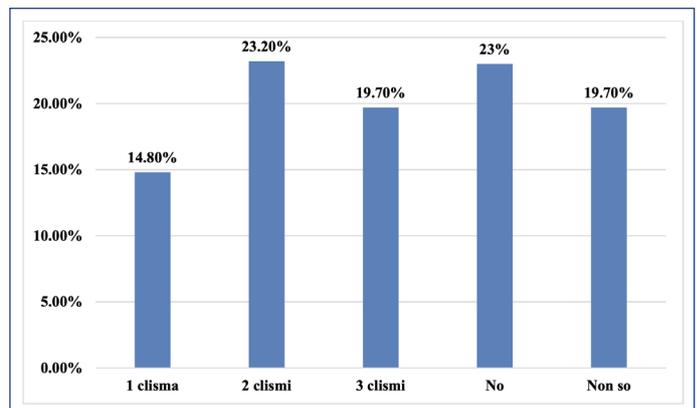


Figura 5. Risposte dei pediatri di libera scelta, grafico della domanda 4 “Esiste un dosaggio giornaliero massimo per i clisteri contenenti fosfati?”



Uno strano caso di... Appendicite?

Claudia Infantino¹, Silvia Iuliano², Claudia Gatti³

1. Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini “Pietro Barilla”, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma
2. Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini “Pietro Barilla”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
3. Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini “Pietro Barilla”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

Caso clinico

G., 12 anni, giungeva alla nostra attenzione a Dicembre 2021 per febbre da 4 giorni associata a dolore in fossa iliaca destra (FID) che causava risvegli notturni e calo dell'appetito. Non alterazioni dell'alvo. Agli esami ematici si riscontrava aumento degli indici di flogosi (PCR 182.2 mg/L). All'ecografia dell'addome si evidenziava ispessimento del cieco, dell'ultima ansa ileale e del tessuto mesenterico. Le anse intestinali sopravescicali risultavano ipocinetiche e conglutinate. Su indicazione del Chirurgo Pediatra G. veniva portata in sala operatoria per sospetta flogosi appendicolare acuta "barrierata" e veniva sottoposta a intervento di appendicectomia. Il decorso post-operatorio è stato regolare. Dopo 10 giorni compariva febbre, deiscenza e suppurazione della ferita

chirurgica. All'ecografia addome si riscontrava una raccolta ipoecogena tra le anse in fossa iliaca destra (6.5 x 2.5 cm). La ragazza veniva quindi ricoverata ed eseguiva terapia antibiotica endovenosa, in seguito alla quale si documentava ecograficamente una riduzione della suddetta raccolta ipoecogena, ma anche la presenza di una nuova raccolta della parete addominale, con tramite cutaneo. Ad approfondimento diagnostico veniva dunque eseguita una TAC addome, che evidenziava a livello del cieco e della valvola ileocecale un restringimento del lume, circondato da tessuto ipoecogeno flogistico, con concomitante dilatazione dell'ultima ansa ileale a monte, ripiena di residui fecali. Nella parete addominale, a livello della ferita chirurgica, si osservava persistenza di raccolta da cui sembrava partire un tragitto rivestito da parete, suggestivo per tragitto fistoloso, che si portava verso il basso e terminava a cul de sac dopo circa 3.5 cm (Figura 6). Il quadro TC non risultava essere di univoca interpretazione, ponendo in diagnosi differenziale una fistola entero-cutanea (in sospetto morbo di Crohn), con una meno probabile stump appendicitis. La ragazza veniva pertanto sottoposta ad endoscopia digestiva superiore (Figura 7) e inferiore (Figura 8), con riscontro di una gastropatia eritematosa antrale con isolati elementi aftoidi e stenosi serrata flogistica del colon destro e dell'ileo terminale, con presenza di verosimile tramite fistoloso. L'esame istologico dei campioni biotici in unione all'aspetto endoscopico risultava suggestivo di morbo di Crohn. Il morbo di Crohn è

Figura 6. TC addome



Figura 7. EGDS

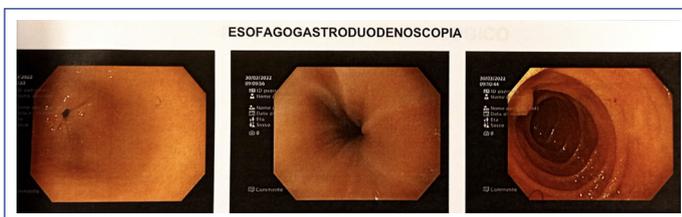


Figura 8. Colonscopia



una malattia infiammatoria cronica intestinale e si manifesta in età pediatrica in circa un terzo dei casi [1]. L'esordio della malattia, come in questo caso clinico, può essere subdolo, con sintomi sistemici (un arresto della crescita), extraintestinali (il più frequente è il coinvolgimento articolare) o ancora può esordire con un quadro di addome acuto (0.5%) ed essere scambiato per un'appendicite acuta, o in alcuni rari casi (come nel nostro) localizzarsi proprio a livello dell'appendice [2,3].

Bibliografia

1. P. Pascolo, M. Bramuzzo, and A. Ventura, "MeB-Pagine Elettroniche Caso contributivo: Morbo di Crohn: 3 casi per 3 sottolineature, 2018. [Online]. Available: https://www.medicoebambino.com/?id=C-CO1805_10.html
2. H. Han, H. Kim, A. Rehman, S. M. Jang, and S. S. Paik, "Appendiceal Crohn's disease clinically presenting as acute appendicitis," *World Journal of Clinical Cases : WJCC*, vol. 2, no. 12, p. 888, Dec. 2014, doi: 10.12998/WJCC.V2.I12.888.
3. J. Bass et al., "Pediatric Crohn disease presenting as appendicitis: differentiating features from typical appendicitis," *Eur J Pediatr Surg*, vol. 22, no. 4, pp. 274-278, 2012, doi: 10.1055/S-0032-1313348.

Per corrispondenza
infantinoclaudia@gmail.com

Cianosi alle labbra: occhio alla metaemoglobina!

Tommaso Zini¹, Sara Crestani¹, Maria Elena Guerzoni², Barbara Maria Bergamini², Giovanni Palazzi², Lorenzo Iughetti²

1. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Scuola di Specializzazione in Pediatria
2. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Dipartimento Materno-Infantile, Strutture Complesse di Pediatria e Pediatria ad indirizzo oncematologico

Obiettivi

Bambina con cianosi in corso di insufficienza respiratoria acuta e bronchite asmatiforme a trigger virale. Le indagini cliniche e biochimiche hanno permesso di sospettare una metaemoglobinemia ereditaria.

Metodi

XX, anni 7, tunisina; anamnesi remota muta. Condotta in PS per tosse da 3 settimane, inappetenza. All'ingresso: apiretica, normotesa, FC 110 bpm, SpO₂ 88%; vigile, abbattuta, cianosi labiale, distress respiratorio lieve, auscultazione polmonare con ingresso aereo ridotto. RX torace: ispessimento della trama peribroncovascolare. Troponina, ECG, ecocardio-focus nella norma. Esami ematici: indici di flogosi e di emolisi negativi, lattati nella norma. EGA venosa: pH 7.32, pCO₂ 53 mmHg, pO₂ 31 mmHg, BE 1.0 mM, HCO₃⁻ 23.7 mmHg. Eseguita terapia con metilprednisolone e.v., salbutamolo e ipratropio bromuro inalatori e ossigenoterapia. Nonostante il miglioramento del quadro auscultatorio e della dinamica respiratoria, anche con ampie variazioni della FiO₂ (trial 100%), persisteva bassa SpO₂ (pulsossimetria mani e piedi). Al prelievo arterioso: sangue color cioccolato; EGA-POCT: pH 7.37, pCO₂ 40 mmHg, pO₂ 58 mmHg, metaemoglobinemia (MetHb) 20.8% (confermata da laboratorio; Hb 12.7 g/dl). Si escludevano intossicazioni ambientali e alimentari; la madre aveva una storia di cianosi labiale cronica e si documentava MetHb 30.9%, facendo sospettare una forma di metaemoglobinemia ereditaria.

Risultati

Il quadro clinico della bambina è migliorato progressivamente con terapia antiasmatica. Isolato Coronavirus OC43. Non ha lamentato cefalea né dolore toracico, per cui non è stato somministrato blu di metilene. Elettroforesi Hb e G6PDH nella norma. Alla dimissione: SpO₂ media 92%, oscillante; pvO₂ 25.3 mmHg, MetHb 20.8%. In benessere, la bambina presenta cianosi labiale lieve. Genetica per metaemoglobinemie congenite in corso.

Conclusioni

La metaemoglobinemia è una malattia rara associata all'ossidazione dello ione ferro, da ferroso a ferrico. Ciò porta a cambiamenti allosterici delle ferro-globine: aumenta l'affinità per O₂, con ridotto rilascio di O₂ ai tessuti (stato di ipossia da "anemia funzionale"). Può derivare da processi acquisiti (esposizione a sostanze che provocano l'ossidazione dell'eme) o ereditari (**Tabella 2**). Si distinguono le enzimopatie (trasmissione AR), e le malattie HbM (varianti AD dei geni codificanti per α-β-γ-globine). Deve essere sospettata in caso di cianosi e ipossiemia inspiegabili. La percentuale di MetHb correla con la gravità di malattia (**Tabella 3**). La cianosi è determinata dal valore assoluto

Tabella 2. Forme acquisite ed ereditarie di metaemoglobinemia. Per gentile concessione di Iolascon A, et al, Am J Hematol. 2021.

| Disease | Transmission | Cyanosis | Anemia | Other symptoms | Gene(s) | MetHb level % | CYB5R activity | Hb electrophoresis/HPLC |
|----------------------------|---------------------|--|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Drug exposure | Acquired | Yes | No | - | - | Variable | Normal | Normal |
| Methemoglobinemia, type I | Autosomal recessive | Yes since birth | No | - | CYB5R3 | 20-30 | Decreased | Normal |
| Methemoglobinemia, type II | Autosomal recessive | Yes since birth | No | Neurological involvement | CYB5R3 | 8-40 | Decreased | Normal |
| Methemoglobinemia, type IV | Autosomal recessive | Yes | No | 46,XY DSD Ambiguous genitalia | CYB5A | 12-19 | Normal | Normal |
| HbM disease | Autosomal dominant | Yes since birth or after HbF/A switching | Yes | - | HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2 | 12-25 | Normal | Abnormal |
| Unstable Hb | Autosomal dominant | Yes | Yes | - | HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2 | Variable (Stressor induced) | Normal | N or Abnormal |

Abbreviation: DSD, disorder of sexual differentiation.

Tabella 3. Segni, sintomi e cause di metaemoglobinemia. Per gentile concessione di Iolascon A, et al, Am J Hematol. 2021.

| MetHb level | Signs | Symptoms | Causes |
|-------------|--|--|--|
| <10% | Low pulse oximeter readings, alteration of the skin color (pale, gray, blue) | Asymptomatic | Acquired |
| 10%-30% | Cyanosis Dark brown blood | Asymptomatic/confusion | Enzymopenic methemoglobinemia, HbM, acquired |
| 30%-50% | Dyspnea, dizziness, syncope | Confusion, chest pain, palpitations, headache, fatigue | Acquired ± hereditary |
| 50%-70% | Tachypnea, metabolic acidosis, dysrhythmias, seizure, delirium, coma | Confusion, chest pain, palpitations, headache, fatigue | Acquired ± hereditary |
| >70% | Severe hypoxemia, death | - | Acquired ± hereditary |

Abbreviations: HbM, M group variants of Hb; MetHb, methemoglobin.

di MetHb >1.5 g/dL. I test molecolari sono il gold standard per la diagnosi di metaemoglobinemia ereditaria. La MetHb interferisce con l'accuratezza della pulsossimetria, per interferenza sull'algoritmo utilizzato per calcolare la SpO₂. Con quantità significative di MetHb, la maggior parte dei pulsossimetri fornisce una lettura di SpO₂ bassa, che non correla bene col livello di ipossiemia. Nei bambini asintomatici o paucisintomatici è raccomandato il dosaggio di MetHb e il solo monitoraggio; eventuale supplementazione di O₂. Il trattamento di prima linea del bambino sintomatico è il blu di metilene; possibile associare acido ascorbico. Di seconda linea exsanguinotrasfusione o ossigenoterapia iperbarica. Occorre escludere il favismo, evitare farmaci e sostanze chimiche (cibi, bevande e acqua di pozzo con nitrati/nitriti) che aumentano i livelli di MetHb, trattare condizioni morbose concomitanti.

Bibliografia

- Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. Am J Hematol. 2021;96(12):1666-1678
- Iolascon A, Andolfo I, Russo R, et al. Summary of Joint European Hematology Association (EHA) and EuroBloodNet Recommendations

on Diagnosis and Treatment of Methemoglobinemia. Hemasphere. 2021;5(12):e660. Published 2021 Nov 17

Per corrispondenza

tommaso.zini@yahoo.it

Un'addominalgia da non sottovalutare

Veronica Sesenna¹, Roberta Forestiero¹, Pierpacifico Gismondi², Patrizia Bertolini³, Giovanni Casadio⁴, Silvia Iuliano⁵

- UOC Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
- UOSD Week Hospital Pediatrico, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
- UOC Pediatria e Oncematologia, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
- UOC Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
- UOC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

Caso clinico

E.T. femmina, giungeva per la prima volta alla nostra attenzione nel novembre 2020, a 10 anni e 11 mesi, per episodi ricorrenti di dolore addominale in sede periombelicale e in fossa iliaca destra in assenza di altra sintomatologia clinica. Per tale motivo venivano eseguite indagini di I° e II° livello, comprendenti esami ematochimici, esame su urine ed ecografia addome, risultati nella norma, e indagini endoscopiche, quali EGDS e colonscopia con riscontro di gastropatia emorragica ed iperplasia nodulare linfoidale dell'ileo terminale per cui si impostava terapia con Inibitore di Pompa Protonica e procinetico (Domperidone). Nel periodo intercorrente, nel sospetto di dolore addominale funzionale, E. effettuava inoltre una visita neuropsichiatrica infantile e intraprendeva un follow-up psicoterapico. Nell'autunno del 2021, per l'intensificarsi degli episodi di addominalgia caratterizzati da risveglio notturno e invalidanti la qualità di vita si effettuava RMN addome, risultata nella norma e si decideva quindi per l'esplorazione addominale in video-laparoscopia con annessa appendicectomia. Alla valutazione istologica, l'appendice mostrava un lume ostruito da coprolita e la presenza di un tumore neuroendocrino ben differenziato confinato alla sottomucosa (Stadio TNM pT1; NET G1 sec WHO; 0.85 mm). In seguito all'intervento E. effettuava approfondimenti laboratoristico-strumentali, quali dosaggio sierico della serotonina, dosaggio urinario dell'acido 5-idrossi-indolacetico, radiografia del torace, ecografia dell'addome e PET con DOTA-TOC, non indicativi di malattia tumorale residua o lesioni metastatiche. E. è asintomatica dall'intervento e attualmente in follow-up clinico-strumentale annuale.

Discussione

Il tumore neuroendocrino (NET) appendicolare è il più frequente tumore gastro-intestinale epiteliale nei bambini [1], con un'incidenza globale di 0.15-0.6 casi/100.000 abitanti/anno, indipendentemente dall'età [2]. La clinica è spesso silente, raramente i pazienti manifestano sintomi neuroendocrini (diarrea, flushing, ipertensione ecc.), per cui la diagnosi è spesso occasionale in seguito ad interventi di appendicectomia, eseguiti per quadri di appendicite acuta, 3-5 casi/1.000 appendicectomie [1-2]. La valutazione iniziale in caso di NET prevede l'esecuzione di esami bioumorali, comprensivi del dosaggio di serotonina, urinari, con il dosaggio dell'acido 5-idrossi-indolacetico e strumentali, quali ecografia addominale, radiografia del torace ed esecuzione di scintigrafia con ocreotide marcato, eventualmente integrati con TC/RMN addome [3]. Il trattamento spesso si limita alla sola appendicectomia, con necessità di ulteriore revisione chirurgica in caso, ad esempio, di tumori di diametro > 2 cm, segni di invasività locale o asportazione incompleta. Il follow-up è lungo e di natura clinico-laboratorio-strumentale, dato il rischio di comparsa di metastasi a distanza di anni [3].

Bibliografia

1. Wu H, Chintagumpala M, Hicks J et al. Neuroendocrine Tumor of the Appendix in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Mar;39(2):97-102.
2. Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.
3. Comitato Strategico e di Studio sui tumori rari dell'AIEOP; gruppo di lavoro TREP. I tumori rari in età pediatrica.

Per corrispondenza

veronica.sesenna@gmail.com

Cellulite orbitaria o rhabdomyosarcoma? Questo è il dilemma!

Chiara Del Bono¹; Chiara Ghizzi²; Anna Maria Baietti³; Francesca Lombardi

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria – Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia
2. Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Dipartimento Materno Infantile, AUSL Bologna, Italia
3. Direttore Dipartimento Chirurgico, Chirurgia Maxillo-facciale e Odontoiatria, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

In età pediatrica, la tumefazione palpebrale associata talora a proptosi e accompagnata da segni di flogosi è comunemente causata da cellulite orbitaria [1]; tuttavia, questo quadro clinico entra in diagnosi differenziale con il rhabdomyosarcoma orbitario (RMS) e, specularmente, la cellulite orbitaria può essere difficilmente distinguibile da un RMS su un piano clinico e radiologico [2]. Proponiamo un caso di RMS orbitario in una bambina di 2 anni presentatasi con tumefazione perioculare e storia di pregressa congiuntivite purulenta, inizialmente trattata come cellulite orbitaria.

Caso clinico

Diana, 2 anni, da inizio gennaio presenta congiuntivite purulenta dell'occhio destro che viene trattata con antibiotico e steroide topico, con scarso beneficio. Dopo un mese, per persistenza della sintomatologia e comparsa di tumefazione palpebrale da circa 2 settimane, la piccola viene inviata presso il nostro Pronto Soccorso Pediatrico. All'esame obiettivo riscontro di congiuntivite essudativa destra, ptosi palpebrale e tumefazione nodulare dell'angolo orbitale superonasale destro nel contesto di diffuso edema palpebrale omolaterale. Inoltre, alla visita si riscontrano linfadenopatie sottomandibolari centimetriche, non segni di interessamento meningeo né febbre a domicilio. Diana viene dunque ricoverata per avviare terapia antibiotica e corticosteroidica per via endovenosa, nel sospetto di cellulite orbitaria. Tuttavia, in considerazione della natura nodulare della tumefazione e del riscontro alla valutazione oculistica di deficit della motilità oculare, ipoexotropia, ed esoftalmo, viene eseguita RM orbita ed encefalo che mostra: "in corrispondenza dell'angolo interno dell'orbita destra formazione espansiva con effetto massa sul muscolo retto mediale e sul bulbo oculare; ipointensa in T1, isoipointensa in T2 e ristretta nello studio di diffusione. Modesta impregnazione contrastografica con rinforzo parietale" (Figura 9). Al fine di inquadrare la natura della neoformazione, viene eseguito prelievo biptico con riscontro di "aspetto morfologico ed assetto immunohistochimico riferibili a lipofibromatosi". Conseguentemente, seppur in presenza di dato istologico di benignità, viene effettuata exeresi chirurgica, in considerazione dell'effetto massa sul bulbo oculare. L'esame biptico su pezzo operatorio, analizzato da un Anatomo Patologo esperto, mostra quindi una "neoformazione maligna indifferenziata a cellule rotonde, ad alto

grado e alto indice mitotico", successivamente meglio caratterizzata come rhabdomyosarcoma alveolare, PAX3-FOXO1 positivo, staging post-operatorio IRS II (stratificazione del rischio secondo EpSSG: alto rischio, sottogruppo G). La paziente viene, dunque, inviata presso un centro di Oncoematologia pediatrica per avviare terapia secondo protocollo EpSSG RMS 2005. Ad oggi la piccola è in remissione e a giugno 2022 ha terminato la terapia di mantenimento.

Discussione

Il RMS è la più frequente neoplasia orbitaria e costituisce il 4% di tutte le masse orbitarie [1]. La maggior parte dei RMS insorge in maniera sporadica, ma è nota un'associazione con la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Li-Fraumeni e la sindrome di Beckwith-Wiedemann. In considerazione di tale dato e del riscontro di macrosomia nella nostra paziente, è stata eseguita valutazione auxologica che ha escluso quadri sindromici. Da un punto di vista molecolare il RMS è caratterizzato da alterazioni del pathway differenziativo e replicativo FGFR4/RAS/ PIK3CA delle cellule muscolari; le traslocazioni più frequenti sono tra PAX3 o PAX7 con FOXO1, che consentono di riconoscere le classi fusion positive, caratterizzate da peggior prognosi [3]. L'aspetto radiologico del rhabdomyosarcoma alveolare è solitamente poco caratteristico e molto eterogeneo, come nel caso clinico in oggetto. Altre neoplasie che entrano in diagnosi differenziale in pazienti con quadro clinico sospetto per cellulite orbitaria sono retinoblastoma, glioma del nervo ottico, leucemia acuta mieloide (sarcoma granulocitico) e neuroblastoma orbitario [4]; tale sospetto incrementa nel caso di mancata risposta a terapia corticosteroidica e antibiotica [2].

Conclusioni

Il caso di Diana è esemplificativo della difficoltà nel differenziare la cellulite orbitaria da un rhabdomyosarcoma sulla base dei soli dati clinici e radiologici. Un'anamnesi approfondita, un esame obiettivo esaustivo e la rivalutazione clinica sono gli strumenti principali per intercettare quelle patologie orbitarie non responsive a terapia antibiotica e steroidea al fine indirizzarle ad ulteriori approfondimenti radiologici e biotici, nel sospetto di neoplasia.

Bibliografia

1. Dai XZ, Wang LY, Shan Y et al. Clinicopathological analysis of 719 pediatric and adolescents' ocular tumors and tumor like lesions: A retrospective study from 2000 to 2018 in China. *Int J Ophthalmol* 2020;13:1961-17.
2. Amir SP, Kamaruddin MI, Akib MNR, et al. Orbital cellulitis clinically mimicking rhabdomyosarcoma. *Int Med Case Rep J* 2019;12:285-9.
3. Yohe ME, Heske CM, Stewart E, et al. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: challenges and goals. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(10):1-10.
4. Joshi RS, Surwade T, Rasal A. Rhabdomyosarcoma masquerading as orbital cellulitis. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Jul;70(7):2739-2741.

Per corrispondenza

chiara.delbono@studio.unibo.it