

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Dagli albori
della vita...
un cammino
insieme**

**Atti XXXIV Congresso
Nazionale SIPPS**

Abstract e relazioni

Torino, 22-25 settembre 2022
Star Hotel Majestic
Corso Vittorio Emanuele



Supplemento al numero 3 – 2022



2022

Ogni giorno
ha la sua **D**



...anche il sabato!

D₃Base Junior

è l'integratore alimentare di vitamina D₃ in forma di caramella gommosa da 600 U.I. per i bambini dai 4 anni in su. **La vitamina D è necessaria per la normale crescita** e lo **sviluppo osseo** nei bambini e contribuisce alla normale funzione del **sistema immunitario**.

Diamo forza alla crescita

30 caramelle - 12,00 Euro
In farmacia



WWW.D3BASEJUNIOR.IT

ANNO XVI - Supplemento
al numero 3 - 2022
ISSN 1970-8165



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Elena Chiappini, Maria Elisabetta
Di Cosimo, Lucia Leonardi,
Andrea Pession, Attilio Varricchio

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Luigi Terracciano

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Michele Fiore, Leo Venturelli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Luca Bernardo, Gianni Bona,
Elena Chiappini,
Maria Elisabetta Di Cosimo,
Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio,
Michele Fiore, Ruggiero Francavilla,
Daniele Ghiglioni, Paola Giordano,
Valentina Lanzara, Lucia Leonardi,
Gianluigi Marseglia,
Vito Leonardo Miniello,
Andrea Pession, Giuseppe Saggese,
Luigi Terracciano, Giovanna Tezza,
Attilio Varricchio, Leo Venturelli,
Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Sede SIPPS

Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)

Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

Atti XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

Dagli albori della vita... un cammino insieme

Torino, Star Hotel Majestic - Corso Vittorio Emanuele
22-25 settembre 2022

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò - m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa Grafica Ciuonzo

Piazza San Canione, 2 - 81030 Sant'Arpino (Ce)

© 2022 Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sintesi
InfoMedica

Editoriale. Dagli albori della vita... un cammino insieme

Di Mauro G.

6

RELAZIONI

13

PERCORSI – LA GENITORIALITÀ RESPONSIVA E IL PEDIATRA

Il pediatra di famiglia: quale ruolo, opportunità e strumenti in aiuto al genitore?

Leo Venturelli

14

PERCORSI – LA GENITORIALITÀ RESPONSIVA E IL PEDIATRA

La genitorialità oggi: luci ed ombre

Iride Dello Iacono

19

PERCORSI – STRATEGIE PREVENTIVE DELLE INFEZIONI RICORRENTI:

IMMUNOSTIMOLAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE

Quanto l'OM-85 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio:

update dei principali studi

Gerardo Palmiero

22

LETTURE MAGISTRALI

Auto e Torino: un viaggio lungo oltre un secolo

Mariella Mengozzi

24

LETTURE MAGISTRALI

Dagli albori della vita... un cammino insieme

Vassilios Fanos

27

LETTURE MAGISTRALI

Dagli albori della vita... un cammino insieme

Daniela Lucangeli

34

CONSENSUS INTERSOCIETARIA IMPIEGO GIUDIZIOSO

DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA

Le Raccomandazioni sulla terapia antibiotica nella polmonite di comunità

Nicola Principi

35

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Long covid e pediatra di famiglia

Nicola Principi

38

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Long covid e pediatra di famiglia

Giovanni Simeone

41

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Vaccinazioni anti-COVID in età pediatrica***Marcello Bergamini*

44

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Il Microbiota orale e le patologie respiratorie***Diego Peroni*

47

GINECOLOGIA PEDIATRICA IN AMBULATORIO – GUIDA PRATICA**Flussi mestruali abbondanti***Gabriele Tridenti, Cristina Vezzani*

49

GINECOLOGIA PEDIATRICA IN AMBULATORIO – GUIDA PRATICA**Il dolore pelvico nelle adolescenti***Metella Dei*

54

LETTURE**Raccomandazioni sull'Alimentazione complementare. Accordi e disaccordi***Margherita Caroli*

57

LETTURE**Felicità e sistema immunitario***Lucia Leonardi*

61

A TRANSFORMATIONAL APPROACH TO MANAGING ALLERGIES TO CATS.**The science behind a novel approach to a common problem for cat-owners.***Ebenezer Satyaraj*

62

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Infezioni respiratorie virali: dalla fisiopatologia alla immunomodulazione con OM-85, la linea di confine***Gerardo Palmiero*

65

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Prospettive del network delle Associazioni allergologiche di volontariato***Alberto Martelli*

66

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Le nuove frontiere del progetto TANDEM***Leo Venturelli*

69

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**Correlazioni tra neuroni specchio e funzioni del neurosviluppo nel progetto tandem***Maria Grazia Cornelli¹, Maddalena Capasso²*

74

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Progetto Tandem, quando pediatri e genitori percorrono assieme la strada verso il benessere neuropsicologico del bambino: uno sguardo ai risultati raggiunti

Diego Balestri, Andrea Genovese, Federica Giunta, Lorenzo Iovino

76

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Pidotimod: non solo IRR

Francesca Santamaria

82

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

I nutraceutici in Pediatria: nuove prospettive nella rinite allergica

Maria Angela Tosca, Giorgio Ciprandi

84

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

La funzione della luteina nel primo anno di vita: stati carenziali e aumentati fabbisogni

Alberto Gaiero

89

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

La rete dei centri AIEOP come modello di cooperazione nazionale e internazionale

Franca Fagioli

90

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

**Luci e ombre di un programma di cooperazione con Nicaragua e America Centrale
NICARAGUA: LA "PRIMAVERA SANDINISTA" E L'ONCOLOGIA PEDIATRICA.**

Giuseppe Masera

93

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

Il punto sui tumori infantili in Italia e nel mondo. I grandi progressi in ambito diagnostico-terapeutico.

Andrea Pession

97

ABSTRACT

105

Diselettrolitemia: preludio di un disordine cronico

Iavarone S., Olita C., Reale A.

106

Efficacia di un metodo di intervento sui cambiamenti delle abitudini alimentari e dello stile di vita di 329 bambini in Italia

*F. Poggiate, L. Nemi, M. Lista, E. Da Ros, B. Morlupi, M. Maione, M.G. Urso, M. Turchetto
R. Carraro, M. Artoni, S. Moio, L. Lodi, A. Acquaviva*

107

DAGLI ALBORI DELLA VITA... UN CAMMINO INSIEME

Giuseppe Di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Cari soci e amici,

ci ritroviamo quest'anno nella splendida Torino, patria dell'automobile, per la XXXIV edizione del nostro Congresso Nazionale SIPPS, pronti ad approfondire il tema di quest'anno, "Dagli albori della vita... un cammino insieme".

Il sipario si alzerà giovedì 22 settembre, con i PER...corsi dedicati alla nostra nuova *Guida pratica Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del Pediatra, a La genitorialità responsiva e il pediatra e alle Strategie preventive delle infezioni ricorrenti*.

Seguirà la cerimonia ufficiale di apertura dei lavori, alle 17,30: sul palco, insieme a me, **Annamaria Staiano e Antonio D'Avino**, rispettivamente Presidenti SIP e FIMP, con cui collaboriamo strettamente, e **Alberto Cirio**, Presidente della Regione Piemonte. Dopo i saluti, seguirà il mio intervento.

Chiuderanno la giornata due letture magistrali: **Mariella Mengozzi**, Direttore del Mauto, ci farà da guida per *un viaggio lungo oltre un secolo, tra auto e Torino*; subito dopo cammineremo insieme a **Daniela Lucangeli e Vassilios Fanos** partendo dagli *albori della vita*.

Venerdì 23 si apre con la prima Sessione della giornata dedicata alla Guida pratica *La diagnostica nello studio del pediatra di famiglia*, il documento intersocietario pubblicato lo scorso anno; a seguire gli Autori della Consensus intersocietaria sull'*Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree* ci illustreranno gli aggiornamenti effettuati, necessari per avere una versione del documento che fosse in linea con tutti gli ultimissimi dati di letteratura.

Nel pomeriggio di dedicheremo invece alla nostra specifica *mission*, la Pediatria Preventiva e Sociale, con diversi interventi riguardanti il COVID-19 e le patologie respiratorie.

Sabato 24 apriamo invece con l'aggiornamento 2022 della Guida pratica per il pediatra *Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza*, approfondendo diversi temi specifici per le nostre bambine e le nostre giovani donne. Prima di pranzo, due letture sull'*Alimentazione Complementare*, altro argomento molto caro alla SIPPS, a cui l'anno scorso è stato dedicato un intero documento ed alcuni importanti *topics* della nuova Consensus 2022, *Il bambino e l'adolescente che praticano sport.*, affrontati per la prima volta con un criterio *evidence based*. Il pomeriggio sarà invece dedicato alla nuova *Guida pratica sulla prevenzione degli incidenti*, un altro valido strumento intersocietario messo a disposizione dei Pediatri italiani, che ha visto la SIPPS come promotore dell'iniziativa, e ad altri temi pertinenti la Pediatria Preventiva e Sociale, come le allergie e la vaccinazione antinfluenzale. Chiuderemo domenica mattina aggiornandovi sui progressi del progetto TANDEM, ma parleremo anche di disabilità, malattie rare e oncologiche.

Un incontro ricco di spunti, di novità e di grandi temi, reso possibile grazie alla viva partecipazione dei numerosi relatori coinvolti, che ringrazio di cuore. Non mancate quindi, vi aspetto tutti in sala.

Con stima e affetto

Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

Dagli albori della vita ... un cammino insieme



Torino

Star Hotel Majestic - Corso Vittorio Emanuele

22-25 Settembre 2022

Presidenti del Congresso:
GIUSEPPE DI MAURO | GIANNI BONA

In memoria del:
PROF. GIANCARLO MUSSA



SOCIETÀ AFFILIATA
ALLA SIP



Giovedì 22 Settembre

12.00 Registrazione dei partecipanti

14.00-16.00 SALA VITTORIA BPERCORSI

Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del pediatra

Conduttore: Giuseppe Palena

Introduzione al corso

L'organizzazione dell'ambulatorio vaccinale Maria Elisabetta Di Cosimo, Francesco Pastore

La gestione delle reazioni avverse: dalla febbre all'anafilassi da vaccino Iride Dello Iacono

Gli accordi nazionali/regionali: quali i compiti del Pediatra di famiglia Michele Fiore

La comunicazione nel percorso vaccinale Leo Venturelli

Discussant: Francesco Pastore

Discussione e conclusioni del corso

14.00-16.00 SALA VITTORIA APERCORSI

La genitorialità responsiva e il pediatra

Conduttori: Marco Carotenuto, Luigi Nigri

Introduzione al corso: genitori attenti e responsivi? Cosa dicono ricerche recenti? Leo Venturelli

Il pediatra di famiglia: quale ruolo, opportunità e strumenti in aiuto al genitore? Leo Venturelli

Partire dagli adolescenti per preparare genitori informati e consapevoli Giuseppe Saggese

La genitorialità oggi: luci ed ombre Iride Dello Iacono

Discussant: Renato Turra

Obiettivo: conoscere le condizioni favorevoli allo sviluppo della genitorialità e valutare gli strumenti a carico del pediatra per implementarla.

Razionale: una buona genitorialità è alla base del rapporto genitore-bambino e rappresenta uno dei fattori protettivi per il suo sviluppo. Il corso vuole far conoscere quali sono le strategie per rendere un genitore responsivo e il ruolo del pediatra per implementare la relazione di cura intra familiare, non dimenticando che fin dall'adolescenza si devono costruire le basi per essere buoni genitori di domani. **Obiettivi didattici:** conoscere le peculiarità della genitorialità responsiva, sapere quali figure professionali possono essere in campo; discutere sulla cassetta degli attrezzi per il pediatra di famiglia.

Metodologia: corso residenziale con numero limitato di partecipanti per favorire il dibattito con relazioni frontali e discussione ampia sui contenuti

16.00-17.30 SALA VITTORIA APERCORSI

Strategie preventive delle infezioni ricorrenti: immunostimolazione e immunomodulazione

Conduttori: Giuseppe Di Mauro, Luigi Masini; Relatori: Michele Miraglia Del Giudice, Susanna Esposito, Gerardo Palmiero

Abbiamo Fatto progressi nella prevenzione delle riacutizzazioni nel bambino con condizioni respiratorie croniche di base?

Quanto l'OM-85 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio update dei principali studi

Il ruolo Immunomodulante della vitamina D e le nuove evidenze cliniche

Round Table su infezioni respiratorie: temi caldi e attuali controversie

Discussant: Marisa Bobbio

17.30-18.00 SALA PLENARIA

Inaugurazione e presentazione del Congresso

Saluto dei Rappresentanti delle Istituzioni

Luca Bernardo Vice Presidente Commissione Antimafia, Renato Turra Segretario FIMP Torino, Antonio D'Avino Presidente FIMP,

Annamaria Staiano Presidente SIP, Domenico Carretta Assessore al Turismo Comune di Torino, Alberto Cirio Presidente Regione Piemonte

18.30-20.00 SALA PLENARIA **LETTURE MAGISTRALI**

Presidente: Armido Rubino; Conducono: Giuseppe Saggese, Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

La Relazione sociale del Presidente SIPPS Giuseppe Di Mauro

Auto e Torino. Un viaggio lungo oltre un secolo. Mariella Mengozzi

Dagli Albori della vita ... un cammino insieme Vassilios Fanos, Daniela Lucangeli

Termine dei Lavori

Venerdì 23 Settembre

9.00-11.00 SALA PLENARIA **I SESSIONE**

Guida pratica intersocietaria. La diagnostica nello studio del pediatra di famiglia

Moderatori: Massimo Landi, Giovanni Simeone

Inquadrare/Gestire l'otite media acuta

È cerume? Come lo tolgo? Michele Fiore

È OMA? Otoscopia, Otoscopia pneumatica, Otoscopio Macroview. Usiamo lo strumento giusto Lamberto Reggiani

Inquadrare/Gestire il bambino asmatico nell'ambulatorio del pediatra di famiglia

I Prick test. Quali? Come? Iride Dello Iacono

La Spirometria. Quando? Come? Lamberto Reggiani

Come organizzarsi Lamberto Reggiani

Discussant: Marcello Bergamini, Daniele Giovanni Ghiglioni

11.00-13.00 SALA PLENARIA II SESSIONE

Consensus intersocietaria impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva

Presidente: Gianluigi Marseglia; Moderatori: Andrea Guala, Maria Carmen Verga

Le Raccomandazioni sulla terapia antibiotica nella...

...Faringotonsillite Elena Chiappini

...Otite Media Acuta Guido Castelli Gattinara

...Polmonite di comunità Nicola Principi

...Sinusite Luisa Galli

Discussant: Marcello Bergamini, Lamberto Reggiani

Pausa

14.30-16.30 SALA PLENARIA III SESSIONE

Pediatria preventiva e sociale

Presidente: Francesco Tancredi; Moderatori: Enrico Bertino, Paolo Manzoni, Feancesco Savino

Long COVID e Pediatra di famiglia Nicola Principi, Giovanni Simeone

Vaccinazioni anti-COVID in età pediatrica Susanna Esposito, Marcello Bergamini

Febbre e sintomi respiratori diagnosi e trattamenti Michele Miraglia Del Giudice

Il Microbiota orale e le patologie respiratorie Diego Peroni

Discussant: Domenico Careddu, Daniele Giovanni Ghiglioni

17.00 ASSEMBLEA SOCI

Sabato 24 Settembre

9.00-11.00 SALA PLENARIA IV SESSIONE

Ginecologia pediatrica in ambulatorio – guida pratica

Presidente: Maria Rosa Giolito; Moderatori: Simonetta Bellone, Ivana Rabbone, Filomena Palma

Contracezione in adolescenza Immacolata Scotese

Flussi mestruali abbondanti Gabriele Tridenti

Il dolore pelvico nelle adolescenti Metella Dei

Discussant: Giulia Mortara, Valeria Valentino

11.00-12.00 SALA PLENARIA LETTURE

Introducono: Gian Luigi De Angelis, Giuseppe Di Mauro, Andrea Vania

Le nuove raccomandazioni dell'OMS sull'alimentazione complementare Francesco Branca

Raccomandazioni sull'alimentazione complementare. Accordi e disaccordi Margherita Caroli

12.00-13.30 SALA PLENARIA V SESSIONE

Consensus intersocietaria il bambino e l'adolescente che praticano sport

Presidente: Antonio Paoli; Moderatori: Gianni Bona, Domenico Meleleo

Sport e patologie croniche respiratorie Michele Miraglia Del Giudice

Timing di assunzione degli alimenti nel piccolo e grande sportivo Domenico Meleleo

Le false controindicazioni alla pratica dell'attività sportiva agonistica Paolo Amico

Discussant: Giovanni Simeone, Donatella Calvi

13.30 Pausa

14.30-16.00 SALA PLENARIA VI SESSIONE

Guida pratica sulla prevenzione degli incidenti

Presidente: Antonio Urbino; Moderatori: Claudio Fabris, Michele Fiore, Roberta Rossi

Mamma, Papà... mi proteggete? Guida alla prevenzione degli incidenti e manovre salvavita Francesco Pastore

I pericoli in casa Domenico Careddu

Il trauma cranico. Cosa dire al genitore (segni e sintomi, quando e come trasportare in ospedale Giovanna Tezza

Discussant: Eleonora Bruno

16.00-16.30 LETTURA

Introduce: Giuseppe Di Mauro
Felicità e sistema immunitario Lucia Leonardi

16.30-18.30 SALA PLENARIA VII SESSIONE

Pediatria preventiva e sociale

Presidente: Maurizio Vanelli; Moderatori: Giuseppe Mele, Leandra Silvestro

A transformational approach to Managing Allergies to Cats. The science behind a novel approach to a common problem for cat-owners. Introduce: Alberto Martelli. Ebenezer Satyaraj

Infezioni respiratorie virali: dalla fisiopatologia alla immunomodulazione con OM 85, la linea di confine Gerardo Palmiero

Prospettive del network delle Associazioni allergologiche di volontariato Alberto Martelli

Nuove evidenze in campo di vaccinazione antinfluenzale pediatrica: l'esperienza con il vaccino LAIV in spray nasale Susanna Esposito

Presentazione della Guida ORL Attilio Varricchio

Novità nella gestione del Dolore in ORL pediatrica Attilio Varricchio

Discussant: Filomena Palma, Claudio Farinelli

18.30 Conclusione dei lavori

Domenica 25 Settembre

9.00-12.00 SALA PLENARIA VIII SESSIONE

Pediatria preventiva e sociale

Presidente: Luisa De Sanctis; Moderatori: Marina Aimati, Alberto Martelli, Luigi Tarani

Pidotimod: non solo IRR Francesca Santamaria

Dal diritto alla disabilità ai diritti per i disabili: riflessioni di un avvocato Diego Saluzzo

Malattie rare, geneticamente determinate Marco Spada

Le nuove frontiere del progetto TANDEM. Leo Venturelli, Andrea Genovese

I Nutraceutici in pediatria: nuove prospettive nella rinite allergica Maria Angela Tosca

La funzione della Luteina nel 1° anno di vita: stati carenziali e aumentati fabbisogni Alberto Gaiero

La bioetica dell'infanzia Giuseppe Ferrari

Discussant: Giulio Barbero, Alberto Martelli

12.00-13.30 SALA PLENARIA IX SESSIONE

Il punto sui tumori infantili. Passato, presente e futuro

Presidente: Giuseppe Saggese; Moderatori: Eleonora Basso, Vito Console, Ugo Ramenghi

La rete dei centri AIEOP come modello di cooperazione nazionale e internazionale Franca Fagioli

Il punto sui tumori infantili in Italia e nel mondo. I grandi progressi in ambito diagnostico-terapeutico Andrea Pession

Luci e ombre di un programma di cooperazione con Nicaragua e America Centrale Giuseppe Masera

Discussant: Giulio Barbero

13.30-14.00 Chiusura dei lavori

Consiglio direttivo SIPPS

Presidente Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

Consiglieri Elena Chiappini, Lucia Leonardi, Maria Elisabetta Di Cosimo, Andrea Pession, Attilio Varricchio

Segretario Maria Carmen Verga

Tesoriere Luigi Terracciano

Revisori dei Conti Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

Direttore Responsabile RippS Nicola Principi
Responsabile dei Rapporti delle Società Scientifiche dell'Area Pediatrica Giuseppe Saggese

Responsabile Rapporti con Enti e Istituzioni Luca Bernardo

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione Michele Fiore, Leo Venturelli



Segreteria Organizzativa e Provider
E.C.M. Id. N. 555 iDea Congress

SEDE ROMA:
Piazza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma
tel. 06 36381573 - fax. 06 36307682

SEDE MILANO:
Corso Venezia, 8 - 20121 Milano
tel. 02 45487170
ideagroupinternational.eu
info@idea-group.it

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

29 Aprile - 01 Maggio 2023

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

Presidente del congresso: **Giuseppe Di Mauro**

Atti XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

RELAZIONI

PERCORSI – LA GENITORIALITÀ RESPONSIVA E IL PEDIATRA

Il pediatra di famiglia: quale ruolo, opportunità e strumenti in aiuto al genitore?

Leo Venturelli

Pediatra, garante cittadino dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza, Bergamo

Investire sulla genitorialità: la *mission del pediatra*

La pediatria, in particolare la pediatria di famiglia, è testimone di genitori dubbiosi, insicuri nelle scelte, ondegianti tra il dovere di essere preparati, attenti, infallibili e la vita reale con vari fattori di rischio, sia esterni (economia instabile, nuova povertà, servizi socio-assistenziali non sempre adeguati, misure insufficienti di supporto alla prole) che interni alle mura domestiche (crisi di rapporti interpersonali, situazioni di madri sole, isolamento, pressione sociale); Le azioni per intervenire sul tessuto sociale, sui fattori di rischio, sulla singola famiglia passano attraverso percorsi di sostegno, di supporto, di aiuto alla genitorialità, come ben evidenziato nei documenti nazionali e internazionali. In sostanza, che **ruolo può svolgere il pediatra di famiglia per essere di aiuto al genitore**, per affiancarlo nell'incoraggiare il suo senso di responsabilità efficace nei confronti del bambino?

Il primo momento di contatto tra pediatra e famiglia riveste già di per sé un ruolo di fondamentale importanza, per l'instaurarsi di quel rapporto di fiducia che è alla base della relazione medico – paziente: la **prima visita al bambino**, sia esso neonato, sia in coincidenza con la scelta del pediatra, crea la prima alleanza sulla salute e sulla stima reciproca tra medico e paziente. Il medico è consapevole che la sua azione di supporto sulla genitorialità può dare risultati se si crea un clima favorevole, basato su strategie di relazione attenta, dove non deve mancare un dialogo bidirezionale con la famiglia. Le regole minime del counselling sistemico, prevedono da parte del pediatra un ascolto attivo, che deve prevedere maggiore tempo ai messaggi in entrata che non a quelli in uscita, un passare dallo spiegare al "farsi spiegare" (1). La tabella

1 riassume i passaggi salienti del counselling relazionale.

- Saper ascoltare
- essere disponibile
- avere sentimenti
- rapportarsi bene col bambino
- assumersi le responsabilità
- avere comprensione psicologica
- credere ai genitori
- infondere sicurezza
- accettare i diversi punti di vista
- disponibilità alle spiegazioni
- consapevolezza dei limiti

Tabella 1

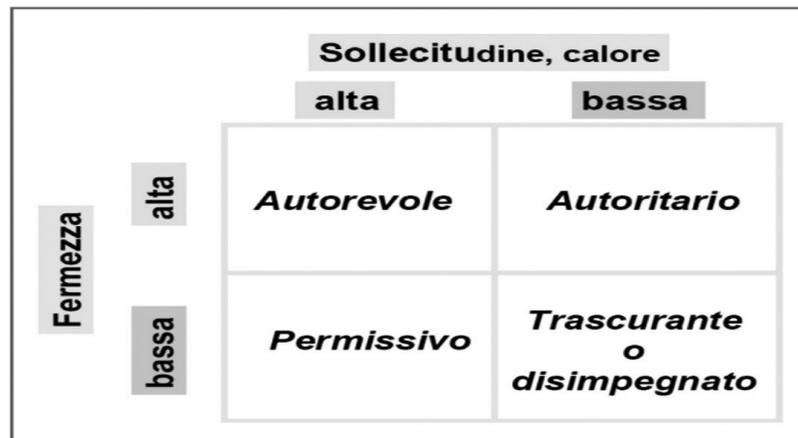
I bilanci di salute: una occasione da non perdere (2)

Durante le visite filtro si creano le condizioni migliori per un dialogo col genitore: nei bilanci di salute (anche in occasione di incontri per affrontare problemi rilevati dai genitori) una parte del colloquio dovrebbe essere rivolto a discutere lo stile genitoriale, il carattere e il comportamento del bambino, le regole e il modello di disciplina che i genitori attuano. Lo spazio specifico rivolto ad affrontare le problematiche tra genitori e figli permette al pediatra di avere conoscenze sullo stile genitoriale (3),

vedi figura 1, discutere sulle migliori strategie da attuare nei confronti dello sviluppo emotivo, relazionale, comportamentale del loro figlio. La caratteristica più importante dell'essere genitori è costruire una «base sicura» da cui un bambino possa partire per affacciarsi al mondo esterno, come bene suggerisce Bowlby (4)

Il bilancio di salute (BS) è l'occasione per fornire strumenti ai genitori: dopo un primo sondaggio rispetto alle aspettative genitoriali, il pediatra è in grado di stabilire quali aiuti sia possibile fornire alla famiglia, in base al contesto e alla richiesta più o meno esplicita del genitore. Il contesto potrebbe essere propizio per commentare poster appesi in studio o depliant da fornire al genitore sul tema dell'ecologia e dell'inquinamento: le figure 2 e 3 illustrano poster prodotti dal gruppo ambiente e salute della FIMP (5) che trattano di temi come l'inquinamento indoor e l'attenzione all'utilizzo dei dispositivi elettronici. Altri argomenti "caldi" sono quelli della tutela dell'acqua, il nostro oro blu (figura 4) e dello stress ossidativo (vedi frontespizio del depliant in fig 5) e i Moca, i Materiali e Oggetti a Contatto con gli Alimenti (figura 6).

Figura 1. Stili genitoriali secondo Baumrind, Maccoby e Martin [7]



IL TUO BAMBINO STA IN UN AMBIENTE CHIUSO PER L'80% DEL SUO TEMPO
 RENDI LA CASA ACCOGLIENTE E SICURA

Libera la casa da inquinanti!
 Apri le finestre, non fumare mai in casa e mantieni una temperatura ambiente sui 20°C e umidità relativa al 50%.

- **FAI** regolarmente la manutenzione di caldaie e condizionatori
- **Evita** la cura applicata nei materassi e mobili **ATOSSICI** ed allegria nella stanza per almeno due settimane
- **MANTIENI** puliti gli ambienti
- **NON** usare pesticidi e insetticidi riciclate e in giardino

MAI AL TUO BAMBINO SOTTO I 6 ANNI E SOLO UN'ORA AL GIORNO FINO AI 12 ANNI

BUONE REGOLE

- **SPENGERE I CELLULARI** di notte e tenerli lontani dalla testa del bambino.
- **NON** portare il cellulare in tasca (danneggia i genitali).
- **Fare conversazioni BREVI**
- **NON** tenere il cellulare dove dorme il bambino (oppure tenerlo in modalità aereo/plano).
- **Utilizzare sempre gli AURICOLARI** (se non alternare destro e sinistro) o la viva voce.
- **PULIRE** regolarmente il cellulare.
- **NON** usare tablet e cellulare notturno che precede il momento dell'addormentamento.
- **Internet** è pieno di contenuti **NON ADATTI** ai bambini. L'uso non controllato e precoce della rete è pericoloso come farli uscire da soli di notte.
- **NON** tenere il cellulare a tavola: in famiglia durante i pasti si dialoga!
- **NON** parlare al cellulare mentre si passeggia con il bambino: **CONDIVIDI** il tempo con lui.
- **EDUCARE** il bambino all'uso corretto e consapevole (condividi password e contenuti)

IN GRAVIDANZA, TIENI IL CELLULARE LONTANO DAL PANCIONE

Figura 2

I DISPOSITIVI ELETTRONICI NUOCONO ALLA SALUTE DEL TUO BAMBINO
 NON SONO EDUCATIVI

La luce emessa dallo schermo interferisce col sonno. Le onde elettromagnetiche sono potenzialmente cancerogene, passibili di alterare le cellule cerebrali e lo sviluppo neuropsicologico del bambino.

MAI AL TUO BAMBINO SOTTO I 6 ANNI E SOLO UN'ORA AL GIORNO FINO AI 12 ANNI

BUONE REGOLE

- **SPENGERE I CELLULARI** di notte e tenerli lontani dalla testa del bambino.
- **NON** portare il cellulare in tasca (danneggia i genitali).
- **Fare conversazioni BREVI**
- **NON** tenere il cellulare dove dorme il bambino (oppure tenerlo in modalità aereo/plano).
- **Utilizzare sempre gli AURICOLARI** (se non alternare destro e sinistro) o la viva voce.
- **PULIRE** regolarmente il cellulare.
- **NON** usare tablet e cellulare notturno che precede il momento dell'addormentamento.
- **Internet** è pieno di contenuti **NON ADATTI** ai bambini. L'uso non controllato e precoce della rete è pericoloso come farli uscire da soli di notte.
- **NON** tenere il cellulare a tavola: in famiglia durante i pasti si dialoga!
- **NON** parlare al cellulare mentre si passeggia con il bambino: **CONDIVIDI** il tempo con lui.
- **EDUCARE** il bambino all'uso corretto e consapevole (condividi password e contenuti)

IN GRAVIDANZA, TIENI IL CELLULARE LONTANO DAL PANCIONE

Figura 3

L'ACQUA È IL NOSTRO ORO BLU!

Il corpo umano è fatto in larga parte di acqua, quello dei bambini ne contiene circa l'80%. La vita è possibile solo se disponiamo di sufficiente acqua. I bambini possono non avvertire il gergo della sete richiedendo forme liquide di idratazione. **Offri spesso acqua da bere al tuo bambino**, soprattutto se fa movimento.

L'acqua per uso umano è una risorsa limitata, solo lo 0,5% di tutta l'acqua presente sul nostro pianeta.

L'acqua del rubinetto dei tanti accordati italiani è buona, sicura e controllata. Usala anche per il tuo bambino!

Attenzione all'efficienza e alla qualità della tua rete domestica. Se avessi dubbi contatta la tua Azienda Sanitaria Locale. Se usi un apparecchio di trattamento domestico cambia i filtri regolarmente.

L'ACQUA NON DEVE ESSERE SPRECATA NÈ CONTAMINATA! RISPARIAMMO E RISPETTIAMO IL NOSTRO ORO BLU.

COME RIDURRE GLI SPRECHI

- **Scegli di fare la doccia piuttosto che il bagno**, puoi risparmiare circa 40 litri di acqua per volta.
- **Sai usare la doccia per non più di 5 minuti**, in questo modo risparmi la salute della tua pelle e risparmi i litri di acqua per ogni minuto di tempo.
- **Chiedi i rubinetti durante il viaggio** di dormire e mentre ti occupi in doccia.
- **Una la sciacquone con il sistema di scarico a doppio piano** (risparmia i metri la quota di acqua usata, che è media di circa 70 litri).
- **Utilizza i riduttori di flusso** su tutti i rubinetti della casa, puoi risparmiare da 3 a 6 litri di acqua al minuto.

COME SOTTILIZZARE O RECUPERARE L'ACQUA

- **Raccogli l'acqua piovana** e utilizzala per innaffiare e per lavare la macchina.

COME RIDURRE LA CONTAMINAZIONE DELL'ACQUA

- **Realizza l'acqua di lavaggio delle verdure e della frutta** in modo che non si siano perse le perdite della lavatrice (incide in media per il 27% dei consumi di acqua).
- **Utilizza la lavastoviglie a lavatrice solo a pieno carico**. Se cambi elettrodomestico scegli con etichetta energetica A+++ e motore "EcoDesign".
- **Consuma alimenti che richiedono meno acqua per essere prodotti**: mangia meno carne e più legumi, **realizza sate di soia**, **evita** di bere acqua con l'aspirazione.

Una pochi prodotti chimici come prodotti per grattare, disinfettanti, detersivi e detersivi. Sostituiscono con prodotti biodegradabili. **Non versare sul lavandino olio e altri prodotti chimici**, farmaci, laccaio o non termici, o cosmetici.

Figura 4

STRESS OSSIDATIVO
 Le sostanze antiossidanti contenute in vegetali e frutta sono una risorsa per la nostra salute

A cura di **Stefania Russo e Vitalia Murgia** (Area Ambiente e Salute FIMP)

Figura 5

MOGA
 Materiali e Oggetti a Contatto con gli Alimenti: i possibili rischi

A cura di **M. Granchi, V. Murgia, V. Romanelli, S. Russo, M. Tommasi** (Area Ambiente e Salute FIMP)

con la collaborazione di **M. R. Milana** (Dipartimento Ambiente e Salute, Istituto Superiore di Sanità)

Figura 6

Sempre in relazione ai bilanci di salute un investimento importante sull'empowerment del genitore è legato all'iniziativa di Genitori Più (5), dove si presentano e si consigliano in modo esauritivo le 7 azioni importanti fino ai 2-3 anni per un genitore che vuole essere attento alla salute del proprio bambino. Nella brochure sottostante (vedi figura 7) si declinano i consigli in base all'età del bambino, dando una sorta di calendario di azioni da considerare alle diverse età. Lo stesso pediatra ai bilanci di salute può diventare un "proponente" le azioni da compiere o anche un semplice discussant sulla compliance familiare al programma.

Libri per genitori, libri per pediatri
 Il libro "Il bambino nella sua Famiglia: una guida per genitori" (7) è forse l'opera più orientata a fornire a tutto campo consigli utili alle famiglie: il libro, scaricabile gratuitamente dal sito della SIPPS, riassume precedenti esperienze settoriali legate al problema obesità, al sonno, alla nutrizione, ai potenziali danni da telefonia mobile e da esposizione ai mezzi digitali, argomenti già presenti sul sito della SIPPS, ma qui raccolti in una edizione che è presente anche in forma cartacea nelle librerie, nei siti online o dal sito dell'editore (<https://www.sintesiinfomedicashop.it/#cc-m-product-6894096951>), vedi fig.8. Dal sommario si può ben dire che i temi relativi alla crescita sana e armonica del bambino sono tutti presenti: spaziano dai primi momenti successivi alla nascita, per toccare argomenti quali la crescita, lo sviluppo

SE DESIDERATE UNA GRAVIDANZA, PENSATECI PRIMA

Pensate al vostro bambino ancora prima di concepirla. Salute e benessere prima del concepimento sono importanti: la vostra fertilità e la salute del bambino dipendono anche dai vostri comportamenti. Se state pensando ad una futura gravidanza, se possibile, non rimandate a lungo questa decisione. E ricordatevi la vitamina B9 (l'acido folico) che va assunta dalla donna fin da prima del concepimento (almeno un mese prima!) per ridurre il rischio di importanti malformazioni. Informatevi sulle vaccinazioni da fare prima del concepimento e in gravidanza per proteggere voi e il vostro bambino. *Parlatene per tempo con il vostro medico, ginecologo, ostetrica e pediatra di fiducia.*

NON BEVETE BEVANDE ALCOLICHE IN GRAVIDANZA E IN ALLATTAMENTO

Quando una donna in gravidanza o in allattamento beve alcol anche il bimbo "beve" con lei. Proteggete il vostro bambino dagli effetti dell'alcol già dal momento del concepimento: anche in piccole quantità può provocare danni permanenti alla sua salute. Se pensate ad una gravidanza evitate l'uso di bevande alcoliche. Coinvolgete chi vi sta vicino perché vi aiuti a ricordarlo. *Chiedete informazioni al vostro medico, ginecologo, ostetrica e pediatra di fiducia.*

NON FUMATE IN GRAVIDANZA E DAVANTI AL BAMBINO

Protegete il vostro bambino dal fumo: fumare in gravidanza mette a rischio la sua salute. Anche il fumo passivo è molto dannoso, soprattutto per i bambini: non consentite che si fumi in casa, in auto e vicino a lui. Non fumare fa bene anche a voi, sempre! *Chiedete informazioni al vostro medico, ginecologo, ostetrica e pediatra di fiducia.*

PROTEGGETE IL VOSTRO BAMBINO PRIMA E DOPO LA NASCITA, DENTRO E FUORI CASA

Preparare un ambiente salutare e sicuro dipende anche da voi. Camminate il più possibile, sulle strade con meno traffico e meno rumore, anche in gravidanza; portatelo all'aria aperta tutte le volte che potete, proteggendolo dal sole quando necessario. In auto utilizzate sempre il seggiolino di sicurezza. Tenete voi e il vostro bambino al sicuro da prodotti potenzialmente pericolosi (insetticidi, farmaci, prodotti per la casa e per il corpo): usateli solo se indispensabili. Per tutta la famiglia scegliete cibi genuini, freschi e preferite frutta e verdura di stagione. A casa verificate con attenzione i possibili pericoli. *Chiedete informazioni agli operatori sanitari.*

ALLATTATE IL VOSTRO BAMBINO

L'allattamento è il modo più naturale di nutrire il vostro bambino. Il latte materno è molto più di un alimento. Nei primi sei mesi di vita è fondamentale, è la cosa più importante di cui il vostro bambino ha bisogno. Continuatelo poi ad allattarlo, anche oltre l'anno e più. Il latte materno protegge da tantissime malattie, sia da piccolo che da grande. Allattare fa bene anche alla mamma. È importante che il papà sostenga la mamma in questo prezioso compito. *Chiedete aiuto ai vostri familiari, agli operatori sanitari e al vostro pediatra di fiducia.*

METTETELO A DORMIRE A PANCIA IN SU

Mettete a dormire il vostro bambino sempre a pancia in su: è la posizione più sicura. Insieme all'allattamento e alla protezione dal fumo, aiuta a prevenire la "morte in culla" (SIDS). È importante anche mantenere la temperatura della stanza tra i 18° C e i 20° C, e non coprirlo troppo. *Parlatene con il vostro pediatra di fiducia.*

PROTEGGETELO CON LE VACCINAZIONI

Vaccinate vostro figlio per proteggere lui e gli altri bambini. Grazie alle vaccinazioni oggi possiamo controllare ed eliminare tante malattie infettive che possono essere molto pericolose. Le vaccinazioni sono controllate e sicure. *Consultate il vostro pediatra di fiducia o gli operatori dei servizi vaccinali.*

LEGGETE UN LIBRO INSIEME AL VOSTRO BAMBINO

Trovate il tempo per leggere con il vostro bambino: ascoltarlo e giocare con un libro gli piacerà tantissimo e stimolerà il suo sviluppo cognitivo e relazionale. Potete cominciare già dai primi mesi. Non lasciate tablet e cellulari nelle sue mani: non sono libri né giocattoli, possono essere nocivi per il suo sviluppo. *Chiedete suggerimenti al vostro pediatra di fiducia o in biblioteca.*

Info su: www.epicentro.iss.it/verve/glossario2014
www.genitoriplus.it

Figura 7

neuro-evolutivo, le azioni preventive come le vaccinazioni, i consigli in caso dei classici disturbi da malattie tipiche nei primi 6 anni di vita; si parla di incidenti, di come prevenirli, ma anche di cosa fare come prime manovre salvavita nei casi previsti. Da sottolineare il capitolo inerente le disposizioni legislative in merito ai congedi parentali per il lavoro, agli assegni familiari, ai servizi che la legge prevede e quelli che possono essere a disposizione nel proprio territorio, come nidi o altre tipologie di aiuto alla famiglia. Un ultimo capitolo è espressamente legato a future gravidanze e alla serie di azioni preventive per nuovi bambini in arrivo anch'essi sani e felici. Per ultimo si sottolinea che al fondo di ogni capitolo ci sono consigli pratici (bordati da un fascia di colore rosso, utili per fornire ai genitori in modo rapido le "dritte" necessarie in situazioni le più disparate!



Figura 8

Siti internet e altro ancora

In un periodo di diffusione dei social network non si può non accennare alla possibilità che il pediatra possa consigliare siti internet con buone basi scientifiche e divulgative che possono essere fonte di notizie e di approfondimento delle tematiche inerenti l'infanzia per il genitore: anche questi sistemi possono essere utilizzati, a patto, appunto, di avere delle "dritte" che spingano il genitore ad avere fiducia in quello che leggono. Indubbiamente ciascun genitore naviga in rete, si imbatte in blog, chatta con gruppi di utenti accumu-

nati da problematiche simili: basti pensare ai gruppi whatsapp che sorgono ovunque tra genitori di una classe, di un nido oppure legati all'età dei bambini o a loro iscrizione a corsi sportivi o di attività ludiche. Una scelta di riferimento condivisa col pediatra è un buon sistema di approccio ai social. Qui di seguito alcuni siti, sia istituzionali, sia legati a società scientifiche o a gruppi di pediatri che possono essere consigliati alla famiglia:

La nostra salute, a cura del Ministero della salute (https://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_2.html). Sul sito del Ministero ci sono sezioni informative dedicate a vaccinazioni, enciclopedia della salute dalla A alla Z, percorso nascita, antibiotico resistenza, vivere in salute,...

Pubblicazioni Unicef (<https://www.unicef.it/pubblicazioni/>): una biblioteca virtuale di tutto rispetto che spazia dall'allattamento ai diritti dell'infanzia, dà consigli e coccole per genitori e figli alle vaccinazioni in età pediatrica. In particolare si segnala la brochure **Benvenuti al mondo** (), dove si ritrovano molte indicazioni puntuali e diversificate in base all'età, per essere genitori attenti per i bambini nei primi 2-3 anni di vita. Per ogni periodo considerato sono sottolineati gli aspetti **della comunicazione, dell'alimentazione, del gioco.**

Uppa (<https://www.uppa.it/>): rivista cartacea scritta da professionisti, senza sostegni pubblicitari di parte, che si allargata al Web, con pubblicazioni di articoli su molti argomenti pediatrici; presenti anche rubriche appena giunte alla ribalta come "Passo dopo Passo", una newsletter gratuita in collaborazione con Unicef Italia, dedicata ai genitori con bambini nei primi anni di vita.

ACP per le famiglie (<https://acp.it/it/categoria/news/per-le-famiglie>), una sezione ricca di contenuti vari con particolare attenzione alla ecologia e alle problematiche correlate alla Covid 19.

Amico Pediatra (<https://www.amicopediatra.it/>): un portale di colleghi pediatri (Giovanni Caso, Antonio Brienza, Giuseppe Longobardi) molto completo e ricco di riflessioni di carattere pedagogico, oltre che di divertenti filmati educativi.



Figura 9

Ospedale pediatrico Bambino Gesù (<https://www.ospedalebambinogesù.it/bambino/>): Le malattie dalla A alla Z e tanto altro nel portale. Recentemente il portale si è arricchito di filmati, infografiche, sezioni come quella dal titolo: "a scuola di salute", vero magazine di approfondimento per genitori e insegnanti.

Un altro aspetto qualificante il miglioramento della capacità genitoriale è quello della **conoscenza e gestione delle tappe dello sviluppo neuro-evolutivo del proprio figlio.** La Sipps col progetto Tandem viene incontro a questa esigenza e propone a tutti i pediatri un gestionale (Neoped) e una App (Medicami) per genitori, basato sul ruolo attivo delle famiglie (8): al genitore si chiede di osservare il proprio bambino a età filtro nei primi 6 anni di vita e di accompagnarlo con interventi semplici e quotidiani nella sua crescita. La figura 10 mostra come appare la schermata sull'applicativo Medicami per la compilazione del questionario Tandem.

Quando la genitorialità è a rischio

La tabella 2 evidenzia le situazioni di rischio legate a più fattori, sia familiari/sociali che individuali del genitore o dello stesso bambino (9): in questi casi spesso i genitori hanno difficoltà a reagire in modo corretto alle sollecitazioni di un figlio. Il pediatra di contro deve saper affiancare queste famiglie, valutare il grado di disagio familiare e le azioni da intraprendere in modo proficuo; spesso bastano indicazioni del medico, suggerimenti, altre volte è bene che il pediatra indichi a quali figure o centri indirizzare la famiglia; altre ancora si tratta di trovare un appoggio anche ai servizi sociali.

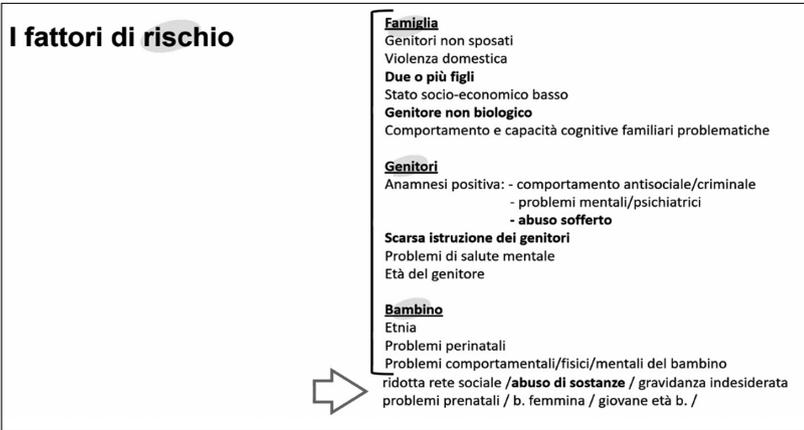


Tabella 2

Nell'ambito del progetto PEARLS for children, Fondazione Cesvi ha inoltre pubblicato e disseminato Il CESVI ha dei libriccini anche prodotto materiale di supporto (vedi figura 11) per i genitori e in generale per i caregiver che facilitano la comunicazione e la relazione genitore-bambino. Il libriccino "Parliamone" (11) fornisce ai caregiver suggerimenti per affrontare e prevenire un tema delicato come l'abuso sessuale (vedi figura 11) . Il libriccino "Genitori non si nasce...si diventa" (12) queste tematiche e anche un'interessante brochure(11)che suggerisce invece i comportamenti adeguati per garantire da parte dei genitori un supporto utile al



Figura 11



Figura 12

Se poi il sospetto della fragilità è il maltrattamento, l'incuria o la violenza assistita, ancor più è necessario che il pediatra trovi soluzioni opportune legate ad un percorso individualizzato e basato sulle risorse locali disponibili. La figura 10 esprime una possibile flow-chart operativa: si noti l'importanza di avere la mappatura dei servizi per indirizzare opportunamente i minori a rischio verso le strutture servizi più consoni alla situazione evidenziata. La flow-chart è stata realizzata dal Gruppo di lavoro sul maltrattamento infantile, costituitosi a Bergamo nel giugno 2021, all'interno del Progetto PEARLS for children un gruppo di lavoro Bergamo all'interno del Progetto PEARLS for children, gestito da Cesvi (Progetto europeo di prevenzione e lotta al maltrattamento infantile) implementato da Fondazione Cesvi sul territorio dell'Ambito 1 di Bergamo (10). (comuni di Bergamo, Gorle, Orio al Serio, Ponteranica, Sorisole e Torre Boldone). della durata di 24 mesi che mira a contribuire alla lotta e alla prevenzione dei casi

di maltrattamento infantile in Italia, in Lituania e in Polonia(10). Dagiugno 2021, il Gruppo, sul maltrattamento composto da 25 professionisti provenienti da enti e organizzazioni pubbliche e del privato sociale del territorio che si interfacciano con minori e famiglie (i.e. Scuole, ASST, Garante Cittadino per l'infanzia e l'adolescenza, pediatri, rappresentante delle parrocchie del territorio, Servizio sociale per Minori e Famiglie, Neuropsichiatria infantile, ecc.), lavora attivamente alla strategia condivisa, a livello di Ambito, che ha permesso di migliorare la collaborazione e le buone prassi da attuare in fase di prevenzione primaria e di presa in carico dei minori e delle famiglie a rischio di maltrattamento. Il progetto La strategia sarà pubblicata e presentata, con relativa pubblicazione, a settembre 2022 in occasione di un evento nazionale che si terrà a Bergamo, al quale parteciperanno diversi professionisti protagonisti delle attività progettuali.

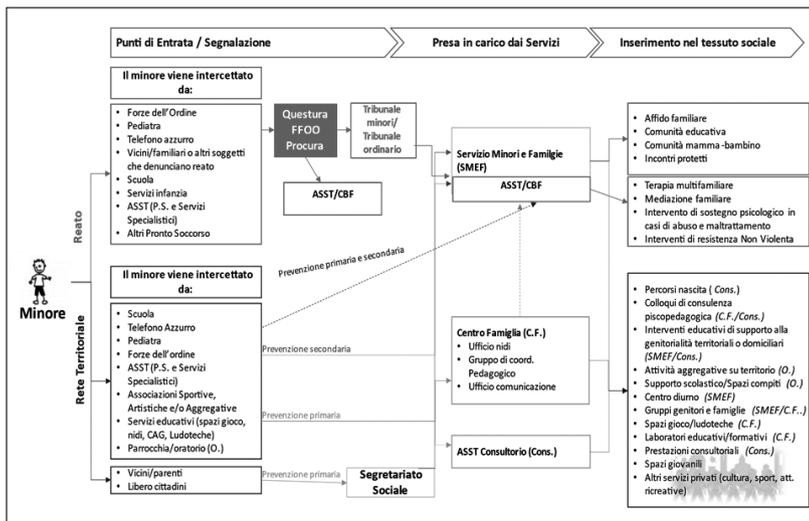


Figura 10



Figura 13

proprio figlio nell'ambito di una genitorialità accogliente e consapevole (vedi figura 12); il documento "Il Decalogo" (13) nasce a supporto di una maggiore presa di consapevolezza dei caregiver sulle azioni da evitare in quanto dannose per i bambini/e (vedi figura 13).

Il ruolo che si chiede al pediatra in questi contesti, ma anche in generale con le famiglie "fragili" è quello di essere una antenna sociale, un attento valutatore della situazione ambientale e un consulente in grado di trovare la strada più giusta per una determinata famiglia in difficoltà. Ogni genitore può essere accompagnato in modo diverso verso una risoluzione della sua situazione. L'intervento del pediatra può essere quello di attuare visite ravvicinate

sul gruppo famiglia, ma anche di agire con interventi più rinforzati appoggiandosi ai centri di aiuto sul territorio (centri famiglia, villaggi per crescere, servizi psicologici, consultori familiari). Può anche, in accordo con i genitori, attivare un servizio di Home visiting (14), messo in atto da operatori come l'ostetrica o l'infermiere di famiglia, nuove figure che si affacciano nel panorama della riforma sulle cure territoriali programmate nel PNRR.

Il pediatra può interagire con altri servizi per favorire la genitorialità?

Certamente nulla vieta al pediatra di agire in equipe o almeno di interagire con servizi territoriali che a loro volta perseguono lo stesso obiettivo: affiancarsi al genitore per aiutarlo ad essere più attivo nella cura al proprio bambino. Le iniziative favorevoli la genitorialità messe in campo da psicologi, pedagogisti, educatori appartenenti a centri famiglia, consultori pubblici e privati, ad associazioni ONLUS, al volontariato, sono spesso presenti nel tessuto sociale. Forse il problema è quello di rendere evidenti queste risorse, attraverso una efficace opera di sensibilizzazione e di informazione che non sempre è così facilmente raggiungibile dalla famiglia fragile, con problemi. Una mappatura dei singoli territori e sistemi di informazione multimediali possono essere una soluzione almeno parziale al problema. La figura 14 evidenzia quello che è stato fatto presso il centro famiglia di Bergamo per rendere "visibili" i vari servizi sul territorio provinciale, in questo caso i servizi consultoriali (15).

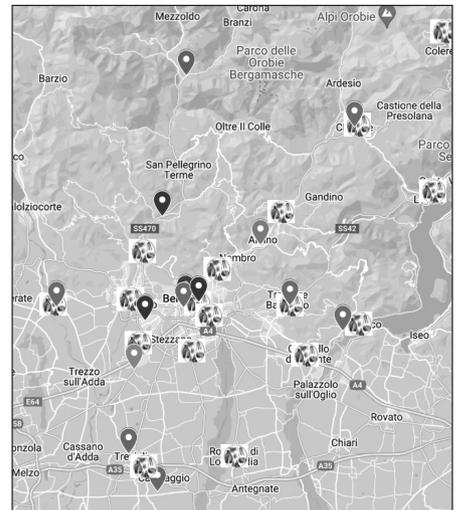


Figura 14

Conclusioni:

L'empowerment del genitore o di un caregiver rientra a pieno titolo tra i compiti e le funzioni di un buon pediatra che può esplicitare il suo ruolo di counselor in studio, durante le consultazioni, ma anche in contesti istituzionali come biblioteche, Spazi famiglia, Comuni. Gli strumenti a disposizione sono molteplici: può consigliare libri, come la guida 0-6 anni della Sipps, ma anche mettere a disposizione materiale informativo, come le schede di Genitori Più o quelle del progetto Pearls. Può indicare siti internet, consigliare di leggere libri e di ballare e giocare coi propri figli, ma soprattutto deve accompagnare per mano i genitori durante tutti i momenti di incontro per rafforzarli nel loro ruolo di tutori responsabili di una crescita e di uno sviluppo il migliore possibile del loro bambino.

Bibliografia

1. Quadri S, Il pediatra e la famiglia, il counselling sistemico in pediatria, Il Pensiero Scientifico ed, 2006, Roma
2. Picca M, Pierattelli M: I Bilanci di Salute, Tecniche Nuove ed, Mi, 2016
3. Maccoby E., Martin J.(1983), Socialization in the Context of the Family, in: Hetherington E.M., Mussen P.H.(a cura di), Handbook of Child Psychology. Vol. 4: Socialization, Personality, and Social Development, New York, 1983
4. John Bowlby : Una base sicura. Applicazioni cliniche della teoria dell'attaccamento , Cortina Raffaello ed, Mi, 1989
5. Ambiente e Salute, visto in <https://fimp.pro/ambiente-e-salute/>
6. Genitori Più, programma di sorveglianza visto in https://www.epicentro.iss.it/sorveglianza02anni/pdf/Brochure_per_i_genitori.pdf
7. Sipps, Fimp, Simp, Il bambino nella sua famiglia: guida pratica per genitori, Sintefomedica ed, Mi, 2018
8. Venturelli L, Cornelli MG, Capasso MM, Ragusa MC, Arcidiacono G, Balestri D: Progetto Tandem: una App per la gestione del questionario ai genitori e per la restituzione dei dati al pediatra, 139-145, Ripps suppl 3, 2021
9. Tim M Mulder, Kimberly C Kuiper , Claudia Evan der Put , Geert-Jan J M Stams , Mark Assink: Risk factors for child neglect: A meta-analytic review, Child Abuse Negl 2018,77:198-210.
10. PEARLS for children, visto in <https://pearlsforchildren.eu/it/>
11. Parlamone, visto in <https://pearlsforchildren.eu/materials/talks-simple-conversation-on-difficult-topics/>
12. Genitori non si nasce..., si diventa, visto in <https://pearlsforchildren.eu/materials/positive-parenting-postcards/>
13. Il Decalogo, visto in <https://pearlsforchildren.eu/materials/positive-parenting-decalogue/> <https://www.facebook.com/cesvifondazioneonlus/videos/genitori-non-si-nasce-si-diventatutti-vogliamo-che-i-propri-figli-possano-godere/1174383949432858/>
14. Tamburlini G: Razionale, evidenze, opzioni di attuazione in Italia- HOME VISITING: uno strumento di promozione della salute e di contrasto precoce delle disuguaglianze, visto in https://www.genitoripi.it/sites/default/files/uploads/03_-_tamburlini_-_visite_domiciliari_per_mamme_e_bambini_-_verona_2014.pdf
15. Consultori familiari e punti nascita: visto in <https://bambiniegenitori.bergamo.it/prima-e-dopo-la-nascita/preparazione-alla-nascita>

PERCORSI – LA GENITORIALITÀ RESPONSIVA E IL PEDIATRA

La genitorialità oggi: luci ed ombre

Iride Dello Iacono

Pediatra Allergologa - Già Responsabile UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

La genitorialità è il processo di promozione e sostegno dello sviluppo fisico, emotivo, sociale e intellettuale di un bambino dall'infanzia all'età adulta. Il concetto di GENITORIALITÀ si riferisce alla complessità del processo di crescere un bambino e non esclusivamente alla relazione biologica. Già dal 2014 l'Unione Europea, attraverso una linea di ricerca e intervento chiamata Early Childhood Education and Care (ECEC), ha enfatizzato la necessità di sostenere i genitori nell'interpretazione del loro ruolo educativo e nel farsi appieno carico della responsabilità che le funzioni correlate alla genitorialità comportano. I genitori, pertanto, secondo la ECEC, sono da considerarsi la risorsa cruciale per l'educazione dei "cittadini del domani". Conoscere le condizioni nelle quali si attua l'esperienza genitoriale è oggi una questione non solo di notevole interesse teorico ma soprattutto di grande rilevanza sociale. La Comunità Europea sottolinea, infatti, come un'educazione precoce e intensiva, incentrata sul bambino e svolta in preposte adeguate strutture, parallelamente accompagnata da un forte coinvolgimento di genitori formati e preparati, possa contribuire significativamente alla lotta contro gli svantaggi socio-culturali perciò fungendo da intervento preventivo. Occorre, tuttavia, considerare che l'ampio mutamento sociale, culturale, economico ha via via aperto la strada a forme assai diversificate di vita privata e personale che hanno progressivamente modificato – e messo anche in crisi – il tradizionale modello di famiglia coniugale. Infatti il concetto di famiglia si è notevolmente modificato ed ha dato origine a forme espressive varie del tipo "nuove famiglie", "costellazioni di famiglie", "arcipelago di famiglie" che ben mettono in luce le differenze dei sistemi domestici in virtù della differenze di composizione, di vincoli, di schemi organizzativi adottati dagli adulti conviventi. Si tratta di fenomeni che influenzano il concetto di genitorialità e testimoniano un cambiamento comples-

sivo della mentalità, un mutamento culturale che coinvolge la struttura familiare e che esprime l'affermazione di un sempre maggiore pluralismo all'interno della nostra Società.

Definire il concetto di "genitorialità" non è cosa semplice né univoca e ciò è evidente anche dai numerosi termini utilizzati nel riferirsi ad esso (parenting, pratiche di cura, funzioni genitoriali, stili di accudimento, ecc.) e i relativi costrutti. Se nell'uso del linguaggio comune il termine genitorialità indica le interiorizzazioni che accompagnano la funzione biologica dell'essere genitori, nell'attuale società la genitorialità non viene più considerata come un evento normale ed ineluttabile del ciclo di vita bensì una condizione umana volontaria che può essere sia scelta che evitata. Perciò il "diventare genitore" non si configura più nell'unico compito biologico di riproduzione e conservazione della specie bensì in un insieme di funzioni interrelate e coagibili che si esprimono, in generale, nella capacità di un lo maturo (l'adulto) di assumersi la responsabilità di prendersi cura di un lo ancora immaturo e di attuare proposte educative con quel dato specifico bambino. In un'ottica intrapsichica, la genitorialità è piuttosto da intendersi come un percorso

dinamico richiedente una continua riorganizzazione in virtù dei cambiamenti evolutivi dei figli ma anche degli stessi genitori, oltre che degli accadimenti contestuali. Se la genitorialità non è un semplice ruolo ma connota un processo, allora il diventare genitore significa entrare in una linea evolutiva apprenditivo-trasformativa che continua per tutto il resto della vita, che varia e che si rimodella nel corso del tempo, connotandosi a long life learning process (LLL). Il Nurturing care framework (NCF), promosso da WHO, Unicef, World Bank nel 2018 è un documento di grande rilevanza internazionale che fornisce indicazioni e raccomandazioni su come investire nelle prime epoche della vita, a partire dalla gravidanza fino al terzo anno di vita. Si rivolge a governi nazionali, amministrazioni locali, operatori dei servizi sanitari, educativi e sociali, centri di ricerca, enti filantropici, associazioni, a tutti coloro che possono impegnare risorse, tempo, intelligenza per la salvaguardia dei diritti dell'infanzia. Descrive il razionale, le azioni e la leadership che deve essere attivata a livello di governo affinché tutti i bambini raggiungano il loro pieno potenziale di sviluppo. La "genitorialità responsiva" rappresenta uno dei cinque elementi del Nurturing Care e comprende



l'osservazione e la risposta ai movimenti, ai suoni, ai gesti e alle richieste verbali del bambino. Rappresenta la base per:

- costruire rapporti di fiducia e relazioni sociali;
- fornire ricche opportunità di apprendimento;
- proteggere i bambini dagli incidenti e dagli effetti negativi degli eventi avversi;
- riconoscere e rispondere alla malattia.

Le politiche di sostegno alle famiglie sono importanti perché aiutano i bambini a iniziare meglio la vita e aiutano i genitori a trovare il giusto equilibrio tra i loro impegni professionali e familiari. Tuttavia, anche alcuni dei paesi più ricchi del mondo non riescono a offrire soluzioni complete a tutte le famiglie. Questa relazione si concentra su due politiche chiave: il congedo per la cura dei figli offerto ai genitori e l'educazione e la cura per i bambini in età prescolare. Il 20 febbraio 2020 la Presidenza del Consiglio dei Ministri ha emanato un documento "Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita", in accordo con lo Stato e le Regioni, per genitori, operatori sanitari e policy maker, per la protezione e promozione della salute dei bambini e delle generazioni future; è stata prodotta una roadmap per la salute ed il benessere dei bambini. Il focus è stato posto su:

- individuazione dei principali fattori di rischio
- azioni/interventi preventivi e protettivi per la riduzione dei fattori di rischio sulla base delle migliori evidenze disponibili per 7 periodi ed 11 macroaree
- sono stati individuati tre differenti target: genitori e caregiver, operatori sanitari, policy maker.

Periodo di intervento
1. Pre-concezionale e concezionale
2. Primo trimestre di gravidanza
3. II e III trimestre di gravidanza
4. Travaglio-parto-nascita
5. Primo mese di vita
6. Primo anno di vita
7. Secondo anno di vita

Tabella 1

Tabella 2: le 11 AREE TEMATICHE analizzate	
1	CONOSCENZE E COMPETENZE GENITORIALI
2	ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE
3	ALTRI STILI DI VITA
4	FARMACI
5	PATOLOGIE e SCREENING/ESAMI
6	MALATTIE GENETICHE
7	SALUTE MENTALE
8	INFEZIONI E VACCINAZIONI
9	RUOLO E SALUTE DEL PADRE
10	FATTORI AMBIENTALI
11	FATTORI SOCIALI E ACCESSO AI SERVIZI

Sono stati evidenziati i periodi di intervento, come esposto nella Tab. 1. Le azioni poste in essere abbracciano la fase pre-concezionale fino ad arrivare al secondo anno di vita.

Nel documento vengono analizzate 11 aree tematiche che, pur essendo le stesse per ogni periodo, affrontano i principali rischi specifici propri del periodo considerato (Tab. n 2).

Il progetto europeo PARENT si propone di contrastare la violenza maschile promuovendo fin dalla gravidanza la partecipazione attiva dei padri al ruolo di cura. In linea con i principi della Nurturing Care, la Nurturing Fatherhood prevede il coinvolgimento attivo, precoce, pratico ed emotivo del padre nella genitorialità. Per quanto riguarda il rapporto fra istituzione scolastica e genitori può strutturarsi positivamente sulla base della condivisione di due aspetti fondanti. Il primo aspetto è che migliorando lo stile educativo dei genitori si creano le condizioni ottimali perché migliorino anche i figli nei loro apprendimenti e nel successo scolastico. Il secondo aspetto è che quanto più mature e fluide diventeranno le relazioni tra scuola e famiglia tanto maggiore vantaggio ne ricaverà la scuola stessa nello sviluppo dei suoi obiettivi educativi e formativi. Inoltre, dopo l'emergenza Covid, ogni pediatra può trovare tra i suoi assistiti dal 10 al 15% di famiglie fragili che, tendenzialmente, diventeranno ancora più fragili. Dati che fanno scopa con l'allerta della Caritas sull'emergenza "nuovi poveri" segnata da un +14% di persone cadute in situazioni di indigenza rispetto all'anno scorso. E il futuro, con il tasso di disoccupazione che sale al 9%, non lascia sperare per il meglio.

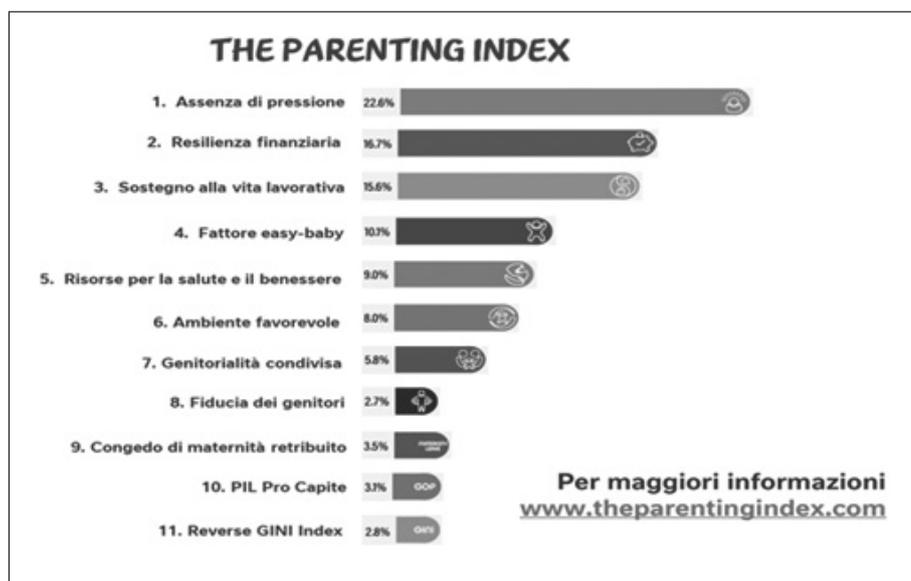
La povertà educativa, ovvero la privazione da parte dei bambini e degli adolescenti

della possibilità di apprendere, sperimentare, sviluppare e far fiorire liberamente capacità, talenti e aspirazioni, si configura come un serio ostacolo al conseguimento di quelle competenze cognitive indispensabili per farsi strada in un mondo sempre più caratterizzato dall'economia della conoscenza, dalla rapidità delle innovazioni, dalla velocità delle connessioni.

Altro grande problema in termini di genitorialità è la condizione di bambini figli di detenute. La legge n. 62 del 2011 ha previsto l'innalzamento del limite di età dei bambini che possono vivere in carcere con le loro madri da 3 a 6 anni e la custodia in istituti ICAM (Istituti a Custodia Attenuata per detenute Madri) ed in Case Famiglie Protette. Purtroppo poiché queste sono previste senza oneri aggiuntivi per lo Stato, in assenza di fondi in Italia sono solo due. In Commissione Infanzia si è ottenuta l'approvazione di un emendamento alla legge di bilancio per la creazione di un fondo.

Le azioni per intervenire sul tessuto sociale, sui fattori di rischio, sulla singola famiglia, passano attraverso percorsi di sostegno, di supporto, di aiuto alla genitorialità. La Società Italiana di pediatria preventiva e Sociale (SIPPS) nel tempo ha sviluppato competenze e attenzione a queste problematiche. Nel sostegno ad una genitorialità responsiva un ruolo importante è svolto dal pediatra di famiglia. Sono in corso importanti studi sul tema del sostegno ad una genitorialità responsiva.

Nel 2020 la Nestlé ha commissionato uno studio volto ad individuare quali fossero i fattori in grado di influenzare la strutturazione di una genitorialità responsiva. Sono stati somministrati a genitori di bambini sotto l'anno di età 8.000 questionari in 16 Paesi del mondo, sulla base dei risultati è stato elaborato "The parenting index".



La Nestlé ha attuato un Programma internazionale che vuole rendere più facile la vita dei neogenitori creando consapevolezza e stimolando il dibattito sui fattori principali che influenzano i genitori nella cura e nell'educazione dei neonati e dei bambini. La SIPPS è stata la prima società scientifica italiana che ha aderito al progetto Nestlé di sostegno e cura di una genitorialità responsiva.

Bibliografia

1. Laura Formenti. Genitorialità (in)competente? Rivista Italiana di Educazione Familiare, n. 1 - 2008, pp. 78-91
2. Yekaterina Chzhen, Anna Gromada, Gwyther Rees I paesi più ricchi del mondo sostengono le famiglie? Politiche dell'OCSE e dell'UE. Giugno 2019
3. Nurturing Care For Early Childhood Development: a framework for helping children survive and thrive to transform health and human potentia . ISBN 978-92-4-151406-4 © World Health Organization 2018
4. Senza confini: come ridisegnare le cure per l'infanzia e l'adolescenza, integrando i servizi, promuovendo l'equità, diffondendo le eccellenze. Centro per la salute del bambino. ACP. 2a versione, pubblicato on-line, 12.05.2021
5. Costruire una comunità di cura. Save the children. Pubblicato da: Save the Children Italia Onlus Maggio 2018

PERCORSI – STRATEGIE PREVENTIVE DELLE INFEZIONI RICORRENTI: IMMUNOSTIMOLAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE

Quanto l'OM-85 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio: update dei principali studi

Gerardo Palmiero

Medico pneumologo, USL Toscana Nord Ovest

Gli attacchi di respiro sibilante (WA) o broncospasmo sono definiti come episodi di tosse con difficoltà respiratorie e/o affanno, della durata di almeno 6 ore, con o senza febbre e senza anomalie radiografiche del torace. I WA costituiscono un'importante minaccia per la salute dei bambini di tutto il mondo, che colpisce un'alta percentuale (30–50%) di loro entro i primi 6 anni di vita. I WA ricorrenti mostrano un'elevata prevalenza (17%). Sebbene la maggior parte dei bambini affetti da bronchiolite alla fine superi questo disturbo, la WA ricorrente costituisce un problema di salute pubblica, con un notevole impatto sociale, sulla qualità della vita ed economico.

La maggior parte degli episodi di respiro sibilante nei bambini piccoli ha un'eziologia virale, principalmente rinovirus e virus respiratorio sinciziale. La prevenzione della WA ricorrente è una delle principali preoccupazioni, poiché i vaccini contro questi virus non sono ancora disponibili e mancano ancora terapie antivirali efficaci. Le attuali strategie di prevenzione con farmaci antinfiammatori sono lungi dall'essere ottimali. Alcuni studi propongono l'uso della terapia quotidiana con corticosteroidi inalatori nei bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente e corticosteroidi inalatori intermittenti ad alte dosi tra i bambini in età prescolare con respiro sibilante innescato da virus. È stato anche suggerito l'uso di corticosteroidi orali per l'esacerbazione del respiro sibilante acuto nei bambini in età prescolare, ma il livello di beneficio clinico dimostrato rimane basso. L'azitromicina è stata anche postulata come opzione terapeutica nei bambini con affanno ricorrente nel contesto di infezioni del

Gli ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE (*wheezing*) costituiscono UNA MINACCIA GLOBALE per la salute dei bambini

-  Sono definiti come episodi di **tosse con difficoltà respiratorie e/o respiro sibilante**, che durano **almeno 6 ore, con o senza febbre e senza anomalie radiografiche toraciche**.
-  Colpiscono un'**elevata percentuale (30-50%) di bambini** nei primi 6 anni di vita. La **prevalenza di attacchi ricorrenti è elevata (17%)**.
-  La **maggior parte degli episodi ha un'eziologia virale**, principalmente rinovirus e virus sinciziale respiratorio.
-  La prevenzione degli attacchi è un problema importante:
 - **non sono disponibili vaccini** contro questi virus
 - **mancano efficaci trattamenti antivirali**
 - le attuali **terapie profilattiche** con farmaci antinfiammatori sono **lontane dall'essere ottimali**.

Nieto A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2021;204(4):462-472

tratto respiratorio inferiore per esacerbazioni acute o per prevenire gravi esacerbazioni; tuttavia, i potenziali benefici devono essere valutati rispetto all'ulteriore selezione di microrganismi resistenti agli antimicrobici e ai possibili effetti dannosi sulle vie aeree commensali o benefiche o sul microbiota intestinale. Montelukast è stato anche studiato come una potenziale alternativa nella prevenzione del respiro sibilante ricorrente in età prescolare con risultati controversi. Tutto sommato, la mancanza di interventi terapeutici e strategie preventive chiaramente efficaci è una realtà. Il concetto emergente di allenamento immunitario (IT) offre una potenziale strada per affrontare questa sfida.

Un numero crescente di studi indica che alcuni stimoli microbici che agiscono sulle cellule immunitarie innate possono promuovere una protezione non specifica abbastanza duratura contro diversi

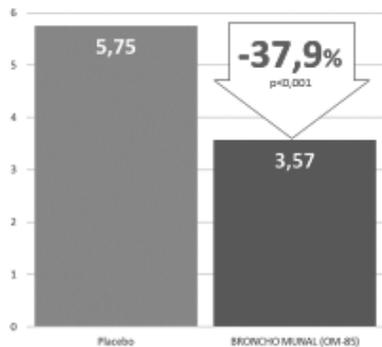
agenti patogeni, un fenomeno chiamato **immunità addestrata**.

L'immunità allenata è l'aumento delle risposte immunitarie innate indotte da alcuni stimoli, che forniscono una protezione a lungo termine contro infezioni correlate o non correlate ([Netea et al., 2011, 2016](#)).

Questo fenomeno è stato riconosciuto per la prima volta nei modelli animali di malattie infettive come uno stato prolungato di "resistenza acquisita mediata dalle cellule" a molteplici agenti patogeni secondari che possono svilupparsi dopo un'infezione primaria o esposizione a stimoli inerti di origine batterica. Più recentemente, è stato dimostrato che ciò implica una combinazione di riprogrammazione epigenetica, metabolica e funzionale delle cellule immunitarie innate, il cui risultato finale è ora comunemente chiamato immunità allenata o memoria immunitaria innata. Le opportunità per

OM 85 È associato a RIDUZIONE SIGNIFICATIVA di wheezing ricorrente indotto da virus nei bambini in età prescolare

Numero cumulativo di episodi di wheezing



Differenza media nel numero di attacchi di wheezing a 12 mesi

-2,18

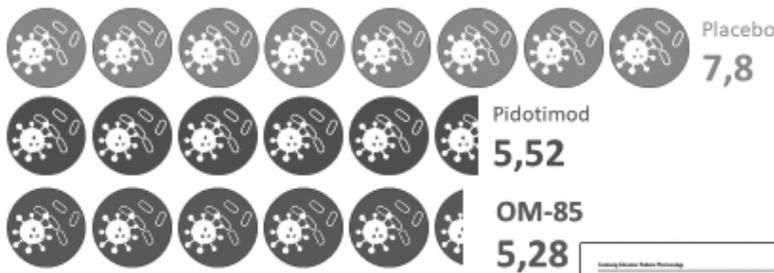
Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli nel quale sono stati arruolati 75 bambini con wheezing ricorrente ed età compresa tra 1 e 6 anni.. I partecipanti hanno ricevuto OM-85o placebo (1 capsula al giorno per 10 giorni al mese per 3 mesi consecutivi) e sono stati seguiti per 12 mesi. (12)

Wheezing: respiro sibilante.

Razi CH, et al. J Allergy Clin Immunol 2010;126(4):763-769.

In soggetti pediatrici, OM 85 e Pidotimid possono ridurre il numero di infezioni respiratorie di oltre 1 episodio ogni 6 mesi senza aumentare in modo significativo l'incidenza di eventi avversi associati al trattamento

Numero di infezioni respiratorie/anno*



Risultati di una metanalisi basata su modello utilizzata per descrivere l'effetto nel tempo di placebo e di trattamenti immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie nei bambini. Come indicatore di efficacia è stato utilizzato il numero cumulativo di infezioni respiratorie. Nell'analisi sono stati inclusi 14 articoli su 2400 soggetti pediatrici.¹⁶

Elaborazione grafica di dati da testo, rif. 9.

*Valori calcolati a partire dal numero di infezioni respiratorie/mese (0,65 con placebo, 0,65-0,19 con pidotimid e 0,65-0,21 con OM 85).



Zhang W, et al. J Clin Pharmacol 2022;62(2):245-253

studi clinici che valutino questo concetto e delucidano i meccanismi sottostanti sono attualmente limitate a causa della gamma ristretta di agenti terapeutici IT di comprovata sicurezza in questa fascia di età. Un recentissimo studio si è concentrato su uno di questi agenti disponibili, OM85, che comprende un estratto polibatterico da una miscela di agenti patogeni respiratori che sono stati utilizzati clinicamente dagli anni '80. Numerosi studi clinici su OM85 hanno riportato la protezione contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore nella prima infanzia, questi hanno fornito lo slancio per studi randomizzati controllati più recenti supportati da agenzie quali il National Institutes of Health degli Stati Uniti.(studio ORBEX)

Utilizzando la biologia dei sistemi, che integra la biologia con l'informatica, un gruppo di ricercatori australiani guidato dalla dottoressa Troy ha esaminato campioni di bambini a cui era stato somministrato OM-85 o un placebo, per vedere come funzionavano i loro geni immunitari di fronte a un'infezione.

Hanno scoperto che i bambini che avevano ricevuto OM 85 avevano un sistema immunitario più forte che inviava un segnale al sistema immunitario nelle prime fasi dell'infezione. Inoltre hanno anche scoperto che quei bambini avevano risposte infiammatorie inferiori all'infezione"

In sostanza, hanno scoperto che il trattamento con OM 85 ha 'allenato' le difese immunitarie dei bambini, aiutandoli a combattere infezioni gravi.

Capire come funziona OM 85 è fondamentale per far progredire questa terapia nella pratica clinica di routine

LETTURE MAGISTRALI

Auto e Torino: un viaggio lungo oltre un secolo

Mariella Mengozzi

Direttore Museo Nazionale dell'Automobile "Avv. Giovanni Agnelli", Torino

I valori e ruoli della "città dell'automobile" hanno caratterizzato Torino e il suo territorio per più di 120 anni, in un processo complesso e continuo.

La nascita e l'evoluzione dell'industria automobilistica può essere sintetizzata in alcuni passaggi chiave: dalla tradizione dei carrozzieri allo sviluppo dell'artigianato dell'auto nell'ultimo decennio dell'800; l'emergere vertiginoso del nuovo settore di costruttori, carrozzieri e motoristi a inizio '900; il controllo dell'intero ciclo produttivo dagli anni della Grande Guerra, con l'esempio americano del fordismo e la nascita dei grandi stabilimenti; l'epoca delle carrozzerie fuori serie negli anni '40; i mutamenti del mercato e le innovazioni tecnologiche che ne determinano la produzione in larga scala; lo sviluppo dei grandi stabilimenti negli anni '50 e '60 e la centralità del design e dei Centri Stile per la realizzazione dei concept, con il crescente ruolo dei settori della componentistica.

LA NASCITA DELL'INDUSTRIA

L'ultimo decennio dell'800 vede in Europa la nascita dell'industria automobilistica, con il passaggio dalla sperimentazione artigianale alla produzione, dapprima in Germania e Francia, seguite dall'Italia circa un quinquennio dopo.

Torino fu la città in cui il motorismo si sviluppò più rapidamente e più grandiosamente. Dimostrò, infatti, una vivacità imprenditoriale unica nel panorama italiano. I fattori chiave per questo primato furono sicuramente la disponibilità di energia idraulica (e poi idroelettrica) a bassi costi, grazie alla presenza di quattro fiumi; la vicinanza a collegamenti ferroviari cruciali, per esempio con la Francia; la tradizione di lavoro industriale, in particolare la presenza dell'industria del legno, che favorì l'insediamento delle carrozzerie automobilistiche; l'esistenza di una manodopera specializzata, formatasi nelle numerose fabbriche d'armi della cit-

tà capitale del regno di Sardegna; le agevolazioni fiscali di vario tipo; la presenza di scuole specializzate; la rete di trasporto pubblico, che agevolava gli spostamenti da una parte all'altra della città anche dei lavoratori; le stesse lungimiranti politiche delle amministrazioni locali, attente a creare le migliori condizioni per far ritrovare a Torino una sua identità dopo il trauma della perdita di ruolo politico. Per tutti questi motivi Torino sarebbe cresciuta con l'automobile e per l'automobile.

Altro grande punto a favore di Torino era la Scuola di Ingegneria, fiorentissima in quei tempi, ricca di giovani studiosi, che formò generazioni di tecnici capaci di seguire le orme degli specialisti stranieri e di affiancarsi a loro nella preparazione del nuovo mondo meccanizzato.

Ma oltre agli ingegneri come Alberto Ballocco, Giulio Cesare Cappa, Aristide Faccioli, Giovanni Enrico, Guido Fornaca, Enrico Marchesi, Emanuele Rosselli, entrarono in scena anche giovani e coraggiosi esponenti del mondo industriale e borghese quali i fratelli Giovanni Battista (1860-1912), Giovanni (1865-1948) e Matteo (1870-1941) Ceirano, Michele Lanza (1868-1947), Giovanni Agnelli (1866-1945), Roberto Biscaretti di Ruffia (1845-1940), Emanuele Cacherano di Bricherasio (1869-1904), Cesare Goria Gatti (1860-1939), e tanti altri, che rischiararono le proprie capacità e i propri capitali nella nuova industria del secolo.

Sul territorio italiano, tra il 1906 e il 1907 si attestò il passaggio dall'artigianato industriale alla effettiva industrializzazione; nel 1907 i costruttori in Italia erano 61.

Nel 1904 Torino era la città del Regno con il maggior numero di vetture, 497. Dal 1898 al 1908 si costituirono a Torino 47 marche per la produzione di automobili (oltre alle 32 di Milano, le 8 di Roma, le 5 di Genova).

Torino era diventata capitale dell'industria automobilistica italiana, una posizione che si consoliderà negli anni

successivi. Aveva infatti un primato sul resto dell'Italia, rappresentato da aziende solide che primeggiavano su tutto il territorio, con rilevanza anche a livello mondiale: la Welleyes di Giovanni Battista Ceirano; la Fabbrica Italiana Automobili Torino - FIAT (1899); la STAR - Società Torinese Automobili Rapid e l'Itala (1904); le società Taurus, Lux - Fabbrica automobili e cicli, Aquila Italiana, Diatto (1905); Padus, SCAT - Società Ceirano Auto Torino, FAS - Fabbrica Automobili Standard, Lancia, Temperino e SPA (1906); Chiribiri e Nazzaro (1911); Storerio (1912), FAST (1919), FIAM (1921). Tra le carrozzerie sorsero imprese specializzate quali FERT (1909), Bertone (1912), Balbo (1914), Ghia (1915), Savio (1919), Viotti (1921), Allemano (1928), Motto e Farina poi Pinin-Farina (1930), Frua (1937).

Torino fu anche sede dell'Esposizione Nazionale del 1898, nella quale trovarono posto per la prima volta anche le "goffe vetture automobili", ma fu nel 1900 che si svolse la prima Mostra di Automobili, al Padiglione delle Belle Arti di Torino, con la quale si diede vita alla lunga tradizione dei Saloni dell'Automobile di Torino che, dal 1901 al 1907, trovarono alternativamente sede tra Torino e Milano (in particolare dal 1905 al 1907 due all'anno, in febbraio a Torino, in maggio/giugno a Milano).

La prima grande svolta nella storia dell'automobile si colloca intorno al 1910, quando a Parigi furono esposti i risultati dell'unificazione produttiva di attività precedentemente separate, quali la costruzione dello chassis e il "carrozzerare" il veicolo. L'industria mosse verso la vettura prodotta in serie e consegnata già carrozzata al cliente. Il primo veicolo italiano che rispose a questa nuova organizzazione del lavoro, in cui al carrozziere è demandato un ruolo di creativo e di partner industriale è del 1912. È la FIAT Zero, progettata da Carlo Cavalli e carrozzata dai fratelli Farina, Giovanni e Batti-

sta, quest'ultimo il futuro «Pinin» Farina (1893-1966).

Torino non si concentrò solo sulla produzione automobilistica in senso stretto; si sviluppò anche l'industria dei componenti, parti staccate e accessori, così come la carrozzeria, destinata a diventare fiore all'occhiello dell'industria torinese e nazionale.

Nel 1915 vi erano a Torino 58 «carrozzai e carradori», tra cui Bertone, Ciocca, Solaro, Vignale, Carrozzeria italiana cooperativa, Carrozzeria torinese. Sicuramente tra di loro vi erano già quelli consacrati definitivamente alle automobili e infatti pochi anni dopo (1922) la Guida Paravia, specchio delle attività commerciali, industriali e professionali di Torino, distingue tra «carrozzeri carrozzai e carradori» (51 attività) e «carrozzerie per automobili» (31), dove figurano Balbo, Alessio, Casaro, Farina, Garavini, Montescani.

Al Salone della carrozzeria, svoltosi a Roma nel 1929, in cui esposero i migliori carrozzieri torinesi, erano presenti: Alessio (via Ormea 27), Balbo (corso Parigi 78-80, l'odierno corso Rosselli), Casaro (corso Trapani 17), la carrozzeria Farina, che si esercitava sulla Lancia Lambda, uno dei telai di produzione italiana che più si prestarono alla realizzazione di fuoriserie, Ghia (con sede in corso Valentino 4, l'odierno corso Marconi). A questo elenco si aggiungevano Garavini, la Moderna e Viotti, che pure esposero a Roma, e poi la Montescani (via Canova 35), la Fratelli Savio (via Tiziano 38-40), la Nosenzo (via Ancona angolo via Parma), l'Italiana (via Verona 43), la Ceirano (via Sant'Antonino 16), la Solaro (via Petrarca 30).

Una varietà di marche, nomi, modelli, carrozzieri e qualità di costruzione a cui non corrispondeva il reale andamento del comparto industriale in quegli anni. Nel 1925 circolavano in Italia 84.826 autovetture, per un totale di 117.555 veicoli. Poche, pochissime: la densità media equivaleva a un'auto ogni 450 abitanti. Nel 1924, negli Stati Uniti la densità era 7 abitanti per auto, in Gran Bretagna 71 abitanti ogni auto, in Francia 90 abitanti per auto. Le automobili prodotte in Italia erano 45.800, quelle esportate quasi trentamila, circa il 60%, un'altra riprova del debole e anemico mercato interno.

L'esigenza era produrre una vettura ad un

prezzo competitivo, per non continuare a relegare l'automobile a mezzo elitario. Per mettere in atto una produzione a basso costo la Fiat costruì l'imponente stabilimento di Lingotto, un fabbricato su cinque piani di 796.000 metri cubi con all'interno linee di montaggio d'avanguardia, progettate per una produzione in grandi numeri. La vettura che ne usufruirà per prima sarà la 509, che la pubblicità definì «la macchina di grande successo per la piccola borghesia italiana».

Con la crisi del 1929 molte delle aziende automobilistiche furono costrette a chiudere. Produrre per esportare diventò un obiettivo comune a FIAT, Itala e Lancia. Si può tranquillamente affermare che le opportunità di sviluppo di una casa automobilistica, in Italia, risultarono strettamente legate alla sua capacità di far assumere alle esportazioni il ruolo di fattore trainante della propria offerta. E questo decretò la posizione egemone assunta rapidamente dalla FIAT nel quadro dell'industria automobilistica nazionale.

Il fatto eccezionale è che la carrozzeria quasi sparì nell'ultimo dopoguerra pressoché dappertutto, salvo che a Torino (e in parte a Milano). Solo in area piemontese, si dedicarono a questo settore Canta, Scioneri, Monviso, Fissore, Bertone, Viotti, Pinin Farina (poi Pininfarina), Ghia. È proprio in questo periodo che si sviluppò una linea italiana che si impose nel mondo intero. Il punto di partenza, secondo gli storici del design, fu la berlina sportiva di Pininfarina "Cisitalia 202" del 1947. Se l'abolizione del telaio in seguito all'entrata in gioco della carrozzeria portante rivoluzionò il metodo di fabbricazione della vettura, al tempo stesso comportò per alcuni carrozzieri l'esigenza di un rinnovamento e aggiornamento tecnologico, con il risultato che la figura del carrozziere venne sostituita da quella del designer, figura chiave per decretare l'assoluta eccellenza della produzione automobilistica italiana, con una posizione di primo piano per i carrozzieri torinesi.

In Piemonte operavano ancora alla fine degli anni Sessanta realtà solide come Allemano, Bertone, Fissore, Ghia, Moretti, Pininfarina, Savio, Scioneri, Vignale, Viotti. Una dozzina di anni dopo, stavano chiudendo o avevano già dovuto chiudere nomi gloriosi come il vercellese Francis

Lombardi, i torinesi Vignale e Ghia (che fu assorbita dalla Ford, così come in tempi recenti l'Italdesign è diventata proprietà Volkswagen). In pochi anni si dovettero arrendere uno dopo l'altro tutti i piccoli carrozzieri: per citarne alcuni, Moretti, Coriasco, Giannini, Scioneri. I grandi nomi, come Pininfarina e Bertone, gli unici a mantenere fino a tempi recenti il doppio ruolo di stilisti e costruttori, hanno resistito più a lungo di tutti, con destini differenti.

LE CORSE AUTOMOBILISTICHE

L'affermazione dell'automobile come simbolo di potenza e progresso avviene anche attraverso le manifestazioni sportive, al tempo stesso uno strumento pubblicitario di sicuro successo e banco di prova per testare nuove soluzioni tecniche.

Le vetture che escono vittoriose nella competizione sportiva vengono poi lanciate con successo sul mercato, sulla scia della risonanza ottenuta e dell'affidabilità tecnica dimostrata in gara.

I successi sportivi assumono perciò un ruolo determinante per l'industria automobilistica, e contribuiscono ad accrescere il prestigio di alcune delle principali fabbriche torinesi, che ad inizio Novecento ottengono risultati di assoluto rilievo nell'ambito del motorismo sportivo. Un anno particolarmente importante è il 1907, in cui si raggiunge l'apice del successo grazie ai trionfi internazionali della Itala 35/45 hp, protagonista del celebre raid da Pechino a Parigi, con alla guida il principe Scipione Borghese, il suo meccanico Guizzardi e il reporter del Corriere della Sera Luigi Barzini, e le tre vittorie del pilota Felice Nazzaro in tre diverse competizioni sportive: il Gran Premio di Francia con la Fiat 130 Hp, la Coppa dell'Imperatore in Germania con la Fiat Taunus e la Targa Florio con la Fiat 24/30 hp.

Forte di queste imprese epiche, Torino diventa anche sede di importanti manifestazioni sportive: al Parco del Valentino, tra il 1935 e il 1955 si svolgono dieci gare ufficiali di Formula A (poi Formula 1), cui prendono parte i più grandi i pionieri dell'automobilismo sportivo, piloti che hanno fatto la storia delle corse internazionali, come Nuvolari, Ascari, Varzi, Villorresi, e in cui si sfidano le migliori vet-

ture sportive dell'epoca tra cui Maserati, Ferrari, Alfa Romeo, Fiat, costruttori che esprimono l'eccellenza del design e della tecnologia italiana.

Queste gare contribuiscono a decretare Torino capitale del motorismo nazionale: il richiamo è tale che da ogni parte d'Italia, in occasione della gara, si radunano in riva al Po oltre cinquantamila persone, un vero record per l'epoca.

Nelle ultime due edizioni, quella del 1952 e del 1955, le competizioni che si disputavano all'interno del circuito di Torino presero il nome di "Gran Premio del Valentino".

I SALONI DELL'AUTOMOBILE

L'affermazione della produzione automobilistica a Torino è confermata dal successo dei Saloni dell'automobile, che polarizzano l'interesse dell'industria automobilistica internazionale e confermano il ruolo di primo piano che la città assume in questi anni nello sviluppo di questa industria emergente.

La prima esposizione di automobili organizzata in Italia, denominata Mostra di Automobili, si tiene a Torino nella Palazzina delle Belle Arti al Valentino, dal 21 al 24 aprile 1900.

Su una superficie espositiva di 800 mq, con 25 espositori provenienti da Italia, Francia e Germania, si registra la presenza di circa 2 000 visitatori, nonostante il costo del biglietto d'ingresso di 20 centesimi di lira, non certo alla portata di tutti. Tra gli 11 espositori nazionali, la Carcano, la Ceirano, la Orio-Marchand, la Prinetti & Stucchi e la neonata FIAT.

A quella prima edizione ne seguirono molte altre, con gli espositori che incominciarono ad arrivare anche da oltre confine: in poco tempo, le maggiori case automobilistiche mondiali si ritrovavano nel mese di maggio di ogni anno nel capoluogo piemontese.

Nel 1959, poiché lo spazio espositivo non era più sufficiente, venne affidata all'Ing. Riccardo Morandi la realizzazione del Padiglione N° 5, considerato una delle opere di prestigio del razionalismo italiano del secondo dopoguerra.

Molte furono le auto, soprattutto italiane di FIAT e Lancia presentate ufficialmente al Salone dell'Auto di Torino; tra queste, le Fiat 1400 e Fiat 126, le Lancia Appia, Lan-

cia Aurelia e Lancia Thema, solo per citare alcuni dei modelli di maggior successo nella storia delle case italiane.

Nel 2000, negli spazi espositivi dell'ex stabilimento Fiat del Lingotto dove si era nel frattempo trasferita, venne festeggiato il centenario della manifestazione, giunta alla 68ª edizione.

IL MAUTO - MUSEO NAZIONALE DELL'AUTOMOBILE

La storia del MAUTO nasce da una mostra retrospettiva ideata da due pionieri dell'automobile torinese, Cesare Goria Gatti e Roberto Biscaretti di Ruffia, allestita dal figlio di quest'ultimo, Carlo, al Palazzo dello Sport di Milano dal 12 al 27 aprile 1933. In un articolo apparso allora su "Motor Italia", Carlo Biscaretti riporta l'elenco delle vetture esposte in quell'occasione: dalla "Vettura Bordino" del 1854, alla Panhard & Levassor del 1892, al Triciclo Bernardi, vincitore nel 1898 della corsa Torino-Asti-Alessandria e ritorno, al Triciclo De Dion Bouton, alla Vettura Ceirano, a una serie di macchine Fiat. "Manca alla Mostra - precisa Biscaretti - la prima vettura costruita in Torino e forse in Italia: quella che Michele Lanza fece eseguire nel 1895 nelle officine Martina: una vagonette a 6 posti"

Il 19 luglio 1933, con una delibera della Città di Torino, viene fondata l'istituzione del "Museo dell'Automobile", a cui il capo del governo Mussolini attribuisce il titolo di Nazionale. Carlo Biscaretti è nominato "Ordinatore provvisorio", ma l'incarico durerà in realtà più di 20 anni.

La prima sede della collezione fu lo Stadio di Torino: nel maggio 1939, durante la sua seconda visita a Torino, Mussolini inaugura il museo che ospita, oltre alla biblioteca, vetture, cicli, motocicli, modellini in scala. La collezione conta già 181 pezzi (di cui solo 73 esposti, per mancanza di spazio): tra questi, 55 vetture, 62 motori, 30 telai.

La visita al museo costa 1 lira - come l'ingresso allo stadio. Ma è aperto al pubblico solo per cinque mesi all'anno, perché i locali non sono riscaldati.

La guerra non arreca gravi danni alla collezione di automobili: nell'ottobre del 1945 Carlo Biscaretti è riconfermato Ordinatore del Museo. L'Associazione dei costruttori di autoveicoli inizia intanto a

occuparsi della manutenzione e dell'acquisto di nuovi pezzi, l'Anfia stanziò fondi per ampliare le collezioni. Nel 1955 si decide finalmente di trovare una risposta adeguata all'ormai annoso problema della sede del Museo.

Viene così individuato un terreno lungo l'attuale corso Unità d'Italia, sulla sponda sinistra del Po, che la Città concederà in comodato: i finanziamenti per i lavori sono garantiti dalle fabbriche di auto (Alfa Romeo, Autobianchi, Fiat, Lancia, OM, Spa) e pneumatici, oltre che dalla famiglia Agnelli, da banche cittadine, compagnie petrolifere, enti e associazioni nazionali.

Il 22 febbraio 1957, con decreto del Presidente della Repubblica, viene rifondato l'Ente Museo e viene avviata la costruzione dell'edificio, progettato dall'architetto Amedeo Albertini; i lavori, che dovevano concludersi nel 1958, proseguiranno in realtà fino all'autunno del 1960, troppo tardi perché Carlo Biscaretti possa assistere alla sua inaugurazione: il fondatore, che ha dedicato oltre 25 anni al Museo e ne ha raccolto con passione e determinazione l'imponente collezione, scompare infatti nell'autunno del 1959.

In prossimità dell'inaugurazione si contano 106 vetture di 50 marche diverse, 26 telai, 20 motori, oltre a motociclette e velocipedi. La collezione comprende inoltre circa 200 modelli in scala, molti dei quali creati dallo stesso Biscaretti, e 2.000 tra libri, riviste, fotografie, disegni tecnici, illustrazioni e quadri, in gran parte forniti da lui.

"La nostra opera non dovrà limitarsi al passato - scrive in un dattiloscritto del 1933 intitolato "Il Museo Nazionale dell'Automobile", che ne spiega la genesi.

- Larga parte dovrà essere fatta ai meccanismi in movimento che possono costituire una speciale attrattiva per il pubblico. Il Museo di Torino dovrà attirare gli incompetenti od i semplici curiosi, i quali potranno, osservando i complessivi mobili, acquistare quelle nozioni tecniche necessarie alla divulgazione della cultura automobilistica: uno dei maggiori scopi della istituzione".

LETTURE MAGISTRALI

Dagli albori della vita... un cammino insieme

Vassilios Fanos

Terapia Intensiva Neonatale, AOU Cagliari e Università degli Studi di Cagliari

“Mille giorni di te e di me”, ovvero un cammino insieme: madre, feto e bambino

Dalla Treccani, albore deriva dal latino tardo *albor-oris*, derivato di *albus* “bianco”; letteralmente significa “bianchezza, chiarezza, luminosità”, e più specificatamente “la prima luce dell’alba”, quindi un inizio, quando la luce è ancora solo una promessa.

Ho voluto associare il titolo a un verso famosissimo di Claudio Baglioni (che voleva dire tutt’altro), ma ci serve per ricordare i primi mille giorni dal concepimento: un cammino insieme, madre e bambino, anzi un vero e proprio viaggio. Il viaggio della nostra vita dal concepimento alla nascita, dalla vita intrauterina (prenatale) a quella extrauterina (postnatale), all’infanzia e all’età adulta va visto come un percorso continuo attraverso il quale i diversi organi e apparati acquisiscono progressivamente una struttura e una funzione. Come ha scritto Jean R. Oliver: “La struttura non determina la funzione o viceversa, ma entrambe sono diversi modi di considerare e descrivere la stessa cosa” (Fanos 2014, 2016, L 2015). Quello che sappiamo oggi è che, verosimilmente, il periodo più importante nella vita di un individuo è rappresentato dal tempo trascorso nel grembo materno. “Il grembo materno è più importante della casa”, scriveva David Barker (Farnetani e Fanos, 2014). Nel periodo di vita intrauterina, madre e feto si scambiano segnali, una sorta di “SMS biologici”, con una continua e intima relazione bidirezionale materno-fetale, ma a tutt’oggi ignoriamo le modalità e la portata di questi meccanismi.

I primi 1.000 giorni dal concepimento sono decisivi: anche se la vita cronologica inizia dalla nascita, si tratta comunque di 1.000 giorni di vita biologica e la nutrizione in questo periodo ricopre un ruolo strategico. Infatti, se un ruolo importante è ricoperto dalla genetica, un ruolo

altrettanto, se non più rilevante, è agito dall’ambiente (*nature* e *nurture*). Nella sfera ambientale, l’alimentazione è così importante da poter rivestire un ruolo autonomo e va sottolineato che sia l’iponutrizione (troppo poco) sia l’ipernutrizione (troppo) sono forme di malnutrizione. Chiedersi se sia più importante la natura o l’ambiente è come chiedersi se in un rettangolo conti più la lunghezza o l’altezza, ha sintetizzato lo psicologo Donald Hebb. In ogni caso, “un buon ambiente non è un lusso, ma una necessità”: sono d’accordo con Wollheim (Fanos, L 2015). Anche “una buona partenza” è fondamentale (Ragusa, 2019).

In questo mio contributo cercherò di descrivere alcune note importanti su quello che possiamo chiamare “dark matter” (le tante cose che non conosciamo ancora). Ho cercato di farci ricordare alcuni concetti complessi e di stemperare realtà dure da affrontare con alcune canzoni della nostra vita e della nostra storia (“la storia siamo noi”, direbbe Francesco De Gregori).

“La risposta se ne va nel vento” ovvero più domande che risposte

In una delle canzoni più famose di Bob Dylan è scritto: *The answer is blowing in the wind*, la risposta se ne va nel vento, perché non si sa se questa risposta verrà raccolta da qualcuno.

Per quanto riguarda il benessere fetale, numerosissimi sono gli interrogativi che necessitano di essere esplorati, approfonditi e raccolti dalla comunità scientifica: in quali condizioni il feto è sicuro e protetto? come potrebbe reagire ai farmaci eventualmente somministrati alla madre? che cosa assorbirà del nutrimento materno? nascerà in una situazione di abbondanza o di scarsità nutrizionale? quali sono le condizioni in cui il “microclima familiare” potrà ritenersi appropriato? come influirà tutto ciò sul neurosviluppo? E queste sono solo alcune domande di partenza,

perché in realtà la vita fetale costituisce un territorio di indagine in gran parte ancora vergine (Fanos, L 2015; Pintus e Fanos, 2021). A queste domande oggi se ne aggiungono altre, purtroppo molto attuali e insidiose: quanto influisce l’inquinamento del pianeta nel viaggio del feto all’interno dell’utero? cosa ci fa la plastica nella placenta? è vero che, deformando gli organelli intracellulari, la plastica è un’attrice protagonista nello sviluppo della sindrome metabolica? poiché sappiamo che il latte materno è uno straordinario liquido biologico vivo, non varrebbe la pena di conoscere la presenza e l’impatto dei distruttori endocrini nel latte? Ci preoccupiamo giustamente di tutte le modificazioni ambientali macroscopiche, ma non siamo sufficientemente attenti al feto. Alla luce di tutti questi quesiti, una domanda che tutti li riassume: sono il feto e il neonato padri dell’uomo, e non viceversa? Si tratta di una domanda provocatoria, che deriva direttamente dai concetti che David Barker ha illustrato nell’ipotesi che da lui prende nome e che sviluppa l’idea del *perinatal programming* o programmazione perinatale (Farnetani e Fanos, 2014). In accordo con la sua teoria (oggi non più teoria ma certezza), non solo il neonato non rappresenta un piccolo adulto, ma il neonato (o addirittura il feto) sarebbe “il padre” della persona adulta, perché la risposta di un organismo in via di sviluppo a uno specifico cambiamento, che avvenga durante una finestra temporale critica del periodo perinatale, altera la traiettoria dello sviluppo stesso dal punto di vista qualitativo e quantitativo, provocando effetti permanenti sul fenotipo. Fino a non molto tempo fa, pensavamo che il neonato fosse un essere sostanzialmente sano e che l’uomo si deteriorasse progressivamente inevitabilmente con il tempo. Oggi si ritiene invece che il neonato alberghi in sé, fin dall’epoca prenatale, la vocazione ad ammalarsi. Moltissimo si decide in epoca prenatale e perinatale,

al di là e oltre l'ereditarietà genetica: è quello che è chiamato epigenetica (Fanos, L 2015). Anzi, molti studiosi stanno inoltre maturando la consapevolezza che, per comprendere a fondo i meccanismi epigenetici, si debba spostare il cursore sempre più indietro nell'arco temporale per posizionarlo a livello della placenta (Hod et al, L 2019). Infine, da un punto di vista generale, la nutrizione è l'elemento epigenetico più importante a partire dal periodo addirittura preconfezionale (Pin-tus e Fanos, 2021; Dessi et al, 2021).

“Non sappiamo perché, ma ci dicono che è un segreto militare!”, ovvero la natura conserva gelosamente i suoi segreti

Così cantano gli elefanti nel film di animazione “Il libro della giungla”, ed è il motivo musicale che ho scelto come contrappunto dell'argomento di questo paragrafo: la placenta.

Che cosa c'entra la placenta con i segreti della natura? Non sappiamo perché...

Il fatto è che, nonostante costituisca il sistema di supporto vitale del feto, incredibilmente la placenta è stata molto trascurata come oggetto di studio e su questo organo effimero si sa ancora troppo poco, ma molto importante: la placenta è la “scatola nera” della vita intrauterina. Possiamo dire che è l'organo meno conosciuto della medicina (Faa, 2014).

Solo recentemente è stato riconosciuto il ruolo fondamentale della placenta, ben evidenziato fin dal titolo in varie pubblicazioni scientifiche: “Il diplomatico della gravidanza”, “La placenta onnisciente”, “Come la placenta influenza la tua vita, dall'utero alla tomba”, “Il centro della malattia cronica dell'universo”.

Volevo accennare in questa sede a due argomenti strategici: il “sesso della placenta” e la recentissima scoperta della plastica nella placenta.

La placenta è tradizionalmente considerata un organo asessuale (Di Renzo, 2015). Pertanto, la maggior parte degli studi incentrati sulla placenta non ha tenuto conto del sesso dell'embrione. Tuttavia, poiché le cellule del trofoblasto provengono dall'embrione, riflettono il sesso fetale come XX o XY, consentendo possibili differenze di sesso nella biochimica, nella funzione e nella segnalazione della pla-

centa. La placenta è un organo temporaneo che svolge le funzioni di molti organi adulti per la crescita fetale. La placenta svolge un ruolo chiave nella crescita e nello sviluppo fetale, è progettata per lo scambio di ossigeno, nutrienti, anticorpi, composti ormonali e prodotti di scarto tra la madre e il feto e può portare informazioni significative sulla gravidanza. La placenta è considerata anche un importante organo endocrino, essendo responsabile della sintesi di grandi quantità di ormoni e citochine che hanno effetti importanti sulla fisiologia sia materna che fetale. Lo studio della placenta e delle sue funzioni aiuta a identificare i meccanismi molecolari che hanno effetti sia precoci che a lungo termine sulla salute del feto. Nella placenta sono state osservate differenze di genere a più livelli: modificazioni epigenetiche del DNA, espressione genica, espressione proteica e funzione immunitaria (Di Renzo, 2015). In pratica si può affermare che esista una placenta e un placentolo!

Una disfunzione placentare è centrale a molte complicazioni gravidiche, quali la preeclampsia (una patologia molto temibile per la madre e il feto, anche in termini di mortalità), il ritardo di crescita intrauterina e la morte in utero. La precisa fisiopatologia molecolare della disfunzione placentare in queste condizioni non è nota e forse solo le nuove tecnologie “omiche” consentiranno di compiere passi avanti in questo campo. Oggi, ad esempio, si ritiene che alcune malattie psichiatriche del bambino e del giovane adulto originino dall'esposizione, durante la vita fetale, a fattori negativi, tra cui ipossia e riossigenazione. La placenta, in risposta ad alterate concentrazioni di ossigeno, è capace di rilasciare alcune sostanze che possono determinare un danno ai neuroni in via di sviluppo, almeno in condizioni sperimentali. Quindi il danno cerebrale fetale può verificarsi non solo perché la quantità di ossigeno trasportata al cervello è inappropriata, ma anche per l'accumulo nella circolazione fetale di prodotti reattivi, rilasciati dalla placenta, che influenzano negativamente la vascolarizzazione e il metabolismo del cervello: esiste un vero e proprio asse placenta-cervello. (Fanos, L 2015).

Recentissime evidenze (Braun et al. 2021; Sangkham et al, 2022) segnalano che le

microplastiche (MP) e le nanoplastiche (NP) sono inquinanti ambientali emergenti, con un importante impatto ecotossicologico preoccupante per l'uomo. L'attuale revisione della letteratura ha evidenziato l'ingestione, l'inalazione e i contatti cutanei come principali vie di esposizione a MP/NP. Le gravi conseguenze per la salute derivano da stress ossidativo, citotossicità, danno al DNA, infiammazione, risposta immunitaria, neurotossicità, interruzione metabolica, che colpiscono i sistemi digestivi, immunologici, i sistemi respiratori, i sistemi riproduttivi e il sistema nervoso.

In uno studio Italiano molto recente (Ragusa et al. 2021), per la prima volta sono stati rilevati, mediante microspettroscopia Raman, diversi frammenti di MP in campioni di placenta umana raccolti da sei pazienti consenzienti con gravidanze senza incidenti: questo fenomeno è chiamato plasticenta. Potenzialmente, le MP possono alterare diverse vie di regolazione cellulare nella placenta, come i meccanismi immunitari durante la gravidanza, i fattori di crescita durante e dopo l'impianto, le funzioni dei recettori che governano la comunicazione materno-fetale, i sistemi dei segnali tra l'embrione e l'utero, il traffico di cellule dendritiche uterine, di cellule natural killer, di cellule T e macrofagi durante la normale gravidanza. Tutti questi effetti possono portare a esiti avversi della gravidanza tra cui, ad esempio, preeclampsia, restrizione della crescita fetale a breve termine e sindrome metabolica a lungo termine (Ragusa et al, 2021; Ragusa et al, 2022). Nasceranno bambini nati con la “camicia...di plastica? Ci sarà plastica anche nel latte umano? (Ragusa, L 2021; Ragusa et al, 2022). Sta partendo un progetto collaborativo di studio con il Prof. Ragusa sulla metabolomica delle placente, con e senza plastica, che speriamo possa aiutare a capire meglio l'effetto della MP. Abbiamo da poco completato un progetto CCM 2017 intitolato: “Ambiente, programmazione epigenetica fetale e prevenzione delle patologie croniche”, che potremmo sintetizzare nel sottotitolo: “Dalla placenta al neurosviluppo”. Con la metabolomica della placenta si può indicare, senza sapere nulla della gestante, in quale città è stata portata avanti la gravidanza (Milano, Pisa, Cagliari, Taranto) sulla base dell'impatto ambientale.

In buona sostanza, non a caso, pur non avendo le conoscenze scientifiche di cui oggi disponiamo, da sempre l'uomo ha intuito l'importanza della placenta: gli antichi Egizi la onoravano come "l'anima esterna".

"Come si cambia, per non morire", ovvero viaggio al centro dell'utero

Si può ben dire, sulla scia delle note cantate da Fiorella Mannoia, e a conferma, se ce ne fosse bisogno, della lezione di Darwin sull'evoluzione, che per sopravvivere bisogna cambiare. Proprio come avviene al feto troppo piccolo per l'età gestazionale. Il ritardo di crescita intrauterina si associa ad almeno quattro eventi non ancora ben valutati nella loro portata e in tutte le loro implicazioni, a breve e a lungo termine (Fanos, 2010; Fanos, L 2015).

Il primo effetto di cui tener conto è che, nell'immediato futuro, il feto diventerà più resistente a ulteriori cambiamenti negativi che potrebbero interessarlo e assumerà quello che viene chiamato un "fenotipo risparmiatore". È come se, dopo un'esperienza negativa, l'organismo costruisce una muraglia difensiva ancora più grande e più difficile da espugnare per i prossimi nemici o le avversità con cui ci si dovrà confrontare.

Il secondo punto è che ciò che accade al feto avviene non solo per dargli la possibilità di uscire dalle mani dei neonatologi della terapia intensiva, ma per farlo diventare "eterno". La famosa espressione di Neruda, "per nascere son nato", non vale in questo campo, e dobbiamo modificarla così: "per riprodurmi son nato". L'obiettivo di tutto ciò che capita al feto, e delle modificazioni che avvengono, è dargli la possibilità di riprodursi (e, in qualche modo, diventare "eterno").

Se l'organismo vuole sopravvivere deve cambiare (ad esempio occorre proteggere il cervello e il cuore a spese degli altri organi, in particolare dell'intestino), con cambiamenti significativi e finalizzati a raggiungere l'adolescenza e la maturità sessuale (almeno 12-14 anni). Ma c'è sempre un rovescio della medaglia, occorre pagare una tassa a lungo termine, e questa tassa è la sindrome metabolica.

Il terzo fatto che si verifica è quello probabilmente più sconvolgente: ciò che succe-

de al feto, se sopravviverà, lo trasmetterà epigeneticamente alla sua prole!

La quarta conseguenza è la più importante dal punto di vista pratico. Posto che ciò che è successo al feto lo ha cambiato per sempre, bisogna fare molta attenzione alla nutrizione dopo la nascita. Passare infatti da una nutrizione "troppo sfavorevole" prima della nascita a una nutrizione "troppo favorevole" dopo la nascita (*mismatching*) può anticipare ciò che noi invece vorremmo posticipare il più a lungo possibile: la comparsa della sindrome metabolica (Fanos, L 2015).

"E l'acqua si riempie di schiuma, il cielo di fumi, la chimica lebbra distrugge la vita nei fiumi", ovvero l'inquinamento penetra dentro di noi

"Eppure Soffia", il testo che già nel 1975 (quasi 50 anni fa) Pierangelo Bertoli e Alfonso Borghi scrissero in difesa della natura, è un simbolo della lotta all'inquinamento.

L'inquinamento è stato definito "il regalo che nostra madre non avrebbe mai voluto darci". Pensiamo ad esempio ai distruttori endocrini, ai metalli pesanti e al particolato ultrafine (Street et al, 2018; Pintus e Fanos, 2021). Una trattazione dettagliata di questo argomento esula dagli scopi di questo contributo, anche perché richiederebbe un intero volume. In questa sede voglio ricordare sei buoni motivi per proteggere la vita nascente dall'esposizione a sostanze chimiche (American Academy of Pediatrics, 2018):

- 1) gli organi di un bambino sono in rapido sviluppo e proprio per questo sono più vulnerabili al danno da esposizione chimica;
- 2) l'impatto delle sostanze chimiche per kg di peso è molto più elevato nel feto e nel neonato;
- 3) i bambini hanno minori livelli di proteine leganti le sostanze chimiche, e questo offre maggiori possibilità ai tossici di raggiungere gli organi bersaglio;
- 4) parimenti, nel bambino i sistemi detossificanti sono meno sviluppati rispetto a quelli dell'adulto;
- 5) la maggiore aspettativa di vita rende più probabile lo sviluppo di eventi avversi anche a lungo termine;
- 6) infine l'immatùrità del bambino rende

più permeabile la barriera emato-encefalica, che oggi sappiamo non essere affatto una barriera.

Stiamo conducendo un progetto Europeo insieme a Colleghi di Parma e Reggio Emilia (LIFE18 ENV/IT/000460 – Life MILCH - *Mother and Infant dyads: Lowering the impact of endocrine disrupting Chemicals in milk for a Healthy Life*) che valuta l'impatto dei distruttori endocrini sul latte materno e sui lattini formulati.

È molto importante anche l'attenzione al fumo nel microclima familiare. Qualche anno fa abbiamo approfondito l'argomento (Faa, 2016). Una campagna educativa del Dipartimento del Sud Dakota mostra una giovane madre che fuma e fuma anche il feto, che non ha possibilità di scelta. Il testo recita "When you smoke, so does your baby": quando fumi, fuma anche tuo figlio. Ancora un'immagine del CDC porta il messaggio "Some of the reasons to quit smoking are very small" (Alcune ragioni per smettere di fumare sono molto piccole) e presenta una madre con un volto triste che mostra la foto del figlio, piccolo pretermine nell'incubatrice. Per capire cosa prova il feto mentre la mamma fuma basterebbe vedere le immagini ecografiche tridimensionali dei feti scattate da Nadja Reissland, scienziata britannica della Durham University, e dal suo gruppo di ricerca, in uno studio pubblicato dalla rivista *Acta Paediatrica* (Reissland et al., 2015). Il feto "sta male" e si porta le mani sugli occhi. Di altri inquinanti abbiamo parlato in precedenti atti del Congresso SIPPS (Pintus e Fanos, 2021).

"È il mio corpo che cambia", ovvero le incredibili modificazioni del microbiota materno in gravidanza

"Il mio corpo che cambia" dei Litfiba offre lo spunto per parlare dei profondi cambiamenti ormonali, immunologici e metabolici che intervengono nell'organismo della donna gravida.

In questa sede parlerò dei cambiamenti del microbiota, apparentemente negativi per la madre (infiammazione sistemica, insulino-resistenza, aumento di peso e dell'adiposità e, talvolta, anche diabete gestazionale), che garantiscono però la disponibilità di risorse energetiche per lo sviluppo e la crescita dell'embrione e per

l'allattamento. Cosa vuol dire tutto ciò? Queste condizioni metaboliche, spesso molto negative per gli uomini e per le donne non gravide, sono invece positive durante la gravidanza. Queste modificazioni sono rese possibili perché il microbiota intestinale di una donna incinta, in condizioni fisiologiche, subisce una modificazione nel senso dell'attivazione di un processo infiammatorio attraverso l'incremento del phylum Proteobacteria e la diminuzione delle specie di batteri produttori di butirrato. Questo succede per fare crescere adeguatamente il feto e per fornire poi al neonato uno "scudo spaziale batterico" adeguato ad affrontare il mondo esterno (Fano, L 2021).

Inoltre, solo di recente gli scienziati hanno cominciato a sospettare che la placenta non sia sterile, come immaginato in precedenza, ma che invece possieda, anche in condizioni di normalità, un suo microbiota, cioè una popolazione di batteri (in piccola quantità e "buoni") che possano educare il sistema immunitario del feto. È singolare che il microbiota placentare sia strettamente correlato a quello del cavo orale (lingua, tonsille, saliva e, in minor misura, placca sopragengivale, placca sottogengivale e gola), mentre è completamente diverso da quello degli altri distretti corporei (quali, ad esempio, cute, narici, vagina, intestino). È molto importante da un lato l'omeostasi del microbiota per evitare la disbiosi (Trapani e Fanos, L 2019; Fan et al, 2021; Lee et al. 2022), anche evitando l'esposizione inappropriata agli antibiotici in gravidanza ed in età neonatale (Faa, 2013). Dall'altro la somministrazione di prebiotici, probiotici, simbiotici, postbiotici adeguati potrà contribuire a correggere o quantomeno minimizzare squilibri, creando nel futuro i presupposti per un supermicrobioma ideale progettato artificialmente su misura in maniera sartoriale (si parla di transumanesimo) (Trapani e Fanos, L 2019; Fan et al, 2021).

“In questa grande immensità”, ovvero un esempio di complessità: i disturbi dello spettro autistico

Sulle note di una delle canzoni italiane più famose e conosciute, “L’immensità”, affrontiamo uno degli enigmi più complessi della Medicina, rappresentato dai disturbi

dello spettro autistico (DSA). Tanto è conosciuta la canzone, tanto poco, viceversa, si conosce dell'autismo, che comunque si può ben definire “immenso”, sia per la vastità della sua diffusione, sia per la varietà di situazioni e quadri clinici che in esso si comprendono.

Possono esservi diversi tipi di danno che agiscono singolarmente o anche combinati fra loro: prenatale, cronico, prenatale acuto, postnatale acuto, postnatale cronico. Negli ultimi anni è aumentata molto la consapevolezza dell'importanza dei distruttori endocrini durante il periodo della gravidanza. In particolare, un cattivo terzetto (*bad trio*) ha notevole importanza: il giano bifronte disfunzione mitocondriale/stress ossidativo, la disbiosi materna e la *Maternal Immune Activation (MIA)*, cioè l'attivazione immunitaria materna (Panisi et al, 2021). Pensiamo a tal proposito l'impatto ancora poco conosciuto del COVID-19 sul cervello dei bambini (Forestieri et al., 2022).

A livello macroscopico, il volume del cranio dei bambini con DSA nei primi anni di vita è superiore a quello dei bambini neurotipici (NT), forse per una riduzione della “potatura” (*pruning*) che avviene naturalmente nei primi 2 anni di vita (Ha et al, 2015). A livello neuronale, inoltre, vi è una ramificazione diversa, in quanto ridotta.

Se scendiamo a livello cellulare, chiunque si occupi di discipline “omiche” sa quanto siano importanti i mitocondri, le centraline energetiche dell'organismo, nel determinismo non solo delle malattie acute ma anche di quelle croniche, in particolare nelle malattie neuroimmuni e neuropsichiatriche. Quando i mitocondri cambiano, cambiano per sempre e le loro modificazioni sono il denominatore comune di molti disturbi neuroimmuni e neuropsichiatrici (Morris et al, 2015). Se vogliamo dirlo con uno slogan: “salute” è minima spesa (energetica) e massima resa, “malattia” è massima spesa (energetica) e minima resa. I bambini con DSA hanno cellule con meno mitocondri, minore funzione dei mitocondri, forma diversa dei mitocondri, minore capacità di riparare i danni, minore capacità di produrre energia (Bardanzellu et al, 2018).

Recentissimi studi metabolomici nel liquor (Brister et al, 2022) dimostrano una povertà di connessioni metaboliche ener-

getiche nei bambini con DSA, rispetto a bambini con epilessia o ritardo dello sviluppo cerebrale. Altri studi, sempre recentissimi, indicano una povertà di metaboliti batterici prodotti in rapporto all'introduzione del cibo: tali metaboliti rivestono una straordinaria importanza (Qureshi et al, 2022). Vi è infatti un rapporto del tutto particolare tra batteri e mitocondri (non dimentichiamoci che, verosimilmente, i mitocondri sono antichi batteri inglobati nelle cellule) (Bardanzellu et al, 2018).

Un metabolita che porta il nome di acido 3-3-idrossifenil-3-idrossipropionico (sinonimo di acido 3-3-idrossifenil-3-idrossipropanoico) è la firma dei *Clostridia spp.* e può indurre sintomi da autismo, provocando deplezione di catecolamine nel cervello. La concentrazione di questo metabolita è maggiore nei bambini autistici (talora fino a 300 volte i valori normali). Questi metaboliti vanno a bloccare il ciclo di Krebs, come un bastone in una ruota, aumentando i metaboliti a monte e diminuendo i metaboliti a valle (Fanos, L 2015). Diversi studi, anche nostri (Noto et al, 2014; Mussap et al, 2016; Curatolo et al, 2017; Lussu et al, 2017; Mussap et al, 2020; Piras et al, 2022) hanno dimostrato l'importanza di questo metabolita e di altri di derivazione batterica (p-idrossifenilacetico e 3-idrossipropionico) nell'autismo. La somministrazione intraventricolare di acido propionico nell'animale da esperimento produce sintomi che mimano quelli dell'autismo nell'uomo. Sembra che l'effetto positivo, anche se transitorio, degli antibiotici nell'autismo sia legato alla riduzione dell'acido propionico e derivati (Fanos, L 2015).

Si è osservato che la presenza dei *Clostridia spp.* è circa 10 volte superiore nel microbiota dei bambini autistici rispetto ai controlli. In particolare, sono stati segnalati incrementi di *Clostridium bolteae*, *Clostridium clusters I e XI*, *Clostridium histoliticum* e *Clostridium difficile*, noto produttore di tossine. Gli studi in questione riguardano però piccoli numeri di pazienti e spesso mancano del controllo con fratelli sani. Bambini autistici, trattati per 8 settimane con vancomicina (ma anche metronidazolo), hanno presentato significativi miglioramenti dei sintomi comportamentali e della comunicazione nel periodo di trattamento (Fanos, L 2015).

il microbiota orale dei bambini con DSA può portare a comportamenti simili ai DSA nei topi riceventi il trapianto, con differenze nelle strutture della comunità microbica e attività di neurosegnalazione alterate; questo mette in evidenza le connessioni bocca-microbico-cervello nello sviluppo della neuropatologia e fornisce una nuova strategia per comprendere appieno il meccanismo eziologico dell'ASD (Qiao et al, 2022).

Recentemente è stato osservato che il metaboloma fecale sembra discriminare la gravità dell'autismo (Laghi et al, 2021). I microrganismi intestinali mediano il legame tra metaboloma e gravità dell'autismo indipendentemente dalla sintomatologia gastrointestinale. Raggruppare le popolazioni di ASD attraverso la metabolomica e il microbiota fecale potrebbe aiutare l'identificazione di specifici endofenotipi di ASD, sulla base della gravità dell'autismo (Laghi et al, 2021; Peralta-Marzal, 2021; Zheng et al, 2021; Qureshi et al, 2022).

La potenziale tossicità del paracetamolo (paracetamolo), un farmaco analgesico e antipiretico molto comune e ampiamente utilizzato durante la gravidanza, deve essere attentamente considerata (Parker et al, 2017; Fanos et al, 2018; Mussap et al, 2020). Questo farmaco attraversa facilmente la barriera placentare e induce un deterioramento dello sviluppo neurologico interferendo con gli ormoni fetali e le vie di segnalazione. Ancora peggio, l'esposizione al paracetamolo dopo la nascita e nella prima infanzia può essere considerata un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di ASD, come recentemente descritto (Masarwa et al, 2018). Tutti questi studi possono far luce sul rapporto stretto tra *perinatal programming* e disturbi del neurosviluppo (Faa et al, 2016; Fanni et al, 2018; Fanos, L 2017; Jensen et al, 2022), non solo nei disturbi dello spettro autistico (Hagenbeck et al, 2016; Manchia et al, 2018).

“Aspettiamo che ritorni la luce, di sentire una voce, aspettiamo senza avere paura, domani”, ovvero “dagli albori della vita...”

Desidero chiudere con Lucio Dalla e la sua, che è anche la nostra, speranza. Il corollario pratico di quanto vi ho raccontato, in accordo con tutta la letteratura più recente e autorevole, è che i ruoli di ostetrico, neonatologo e pediatra sono e saranno sempre più decisivi per il futuro di salute di ciascun individuo, anche adulto, in termini di prevenzione, diagnosi precoce, nutrizione e trattamenti personalizzati.

Nel 2018 si è tenuta al Palazzo delle Esposizioni (su licenza della Science Gallery International di Dublino) la mostra “HUMAN+”. Il futuro della nostra specie” che ha esplorato i potenziali percorsi futuri dell'umanità considerando le implicazioni delle tecnologie passate ed emergenti (Human+, 2018). Il simbolo “+” in HUMAN+ comporta un orientamento positivo per il futuro della nostra specie. Ma qual è questo orientamento? Ciò che colpiva il Medico e ancor più il Pediatra visitatore era l'assoluta fiducia nella Scienza e nella Medicina e nella loro capacità di “riparare i danni” del corpo. Nelle opere di Agata Haines (Trasfigurazioni, 2013), tali “riparazioni” raggiungevano proposte a dir poco provocatorie di modifica artificiale del nostro corpo, a partire dai neonati: a) plastica dell'epidermide a fini termici (da scalpo) per ridurre gli effetti del riscaldamento globale; b) plastica delle guance (per aumentare l'assorbimento di caffeina e affrontare meglio lo stress da adulti); c) stomia dell'epidermide (a forma di sfintere) per assumere meglio pillole e farmaci; d) ometto volutamente altre proposte ancora più spinte (Human+, 2018). Ne sto parlando perché esiste nella nostra società la tendenza ad aspirare al potenziamento delle performance del nostro corpo, come se si trattasse di una costruzione ingegneristica, sorvolando

sulla straordinaria complessità dell'organismo che si va a manipolare. Complessità che, peraltro, non si conosce ancora fino in fondo e in cui, se si interviene su un elemento, si verificano inevitabilmente innumerevoli modificazioni a cascata, che ancora non siamo in grado né di prevedere né di controllare, né nel breve né nel lungo termine. Complessità che comporta inequivocabilmente un approccio personalizzato (Fanos, 2012; Fanos, L 2018). Verosimilmente solo l'intelligenza artificiale (valutando i *Big Data*) ci aiuterà a districarci in questo ginepraio (Rajula et al, 2020; Rajula et al, 2021; Bardanzellu e Fanos, 2022).

Per concludere, il titolo della mia lettura avrebbe potuto essere “Dall'alba della vita...” oppure “Dall'albore della vita...”, invece quello che mi è stato assegnato è “Dagli albori della vita...”. Sempre citando la Treccani, “albori” al plurale significa anche, in modo figurato, l'inizio, il primo apparire di un'epoca nuova di un periodo di splendore.

È evidente che non abbiamo ancora sufficiente consapevolezza dell'importanza del periodo della gravidanza e dei primi due anni di vita del bambino, nell'intreccio inestricabile tra genetica ed epigenetica. Spero che questo mio scritto possa rappresentare un piccolo contributo per aiutarci a riflettere insieme sui primi mille giorni dal concepimento e sulle ripercussioni anche a lunga distanza (*Big Data* e *Long Data*) dell'inquinamento e dei cambiamenti climatici sull'uomo.

Il ruolo dei Pediatri, alla luce delle recenti evidenze scientifiche, appare sempre più di straordinaria importanza e responsabilità. Il Pediatra, parafrasando un detto antico, può essere realmente fabbro del destino dei bambini. Del resto, secondo Aristotele, colui che vede le cose dall'inizio ha una migliore conoscenza di esse: è senza dubbio più semplice costruire un individuo sano dal grembo materno piuttosto che “aggiustare” un adulto malato.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Environmental Health*. 4th Edition, 2018
2. Bardanzellu F, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. Once we were bacteria... mitochondria to infinity and beyond. *J Pediatr Neonat Individual Med* [Internet]. 2018 Dec;19(8(1)):e080106.
3. Bardanzellu F, Fanos V. *Metabolomics, Microbiomics, Machine learning during the COVID-19 pandemic*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33 Suppl 27:86-88.
4. Braun T, Ehrlich L, Henrich W, Koepfel S, Lomako I, Schwabl P, Liebmann B. Detection of Microplastic in Human Placenta and Meconium in a Clinical Setting. *Pharmaceutics*. 2021 Jun 22;13(7):921.
5. Brister D, Werner BA, Gideon G, McCarty PJ, Lane A, Burrows BT, McLees S, Adelson PD, Arango JI, Marsh W, Flores A, Pankratz MT, Ly NH, Flood M, Brown D, Carpentieri D, Jin Y, Gu H, Frye RE. Central Nervous System Metabolism in Autism, Epilepsy and Developmental Delays: A Cerebrospinal Fluid Analysis. *Metabolites*. 2022 Apr 20;12(5):371.
6. Curatolo P, Noto A, Siracusano M, Riccioni A, Mazzone L, Barberini L, Fanos V, Fattuoni C. Autism from conventional diagnosis to metabolomics profile in a population of children with autism spectrum disorders. Selected lectures 13th International Workshop on Neonatology. Lect 27. *J Pediatr Neonat Individ Med*. 2017;6(2):e060235.
7. Dessi A, Bosco A, Pintus R, Picari G, Mazza S, Fanos V. Epigenetics and Modulations of Early Flavor Experiences: Can Metabolomics Contribute to Prevention during Weaning? *Nutrients*. 2021 Sep 24;13(10):3351
8. Di Renzo GC, Picchiassi E, Coata G, Clerici G, Brillo E. Is there a sex of the placenta?. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2015 Oct.26 [cited 2022Jul.13];4(2):e040246.
9. Faa G, Fanos V, Van Eyken P. Perinatal pathology: the role of the clinical pathological dialogue in problem solving. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(2):e030252. doi: 10.7363/030252.
10. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, van Eyken P, Fanos V. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(Suppl 2):35-43.
12. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Embryo Today*. 2016;108(3):207-23.
13. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55-71.
14. Fanni D, Gerosa C, Rais M, Ravarino A, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The role of neuropathological markers in the interpretation of neuropsychiatric disorders: Focus on fetal and perinatal programming. *Neurosci Lett*. 2018;669:75-82. 165
15. Fanos V, Mussap M, Faa G, Papageorgiou A. The next ten years in neonatology: new directions in research. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(2):e030239. doi: 10.7363/030239.
16. Fanos V, Puddu M, Reali A, Atzei A, Zaffanello M. Perinatal nutrient restriction reduces nephron endowment increasing renal morbidity in adulthood: a review. *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86 Suppl 1:37-42.
17. Fanos V. Radici profonde per l'adulto di domani. *Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS*. *Ped Prevent & Soc*. 2016, 3, XI, 40-44
18. Fanos V, Noto A, Mussap M. The juniper bush of autism spectrum disorder (ASD): metabolomics, microbiomics, acetaminophen. What else? *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2018;7(2):e070205.
19. Fanos V. 10 P Pediatrics: notes for the future. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2016;5(1):e050101. doi: 10.7363/050101.
20. Fanos V. *Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto*. Hygeia Press, Quartu S. Elena 2015
21. Fanos V. *Dieta e microbiota. Alimenti, batteri, probiotici e salute*. Hygeia Press, 2017
22. Fanos V. *Medicina di precisione. Cellule, batteri, metaboliti, energia*. Hygeia Press, Quartu S. Elena 2018
23. Fanos V. *I batteri pionieri, pilastri della salute*. Hygeia Press 2021
24. Fanos V. Pediatric and neonatal individualized Medicine: care and cure for each and everyone. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2012;1(1):7-10. doi: 10.7363/010115.
25. Farnetani I, Fanos V. David Barker: the revolution that anticipates existence. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(1):e030111. doi: 10.7363/030111.
26. Forestieri S, Marcialis MA, Migliore L, Panisi C, Fanos V. Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 May;35(10):1997-2008.
27. Jensen AR, Lane AL, Werner BA, McLees SE, Fletcher TS, Frye RE. Modern Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions. *Mol Diagn Ther*. 2022 Jun 27.
28. Ha S, Sohn U, Kim N, Sim HJ, Cheon KA. Characteristics of Brains in Autism Spectrum Disorder: Structure, Function and Connectivity across the Lifespan. *Exp Neurobiol*. 2015 Dec;24(4):273-84.
29. Hagenbeek FA, Kluff C, Hankemeier T, Bartels M, Draisma HH, Middeldorp CM, Berger R, Noto A, Lussu M, Pool R, Fanos V, Boomsma DI. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171(5):719-32.
30. Hod M, Berghella V, D'Alton M, Di Renzo G, Gratacos E, Fanos V. *New Technologies and Perinatal Medicine: Prediction and Prevention of Pregnancy Complications*. CRC, London, 2019
31. Human*. *Il futuro della nostra specie*. Ed. Palazzo delle Esposizioni, 2018
32. Laghi L, Mastromarino P, Prosperi M, Morales MA, Calderoni S, Santocchi E, Muratori F, Guiducci L. Are Fecal Metabolome and Microbiota Profiles Correlated with Autism Severity? A Cross-Sectional Study on ASD Preschoolers. *Metabolites*. 2021 Sep 26;11(10):654.
33. Lussu M, Noto A, Masili A, Rinaldi AC, Dessi A, De Angelis M, De Giacomo A, Fanos V, Atzori L, Francavilla R. The urinary 1 H-NMR metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *Autism Res*. 2017;10(6):1058-66.
34. Manchia M, Fanos V. Targeting aggression in severe mental illness: The predictive role of genetic, epigenetic, and metabolomic markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:32-41.
35. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, MetaAnalysis, and MetaRegression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol*. 2018, 24. [Epub ahead of print]
36. Morris G, Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med*. 2015 Apr 1;13:68.
37. Mussap M, Moretti M, Noto A, Fanos V. *Metabolomics and autism*. In: Selected Lectures of the 12th International Workshop Neonatology; Cagliari (Italy); October 19-22, 2016. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2016;5(2):e050246.
39. Mussap M, Noto A, Fanos V. Metabolomics of autism spectrum disorders: early insights regarding mammalian-microbial cometabolites. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(8):869-81.
40. Mussap M, Siracusano M, Noto A, Fattuoni C, Riccioni A, Rajula HSR, Fanos V, Curatolo P, Barberini L, Mazzone L. The Urine Metabolome of Young Autistic Children Correlates with Their Clinical Profile Severity. *Metabolites*. 2020 Nov 23;10(11):476.
41. Mussap M, Loddo C, Fanni C, Fanos V. Metabolomics in pharmacology - a delve into the novel field of pharmacometabolomics. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Feb;13(2):115-134.
42. Noto A, Fanos V, Barberini L, Grapov D, Fattuoni C, Zaffanello M, Casanova A, Fenu G, De Giacomo A, De Angelis M, Moretti C, Papoff P, Dittono R, Francavilla R. The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(Suppl 2):46-52.
43. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, Balzola F, Biava PM, Bolotta A, Brunero M, Burgio E, Chiara A, Clerici M, Croce L, Ferreri C, Giovannini N, Ghezzi A, Grossi E, Keller R, Manzotti A, Marini M, Migliore L, Moderato L, Moscone D, Mussap M, Parmeggiani A, Pasin V, Perotti M, Piras C, Saresella M, Stoccoro A, Toso T, Vacca RA, Vagni D, Vendemmia S, Villa L, Politi P, Fanos V. Autism Spectrum Disorder from the Womb to Adulthood: Suggestions for a Paradigm Shift. *J Pers Med*. 2021 Jan 25;11(2):70.

44. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzkecht ZE, Gentry L, Rao R, Lin SS, Herbert MR, Nevison CD. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *J Int Med Res.* 2017;45(2):40738
45. Peralta-Marzal LN, Prince N, Bajic D, Roussin L, Naudon L, Rabot S, Garssen J, Kraneveld AD, Perez-Pardo P. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 17;22(18):10052
46. Pintus R, Fanos V. Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo. *Atti XXXII Congresso Nazionale SIPPS. Ped Prevent & Soc.* 2021, 3, XI, 79-81
47. Pintus R., Bosco A., Dessi A., Fanos V. Nutrimetabolomica: dal liquido amniotico allo svezzamento. *Atti XXXII Congresso Nazionale SIPPS. Ped Prevent & Soc.* 2021, 3, XVI, 79-81
48. Piras C, Mussap M, Noto A, De Giacomo A, Cristofori F, Spada M, Fanos V, Atzori L, Francavilla R. Alterations of the Intestinal Permeability are Reflected by Changes in the Urine Metabolome of Young Autistic Children: Preliminary Results. *Metabolites.* 2022 Jan 23;12(2):104.
49. Qiao Y, Gong W, Li B, Xu R, Wang M, Shen L, Shi H, Li Y. Oral Microbiota Changes Contribute to Autism Spectrum Disorder in Mice. *J Dent Res.* 2022 Jul;101(7):821-831.
50. Qureshi F, Adams JB, Audhya T, Hahn J. Multivariate Analysis of Metabolomic and Nutritional Profiles among Children with Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med.* 2022 Jun 1;12(6):923.
51. Ragusa A, Rugolotto S, D'Avino S, Incarnato C, Meloni A, Svelato A. Off to a good start: environmental imprinting in the childbirth period. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2019;8(1):e080127. doi: 10.7363/080127.
52. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, Papa F, Rongioletti MCA, Baiocco F, Draghi S, D'Amore E, Rinaldo D, Matta M, Giorgini E. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int.* 2021 Jan;146:106274.
53. Ragusa A. *Nati con la camicia... di plastica. Come il nostro organismo assorbe le microplastiche già nel grembo materno.* Aboca Museum, 2021
54. Ragusa A, Notarstefano V, Svelato A, Belloni A, Gioacchini G, Blondeel C, Zucchelli E, De Luca C, D'Avino S, Gulotta A, Carnevali O, Giorgini E. Raman Microspectroscopy Detection and Characterisation of Microplastics in Human Breastmilk. *Polymers (Basel).* 2022 Jun 30;14(13):2700.
55. Rajula HSR, Verlatto G, Manchia M, Antonucci N, Fanos V. Comparison of Conventional Statistical Methods with Machine Learning in Medicine: Diagnosis, Drug Development, and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2020 Sep 8;56(9):455.
56. Rajula HSR, Manchia M, Carpinello B, Fanos V. Big data in severe mental illness: the role of electronic monitoring tools and metabolomics. *Per Med.* 2021 Jan;18(1):75-90.
57. Reissland N, Francis B, Kumarendran K, Mason J. Ultrasound observations of subtle movements: a pilot study comparing fetuses of smoking and nonsmoking mothers. *Acta Paediatr.* 2015 Jun;104(6):596-603.
58. Sangkham S, Faikhaw O, Munkong N, Sakunkoo P, Arunlertaree C, Chavali M, Mousazadeh M, Tiwari A. A review on microplastics and nanoplastics in the environment: Their occurrence, exposure routes, toxic studies, and potential effects on human health. *Mar Pollut Bull.* 2022 Jun 15;181:113832.
59. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, Cirillo F, Deodati A, Fabbri E, Fanos V, Gargano G, Grossi E, Iughetti L, Lazzeroni P, Mantovani A, Migliore L, Palanza P, Panzica G, Papini AM, Parmigiani S, Predieri B, Sartori C, Tridenti G, Amarri S. Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 2;19(6):1647.
60. Trapani G, Fanos V. *Sano intestino, felice bambino.* Hygeia Press, Quartu S. Elena 2019
61. Lee JY, Tsolis RM, Bäuml AJ. The microbiome and gut homeostasis. *Science.* 2022 Jul;377(6601):eabp9960.
62. Zheng Y, Bek MK, Prince NZ, Peralta Marzal LN, Garssen J, Perez Pardo P, Kraneveld AD. The Role of Bacterial-Derived Aromatic Amino Acids Metabolites Relevant in Autism Spectrum Disorders: A Comprehensive Review. *Front Neurosci.* 2021 Oct 21;15:738220

Nota. I libri sono citati nel testo con una L maiuscola. Si ringrazia l'Editore Hygeia Press per aver concesso di riprodurre alcune frasi del primo paragrafo

LETTURE MAGISTRALI

Dagli albori della vita... un cammino insieme

Daniela Lucangeli

Psicologia dello sviluppo, Università di Padova

Sin dalla nascita nel cervello umano sono presenti circa 100 miliardi di neuroni e i primi anni di vita rappresentano un periodo di elevato potenziale di sviluppo sinaptico. Le recenti evidenze mostrano sempre più come il cervello sia più ricettivo e più influenzato dalle esperienze che occorrono nei primi anni di vita rispetto ai periodi successivi. In particolare, la plasticità del cervello sembra determinata per gran parte dalle esperienze e dagli apprendimenti che si verificano in questo periodo (Twardosz S. 2012).

In particolare si prende in considerazione il modello della *warm cognition* (Bandura, 2015; Malka Magalit, 2010) per analizzare le principali caratteristiche della sincronia tra vulnerabilità co-

gnitive ed emozionali (Vygotskij, 1934; Piaget, 1952; Goleman, 1995).

Immaginiamo lo sviluppo come un processo di salita di un percorso a scale in queste scale c'è quello che potremmo considerare il meccanismo della fatica gradino dopo gradino, dove l'acquisizione di una tappa di sviluppo rappresenta il passaggio ad una nuova tappa di sviluppo. Per aiutare un bambino a percorrere questa scala l'adulto deve seguire, conoscere e guidare il bambino nel percorso (Vygotskij, 1934; Piaget, 1952).

L'obiettivo è quello di porre le premesse teoriche e metodologiche sia in ottica di prevenzione delle principali vulnerabilità evolutive (epigenetica) che in ottica di potenziamento degli stessi processi maturazionali anche attraverso le

diverse metodologie psicologiche e di training dominio specifici.

Le neuroscienze hanno dimostrato che la plasticità neuronale rappresenta la facoltà del cervello di recuperare e ristrutturarsi (Kelly e Castellanos, 2014). Possiamo dunque affermare che il cervello è, nella sua struttura-base, praticamente identico in tutti gli individui della nostra specie: le 42 aree di Brodman sono identiche in ognuno di noi in quanto sono il prodotto di milioni di anni di filogenesi e la loro formazione geneticamente controllata. Diversamente le reti neuronali, cambiano in ognuno di noi in quanto epigeneticamente modulate sulla base delle informazioni che arrivano al feto e al bambino dall'ambiente (Bilbo e Schwarz; 2012).

CONSENSUS INTERSOCIETARIA IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA

Le Raccomandazioni sulla terapia antibiotica nella polmonite di comunità

Nicola Principi

Professore Emerito di Pediatria - Università di Milano

INTRODUZIONE

Negli ultimi trenta anni, in moltissimi paesi sono stati introdotti nei calendari vaccinali pediatrici vaccini efficaci contro alcuni dei principali agenti infettivi direttamente o indirettamente responsabili di polmonite di comunità (CAP) (*Haemophilus influenzae* di tipo B, *Streptococcus pneumoniae* e virus influenzali). Tutto ciò ha avuto immediate ed importanti ripercussioni sull'incidenza di questa malattia tra i bambini (1). Inoltre, la disponibilità di un numero sempre maggiore di antibiotici ed antivirali attivi contro i patogeni respiratori ha reso possibili interventi terapeutici precoci ed efficaci che hanno notevolmente migliorato la prognosi immediata e a distanza della CAP pediatrica. Ciò malgrado, questa malattia rimane una delle principali cause di morbilità e di ospedalizzazione del bambino, sia pure con frequenza e prognosi assai differenti tra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo. In questi ultimi viene diagnosticato circa il 97% dei casi di CAP pediatrica, con un livello di ospedalizzazione che è circa 10 volte più elevato di quello che si ritrova nel mondo occidentale. È stato calcolato che nel terzo mondo la media annuale di ospedalizzazione è di 140 casi per 10.000 bambini, con valori massimi nell'Asia meridionale (250 casi per 10.000 bambini) e nell'Africa centrale ed occidentale (162 casi per 10.000 bambini), mentre nel mondo industrializzato questi valori scendono a 32.8–33.8 casi per 10.000 bambini < 5 anni e a 14.4–14.7 casi per 10.000 bambini < 16 anni. Diversa è anche la mortalità, bassa e limitata a soggetti a rischio per la presenza di gravi malattie croniche sottostanti nei paesi industrializzati e molto alta nei paesi in via di sviluppo dove la CAP continua a portare a morte ogni anno più di 800.000 bambini di età < 5 anni, vale

a dire circa 2.200 bambini ogni giorno (2). A fronte di un problema di queste dimensioni, è chiaro che ogni sforzo deve essere fatto sia per una diagnosi precoce e, soprattutto corretta, sia per un precoce inquadramento della eziologia, sia, infine, per una terapia antibiotica quanto più appropriata possibile. È chiaro che l'approccio alla diagnosi clinica, all'inquadramento eziologico e alla scelta della terapia antibiotica riescono molto più facili e sicuri nel paziente che viene ricoverato in ospedale rispetto a quello che può essere mantenuto a casa. Nel primo caso, infatti, la disponibilità della radiologia e del laboratorio consente di risolvere molti problemi che sul territorio non sono nemmeno affrontabili visto che il pediatra di famiglia o il medico del piccolo pronto soccorso deve, di fatto, affidarsi alla sola valutazione dei segni e sintomi di malattia. Su questi elementi, il pediatra deve confermare il sospetto diagnostico, tentare di decidere se un antibiotico è realmente necessario e, fatto questo, decidere quale dare e come prescriberlo. In questa nota, si cercherà di discutere come affrontare in ambulatorio questi problemi, indicando i limiti di un approccio inevitabilmente limitato e a rischio di errore.

LA DIAGNOSI DI POLMONITE DI COMUNITÀ

In molte linee guida la CAP è definita come la presenza di segni e sintomi di polmonite in un bambino in precedenza sano a causa di una infezione acquisita in comunità. Nessun cenno è fatto al supporto diagnostico fornito dalla diagnostica per immagini e dai dati di laboratorio, probabilmente perché moltissimi casi di CAP, specie quelli che insorgono nei paesi in via di sviluppo, vengono diagnosticati soltanto sulla base delle manifestazioni cliniche. Il supporto della

diagnostica per immagini, specie di quella più sofisticata, è generalmente offerto solo dagli ospedali anche se l'ecografia sta prendendo sempre più piede tra i pediatri di libera scelta e fare eseguire una radiografia del torace in un presidio esterno, specie nelle grandi città, non è impossibile. D'altra parte, va ricordato che l'esecuzione della radiografia del torace viene considerata utile solo nei casi gravi, non per la diagnosi di PdC ma per rilevare eventuali complicanze oltre che per seguirne l'evoluzione; invece, controindicata nei casi lievi, per i rischi derivanti all'esposizione alle radiazioni. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche che supportano la diagnosi di CAP sul territorio si deve sottolineare che tutti gli esperti hanno indicato come alcuni elementi sintomatologici (respiro modificato e ottusità plessica alla ascoltazione e percussione del torace, aumentata frequenza respiratoria, rientramenti toracici, alitamento delle pinne nasali, dolore toracico) siano spesso presenti nei soggetti con infezione delle basse vie aeree e per questo potevano essere utilizzati per la diagnosi di CAP (3, 4). In realtà, sensibilità e specificità di questi indicatori per la diagnosi di CAP sono assai inferiori all'ottimale. Studi recenti indicano che il valore della frequenza respiratoria corretto per l'età del paziente (≥ 60 , 50 e 40 per minuto nei bambini < 2 mesi, in quelli ≥ 2 –11 mesi e in quelli di ≥ 12 –59 mesi, rispettivamente) ha sensibilità e specificità diagnostiche solo del 54% e del 64%, rispettivamente (5–8). Molti limiti sembrano avere i riscontri ascoltatori e percussori da un lato e le alterazioni della meccanica respiratoria dall'altro. La presenza di ipofonia così come la presenza di sibili ha buona specificità (72% e 83%) ma bassa sensibilità (25% e 16%). Allo stesso modo, poco affidabili sembrano essere le

alterazioni della meccanica respiratoria. La presenza di retrazioni toraciche ha, infatti, una sensibilità ed una specificità, rispettivamente, del 38% e dell'80% (9-11). Risultati non ottimali sono stati ottenuti anche quando si è considerata la saturazione in ossigeno. Valori di saturazione $\leq 90\%$ hanno dimostrato avere una sensibilità di solo il 37%. Tutto ciò perché altre condizioni cliniche che interessano le vie aeree inferiori possono avere le stesse manifestazioni respiratorie. Per esempio, la bronco ostruzione è spesso associate a tachipnea ma il rischio che un bambino che fischia abbia CAP è basso. Da qui, la conclusione che, se per sospettare una CAP bisogna far leva su una attenta applicazione dei segni e sintomi clinici sopra ricordati, è possibile che una parte di soggetti etichettati come affetti da CAP in realtà non abbia questa malattia. All'opposto può accadere che, sia pure raramente, venga persa una parte dei casi con vera CAP. Ciò spiega anche perché, sul territorio, il pediatra, per prudenza finisca inevitabilmente per eccedere nella diagnosi pensando alla CAP in più casi di quanto non sia realmente necessario.

QUALI SONO I BAMBINI CON POLMONITE DI COMUNITA' CHE POSSONO ESSERE TRATTATI A DOMICILIO

A fronte della diagnosi di CAP in un bambino, la decisione di ricoverare o meno in ospedale il singolo caso è essenzialmente affidata al livello di gravità della malattia in esame e, quindi, alla necessità di effettuare approfondimenti diagnostici e interventi terapeutici in parte o del tutto non eseguibili sul territorio. Tutte le principali linee guida indicano che debbano essere ricoverati i soggetti che presentano segni di insufficienza respiratoria con ipossiemia (Tabella 1). Tuttavia, esistono lievi differenze che possono allargare la base dei candidati al ricovero. Un esempio in questo senso è dato dal confronto dei criteri di gravità utilizzati da un lato dalla Pediatric Infectious Diseases Society e la Infectious Diseases Society degli USA (12) e dall'altro dalla British Thoracic Society (13) che considerano come indice di gravità una saturazione in O₂ del sangue $< 90\%$ e $< 92\%$, rispettivamente. Inoltre, altri fattori, non sempre presenti in tutte le linee guida, possono ulteriormente selezionare i casi da assistere in ospedale. Tra questi, l'età $< 3-6$ mesi, la

documentata o presunta presenza di una eziologia da germi particolarmente pericolosi, quali *Staphylococcus aureus* acquisito in comunità o l'appartenenza del paziente a famiglie che non assicurino un controllo domiciliare adeguato del decorso della malattia o dell'esecuzione del trattamento. Al di là delle differenze, va, tuttavia notato, che queste raccomandazioni sono state prodotte senza alcuna precedente validazione, col risultato che non sempre assicurano una accurata selezione dei casi da ospedalizzare. Sia le linee guida americane (14) sia quelle inglesi (15) hanno elevata specificità ma bassa sensibilità con il risultato che finiscono in ospedale tutti i casi che ne hanno realmente bisogno ma, se le linee guida venissero applicate alla lettera, anche un buon numero di quelli che potrebbero essere trattati a domicilio. Poiché nella pratica, questi soggetti vengono reinviati al proprio domicilio, è assai probabile che il pediatra di territorio si trovi a dover seguire bambini che, sulla base, del suo giudizio iniziale dettato dalle linee guida, avrebbe indicato come necessari di ospedalizzazione.

LA SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA PER LA POLMONITE DI COMUNITA' MANTENUTA A DOMICILIO.

Una volta convintosi della diagnosi e tenuto il bambino a domicilio, il pediatra ha due differenti possibilità di comportamento circa la scelta della terapia antibiotica. Se segue le linee guida inglesi e quelle della massima parte delle società scientifiche internazionali prescrive sistematicamente un antibiotico perché non è possibile differenziare con sicurezza le forme batteriche dalle forme virali. SE segue gli americani può assumere un atteggiamento di attesa basandosi sul fatto che nel bambino piccolo le CAP sono prevalentemente virali e nel grande è speso in gioco un batterio atipico che può dare una forma che può guarire spontaneamente. La somministrazione di un antibiotico può avvenire dopo qualche giorno se la forma non evolve in maniera favorevole. Una volta decisa la terapia antibiotica, la scelta terapeutica dipende dall'età e della diversa distribuzione dei batteri respiratori in funzione di questa. Nei bambini di 4 mesi -5 anni, tutte le linee guida, incluse quelle recentemente pubblicate dall'OMS indicano amoxicillina come

l'antibiotico di scelta (16). Ciò in quanto questo antibiotico ha ottime caratteristiche farmacocinetiche (biodisponibilità del 77%-93%, e buona penetrazione nei tessuti, inclusi il polmone), buona tollerabilità (eventi avversi gravi solo eccezionali, eventi avversi lievi, come diarrea, presenti nel solo 5% dei casi, per altro con risoluzione spontanea), grande attività contro il principale patogeno batterico responsabile di CAP nel bambino, *Streptococcus pneumoniae* e, infine costo economico estremamente ridotto. Non definitivamente indicato è il dosaggio perché, mentre le linee guida inglesi non indicano un dosaggio preciso, quelle americane suggeriscono concentrazioni di 90 mg/kg/die e altre linee guida indicano dosaggi variabili da 75 a 100 mg/kg/die. La logica di innalzare il dosaggio a livelli superiori ai tradizionali 40%-50% mg/kg/die con i quali amoxicillina è stata sempre utilizzata nasce dalla considerazione che negli ultimi anni in diverse aree geografiche è aumentata la circolazione di stipti di pneumococco con concentrazione minima inibente aumentata e, in certe patologie, come l'otite media acuta, solo concentrazioni elevate di antibiotico consentono l'eradicazione del patogeno. In realtà, visto che l'amoxicillina penetra bene nel polmone, è assai probabile che concentrazioni elevate siano necessarie solo eccezionalmente, in particolare quando siano presenti ceppi di pneumococco con MIC > 4 mcg/ml, cosa che non è affatto comune. D'altra parte, studi recenti condotti in paesi dove la circolazione di pneumococchi ad aumentata MIC è stata frequentemente descritta sembrano confermare che innalzamenti di dosaggio non siano necessari, così riducendo costi di gestione della malattia e aumentato rischio di eventi avversi. Poco definita è anche la durata ottimale del trattamento, generalmente indicato in 10 giorni. In realtà, diversi studi indicano la possibilità che durate inferiori, di 5-7 giorni, siano sufficienti. E' possibile che ciò dipenda essenzialmente dal fatto che in questi studi molte delle CAP trattate a domicilio non hanno esatti riscontri eziologici e possano essere forme virali per le quali il trattamento non sarebbe necessario. Una soluzione per coloro che seguono la logica di un trattamento sistematico una volta fatta la diagnosi sarebbe quella di controllare il caso dopo breve tempo e

sospendere il trattamento se dopo questo periodo il soggetto sembra avviato verso la guarigione per scomparsa della febbre e dei sintomi respiratori.

Amoxicillina è considerata l'antibiotico di scelta anche per le forme di CAP lievi e moderate che colpiscono il bambino più grande. Tutte le linee guida indicano, tuttavia,

di considerare anche la possibilità di una eziologia da *Mycoplasma pneumoniae*, relativamente comune nel bambino grande e del tutto insensibile a questo antibiotico. In realtà, la necessità di trattare questo patogeno è molto discussa, innanzitutto perché non è ben definito se il trattamento possa realmente modificare il decorso

di queste forme, in molti casi destinate a guarire spontaneamente. Anche in questo caso, può essere ragionevole seguire quanto già ricordato. Iniziare con amoxicillina ed introdurre un macrolide, attivo su *Mycoplasma*, se dopo qualche giorno la forma non sembra risolversi (16).

Criteria per la definizione di polmonite grave secondo la British Thoracic Society

	Gravità lieve o moderata	Gravità importante da ricovero
Lattanti	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura < 38,5°C • Frequenza respiratoria < 50/min • Rientramenti intercostali lievi • Non alterazioni alimentari 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura > 38,5°C • Frequenza respiratoria > 70/min • Rientramenti intercostali marcati • Impossibilità ad alimentarsi • Alitamento delle pinne nasali • Respirazione rumorosa • Cianosi • Respirazione rumorosa • Tachicardia • Refill capillare ≥ 2 secondi
Bambini più grandi	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura < 38,5°C • Frequenza respiratoria < 50/min • Lievi difficoltà respiratorie • No vomito 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura > 38,5°C • Frequenza respiratoria > 50/min • Gravi difficoltà respiratorie • Alitamento pinne nasali • Cianosi • Segni di disidratazione • Tachicardia • Refill capillare ≥ 2 secondi

Tabella 1

Bibliografia

1. Bianchini S, Argentiero A, Camilloni B, Silvestri E, Alunno A, Esposito S. Vaccination against paediatric respiratory pathogens. *Vaccines* (Basel). 2019;7:168.
2. Madhi SA, Wals PD, Grijalva CG, Grimwood K, Grossman R, Ishiwada N, et al. The Burden of Childhood Pneumonia in the Developed World. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:e119-e127
3. Cherian T, John TJ, Simoes E, Steinhoff MC, John M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet*. 1988;2:125–128.
4. Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:77–81.
5. Harari M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, de Campo J. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet*. 1991;338:928–930. Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Pate-naude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs?. *Pediatrics*. 2004;113:e186–e189.
6. Neuman MI, Scully KJ, Kim D, Shah S, Bachur RG. Physician assessment of the likelihood of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:817–822.
7. Rothrock SG, Green SM, Fanelli JM, Cruzen E, Costanzo KA, Pagane J. Do published guidelines predict pneumonia in children presenting to an urban ED? *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:240–243.
8. Shamo'on H, Hawamdah A, Haddadin R, Jmeian S. Detection of pneumonia among children under six years by clinical evaluation. *East Mediterr Health J*. 2004;10:482–487.
9. Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:399–405.
10. Campbell H, Byass P, Lamont AC, Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infections in children. *Lancet*. 1989;1(8633):297–299.
11. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:427–435.
12. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53:e25-76.
13. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
14. Florin TA, Brokamp C, Mantyla R, DePaoli B, Ruddy R, Shah SS, et al. Validation of the Pediatric Infectious Diseases Society-Infectious Diseases Society of America Severity Criteria in Children With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2018;67:112-119.
15. Ambroggio L, Brokamp C, Mantyla R, DePaoli B, Ruddy RM, Shah SS, et al. Validation of the British Thoracic Society Severity Criteria for Pediatric Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:894-899.
16. Esposito S, Argentiero A, Rebecchi F, Fainardi V, Pisi G, Principi N. The remaining unsolved problems for rational antibiotic therapy use in pediatric community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:497-505.

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Long covid e pediatria di famiglia

Nicola Principi

Professore Emerito di Pediatria - Università di Milano

INTRODUZIONE

Come i milioni di casi registrati nella popolazione mondiale fino ad oggi hanno chiaramente dimostrato, la fase acuta di COVID-19 si esaurisce generalmente in non più di 4 settimane, anche se i casi più gravi di malattia, particolarmente quelli con importante compromissione respiratoria che finiscono in terapia intensiva, possono avere sintomi per un periodo più prolungato e richiedere assistenza per più settimane prima di riacquistare uno stato di salute simile a quello presente prima della pandemia (1). Con il passare del tempo, l'acquisizione di informazioni più complete sul decorso di COVID-19 ha, tuttavia, dimostrato che una porzione consistente dei soggetti che sono stati infettati da SARS-CoV-2, anche se asintomatici, possono avere manifestazioni cliniche in precedenza mai documentate che insorgono a distanza della fase acuta e possono creare consistenti problemi medici, sociali ed economici. Nei soggetti di età pediatrica le manifestazioni a distanza dell'infezione da SARS-CoV-2 sono di due tipi, la sindrome infiammatoria sistemica (MIS-C) e il long COVID (LC). MIS-C è una condizione nella quale alterazioni infiammatorie possono interessare simultaneamente ed in modo estremamente aggressivo più organi ed apparati, con necessità di ricovero in terapia intensiva nella maggioranza dei casi e rischio di morte elevato in caso di ritardato e/o inappropriato intervento diagnostico-terapeutico (2). Fortunatamente, MIS-C ha una incidenza estremamente bassa perché interessa solo lo 0.01% dei soggetti di età pediatrica con infezione da SARS-CoV-2. Il LC sembra essere, invece, estremamente comune, anche se la sua reale frequenza non è stata ancora precisamente determinata per almeno 2 principali motivi, da un lato la mancanza di una definizione di LC condivisa da tutte le autorità sanitarie, dall'altro il fatto che in molti casi riesce difficile distinguere

se i sintomi accusati da alcuni soggetti, specie gli adolescenti, sono direttamente legati all'infezione o possono essere semplicemente la conseguenza della pandemia come tale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il LC come una condizione che dura da almeno 2 mesi all'interno dei primi 3 mesi successivi all'infezione da SARS-CoV-2 e che non può essere spiegata da altra diagnosi (3), il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito include nella diagnosi tutto ciò che segue all'infezione ma distingue un semplice prolungamento di COVID-19 (da 4 a 12 settimane) e la sindrome post-COVID-19 (≥ 12 settimane) (4) e il National Institutes of Health (NIH) degli USA più semplicemente considera LC ogni segno o sintomo di malattia che sia presente dopo le 4 settimane dall'infezione (5). D'altra parte, le restrizioni indotte dalle autorità sanitarie per contenere la pandemia hanno creato la base per lo sviluppo di problematiche psicologico-psichiatriche in un numero estremamente elevato di soggetti che hanno profondamente risentito delle limitazioni delle loro abitudini di vita, inclusa la frequenza alla scuola, alle attività lavorative e di gruppo e, in genere, alla socialità (6, 7).

Malgrado queste limitazioni, è oggi possibile tentare di discutere cosa sia e cosa significhi da un punto di vista clinico, sociale ed economico il LC in pediatria. Diversi tentativi di valutare l'effettiva dimensione del problema sono stati fatti e alcune apprezzabili metanalisi (8, 9) hanno riassunto quanto può essere utile a capire cosa sia il LC pediatrico, quali siano gli aspetti ancora non completamente chiariti e cosa possa essere messo in campo per meglio approfondire il problema sotto ogni punto di vista.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DI LONG COVID IN PEDIATRIA

Per quanto riguarda le manifestazioni

cliniche del LC pediatrico, la ricerca più corposa è la metanalisi di Lopez-Leon e coll. (9) che include un totale di 21 studi basati sulla definizione di LC del NICE. Nell'insieme, questi studi hanno arruolato un totale di 80.071 tra bambini ed adolescenti ed i dati raccolti hanno indicato che la prevalenza di LC in pediatria è del 25,2% (95% CI 18.1–33.0), con valori lievemente più elevati se si considerano soltanto i soggetti ospedalizzati (29.1%; 95% CI 17.8–41.9). Ciò sembra indicare che un bambino su 4 presenta LC e che il rischio di comparsa di LC, per quanto possibile in tutti gli infetti da SARS-CoV-2, è lievemente maggiore nei casi sintomatici gravi. Un numero enorme di manifestazioni cliniche, in totale 40, viene riferito come facente parte del LC. Tra queste le più comuni, con frequenza di rilevazione superiore al 5%, sono state quelle di tipo psicologico (tristezza, tensione, rabbia, depressione e ansia), riscontrate nel 16.5% (95% CI 7.3–28.1) dei casi, seguite dal senso di stanchezza (9.6%; 95% CI 4.4–16.4), da disturbi del sonno (insonnia, ipersonnia, sonno di scarsa qualità; 8.4%; 95% CI 3.4–15.2), cefalea (7.8%; 95% CI 4.0–12.7), sintomi respiratori (7.6%; 95% CI 2.0–15.7), naso chiuso (7.5%; 95% CI 3.7–12.3), sintomi cognitivi (scarsa capacità di concentrazione, difficoltà di apprendimento, senso di confusione mentale, perdita di memoria; 6.27%; 95% CI 4.46–8.35), perdita di appetito (6.0%; 95% CI 3.9–8.5), facile affaticabilità (5.7%; 95% CI 0.0–19.3), e alterazioni dell'odorato (5.6%; 95% CI 3.1–8.6). Oltre alla gravità di COVID-19, la valutazione statistica dei dati raccolti ha suggerito che fattori di rischio per lo sviluppo di LC sono l'età, con maggiore probabilità di comparsa negli adolescenti, il sesso femminile, la presenza di obesità, allergia e altre gravi malattie croniche. Una lettura superficiale di quanto riportato in questa metanalisi potrebbe far pensare che molto si sappia oggi sul LC pediatrico. In realtà, malgrado

l'abbondanza di dati e l'enorme sforzo fatto dagli autori per cercare di analizzare nel modo quanto più possibile produttivo ciò che la letteratura metteva loro a disposizione, quanto raccolto ha solo valore informativo e nulla di quanto riportato, come per altro sottolineato dagli autori, può essere considerato definitivo. Che il LC esista è certo, come si manifesti e quale sia il destino finale dei soggetti con sicuro o probabile LC è assai meno chiaro. Molti, se non tutti, gli studi utilizzati per la metanalisi hanno, infatti, importanti limitazioni metodologiche. Essi sono, nella maggioranza, retrospettivi e basati su questionari. Il rischio che molte delle informazioni raccolte siano a priori discutibili e, quindi, portino a risultati lontani dalla realtà è, in questi casi, inevitabile. Inoltre, i criteri per l'arruolamento dei casi da inserire negli studi, oltre che diversi da studio a studio, sono assai spesso poco definiti, con il risultato che la casistica è molto eterogenea, non comparabile e non assommabile in una valutazione globale. Infine, manca spesso un adeguato controllo sia delle informazioni ricevute, sia della evoluzione nel tempo dei sintomi riferiti in origine, con un follow up che è stato estremamente limitato nel tempo o protratto fino ad un anno e più. Tutto ciò solleva molti dubbi sulla reale consistenza dei valori assoluti attribuiti alla frequenza delle singole manifestazioni cliniche, non permette di definire l'effettivo peso clinico del LC, né di sapere se e quali manifestazioni tendono a persistere e per quanto o, al contrario, si risolvono spontaneamente. Poco aiuto fornisce per la soluzione di questi problemi anche il fatto che in alcuni studi sia stato inserito un gruppo di controllo costituito da soggetti senza apparente infezione da SARS-CoV-2. Questi studi sono, infatti, solo una piccola parte di quelli utilizzati per la metanalisi, sono, ovviamente, gravati dalle limitazioni metodologiche sopra descritte e, soprattutto, permettono un confronto solo per la frequenza di alcuni ma non di tutte le manifestazioni oggetto di interesse, in particolare solo per le alterazioni di tipo psicologico, senso di stanchezza, cefalea, problemi di concentrazione, anosmia, perdita di appetito e problemi respiratori. I dati raccolti sembrano indicare che i bambini con LC hanno un ri-

schio più elevato di dispnea persistente (OR 2.69; 95% CI 2.30–3.14), anosmia (OR 10.68; 95% CI 2.48, 46.03) e/o febbre (OR 2.23; 95% CI 1.2–4.07) mentre sono del tutto sovrapponibili ai controlli non infetti per quanto riguarda la frequenza delle altre manifestazioni cliniche.

La difficoltà a trarre conclusioni definitive sul LC pediatrico è confermata da quanto riportato nella metanalisi di Stephenson e coll. (8) la quale, pur confermando che i bambini che hanno sofferto di una infezione da SARS-CoV-2 possono avere a distanza della fase acuta qualche problema clinico, talora anche rilevante, arriva a conclusioni non poco diverse da quella di Lopez-Leon e coll. Stephenson e coll. (8) hanno analizzato 22 studi, in parte presenti nell'altra metanalisi, con un totale 23.141 soggetti di età < 19 anni. Un numero molto più elevato di soggetti rispetto alla precedente metanalisi aveva almeno un sintomo di LC, con valori che sono risultati essere del 47%, 43% e 35%, rispettivamente, per i tre più comuni, quali senso di affaticamento, dispnea e cefalea. Inoltre, diversi sono stati i dati raccolti negli studi che avevano incluso anche controlli non infetti perché, in questo caso, i bambini con infezione da SARS-CoV-2 avevano maggiori difficoltà di apprendimento (+3%; 95% CI 1 - 4), più cefalea (+ 5%; 95% CI 1 - 8)), maggiore perdita di gusto (+8%, 95% CI 2 - 15), più faringodinia (+ 2%; 95% CI 1 - 2) ma eguale prevalenza di dolori addominali, diarrea, febbre, senso di fatica, mialgie, insonnia, diarrea, febbre e dispnea. Inoltre, si è osservato che gli studi con maggiore qualità metodologica e, quindi, a più basso rischio di errore, erano quelli con la minore prevalenza di LC, facendo direttamente sospettare che gran parte dei casi di LC segnalati derivasse più da errori nella raccolta dei dati che a una effettiva presenza di uno o più problemi clinici.

L'analisi delle due metanalisi indica in modo preciso che molto deve ancora essere fatto per arrivare a definire con precisione cosa sia il LC pediatrico. Ciò che emerge da un tentativo di analisi globale dei dati disponibile è che, al di là della rispettiva frequenza, tutti i sintomi del LC pediatrico possono essere divisi in 2 grandi gruppi, quelli di ordine fisico e quelli di ordine psicologico-psichiatrico. Alcuni

studi sembrano suggerire che i primi possono essere semplicemente la coda della primitiva infezione perché sono più spesso rilevati in stretta vicinanza con la fine del periodo di 4 settimane che rappresenta la fase acuta di COVID-19. Gli altri, invece sembrano più tardivi perché più spesso rilevati negli studi che hanno protratto il controllo oltre il primo periodo estendendolo largamente fino alle 12 settimane o oltre. E' chiaro che gli studi futuri debbono, tra gli altri, chiarire proprio l'esistenza o meno di questa differenziazione perché ciò può permettere di capire, almeno in parte, quanto del LC pediatrico dipende non dall'infezione ma dalla pandemia e porre importanti decisioni sia di tipo organizzativo sia terapeutico come il recente documento intersocietario pediatrico italiano fa opportunamente notare (10).

POSSIBILE APPROCCIO AL LONG COVID IN PEDIATRIA

In accordo con quanto concordato dalle società scientifiche italiane di interesse pediatrico sembrerebbe opportuno che i bambini che hanno avuto una sicura infezione da SARS-CoV-2, anche se asintomatica, venissero valutati alla fine delle 4 settimane di acuzie dell'infezione per verificare la presenza di sintomi non presenti prima dell'infezione stessa o che fossero peggiorati dopo di questa. Il controllo sembrerebbe tassativo per coloro che fossero già noti per una precedente patologia cronica, specie se di tipo respiratorio e per i casi con COVID-19 sintomatico. Coloro che presentassero sintomi di malattia persistente o peggioramento di quanto già in atto potrebbero essere seguiti o trattati con appositi protocolli di intervento in funzione della gravità dei sintomi e della loro persistenza.

Una seconda visita, prevista soprattutto per coloro che fossero stati considerati senza problemi al primo controllo, potrebbe essere prevista a 12 mesi per la verifica della persistenza della condizione di benessere o della comparsa di altri segni o sintomi di malattia. Particolare attenzione potrebbe essere rivolta alle problematiche psicologico-psichiatriche perché l'eventuale comparsa di questa può innescare il problema della patologia neuropsichiatrica cronica i cui riflessi

a distanza nell'età adulta possono essere drammatici. E' chiaro che tutto ciò dovrebbe richiedere una larga collaborazione con i pediatri di libera scelta e, specie per gli adolescenti, con le stesse famiglie

oltre che con i ragazzi ed, eventualmente, con i servizi di territorio, ma questo sembrerebbe un metodo utile non solo ad affrontare direttamente problematiche mediche di rilievo ma anche per risolvere

re con uno studio prospettico alcuni dei problemi tuttora non risolti sulla importanza medica, sociale e familiare del LC pediatrico.

Bibliografia

1. Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36:231-249.
2. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs.* 2021;23:119-129.
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102-e107.
4. Clements, W., Joseph, T. & Koukounaras, J. UK NICE guidelines for EVAR: Cost implications for post-COVID Australian Public Health. *Cardiovasc Intervent. Radiol* 2021. 44, 1286–1288.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615.
6. Esposito S, Giannitto N, Squarcia A, Neglia C, Argentiero A, Minichetti P, et al. Development of Psychological Problems Among Adolescents During School Closures Because of the COVID-19 Lockdown Phase in Italy: A Cross-Sectional Survey. *Front Pediatr.* 2021;8:628072..
7. Theberath M, Bauer D, Chen W, Salinas M, Mohabbat AB, Yang J, et al. Effects of COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents: A systematic review of survey studies. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221086712.
8. Stephenson TJ, Ladhani SN, De Stavola BL, Viner RM, Swann OV. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84:158-170.
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12:9950.
10. Esposito S, Principi N, Azzari C, Cardinale F, Di Mauro G, Galli L, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr.* 2022;48:42

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Long covid e pediatria di famiglia

Giovanni Simeone

Pediatra di Famiglia, Brindisi

Il British Journal Of General Practice del Giugno 2022,(1) riporta le testimonianze di alcuni ragazzi colpiti dal Long Covid e una di queste, Jasmine, dice testualmente *"I'm Jasmin. I am 11 years old and I have suffered from Long Covid for over a year [...] I tell myself that none of this is permanent even if it feels that way sometimes. I would want GPs to listen to us and understand how serious the symptoms are, even if we look ok on the outside."* E questa sindrome, per molti aspetti non spiegata completamente, quella che potremmo chiamare *l'invisibilità della patologia non deve essere per noi pediatri di famiglia, e per i medici in generale una barriera per offrire supporto adeguato, assistenza e management dei sintomi. Sempre la stessa Rivista l'anno prima riporta un articolo del dott. Simpson, fondatore del Long Covid Kid, un'associazione di volontariato che raccoglie medici, genitori, pazienti che ha messo su un sito con tantissimo materiale utile sia informativo, sia educativo per l'aiuto alla famiglia e ai bambini affetti da Long Covid. Il Dott Simpson nell'articolo ricordo scritto nel Maggio 2021, (2) sottolinea come tale *syndrome* sia stata spesso identificata dai sanitari come una sorta di *Munchausen by proxy*. Sostenuta dalla narrazione presente nei primi tempi della pandemia da Covid-19 ove si affermava che i bambini non si ammalassero di Covid in maniera severa, che non trasmettessero la malattia e che spesso fossero asintomatici. Questo ha portato nei primi tempi a difficoltà di relazione con i *General Practitioner* con diagnosi molto spesso di sintomi che venivano attribuiti solo al lock down, all'*home schooling*.*

Non è possibile fare una stima epidemiologica affidabile della sindrome di Long Covid pediatrica, in quanto i dati

attualmente disponibili sono basati su studi eterogenei condotti quasi interamente negli Stati Uniti e nel Regno Unito, su soggetti ospedalizzati soggetti ospedalizzati. I dati europei sono ancora insufficienti, in particolare con riferimento al contesto delle cure primarie.

A tal proposito dati presenti sul sito UK [Longcovidkids.org](https://www.longcovidkids.org), (3) con dati da studi osservazionali aggiornati al 5 marzo 2022 vi sarebbero 149.000 bambini in età 2-16 anni con almeno uno dei sintomi attribuibile al Long Covid durati almeno 4 settimane e 39.000 bambini, sempre nella fascia 2-16 anni con uno o più sintomi durati per 12 mesi. Un recente studio osservazionale di coorte italiano (4) che ha visto coinvolti 629 pediatri di Famiglia suddivisi tra le diverse regioni italiane ed un Ospedale pediatrico del Nord Italia ha riportato un'incidenza cumulativa del 24,3% nei report provenienti dai Pediatri di Famiglia e del 58% tra i pazienti ospedalizzati. I sintomi maggiormente riportati nell'indagine conoscitiva tra le famiglie sono stati l'astenia (7%), disturbi neurologici (6,8%) e disturbi respiratori (6%). I sintomi riportati più di frequente nei pazienti ospedalizzati erano rappresentati da disturbi psico-sociali, patologie cardiache, disturbi respiratori.

Fisiopatologia del Long Covid: cosa deve sapere il Pediatra di Famiglia

Un'interessante review della prof E. Griffin (4) sottolinea come la persistenza dell'RNA virale che segue un'infezione da virus ad RNA come nel caso di infezione da SARS Cov-2 possa essere associata ad una progressione lenta, tardiva della malattia e alla persistenza di alcuni sintomi (*Post acute infection syndrome*) come sappiamo accade in alcune forme latenti di virus a Dna (herpesvirus) o persistenti (HCV, HIV). Diversi meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare i sintomi come ad esempio fe-

nomeni di auto-immunità di endotelite ovvero infiammazione dell'endotelio di organi diversi come cuore, polmoni, cervello, reni, di formazione di microtrombi dovuti al danno endoteliale e all'attivazione piastrinica, di disregolazione del sistema immune. I sintomi descritti nelle diverse casistiche (*post Covid condition*) potrebbero quindi avere un'origine mista: sia danno o perdita di funzione dei vari organi, sia sintomo dovuti a risposta infiammatoria persistente, a fenomeni di auto immunità.

Definizione di Long Covid

Analizzare gli studi prospettici, le Revisioni sistematiche sul Long Covid, non può prescindere dalla sua accurata definizione in relazione all'età pediatrica. In precedenza il WHO (5) aveva elaborato una definizione di caso pertinente all'età adulta: *"individuals with a history of probable or confirmed SARS CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms and that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis.* Il NICE inglese, sempre negli adulti, cita: (6) *"Post-COVID-19 syndrome: Signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID19, continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis. It usually presents with clusters of symptoms, often overlapping, which can fluctuate and change over time and can affect any system in the body. PostCOVID19 syndrome may be considered before 12 weeks while the possibility of an alternative underlying disease is also being assessed. In addition to the clinical case definitions, the term 'long COVID' is commonly used to describe signs and symptoms that continue or develop after acute COVID19"*.

Finalmente attraverso il metodo Delphi, un metodo d'indagine iterativo che prevede più fasi di valutazione di gruppi,

si è arrivati ad una definizione di Long Covid (*post Covid condition*) in età pediatrica allineata alla definizione del WHO. *"Post-COVID-19 condition occurs in young people with a history of confirmed SARS-CoV-2 infection, with at least one persisting physical symptom for a minimum duration of 12 weeks after initial testing that cannot be explained by an alternative diagnosis. The symptoms have an impact on everyday functioning, may continue or develop after COVID infection, and may fluctuate or relapse over time."* (7) Questo è importante perché, come vedremo, uno dei bias più frequenti delle RS su questo tema è proprio la differente definizione di caso.

Una semplice ricerca su PubMed con il termine MeSH *post-acute COVID-19 syndrome* che comprende tutti gli *entry terms* (*long Covid, persistent*) porta a selezionare, con una ricerca effettuata al 15 Luglio, 915 record e tra queste 24 RS. Tra queste vogliamo citare quella di S.A. Behood (8) con ricerca aggiornata al 31.7.2021 che aveva esaminato 22 studi, 15 di coorte, 6 *cross sectional* 1 *case report*. Solo 8 dei 22 studi inclusi avevamo come confronto un gruppo di controllo. Piccoli ma significativi aumenti della differenza di rischio sono stati osservati tra i due gruppi per difficoltà cognitive (3%), cefalea, (5%) perdita dell'olfatto (2,15%). Anche la RS di S Lopez-Leon (9) aveva rilevato nei 21 studi inclusi, una prevalenza di sintomi da Long Covid nel 25,2% e, tra questi i sintomi prevalenti erano rappresentati da disturbi dell'umore (16%), disturbi del sonno (8,4%), disturbi respiratori (7,6%). La maggior parte di lavori inclusi in queste ed altre RS hanno però una bassa qualità metodologica degli studi inclusi, una notevole eterogeneità nel calcolo della numerosità campionaria, differenti criteri di inclusione, differenti periodi di follow-up, *reporting bias* (talvolta solo attraverso questionari autosomministrati) *mis-classification* dei casi inclusi (spesso senza conferma di laboratorio) studi che provengono solo da Paesi ad alto reddito. Rendendo di fatto talvolta difficile i sintomi più propriamente associati all'infezione con i disturbi psicologici-comportamentali legati al periodo pandemico.

Per cercare di far luce in maniera più dettagliata sul Long Covid servirebbero invece studi longitudinali di coorte con gruppo di controllo ben definito, con differenza tra pazienti inclusi delle cure primarie e pazienti ricoverati con un periodo di follow-up ben definito per render conto anche della sintomatologia intermittente, con una chiara inclusione dei casi con conferma di laboratorio, con reporting dei sintomi raccolti in maniera strutturata e riproducibile e non solo self-reporting con verifica dell'*efficacy* della vaccinazione nei confronti dell'insorgenza del Long Covid rispetto ai non vaccinati.

Ruolo del Pediatra di Famiglia

Nel documento di Consenso *Italian intersociety "Consensus on management of Long Covid in children* (10) vengono riportate delle Raccomandazioni riguardo la gestione da parte del Pediatra di famiglia soprattutto, del Long Covid. Tra queste aveva destato molte perplessità la raccomandazione n. 4 *secondo la quale i pediatri di base avrebbero dovuto visitare tutti i soggetti con diagnosi sospetta ed accertata di infezione da SARS Cov-2 dopo 4 settimane per verificare l'eventuale presenza di sintomi di malattia precedentemente diagnosticata*. Così come descritta vista l'altissima incidenza di casi soprattutto nel periodo della variante Omicron, rende di fatto questa raccomandazione non trasferibile nella pratica corrente. Ritengo invece che il pediatra dovrebbe sapere che la definizione di LC al momento è di sintomatologia persistente a 12 settimane dalla diagnosi iniziale (ma, per coloro che hanno i sintomi da 4-12 settimane si può parlare di post Covid secondo le LG NICE. Quindi il pediatra dovrebbe, nel frattempo, nei soggetti sintomatici, escludere le altre cause di astenia, o dolore toracico, o artro -mialgie con esami classici, auto immunità, ecg ecocardio in quel range temporale di 4-8 settimane. -Informare i pazienti di restare tranquilli perché nella maggior parte dei casi la sintomatologia regredisce spontaneamente. Diviene molto importante, pertanto, questo legame questa partnership che deve essere sempre presente tra famiglia e pediatra. Se la sintomatologia non dovesse

regredire, una volta escluse eventuali altre patologie, il paziente potrà essere indirizzato a un centro di riferimento per il Long Covid. Ancora una volta rimane da sottolineare l'importanza delle Rete che deve sempre essere presente tra Cure Primarie e l'Ospedale, soprattutto per questa patologia che ha messo così a dura prova il nostro Servizio sanitario nazionale.

Tuttavia, dobbiamo essere pienamente consapevoli che questa pandemia sta comportando un enorme carico di sofferenza e disagio emotivo per i bambini e gli adolescenti. Se i medici partono dal presupposto che i pazienti pediatrici hanno un Long Covid, senza valutare criticamente tutte le possibilità, rischiano di non riconoscere i pazienti con problemi di salute mentale. Peggio ancora, perpetueranno involontariamente o rafforzandoli, i sintomi in soggetti predisposti a tali problematiche. Una misdiagnosi può fare male perché ritarda il riconoscimento di un problema, perpetua un circolo vizioso, genera insicurezza, mantiene un malinteso pericoloso con i genitori. Il rischio è quello di una *Munchausen by physician* e di perdere talvolta di vista i problemi veri. Quindi il pediatra deve essere in grado di spaziare a 360° tra i possibili disturbi di tipo post infettivo a quelli propri di ordine psicologico-psichiatrico (11).

È sempre necessario nel dialogo coi genitori, sottolineare i limiti delle nostre conoscenze riguardo molti degli aspetti fisiopatogenetici del Long Covid, dell'evoluzione dei sintomi, offrendo, nel frattempo sempre il nostro supporto, la nostra presenza, per la presa in carico dei problemi che dovessero presentarsi e indirizzare le cure eventuali cure. In un futuro prossimo si spera che studi più accurati, possano aiutarci a comprendere meglio la storia naturale del Long Covid, ad individuare alcuni marker in grado di predire l'evoluzione verso quadri di patologie moderate-gravi, a supportare meglio i sistemi di gestione clinica dei casi, a stabilire programmi di riabilitazione, progettare Linee Guida *Evidence Based* per questa ulteriore sfida che il SARS Cov-2 ci ha consegnato.

Bibliografia

1. Carolyn A Chew-Graham, British Journal of General Practice, June 2022
2. Frances Simpson, British Journal of General Practice, May 2021
3. <https://it.longcovidkids.org/>
4. Dian E. Griffin Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections-PLOS Biology | <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001687> June 1, 2022
5. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
6. NICE Guidelines COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
7. T. Stephenson Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process -Arch Dis Child . 2022 Jul;
8. S.A. Behnood Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies-Journal of Infection 84 (2022) 158–170
9. S. Lope-Leon Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses-Scientific Reports | (2022) 12:9950
10. S Esposito et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children- Italian Journal of Pediatrics – march 2022
11. G Cozzi Clinicians need to be careful that they do not confuse mental health issues and long COVID in children and adolescents- Acta Paediatrica. 2022;00:1–3. _wiley onlinelibrary

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Vaccinazioni anti-COVID in età pediatrica

Marcello Bergamini

Pediatra, Azienda USL FERRARA

La pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato, a partire dall'inizio dell'anno 2020, un radicale cambiamento nell'attività professionale del Pediatra di Libera Scelta (PdLS) in ragione delle mutate regole di svolgimento dell'attività ambulatoriale e delle consulenze telefoniche che, da sempre destinate alla gestione di problematiche che non richiedevano visite in presenza, hanno finito per essere dedicate anche alla gestione clinica a distanza, sia dei pazienti affetti da COVID-19 in isolamento fiduciario e di quelli in quarantena, sia alla gestione di bambini con patologie minori per i quali comunque veniva, nel periodo pandemico, raccomandata la minor circolazione possibile.

L'attività di consulenza telefonica ha in seguito subito un ulteriore forte incremento, così come peraltro le richieste di consulenza in presenza, a partire dai primi mesi del 2021, epoca di inizio della campagna vaccinale con vaccino Pfizer-Biontech BNT162, autorizzato da EMA e AIFA all'uso emergenziale nei ragazzi dai 12 ai 17 anni. Ad un ulteriore incremento abbiamo assistito poi dal luglio 2021 a seguito dell'autorizzazione all'uso emergenziale da parte di EMA e AIFA anche del vaccino Pfizer BNT162 a dosaggio ridotto per i bambini dai 5 anni di vita compiuti.

Come dimostrato da un lavoro di *Survey* [1], la figura professionale del PdLS gode in Italia di considerazione e gradimento più che buoni da parte delle famiglie. La fiducia che ne deriva, conduce ormai da tempo i genitori a richiedere, nella stragrande maggioranza dei casi, un primo parere qualificato al PdLS, ovvero a colui che segue regolarmente il minore dalla sua nascita e ne ha la tutela sanitaria.

Il PdLS d'altro canto detiene, inequivocabilmente, una figura istituzionale essendo titolare di un rapporto convenzionale con lo Stato Italiano; egli è

pertanto tenuto ad agire in accordo e in conseguenza delle sue leggi. Tale regola è stata applicata durante l'ultimo anno e mezzo anche alle normative in materia di vaccinazione COVID in età pediatrica e adolescenziale, alle quali i PdLS italiani hanno aderito convintamente, salvo forse alcune rarissime eccezioni, promuovendo la campagna vaccinale fin dall'approvazione da parte del Comitato Tecnico Scientifico (CTS) dell'AIFA del vaccino Pfizer dai 12 ai 17 anni, seguita a pochi mesi dall'approvazione di quella nella fascia di età 5-11 anni [2,3]. Con modalità operative diverse e con livelli di partecipazione diretta diversi a seconda delle realtà locali, i pediatri hanno anche eseguito materialmente le vaccinazioni anti-COVID19.

Il CTS prese tali decisioni, in analogia alle omologhe istituzioni sanitarie delle altre Nazioni europee ed extraeuropee, sulla base esclusiva dei trials registrativi eseguiti dalla Pfizer-Biontech [4,5] i quali avevano dimostrato, con disegni di studio randomizzati controllati su alcune migliaia di bambini, un'efficacia del 95% per l'età 12-15 anni e superiore al 90% per i bambini più piccoli.

Come recita il Codice di Deontologia Medica 2014 [6], l'operato del medico, pediatra in questo caso, deve obbligatoriamente garantire interventi basati sulle migliori prove di efficacia e di sicurezza esistenti in quel dato momento storico; è necessario pertanto che ci sia un aggiornamento costante delle proprie conoscenze, basato sulle migliori evidenze disponibili.

I trial registrativi sperimentali che portarono all'autorizzazione dei vaccini in regime di emergenza furono effettuati quasi 2 anni fa utilizzando vaccini con componenti antigeniche derivanti dal SARS-CoV-2 a quell'epoca circolante in modo prevalente, ma sappiamo come, nel corso del tempo, la variante origi-

nata dall'epidemia cinese partita da Wuhan, sia stata sostituita da nuove varianti che si sono succedute a livello mondiale, diventando via via prevalenti nelle diverse aree geografiche. Quali siano state le modificazioni dell'efficacia vaccinale in conseguenza delle mutazioni del genoma virale SARS-CoV-2 originario è argomento ampiamente studiato e sul quale è possibile ricevere informazioni dettagliate sia a livello internazionale che nazionale grazie alle attività di diagnostica molecolare svolte da laboratori specializzati.

Passando ora alle evidenze recenti, uno studio caso-controllo 'test-negative design' svolto su di una popolazione di 5-18 anni composta da 1185 casi (l'88% dei quali era vaccinato) e da 1627 controlli, seguiti durante il periodo luglio 2021 - febbraio 2022 in cui stavano circolando in modo prevalente dapprima la variante Delta poi le varianti Omicron, ha di recente dimostrato che la vaccinazione con BNT162b2 Pfizer-Biontech è stata comunque in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione dovuta a variante Omicron di circa il 66% tra i bambini di 5-11 anni [7]. Negli adolescenti della fascia 12-18 anni invece, sebbene le due dosi vaccinali proteggessero in misura minore dalle ospedalizzazioni dovute a variante Omicron rispetto a quelle dovute a variante Delta, la vaccinazione era stata in grado di prevenire efficacemente le malattie severe causate da entrambe le varianti.

Lo studio PROTECT [8], statunitense, su una coorte prospettica di 1364 bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 15 anni testati settimanalmente per SARS-CoV-2 indipendentemente dalla presenza di sintomi (di questi circa la metà erano asintomatici) ha dimostrato che le due dosi di vaccino riducono comunque il rischio di infezioni da variante Omicron del 31% tra i bambini di 5-11 anni da 14 a 82 giorni dopo la

seconda dose, mentre tra i ragazzi di 12-15 anni la riducono del 59%, anche oltre 150 giorni dalla seconda dose.

In Italia, uno studio di popolazione, retrospettivo, con disegno caso-controllo tradizionale, realizzato tramite il Sistema nazionale integrato di sorveglianza per COVID-19 e il Registro italiano dei vaccini COVID-19 [9], avrebbe dimostrato, su 2.965.918 bambini di 5-11 anni, un'efficacia vaccinale sul campo (*effectiveness*) del 41,1% (IC95% 22,2-55,4) nei confronti della malattia severa e del 31% nei confronti della semplice infezione, durante un periodo in cui a dominare era la variante Omicron B.1.1.529. E' necessario però considerare che un disegno caso-controllo tradizionale come quello utilizzato in questo lavoro tende a sottostimare l'efficacia vaccinale in ragione della minor propensione a sottoporre i propri figli al tampone diagnostico da parte dei genitori che non vaccinano [10]. L'efficacia di un vaccino dovrebbe infatti essere studiata con metodi che tengano conto delle diversità nell'intenzione a vaccinarsi o a far vaccinare da parte dei soggetti coinvolti, e questo è possibile solo con disegni di studio *test-negative* [11].

Dalle evidenze esposte, per quanto di bassa qualità metodologica, sembra emergere che la protezione conferita dal vaccino Pfizer nell'età pediatrica è a tutt'oggi relativamente soddisfacente, soprattutto nei confronti delle malattie più severe che conducono all'ospedalizzazione. D'altro canto, dallo stesso lavoro di Sacco e collaboratori [9] risultava che in Italia sono stati notificati 644 casi di malattia severa in età pediatrica durante i soli 3 mesi dello studio, con 627 ospedalizzazioni, quasi tutti quindi, oltre a 15 ricoveri in terapia intensiva e, purtroppo, 2 casi di morte (61 dall'inizio della pandemia).

Per di più, l'ultimo Report Esteso ISS pubblicato il 15 luglio 2022 [12], oltre ad aver documentato un forte incremento relativo delle varianti Omicron B4 e B5 nei confronti delle precedenti varianti B1 e B2, afferma che il tasso di incidenza di COVID-19, a 7 giorni, è in fase di aumento in tutte le fasce di età rispetto alla settimana precedente la pubblicazione del Report e risulta com-

preso fra 250 e 1.000 casi per 100.000 abitanti nelle fasce di età 0-9 e 10-19. Infine, durante la settimana che ha preceduto la pubblicazione, la percentuale di reinfezioni sul totale dei casi segnalati nella fascia di età 0-19 anni è stata del 11,7%, in aumento rispetto alla settimana precedente. Il tasso di ricovero nella popolazione 0-19 anni ha visto poi due picchi, uno a metà gennaio 2022 e uno al 27 giugno 2022, corrispondenti a 20 ricoveri per milione di abitanti (0,002%) [12].

Risulta chiaro pertanto che, in una situazione epidemiologica nazionale di questo tipo, esercitare tutti gli sforzi possibili per incrementare la copertura vaccinale in età pediatrica e adolescenziale sembra essere a tutt'oggi un'opzione essenzialmente ragionevole, pur tenendo conto della documentata minor efficacia sul campo del vaccino nei confronti delle nuove varianti.

Al PdLS potrebbero eventualmente insorgere dubbi sul bilancio benefici/eventi avversi della vaccinazione in rapporto al ben noto verificarsi di Miocarditi e Pericarditi nel medio periodo post-vaccinale. Per quanto riguarda questo effetto indesiderato, unico causalmente correlato al vaccino, è possibile riferirsi oggi ai dati provenienti da un Report di 40 network sanitari statunitensi su più di 15 milioni di individui, dal quale è risultata innanzitutto un'incidenza di Miocarditi e Pericarditi post-vaccinali (a 7 o 21 giorni dopo la prima o dopo la seconda dose) di 2-3,5 casi per 100000 nei maschi della fascia di età 12-17 anni, ma soprattutto un rischio di complicanze cardiache, compresa la MIS-C, significativamente più alto dopo infezione da SARS-CoV-2 che non dopo vaccinazione (Rischio Relativo di 3-4 volte superiore) [13]. Inoltre, le Miocarditi post-vaccino sono mediamente di intensità lieve, come risulta da studi di analisi di *case reports* e di *case series* [14] e l'incidenza di complicazioni cardiache nella fascia di età inferiore ai 12 anni è sostanzialmente irrilevante [13].

Nonostante tutto quanto esposto, è un dato di fatto che, a distanza di circa un anno e mezzo dall'inizio delle vaccinazioni in età pediatrica-adolescenziale,

il risultato delle campagne vaccinali è poco soddisfacente nel nostro Paese, secondo quanto riferiscono il già citato Report esteso dell'ISS Covid-19: sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale [12] e l'ultimo Report Monitoraggio Vaccini AGENAS [15]: mentre nella fascia di età 12-19 le coperture vaccinali sono superiori all'80% con doppia dose e solo al 40% con dose booster, nella fascia di età più squisitamente pediatrica dei 5-11 anni le coperture con almeno una dose sono pari a 38,2% mentre quelle con ciclo primario completo di 2 dosi sono pari al 34,9%.

Il problema della copertura vaccinale per COVID-19 si inserisce in un panorama italiano in cui le coperture per alcune tra le principali categorie di vaccini dell'infanzia si sono viste diminuire negli ultimi anni; le nuove disposizioni di legge del 2017 che hanno reso obbligatorie 10 categorie di vaccini durante l'infanzia non sembrano peraltro, al momento, essere in grado di invertire questa tendenza [16]. Sempre nel nostro paese è presente una importante esitazione vaccinale da parte delle famiglie, secondo una *survey* del 2018 [17].

Una *survey* tramite questionario condotta nella città di Bologna, che aveva coinvolto più di 5000 famiglie con figli di età inferiore a 18 anni all'inizio della campagna vaccinale (dicembre 2020 - gennaio 2021), riportò che il 39,6% dei *caregivers* manifestava un atteggiamento di esitazione parziale che conduceva ad una incertezza decisionale nel 29,6% dei casi, mentre nel 9,9% dei casi si trattava di una vera esitazione consolidata [18], valori decisamente superiori a quelli riscontrati in analoghi studi svolti su popolazioni di adulti o giovani adulti. Il suddetto lavoro di Montalti e collaboratori è stato recentemente incluso, insieme ad altri 43 studi analoghi provenienti da tutti i continenti, in una Revisione Sistemica con metanalisi pubblicata a febbraio 2022 [19]. La stima puntuale dell'esitazione vaccinale derivante dalla metanalisi dei 44 studi inclusi è stata del 40%, come nello studio italiano. Questa RS ha anche indagato quali siano i principali fattori determinanti dell'atteggiamento favorevole da parte dei *caregivers*: in accordo, anche

in questo caso, con i risultati della *survey* italiana, i principali determinanti significativamente associati sono risultati il sesso maschile, la maggiore età dei genitori, un miglior livello economico della famiglia, un più alto livello di percezione negativa riguardo ai possibili danni da malattia e una già dimostrata attitudine positiva nei confronti delle vaccinazioni in generale. Era presente tra i numerosi studi una notevole eterogeneità nelle frequenze rilevate di esitazione vaccinale, da attribuirsi verosimilmente alla grande complessità del fenomeno studiato. E' quindi evidente come la copertura vaccinale per COVID-19, nell'intera Italia per la popolazione pediatrica, sia inaspettatamente inferiore a quanto ci si potrebbe attendere in base ai dati della letteratura sull'esitazione vaccinale, sia in campo internazionale che per il nostro Paese. E' vero che lo studio emiliano

è l'unico studio attualmente pubblicato in Italia ed è vero che le coperture vaccinali hanno valori piuttosto diversi da regione a regione, ma non sono comunque mai superiori al 55%, sia per la terza dose nei ragazzi di età superiore ai 12 anni, sia per la prima dose nei bambini sotto i 12 anni; questi due elementi non sembrano quindi giustificare la discrepanza attualmente rilevata. La pediatra di libera scelta italiana dovrà analizzare in dettaglio i dati epidemiologici e vaccinali e comprendere quali siano le strategie per comunicare al meglio informazioni corrette e aggiornate che possano aiutare le famiglie a decidere in modo appropriato, anche in vista della futura programmazione di campagne vaccinali che utilizzeranno componenti antigeniche maggiormente tarate sulle varianti che hanno circolato più recentemente nel mondo. Va presa in considerazione la possibili-

tà di utilizzare la tecnica del *Counseling* motivazionale (*motivational interviewing*), tecnica che ha già dimostrato, in uno studio randomizzato controllato di poter migliorare sensibilmente l'approccio alle vaccinazioni da parte delle madri coinvolte [20]. In letteratura sono peraltro già presenti lavori che hanno indagato il possibile utilizzo di tale tecnica nell'ambito delle vaccinazioni anti-COVID19 su soggetti esitanti adulti [21-23]. Un'ipotesi di lavoro potrebbe pertanto essere quella di prendere in esame, per i prossimi anni, attività di formazione specifica sul *motivational interviewing* nell'ambito della pediatria di libera scelta al fine di imparare ad interagire meglio con le famiglie, e non solo con quelle esitanti, attraverso modalità comunicative meno tradizionali, meno autoritarie, più coinvolgenti ed empatiche.

Bibliografia

1. R. Marinello, M. Picca, D. Freri, P. et al. La pediatria di famiglia nell'area milanese: un'indagine di customer satisfaction. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2011;14(10) https://www.medicoebambino.com/?id=RIC1110_10.html
2. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Det_73-2021_est_COMIRNATY.pdf
3. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Parere_CTS_Comirnaty_5-11_01.12.2021.pdf
4. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385:239-50
5. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. C4591007 Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):35-46.
6. <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf>
7. Price AM, Olson SM, Newhams MM et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2022 May 19;386(20):1899-1909.
8. Fowlkes AL, Yoon SK, Lutrick K et al. Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5-11 Years and Adolescents Aged 12-15 Years - PROTECT Cohort, July 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Mar 18;71(11):422-428.
9. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, et al. Italian National COVID-19 Integrated Surveillance System and the Italian COVID-19 vaccines registry. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. *Lancet*. 2022 Jul 9;400(10346):97-103.
10. Shi M, An Q, Ainslie KEC, Haber M, Orenstein WA. A comparison of the test-negative and the traditional case-control study designs for estimation of influenza vaccine effectiveness under nonrandom vaccination. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 8;17(1):757.
11. Glasziou P, McCaffery K, Cvejic E, et al. Testing behaviour may bias observational studies of vaccine effectiveness. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.17.22269450>
12. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_13-luglio-2022.pdf (ultimo accesso 20/07/2022)
13. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Apr 8;71(14):517-523.
14. Bellos I, Karageorgiou V, Viskin D. Myocarditis following mRNA Covid-19 vaccination: A pooled analysis. *Vaccine*. 2022 Mar 15;40(12):1768-1774.
15. https://www.agenas.gov.it/covid19/web/file/Report_Monitoraggio_Vaccini.pdf (ultimo accesso 20/07/2022)
16. https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita (ultimo accesso 20/07/2022)
17. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, et al. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine*. 2018;36(6):779-87.
18. Montalti M, Rallo F, Guaraldi F, et al. Would Parents Get Their Children Vaccinated Against SARS-CoV-2? Rate and Predictors of Vaccine Hesitancy According to a Survey over 5000 Families from Bologna, Italy. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 10;9(4):366.
19. Galanis P, Vraka I, Siskou O, et al. Willingness, refusal and influential factors of parents to vaccinate their children against the COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2022 Apr;157:106994.
20. Gagneur, A., Gosselin, V., & Dubé, É. (2018). Motivational interviewing: A promising tool to address vaccine hesitancy. *Vaccine*, 36(44), 6553-6555.
21. Breckenridge LA, Burns D, Nye C. The use of motivational interviewing to overcome COVID-19 vaccine hesitancy in primary care settings. *Public Health Nurs*. 2022 May;39(3):618-623.
22. Using Best Practices to Address COVID-19 Vaccine Hesitancy: The Case for the Motivational Interviewing Approach
23. Boness CL, Nelson M, Douaihy AB. Motivational Interviewing Strategies for Addressing COVID-19 Vaccine Hesitancy. *J Am Board Fam Med*. 2022 Mar- Apr;35(2):420-426.

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Il Microbiota orale e le patologie respiratorie

Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. di Pediatria, Università di Pisa

La premessa, i primi 1000 giorni e il microbiota

I primi 1000 giorni dopo il concepimento (il periodo di gravidanza e i primi due anni di vita), sono considerati una "finestra di opportunità", e sono fondamentali per lo sviluppo e la salute del futuro bambino. In questa fase si realizzano le tappe fondamentali per l'attecchimento e la crescita non solo del microbiota intestinale, ma anche del microbiota a livello d'organo, cavo orale, cute, apparato respiratorio ecc. Di pari passo si sviluppa anche la maturazione del sistema immunitario che risente di molti fattori ma che è guidata dal microbiota stesso. Infatti il microbiota in via di sviluppo svolge un ruolo primario nel processo di salute, intervenendo nelle funzioni metaboliche e immunologiche considerate centrali dell'ospite.

I fattori che determinano lo sviluppo del microbiota umano sono molteplici e lo influenzano dalla nascita e nel corso degli anni successivi. Il microbiota neonatale è un ecosistema delicato e altamente dinamico che subisce rapidi cambiamenti di composizione fino ai primi anni di vita con fattori determinanti sia pre- che peri-natali. La maturazione del microbiota intestinale verso una struttura simile a quella di un adulto avviene in gran parte all'età di 2-3 anni, anche se in verità questo assioma sembra essere non del tutto vero con variazioni caratteristiche anche fino ai 10 anni di vita. Però la prima infanzia rappresenta il periodo maggiormente critico per modulare il microbiota al fine di promuovere una crescita e uno sviluppo sani.

L'interazione tra microbiota intestinale e le cellule del sistema immunitario è di tipo bidirezionale, cioè con un'influenza reciproca, con una crescita continua determinata da stimoli ed impulsi reciproci. Le cellule della barriera epiteliale, rappresentate dalle cellule dell'epitelio

e dalle cellule dendritiche (DC) sentono e riconoscono gli stimoli del microbiota attraverso recettori di superficie. Nella crescita normale in stato di salute, queste interazioni sono fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi microbica e della integrità della barriera epiteliale. L'interazione interessa una grande varietà di cellule immunitarie residenti nella mucosa intestinale e delle molecole secrete dallo strato epiteliale che regolano i processi immunitari e determinano a loro volta lo sviluppo del microbiota. A sua volta, la comunità microbica intestinale risultante, il microbiota, con i suoi metaboliti, contribuisce allo sviluppo del sistema immunitario dell'ospite, dell'omeostasi intestinale e alle risposte immunitarie anche a livello d'organo. Dal microbiota intestinale che si sta formando partono dei messaggi a distanza che condizionano poi anche lo sviluppo di microbiota d'organo come quello della cavità orale.

Il microbiota orale

Il microbiota orale è un costituente importante del microbiota umano, e svolge un ruolo fondamentale nella salute umana. Si tratta di una materia complessa perché formata di un insieme di nicchie ecologiche (dente, palato, tonsilla, saliva..) diverse tra loro con habitat microbiologici molto differenti che si ampliano e variano molto in corso di patologia. È altresì da considerare che si tratta di un microbiota periferico, di una zona apparentemente di passaggio; è caratterizzato da una scarsa ricchezza e alfa-diversità, pur comunque contando almeno 700 specie batteriche, oltre a funghi e virus. Il microbiota orale è costituito da una componente stabile, lo zoccolo duro, con Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria in prima linea, una componente variabile ed una ipervariabile. Tra i Firmicutes, gli Streptococcus risultano il genere dominan-

te seguito dalla Veillonella. Nei diversi distretti della cavità orale, anche se il genere Streptococcus è quasi sempre dominante, i quadri di dominanza e le proporzioni dei diversi generi variano in maniera estremamente elevata. Possiamo dire quindi che nel cavo orale abbiamo un microbiota quasi di frontiera, con degli aspetti costitutivi rappresentativi e caratteristici, una apparente scarsa ricchezza e diversità, pur in contatto continuo con agenti microbiologici esterni. Gli agenti microbici esterni se patogeni condizionano lo stato di patologia e gli interventi farmacologici, seppur mirati, possono stravolgere l'equilibrio microbiologico anche della flora saprofitica.

Poiché l'uso frequente di antimicrobici a largo spettro può causare disbiosi e resistenza ai farmaci, nuovi approcci promettenti mirano a ripristinare la microecologia senza necessariamente eliminare tutti i batteri anche i saprofiti. Nelle paradontiti, batteri derivati dai generi Lactobacillus, Bifidobacterium e Streptococcus, se usati come probiotici, hanno dimostrato efficacia nella prevenzione e nel trattamento di queste patologie. La competizione per i siti di adesione, l'antagonismo contro la crescita e la formazione di biofilm e l'espressione della virulenza dei patogeni, la regolazione della risposta immunitaria dell'ospite sono tra i meccanismi maggiormente riconosciuti per un loro razionale d'uso.

Microbiota e infezioni delle vie respiratorie.

Le infezioni respiratorie rappresentano, come sappiamo, una delle cause principali di morbilità e di mortalità nei bambini specie più piccoli. Lo studio dell'asse intestino-polmone ha evidenziato l'impatto delle comunità microbiche nei siti distali nella mediazione locale della malattia. In uno studio di coorte è stato dimostrato che già dalla prima

settimana di vita in poi esiste una forte associazione tra la struttura microbica della nicchia biologica, es. il cavo orale e le sue nicchie, e le specie batteriche costituenti. Queste specie creano una rete di interazione microbica che risulta molto compatta che costituisce una struttura di difesa se compatta e in rete, oppure di suscettibilità alle infezioni se debole o non articolata. Infatti, un prospetto microbico coeso e stabile sia a livello di individuo che di organo, si è visto essere associato ad una minore suscettibilità alle infezioni del tratto respiratorio. Queste invece, erano più frequenti, con una significativa maggiore suscettibilità, nei bambini che nei primi sei mesi di vita avevano network microbici più frammentati ed instabili (Reyman M).

Probiotici, microbiota e infezioni respiratorie

I probiotici sono microrganismi vivi e vitali capaci di conferire benefici per la salute dell'ospite quando assunti in quantità adeguate. Devono presentare oltre all'efficacia dimostrazione di stabilità e anche di sicurezza ed essere quindi stabili e non trasmettitori di antibiotico resistenza.

I ceppi disponibili sono molteplici; una distinzione la possiamo fare anche sulla base del target d'organo: la maggior parte è rappresentata da ceppi ad azione intestinale, altri sono ceppi ad azione non intestinale, che agiscono a livello d'organo.

Le evidenze d'azione dei ceppi ad interessamento sistemico per quanto riguarda l'influenza sul microbiota orale e sulle infezioni respiratorie riguardano prevalentemente Lattobacilli e

Bifidobatteri che colonizzano il tratto intestinale durante la somministrazione. Evidenze hanno dimostrato come il trattamento protratto è spesso in grado di modificare anche se in maniera transitoria, le proporzioni di generi microbiologici a livello del cavo orale, con aumento dei saprofiti antagonisti dei cariogeni e una riduzione della componente pro-infiammatoria presente nel cavo orale, specie fusobatteri e prevotelle. Vi sono poi indicazioni che l'utilizzo di ceppi specifici di probiotici è in grado di prevenire infezioni specie in età prescolare sia infezioni gastrointestinali che respiratorie.

Dal punto di vista concettuale considerare l'azione di ceppi non ottenuti da derivazione intestinale e non necessariamente colonizzanti l'intestino, può offrire per l'ospite un'azione vantaggiosa di "interferenza batterica" a livello d'organo. La colonizzazione d'organo, come il cavo orale, con agenti commensali e non patogeni, ma in grado di produrre ad esempio sostanze particolari come, ad esempio, batteriocine ad azione naturale antibiotica, possono rappresentare una vera misura di profilassi per evitare che la malattia infettiva si manifesti e soprattutto si ripresenti periodicamente. Il razionale sta nella dimostrazione che con l'interferenza batterica si possa creare a livello d'organo un'azione battericida e/o di competizione recettoriale contro microrganismi colonizzanti lo stesso tessuto. A questo proposito, un esempio ben caratterizzato in letteratura è fornito dal genere *Streptococcus salivarius*, saprofiti costituenti il microbiota del cavo orale, essendone membri dominanti dalla nascita. Nel soggetto sano sono

costitutivi e non causano patologia. Alcuni ceppi sono in grado di produrre batteriocine che rappresentano non solo un meccanismo di difesa, antagonizzando la crescita di agenti patogeni per l'ospite, ma anche di stabilizzazione del "sistema" microbiota orale. Il trattamento allora con probiotici di questo tipo sarà in grado di portare ad una colonizzazione non intestinale, che porti a competizione locale con i patogeni e che può essere proposta come profilassi per le patologie respiratorie ricorrenti con minor utilizzo nel tempo di terapia antibiotica. Il ceppo *Streptococcus salivarius* K12 è stato selezionato perché produttore di batteriocine (Salivaricina A2 e Salivaricina B) e ha dimostrato una capacità d'azione per infezioni non solo da streptococchi patogeni ma anche da altri microrganismi e quindi viene considerato utile nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. Da notare che è stata osservata una significativa riduzione della necessità di adeno-tonsillectomia nel gruppo dei trattati con *Streptococcus salivarius* K12.

In conclusione

Visto che l'insorgenza, la progressione e la ricorrenza delle infezioni delle vie respiratorie sono accompagnate da alterazioni della composizione, dell'equilibrio e del metabolismo del microbiota orale, sono auspicabili metodi di indagine semplificati della popolazione microbiologica di questo distretto ed anche la dimostrazione e l'uso di agenti probiotici ad effetto locale che migliorino l'outcome clinico di bambini con infezioni ricorrenti senza ricorrere sempre all'antibioticoterapia.

Bibliografia essenziale

1. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Comberiat P. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2020 Apr 23;11:700.
2. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Front Microbiol.* 2016 Mar 31;7:455.
3. Reyman M, Clerc M, van Houten MA, et al. Microbial community networks across body sites are associated with susceptibility to respiratory infections in infants. *Commun Biol.* 2021 Oct 28;4(1):1233.
4. Biesbroek G, Tsvitvadze E, Sanders EA, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 1;190(11):1283-92. doi: 10.1164/rccm.201407-1240OC. PMID: 25329446.
5. Zhu W, Wu Y, Liu H, Jiang C, Huo L. Gut-Lung Axis: Microbial Crosstalk in Pediatric Respiratory Tract Infections. *Front Immunol.* 2021 Nov 18;12:741233. doi: 10.3389/fimmu.2021.741233. PMID: 34867963; PMCID: PMC8637285.
6. Di Piero F, Colombo M, Giuliani MG, et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Nov;20(21):4601-4606. PMID: 27874935.
7. La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti. Consensus intersocietaria 2020.

GINECOLOGIA PEDIATRICA IN AMBULATORIO – GUIDA PRATICA

Flussi mestruali abbondanti

Gabriele Tridenti, Cristina Vezzani

Ambulatorio di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza - SOC di Ostetricia e Ginecologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia

Ricordando che l'età media del menarca in Italia è 12 anni e 4 mesi (1), per la trattazione dei flussi mestruali abbondanti in adolescenza è indispensabile ribadire i criteri mestruali di normalità in questa età. Nelle adolescenti, infatti, il ciclo mestruale viene definito normale quando:

- La lunghezza del ciclo, misurata dal primo giorno di mestruazione al primo giorno del ciclo successivo, varia da 21 a 45 giorni in fase post menarcale, per poi stabilizzarsi tra i 21 e i 34 giorni entro 3 anni.
- La mestruazione dura da 2 a 7 giorni
- La perdita ematica mestruale non eccede gli 80 ml per ciclo, con una media di 30 ml, richiedendo dai 3 ai 6 pannolini al giorno (2)

I cicli sono più spesso irregolari nei primi 2-3 anni dal menarca e possono essere anomali ("abnormal uterine bleeding – aub") in regolarità, volume, frequenza o durata, senza considerare perdite ematiche legate alla gravidanza. A questo proposito va ricordata la raccomandazione della FIGO del 2011 di abbandonare le terminologie mestruali di derivazione greca e latina a favore del più schematico "aub". (1) Gli AUB, poi, possono essere

- Acuti, con un sanguinamento di entità tale da richiedere un intervento immediato
- Cronici, con irregolarità presenti nella maggior parte dei cicli dei 6 mesi precedenti. (3)

Riscontrati nel 3-20% delle donne in età riproduttiva, gli AUB hanno un'incidenza più elevata in adolescenza. Tra questi i flussi mestruali abbondanti ("heavy menstrual bleeding – HMB") sono il quadro più frequente, riportato fino al 40% delle adolescenti (4)(5), con mestruazioni che:

- durano più di 7 giorni e/o

- con un flusso superiore agli 80 ml per ciclo, che sono il limite per l'anemizzazione.

Quantizzare una perdita ematica genitale non è facile, in pratica si ritiene tipico di un flusso eccessivo:

- il dover cambiare pannolino / tampone ogni ora per più ore consecutive
- la necessità di doppia protezione o di più cambi di pannolino / tampone durante la notte (6)
- il frequente imbrattamento di abiti e lenzuola
- coaguli di diametro superiore a 1 pollice (2,54 cm)(7)
- sensazione di allagamento o zampillo
- anamnesi positiva per anemia o per trasfusioni (4)(6)

Esistono anche dei sistemi visuali di calcolo della perdita, le cosiddette "pictorial blood assessment chart - PBAC", che possono essere di aiuto nella diagnosi permettendo una rappresentazione visiva dell'entità del flusso da cui si ricava un punteggio (8)(9):

- PBAC score > 100 è diagnostico.

Più in generale, viene definito abbondante un flusso che interferisce con la qualità di vita della donna, sia da un punto di vista fisico, che sociale, emotivo o materiale. (10)

Rispetto alle loro coetanee, le adolescenti affette da HMB, infatti, perdono più giorni di scuola e hanno più interruzioni nelle attività ricreative e sportive a causa delle mestruazioni. (6)

Oltre all'anemizzazione e alla riduzione delle performance che questa comporta, la diagnosi di HMB è critica soprattutto per le possibili implicazioni cliniche che sottintende. (11)

Dal punto di vista eziologico gli HMB vengono classificati secondo il sistema PALM -COEIN della FIGO, pubblicato nel 2011 e poi rivisitato nel 2018. Questa

sistematizzazione, a tutt'oggi attuale, distingue:

- **cause organiche obiettivamente**, più proprie dell'età adulta (PALM = polipo, adenomiosi, leiomioma, malignità e iperplasia)
- **cause non correlate ad anomalie strutturali**, più frequenti in età giovanile (COEIN = coagulopatia, disfunzione ovulatoria, alterazione endometriale, iatrogena, non altrimenti classificabile). (12)

Le disfunzioni ovulatorie legate all'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con il 95% dei casi sono la causa più frequente di AUB in adolescenza ma non va dimenticato che il 20% delle adolescenti con flussi mestruali abbondanti sottintende un disordine della coagulazione, in primis la Malattia di Von Willebrand ma anche deficit dei Fattori II, V, VII, X, XI, anomalie del Fibrinogeno, emofilia A e B e disordini dell'aggregazione piastrinica, tra cui la porpora trombocitopenica idiopatica, le leucemie, le anemie aplastiche, l'insufficienza epatica e renale. (13) Gli HMB sono più frequenti tra le ragazze affette da questi disturbi, con un'incidenza che varia dal 51 al 98% dei casi secondo la diagnosi. (6) Cause iatrogene possono essere l'utilizzo di anticoagulanti, contraccettivi ormonali, salicilati, FANS, terapie antineoplastiche, inibitori selettivi del reuptake della Serotonina (SSRI). Altre possibili cause farmacologiche sono gli integratori a base di ginkgo biloba, ginseng, omega-3, resveratrolo. (2)(14) Malattie sistemiche che possono dare HMB sono l'ipotiroidismo, la celiachia, le vasculiti, la sindrome di Ehlers Danlos. Flussi mestruali abbondanti sono anche possibili nell'insufficienza epatica e renale, nel diabete e nelle malattie infiammatorie intestinali. (13) È mandatorio, poi, esclu-

dere un sanguinamento da gravidanza iniziale misconosciuta. (14)

DIAGNOSI

La diagnosi deve seguire le tappe della buona pratica medica, anche se va differenziata in base all'entità del flusso, con una diagnostica di emergenza in presenza di perdite massicce. (14)

ANAMNESI

Anamnesi familiare: familiarità per HMB, metrorragie del post-partum, epistassi, patologie della coagulazione.

Anamnesi personale: menarca e caratteristiche delle mestruazioni, dismenorrea, attività sessuale e rischio di gravidanza, precedente diagnosi di endometriosi o di adenomiosi, emoperitoneo postovulatorio e cisti ovariche emorragiche, sanguinamenti gengivali, epistassi, ecchimosi spontanee, sanguinamenti post estrazione dentaria o post interventi chirurgici, pregresse ospedalizzazioni e/o emotrasfusioni per HMB, sanguinamenti nel sistema nervoso centrale, infezioni recenti, patologie disendocrine, assunzione di farmaci o integratori (14).

ESAME OBIETTIVO

Valutazione empirica del sanguinamento, utilizzando i parametri (durata delle mestruazioni, numero di pannolini al giorno, frequenza dei cambi, pictorial blood assessment chart...) elencati in precedenza

Escludere una gravidanza (test di gravidanza, dosaggio della β -HCG)

Esame obiettivo generale con valutazione della PA, soprattutto in presenza di perdite importanti, mirato soprattutto ad escludere uno shock ipovolemico: pallore, cute fredda, tachicardia, ipotensione ortostatica (significativi in ortostatismo una riduzione pressoria di ≥ 10 mm Hg ed un aumento di frequenza cardiaca di ≥ 20 battiti/minuto. Soprattutto in emergenza la valutazione clinica va corredata con un **emocromo urgente** che, se presenta Hb < 8 g/dl, conferma la gravità del quadro. (14)

Palpazione addominale, per escludere distensione addominale, neoformazioni palpabili ed epatosplenomegalia. (10)(13)

Ispezione ginecologica / visita ginecologica (quando eseguibile) per escludere perdite ematiche extragenitali e confermare l'origine uterina della emorragia. Nei limiti del possibile è importante escludere cerviciti ed endometriti. (13)

DIAGNOSTICA STRUMENTALE E DI LABORATORIO

Ecografia pelvica: determinante per verificare eventuali cause organiche del sanguinamento, sia in acuto che in cronico. L'esame può essere effettuato

- **per via transaddominale,** che è in grado di escludere neoformazioni ovariche e uterine, tra cui anche i miomi sottomucosi;
- **per via transvaginale:** da preferirsi, quando eseguibile, per studiare il miometrio alla ricerca di adenomiosi o adenomiomi. In combinazione con il **doppler colore,** con questo approccio si ottiene una miglior definizione delle neoformazioni ovariche. (14)

ESAMI DI LABORATORIO

in questo ambito sono finalizzati a valutare l'entità della deplezione marziale, escludere gravidanza e disendocrinie, accertare possibili deficit della coagulazione. Tra questi sono:

- test di gravidanza / dosaggio ematico della β -HCG
- emocromo con conta piastrinica
- ferritina, sideremia, transferrina
- PT, aPTT, fibrinogeno
- tempo di sanguinamento
- studio di funzionalità piastrinica
- dosaggio vWF antigene, attività vWF come cofattore della ristocetina, test di legame con il collagene
- dosaggi dei singoli fattori: II, V, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII
- dosaggi TSH, PRL ed altri dosaggi ormonali o metabolici in base all'anamnesi. (14)

Rispetto al solo dosaggio dell'Emoglobina, la valutazione della Ferritinemia permette una diagnosi più precoce di anemia. (4)

Se la Letteratura è unanime nel raccomandare uno screening della coagulazione nelle ragazze affette da HMB, per l'alta incidenza tra loro di coagulopatie, alcuni Autori (9) suggeriscono una valu-

tazione per gradi screenando dapprima i disturbi più frequenti poi i più rari in base all'evoluzione clinica, e suddividendo gli esami in 3 gruppi:

- **Esami di 1° livello:** emocromo con conta piastrinica, PT, aPTT, fibrinogeno, screening della Mal. di von Willebrand;
- **Esami di 2° livello:** test di aggregazione piastrinica che non sono test di screening ideali e devono essere eseguiti in centri altamente specializzati;
- **Esami di 3° livello:** studio dei difetti della fibrinolisi e dosaggio del Fatt. XIII, indicati in pazienti con HMB severi e persistenti dopo aver escluso le coagulopatie più frequenti. (9)

Se gli esami di primo livello sono normali ma l'anamnesi è compatibile con un difetto della coagulazione oppure l'HMB persiste dopo aver escluso cause ginecologiche o endocrinologiche, sono necessarie indagini di 2° o 3° livello in collaborazione con un ematologo esperto di coagulazione. (5)

TRATTAMENTO

La terapia degli HMB può essere eziologica qualora alla base del quadro vi sia una malattia specifica (endocrinopatie, epatopatie, diabete...) o essere mirata alla correzione della perdita. Anche se le due opzioni non sono alternative, scopo principale della presente trattazione è dare spunti per gestire i flussi abbondanti. Il trattamento degli HMB si pone 3 obiettivi principali

- Ridurre o sopprimere totalmente il flusso mestruale nell'episodio in corso e nei cicli successivi (10)
- Correggere la carenza marziale e l'anemia (6)
- Prevenire lo shock ipovolemico in situazioni di emergenza, ospedalizzando la paziente, infondendo liquidi e valutando l'opportunità di una trasfusione secondo la formula di Ganzoni. (14)

È importante distinguere tra trattamenti in acuto e trattamenti di mantenimento anche se la maggior parte dei preparati siano prescrivibili, a dosaggi opportuni, in entrambe le situazioni.

In situazioni di acuzie il trattamento medico è di prima scelta, e può essere ormonale (estrogeni, estroprogestinici,

progestinici) o non ormonale (antifibrinolitici). L'approccio chirurgico è di seconda scelta, da riservare a HMB resistenti alla terapia medica o a situazioni di rischio per la vita. (10)

Risolta il quadro acuto, varie opzioni sono disponibili per il trattamento di mantenimento di un HMB cronico: il dispositivo intrauterino al Levonorgestrel, gli estroprogestinici ed i progestinici, l'impianto sottocutaneo all'Etonogestrel, gli antifibrinolitici e i farmaci antinfiammatori non steroidei. (3)

TERAPIA MEDICA NON ORMONALE

Gli antifibrinolitici, somministrabili sia endovena che per os, sono farmaci efficaci e di prima scelta, in emergenza come in trattamenti ambulatoriali. Sono somministrabili sia in monoterapia che in associazione con altri trattamenti (Estroprogestinici, Progestinici, Desmopressina, IUD al Levonorgestrel). È stato infatti confutato l'ipotesizzato aumentato rischio di tromboembolismo venoso legato all'associazione degli antifibrinolitici con farmaci contenenti estrogeni. (6)(10) Alcuni autori addirittura raccomandano queste associazioni nelle pazienti con deficit della coagulazione. (15) Agiscono inibendo la conversione del plasminogeno in plasmina e riducendo la fibrinolisi. Vanno assunti dal 1° giorno di ciclo e per i primi 5 giorni. (16) Tra questi troviamo:

- **l'Acido Tranexamico**, somministrabile in fiale (utilizzabili e.v. e per os) e in capsule orali, a dosaggi di 500 – 1000 mg per os ogni 8 ore, con rari effetti collaterali (gastrointestinali e cefalea). (14)

- **l'Acido Aminocaproico**, meno efficace e con più effetti collaterali, 1 fiala ogni 6 ore, al momento non in commercio in Italia. (14)

TERAPIA MEDICA ORMONALE

Al momento presente si avvale di estroprogestinici e di progestinici, con varie vie di somministrazione. I contraccettivi orali estroprogestinici e progestinici sono comunemente prescritti per controllare gli HMB, una volta escluse controindicazioni. (4) Considerando che al menarca la maggior parte delle ragaz-

ze ha completato il 95% della crescita il rischio che una terapia estrogenica possa favorire la ossificazione dei nuclei epifisari non controindica l'utilizzo delle terapie ormonali negli HMB. Le combinazioni estroprogestiniche possono poi essere ottimali in presenza di un deficit della coagulazione (10).

Estrogenica per via endovenosa: è un trattamento storico, da prescriversi in acuto e non disponibile in Italia, che agisce determinando vasospasmo endometriale, rigenerazione dell'endometrio ed incremento dei fattori coagulativi. Si somministravano Estrogeni coniugati equini alla dose di 25 mg e.v. ogni 4 – 6 ore per 24 ore e questo trattamento, in assenza di una componente progestinica, era indicato solo in acuto e controindicato in cronico. (3)(13)

Estroprogestinici orali: con almeno 30 γ di etinilestradiolo, che è l'estrogeno di prima scelta per le maggiori capacità emostatiche, iniziando con 2 – 3 pillole al giorno. Quando il flusso cala si riduce l'assunzione a 1 cpr al dì, da continuare per 21 giorni e oltre in base al grado di anemia. Non vi sono prodotti da preferirsi (13) ma i preparati monofasici sono più pratici. Nella scelta vanno anche considerati i recenti "warning" su un possibile ruolo nello sviluppo di meningiomi di trattamenti prolungati con progestinici quali il Ciproterone Acetato, il Nomegestrolo Acetato, il Clormadinone Acetato (17) Le preparazioni estroprogestiniche con estrogeni naturali, di minor efficacia emostatica, agiscono dal 2° ciclo e sono più adatte per terapie di mantenimento. Se il flusso non si riduce entro 24-48 ore di terapia, è opportuno consultare un ematologo. (10)

Estroprogestinici per altre vie: anche se sono pochi i dati disponibili, per alcuni la via transdermica ha buona efficacia emostatica (6) mentre i preparati endovaginali, con Etinilestradiolo ed Etonogestrel, non utilizzabili nelle virgo, sono proponibili come terapia di mantenimento. (5)

Se vi è anemia severa tutti gli estroprogestinici sono somministrabili "in esteso", cioè in continua con mestruazioni ogni 3 mesi fino a raggiunge livelli emoglobinici di 11 gr/dl e una migliorata cenestesi. (14)

Progestinici orali: da utilizzare in caso di controindicazioni o intolleranze agli estrogeni, sono in grado di ridurre il flusso e distanziare le mestruazioni. Presuppongono una preesistente impregnazione estrogenica, documentabile con la misurazione ecografica dello spessore endometriale. Abbiamo a disposizione vari prodotti, preferendo quelli a lunga emivita

- **Nomegestrolo acetato cpr 5 mg**
- **Noretisterone Acetato cpr 10 mg,**
- **Medrossiprogesterone Acetato cpr 10 mg**

- **Diidrogesterone cpr 10 mg**

iniziando con 2 – 3 cpr al dì, riducendo a scalare a 1 cpr al dì quando il flusso cala, per almeno 21 giorni e per non oltre 3 cicli. Da ricordare la parziale conversione ad Etinilestradiolo del Noretisterone acetato, che gli permette di agire, al pari degli estroprogestinici, anche in presenza di un endometrio sottile. Per l'alta efficacia di Nomegestrolo acetato e Noretisterone, il loro dosaggio può essere dimezzato in soggetti di basso peso. Il trattamento ciclico con progestinici orali, 1 cpr al dì dal 14° giorno per 12 giorni, è proponibile sia per ridurre che per distanziare i flussi. (14)

- **contraccettivi orali a solo progestinico**, contenuti Desogestrel e somministrati 1 cpr al dì in continua, sono un'ulteriore opzione a solo progestinico. (14)

Dispositivo intrauterino (IUD) al Levonorgestrel:

L'uso dello IUD nelle adolescenti nullipare è stato approvato nel 2007 dall'American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG e nel 2014 dall'American Academy of Pediatrics e dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia – SIGO. Nel 2009 la Food and Drug Administration – FDA ha riconosciuto l'efficacia dello IUD medicato al Levonorgestrel, detto anche Intrauterine System – IUS, nel trattamento degli HMB. (6)(18). Nel 2013 e nel 2019 l'ACOG ha poi specificato come negli HMB lo IUS sia indicato soprattutto come terapia di mantenimento e vada applicato una volta risolto l'episodio acuto. (3)(10) Delle 3 preparazioni di IUS attualmente disponibili, quello a dosaggio maggiore (52 mg di LNG) è, nonostante le mag-

giori dimensioni e le possibili difficoltà di inserzione, il più studiato ed il più efficace nella soppressione delle mestruazioni (raggiungibile al massimo in 6 – 9 mesi) anche in ragazze con disturbi della coagulazione. Migliora anche la dismenorrea, le algie pelviche, l'endometriosi e, in altre età, l'iperplasia endometriale. (19)(21) Come gli altri IUD, è controindicato in presenza di anomalie uterine, di malattia infiammatoria pelvica o di infezioni attive da Chlamydia e/o Gonorrea con sintomi, per cui nelle ragazze sessualmente attive se ne consiglia lo screening prima dell'inserzione. Opportuna l'applicazione in sala operatoria in anestesia generale, con premedicazione antiemorragica (da concordare con l'ematologo) nelle ragazze con disturbi della coagulazione. Possibili effetti collaterali sono acne, cefalea, nausea, tensione mammaria, e alterazioni dell'umore. Si può avere un aumentato sviluppo di cisti ovariche che in genere non hanno significato clinico e si risolvono spontaneamente con l'osservazione. Da segnalare nelle adolescenti un basso rischio di perforazione uterina e di malattia infiammatoria pelvica, ed un significativo rischio di espulsione che può arrivare al 10%, specie in presenza di elevato BMI. (19)(20)

Impianto sottocutaneo al progestinico, con rilascio di Etonogestrel, è proponibile come trattamento di mantenimento e non in acuto, e può dare spotting persistenti.

Medrossiprogesterone Acetato Depot, 150 mg intramuscolo ogni 12 settimane, è efficace ma non è considerata dall'ACOG come terapia di primo impiego per le sue difficoltà di utilizzo e di discontinuazione in caso di effetti collaterali. (10) In Italia è prescrivibile solo per trattamenti oncologici ed è off-label nella terapia degli HMB. Va considerato anche l'impatto negativo che questo farmaco può avere su coagulazione, metabolismo ed osso. (14)

ALTRE TERAPIE MEDICHE

• **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**: riducono la produzione di Prostaglandine alla base del sanguinamento e sono proponibili in ragazze con flusso moderato e come terapia di

mantenimento. Molto utili se vi è una dismenorrea concomitante, sono da evitare nel dubbio di una diatesi emorragica. Vi sono esperienze con l'Acido Mefenamico, 500 mg tris in die e con la Nimesulide, 100 mg tris in die, il cui utilizzo è stato recentemente limitato dall'AIFA a trattamenti di breve durata per possibile epatotossicità. (14). A scopo emostatico sono da evitare in pazienti con accertati disordini della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica. (3)

• **Citrato di Clomifene**: è un modulatore selettivo del recettore per gli Estrogeni (SERM) che agisce sull'ipotalamo liberando gonadotropine, innescando cicli ovulatori e così riducendo l'intensità del flusso. Si assume una cpr da 50 mg /die per 5 giorni, dal 3° al 7° giorno del ciclo, per 4 cicli consecutivi. (13) (14)

• **Desmopressina**: è un analogo sintetico della vasopressina che aumenta i livelli di Fattore VIII e stimola il rilascio di Fattore di von Willebrand dall'endotelio, aumentandone i livelli e favorendo l'adesività delle piastrine alle pareti vasali. Somministrabile per via intranasale, sottocutanea ed endovenosa, si può proporre, in collaborazione con l'ematologo, nella mal. di von Willebrand e nell'emofilia, e più in generale negli HMB che non hanno risposto agli antiemorragici e a più trattamenti ormonali. (5)(14)

TERAPIA CHIRURGICA

Di seconda linea nelle adolescenti, deve comprendere procedure che non ledono la capacità riproduttiva, quali l'esame di cavità per aspirazione e il tamponamento endouterino con balloon.

• **L'esame di cavità per aspirazione** è indicato in presenza di ispessimenti endocavitari rilevati all'ecografia, da eseguirsi se possibile insieme ad un'isteroscopia con biopsia, considerando anche nella stessa sede l'applicazione di uno IUD al Levonorgestrel.

• **Il tamponamento endouterino con balloon**: si esegue con un catetere Fooley con palloncino da 30 cc, che va

riempito di fisiologica secondo le dimensioni dell'utero fino ad incontrare resistenza. È un provvedimento efficace, di basso costo, facilmente disponibile ed eseguibile. Va lasciato in sede per 24 ore sotto copertura antibiotica. (10)

• **L'ablazione endometriale e l'isterectomia**, procedure lesive della capacità riproduttiva, non sono proponibili nelle adolescenti se non in situazioni emergenziali ad alto rischio di vita. (3)

Emotrasfusione

Considerando che nella maggior parte dei casi gli HMB avvengono in pazienti sane, le trasfusioni dovrebbero essere evitate e limitate a:

Pazienti emodinamicamente instabili
Con sintomi severi di anemia (tachicardia, tachipnea, letargia, sincope)

Con Hb ≤ 7 gr/dl in presenza di sintomi
L'ACOG consiglia di trasfondere un'unità alla volta, rivalutare lo stato emodinamico dopo ogni sacca e iniziare fin da subito la terapia marziale, per avere Fe prontamente disponibile. (10)

Supplementazione marziale

La terapia di 1° linea dell'anemia e della carenza marziale, definite dal WHO da livelli di Hb < 12 g/dL e di Ferritina $< 15 \mu\text{g/L}$, è la supplementazione orale, sia farmacologica che attraverso la dieta. L'ACOG raccomanda un accurato counseling dietologico ed un apporto marziale di 60-120 mg al giorno in unica somministrazione. Il trattamento va continuato per 3 – 6 mesi in base alla gravità dell'anemia ed alla risposta della paziente, da verificare dosando la Ferritina. (3)(10) Altre esperienze suggeriscono un apporto giornaliero orale di 325 mg di Fe Solfato in unica somministrazione e, in caso di pesanti effetti collaterali, considerano anche il Carbosimaltoso Ferrico endovena, in dose singola settimanale fino a 1000 mg, da infondere in 15' e ripetibile dopo 7 giorni. Considerando la grande quantità di preparazioni "over the counter" disponibili, la prescrizione della terapia marziale deve essere particolarmente precisa e circostanziata. (5)

PUNTI DA PONDERARE

Anche se nella maggior parte dei casi

gli HMB in adolescenza sono dovuti ad immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, bisogna avere ben presente la possibilità di un sottostante difetto della coagulazione, specie la malattia di von Willebrand e i disordini dell'aggregazione piastrinica, specie nelle pazienti anemizzate e non responsive alle terapie ormonali. (5)

Importante differenziare tra perdite acute, da trattare in emergenza, e perdite croniche, che permettono un approccio più ponderato.

Nella maggior parte dei casi gli HMB, acuti e cronici, possono essere gestiti con trattamenti medici, anticoagulanti o ormonali, prescrivibili in monoterapia o in associazione, riservando la chi-

rurgia a casi eccezionali resistenti alle terapie mediche o che comportino un pericolo di vita (11)

Lo IUS è considerato un trattamento di mantenimento sicuro ed efficace degli HMB delle adolescenti con o senza difetti della coagulazione (11), con miglior soppressione della mestruazione (per alcuni Autori) rispetto ai contraccettivi orali combinati. (4)

L'efficacia del trattamento in cronico va valutata dopo 3-6 mesi per i contraccettivi orali combinati e dopo 6-9 mesi per lo IUS. (4)

Importanza della supplementazione marziale con dieta e farmaci ricorrendo all'emotrasfusione solo se assolutamente necessario.

La scelta terapeutica può dipendere non solo dall'efficacia ma da considerazioni quali preferenze della paziente, necessità di contraccezione, rifiuto delle terapie ormonali, controindicazioni anamnestiche.

Nel counseling va specificato che il trattamento iniziale può essere inefficace, e che il controllo dei flussi può richiedere trattamenti multipli (6)

Nel dubbio di una coagulopatia, si raccomanda un approccio multidisciplinare che coinvolga ginecologo, pediatra ed ematologo.

In giovanissime con un difetto della coagulazione già noto, è raccomandabile una consulenza premenarcale con un ginecologo e/o un ematologo. (5)

Bibliografia

1. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG: The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Review Semin Reprod Med* 2011 Sep;29(5):383-90. doi: 10.1055/s-0031-1287662. Epub 2011 Nov 7.
2. Hernandez A, Dietrich JE: Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* 2020;135:615-621.
3. ACOG Committee Opinion n.557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol* 2013; 121:891-896.
4. Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S: Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31:451-458.
5. O'Brien B, Mason J, Kimble R: Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32:122-127.
6. Pennes CM, Quint EH, Rosen MW, Compton SD, Odukoya EJ, Weyand AC: Outpatient Management of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent and Young Women with Inherited Platelet Function Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33:489-493.
7. Yasa C, Ugurlucan FG: Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(Suppl 1):1-6.
8. Hald K, Lieng M: Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registration. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:662-668.
9. Diaz R, Dietrich JE, Mahoney D Jr, Yee DL, Srivaths LV: Hemostatic Abnormalities in Young Females with Heavy menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27:324-329.
10. ACOG Committee Opinion n.785: Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2019; 134:e71-e83.
11. O'Flynn O'Brien KL, Wheeler AP, Borzutzky C, Haley KM, Kouides P, Adeyemi-Fowode O: Provider Attitudes and Practices Regarding Intrauterine System (IUS) Insertion in Adolescents With and Without Bleeding Disorders for Management of Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2021; 34:514-521.
12. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS: The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143:393-408.
13. Fulghesu AM: Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology, pp 99-130. Springer Ed, Cham, Svizzera, 2018.
14. Dei M, Bruni V: Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Officina Editoriale Oltrarno, Firenze, 2016.
15. Dowlut-McEnroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL: Menstrual Patterns and Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents with Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28:499-501.
16. Hernandez A, Dietrich JE: Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* 2020; 135:615-621.
17. Graillon T, Boissonneau S, Appay R, Boucekine M, Peyrière H, Meyer M, Farah K, Albarel F, Morange I, Castinetti F, Brue T, Fuentes S, Figarella-Branger D, Cuny T, Dufour H: Meningiomas in patients with long-term exposition to progestins: Characteristics and outcome. *Neurochirurgie* 2021; 67(6):556-563. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.04.018. Epub 2021 May 11.
18. Arisi E, Bruni V, Di Spiezo Sardo A, Dubini V, Gubbini G, Parazzini F: Linee Guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina. *It J Gynaecol Obstet* 2014; 26(4):3-19.
19. Adeyemi-Fowode OA, Bercaw-Pratt JL: Intrauterine Devices: Effective Contraception with Noncontraceptive Benefits for Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32:52-56.
20. Keenahan L, Bercaw-Pratt JL, Adeyemi O, Hakim J, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE: Rates of Intrauterine Device Expulsion Among Adolescents and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2021; 34:362-365.
21. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L: Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Use in Female Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30:479-483.

GINECOLOGIA PEDIATRICA IN AMBULATORIO – GUIDA PRATICA

Il dolore pelvico nelle adolescenti

Metella Dei

Ginecologa endocrinologa, Firenze

Una sintomatologia dolorosa pelvica, o meglio addomino-pelvica, nelle adolescenti può derivare da patologie ginecologiche, ma anche urologiche, gastrointestinali, muscolo-scheletriche, neuropatiche, spesso associate tra loro e talvolta accentuate da componenti psicologiche o psico-sessuali. Per questo la diagnostica è spesso una sfida e richiede nei casi più complessi un approccio multi-professionale.

Distinguiamo episodi acuti, ciclici e quadri di dolore ricorrente o cronico, definendo quest'ultimo, in accordo con la NICE¹, dolore non ciclico nella pelvi e nel basso addome, intermittente o costante, persistente da almeno 6 mesi, non esclusivamente associato con la mestruazione o i rapporti sessuali.

Nella Tavola 1 riportiamo le situazioni più frequentemente alla base di algie addomino-pelviche

Ci soffermeremo con una breve descrizione sui quadri di maggior pertinenza ginecologica.

Anomalie Mulleriane ostruttive

Alcune patologie malformative utero-vaginali² che determinano ostruzione al deflusso del sangue mestruale, quali l'imene imperforato, i setti vaginali trasversi, l'atresia vaginale distale, l'atresia o la disgenesia della cervice, possono essere alla base di dolori pelvici acuti, ricorrenti in soggetti vicini al menarca³. Si associano anche urgenza o ritenzione urinaria o sensazione di pressione sul retto. All'esame obiettivo può essere palpabile una massa nel basso addome e l'ispezione dei genitali può evidenziare l'ostruzione se distale, talvolta percepibile tramite un cauto sondaggio con un microcatetere ricoperto di gel lubrificante. L'ecografia transaddominale o translabiale/transperineale evidenzia la raccolta ematica in vagina (ematocolpo) o in cavità uterina (ematometra). La terapia è chirurgica e, di solito, quanto più è distale l'ostruzione, tanto più è necessario un centro esperto sul trattamento delle malformazioni.

ACUTE	CICLICHE	CRONICHE
<ul style="list-style-type: none"> • Rottura cisti ovarica • Gravidanza ectopica • Aborto spontaneo • Malattia infiammatoria pelvica • Appendicite • Cistite. Colica renale • Porpora di Schonlein Henoch • Crisi falciformi • Febbre mediterranea familiare • Patologie muscolo-scheletriche • Dolore neurogeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Dismenorrea • Colon irritabile 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia infiammatoria pelvica • Endometriosi pelvica • Appendicopatia subacuta • Cistite interstiziale • Patologie muscolo-scheletriche • Dolore neurogeno
Anomalie Mulleriane ostruttive Torsione ovarica o annessiale Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)		

Tavola 1

Nei soggetti che hanno già avuto il menarca possono dare sintomi dolorosi ciclici ingravescenti i setti vaginali longitudinali, di solito minimamente comunicanti con l'altra metà vaginale, ma che tendono a formare una raccolta ematica progressiva ad ogni mestruazione. Di solito la presenza di due emivagine si associa ad un utero doppio e ad agenesia o anomalia del rene omolaterale all'ostruzione. Questo è spesso un indizio diagnostico utile nella indagine ecografica. Anche in questo caso la risoluzione è chirurgica.

Un altro quadro malformativo causa di dolore addomino-pelvico ingravescente è la presenza di un corno uterino rudimentario con endometrio che risponde allo stimolo ormonale, così che il sangue mestruale distende progressivamente la cavità non comunicante o solo minimamente comunicante con l'altro emiutero. È possibile anche una torsione del corno uterino stesso. La diagnosi è prevalentemente ecografica con ausilio di altre tecniche di *imaging*, quali la RM.

Torsione ovarica

Il 3% circa dei quadri di dolore addominale acuto in adolescenza è causato da una torsione ovarica o annessiale o tubarica. Più frequentemente riguarda la regione annessiale destra. Sono fattori di rischio il rapido aumento di volume delle ovaie come nel periodo perimenarcale, la presenza di cisti funzionali o neoformazioni (dermoidi, cisti paraovariche, idrosalpingi, ematosalpingi e molto raramente neoplasie), le situazioni malformative Mulleriane, soprattutto la sindrome di Rokitansky, Kunster, Hauser, Mayer (iposviluppo uterino con agenesia della porzione distale della vagina). La sintomatologia è aspecifica e spesso ricorrente con dolori periodici e intermittenti ai quadranti addominali inferiori, acuti o subacuti, di solito non irradiati. Nei casi premenarca i sintomi persistono per più tempo in modo intermittente. Possono associarsi dolore lombare, distensione addominale, disuria, nausea, tachicardia; raramente vomito e rialzo febbrile. La diagnosi è clinica, ma soprattutto ecografica, con evidenza di

umento di volume dell'ovaio per ristagno venoso-linfatico, edema diffuso con follicoli spostati in periferia, centralizzazione dell'ovaia stessa nella pelvi e, spesso, una falda fluida in cavità. Può essere di aiuto lo studio con il color Doppler della vascolarizzazione annessiale⁴.

È importante una diagnosi precoce e soprattutto è fondamentale un intervento conservativo per via laparoscopica di detorsione dell'ovaio, perché è stato dimostrato che anche ovaie apparentemente necrotiche possono avere un buon recupero funzionale. Il monitoraggio è ecografico o può richiedere un *second look* laparoscopico. Non è documentato nessun aumento di rischio tromboembolico con questa procedura. In discussione se asportare subito o successivamente una eventuale cisti ovarica e se eseguire una ovariopessi. Attualmente si tende a riservare l'ovariopessi a situazioni di recidiva o in caso di pregressa asportazione dell'altra ovaia.

Malattia infiammatoria pelvica

È una malattia che origina spesso da una infezione a trasmissione sessuale (Clamydia, Gonococco, Mycoplasma genitalium...) ma che diventa nella pelvi polimicrobica con il concorso di batteri anaerobi, a cui possono associarsi Streptococchi, Stafilococchi, H. influenzae, E. coli. Sono descritti però anche quadri di infezioni pelviche in adolescenti che non hanno avuto rapporti sessuali per contiguità con accessi appendicolari o altre patologie infettive addominali. I sintomi sono aspecifici: dolori addomino-pelvici, dispareunia, disuria, spotting intermestruali, leucorrea, dolore all'ipocondrio destro con nausea, talvolta irradiato alla spalla. È fondamentale l'anamnesi mirata a capire che tipo di protezione contraccettiva è stata usata e se la ragazza ha un nuovo partner, magari portatore asintomatico di infezione. Una visita ginecologica attenta con palpazione monodigitale può evidenziare la dolorabilità e l'impastamento dei tessuti, l'osservazione del collo dell'utero e delle pareti vaginali con un prelievo per l'esame colturale. I reperti ecografici iniziali possono essere sfumati: lieve aumento di volume di ovaie ed utero, visibilità delle tube che di solito non sono evidenti, presenza di falda fluida in cavità uterina o pelvica. Nell'evoluzione della malattia si evidenziano gli aspetti tipici di una salpingite con disten-

sione tubarica e con adesione di tuba ed ovaia in un unico complesso.

Gli indici di flogosi (VES, PCR e neutrofili) non sono necessariamente modificati.

Se la diagnosi è relativamente certa è importante iniziare subito un trattamento antibiotico empirico, anche senza attendere la risposta del tampone, perché la tempestività è un elemento critico per evitare complicanze e ripercussioni sulla fertilità futura. Le linee guida internazionali⁵ suggeriscono un primo approccio con doxiciclina 100 mg due volte al giorno per due settimane e di ceftriaxone 500 mg im in mono dose. In caso di sintomatologia importante può essere utilizzato il metronidazolo; in presenza di Mycoplasma genitalis si associa la moxifloxacin 400 mg die. Bisogna poi consigliare rapporti protetti fino alla risoluzione del quadro clinico, accertamenti e terapia al partner. Una ospedalizzazione può essere necessaria in caso di incertezza diagnostica, sintomatologia severa, ascesso tubo-ovarico, mancata adesione al trattamento.

Dismenorrea

La dismenorrea primaria (cioè non correlata ad altre patologie genitali: è secondaria nel 12-16% dei casi) è forse il disturbo ginecologico più comune nelle adolescenti e si stima presente in almeno il 70% delle adolescenti e nel 40% con sintomi gravi, anche se spesso gestita senza consulenza medica. La sintomatologia dolorosa si associa di solito a cicli ovulatori ed è dovuta ad un incremento di contrattilità uterina e ad elevati livelli di prostaglandine nel momento in cui fisiologicamente si ha ischemia dello strato esterno della mucosa endometriale al momento dello sfaldamento mestruale. Il dolore pelvico è frequentemente associato a sintomi neurovegetativi (nausea, vomito, diarrea) a lombalgia, cefalea e crampi muscolari⁶. L'esame obiettivo è raramente significativo. Un accertamento ecografico, preferibilmente nella seconda fase del ciclo, può essere indicato in caso di sintomatologia molto intensa per evidenziare forme secondarie.

Il progetto terapeutico va costruito insieme alla ragazza partendo da alcuni consigli correlati allo stile di vita: aumento dell'attività fisica, riduzione del fumo e dei prodotti contenenti caffeina, utilizzo di cerotti termici o di borsa dell'acqua calda all'inizio

del ciclo. Nelle forme lievi possono essere di aiuto integratori con $\Omega 3$, magnesio, antiossidanti, vitamina B6, ma in presenza di una sintomatologia di rilievo bisogna ricorrere ad analgesici-antinfiammatori: paracetamolo, ma soprattutto FANS individualizzando la dose, il tipo di preparato, il momento di assunzione sulle caratteristiche della sintomatologia. Un'altra opzione terapeutica può essere l'utilizzo di contraccettivi ormonali soprattutto se la ragazza ha bisogno di protezione dal rischio di gravidanza indesiderata. Anche in questo caso la scelta del preparato deve essere individualizzata sulla base di eventuali controindicazioni⁷, di altri possibili effetti terapeutici e delle preferenze della ragazza per una maggiore facilità di assunzione. In casi selezionati anche l'inserimento di un dispositivo intrauterino medicato al levonorgestrel può essere di aiuto.

Endometriosi

Si stima che circa il 10% delle adolescenti abbia una patologia endometriosa, cioè la presenza di impianti di endometrio al di fuori della cavità uterina. In questa fascia di età si tratta prevalentemente di forme lievi o moderate che interessano il pavimento pelvico, ma sono descritte anche situazioni più estese.

I sintomi sono vari: dismenorrea moderata/severa, che spesso inizia poco dopo il menarca e associata a nausea, dolori pelvici diffusi non ciclici, dolori ipogastrici e periombellici, dischizia e sintomi gastrointestinali che peggiorano nel periodo mestruale, dispareunia vaginale profonda, più raramente disuria e dolore perineale. La presenza di adenomiosi, cioè di impianti di mucosa endometriale all'interno del miometrio, si manifesta prevalentemente con flussi abbondanti e dolorosi⁸.

Può essere di aiuto una visita ginecologica orientata al sospetto clinico, con una valutazione attenta dei fornic vaginali, della cervice, dei muscoli pavimento pelvico, alla ricerca di dolorabilità alla mobilizzazione anche lieve. Lo studio ecografico⁹ può confermare la diagnosi con moderata sensibilità, ma alta specificità, se è possibile una valutazione transvaginale o transrettale, mentre l'ecografia transaddominale è raramente diagnostica se non in presenza di endometrioma.

Il trattamento dell'endometriosi pelvica in adolescenza ha come primo *end-point* la

riduzione della sintomatologia dolorosa e, nel tempo, il contenimento degli impianti. Le attuali linee guida¹⁰ suggeriscono il trattamento con progestinici (dienogest, noretisterone acetato), evitando terapie molto prolungate in soggetti nei primi anni dal menarca per non interferire con l'aumento di massa ossea. In alternativa, soprattutto se è richiesta una protezione contraccettiva, con estroprogestinici a bassa attività estrogenica e con pause ridotte o assenti (regime esteso).

Altre patologie alla base di dolore addomino-pelvico

Si stima che circa l'11% di soggetti giovani con dolore pelvico persistente abbia in realtà una patologia muscolo-scheletrica: stiramenti muscolo-tendinei (muscoli retti, muscoli addominali), irradiazione pelvica da lombalgie, sacralgie, coxalgie (post-traumatiche), sindromi dolorose miofasciali a carico di ileo-psoas, piriforme, otturatore interno, pubo-coccigeo, spesso correlate ad asimmetrie posturali (asimmetria arti inferiori; iperlordosi lombare...). Anche le varie ernie della parete addominale (5% di prevalenza *life-time*) possono essere alla base di sintomatologia dolorosa.

È importante riuscire ad orientarsi anche su una diagnosi di dolore neuropatico, cioè correlato a lesioni o disfunzioni del sistema nervoso centrale o periferico. La pelvi ha una innervazione somatica (T12-S5) e viscerale (T10-S5); utero, vescica e retto hanno neuroni sensoriali che convergono prevalentemente su radici dorsali T10-L1, mentre vulva, vagina, parte della vescica e della cervice danno input sensoriale nelle radici dorsali S2-S4. Quindi possono dare dolore, prevalentemente ricorrente o cronico, in sede pelvica la neuropatia del nervo

ileo-inguinale o ileo-femorale da intrapolamento dopo incisione di Pfannenstiel, la neuropatia del nervo latero-femorale a seguito di appendicectomia, la neuropatia del pudendo da microtraumi (spinning, bici, moto) o laser terapia, le neuropatie da traumi lombo-sacrali, le nevralgie da virus erpetici. Da notare che nel 50% dei casi di dolore pelvico si associa nel tempo qualche forma di neuropatia.

Dolore pelvico cronico

L'estensione di quadri dolorosi ad organi vicini è un elemento frequente nel dolore cronico. Nella pratica clinica assistiamo a comorbidità tra colon irritabile ed endometriosi pelvica, sindrome dolorosa vescicale (o cistite interstiziale) e altre patologie infiammatorie ginecologiche. Non solo, frequentemente da situazioni di dolore ciclico o ricorrente si passa al dolore cronico e in questo caso l'orientamento diagnostico è di solito più complesso.

Può trattarsi di una sindrome aderenziale secondaria a pregressa chirurgia, flogosi, endometriosi, MICI, ma la relazione tra aderenze e dolore è controversa ed inoltre l'eventuale adesiolisi non riduce il dolore in tempi rapidi se pur può dare talvolta risultati dopo qualche mese. In studi randomizzati e controllati l'adesiolisi riduce il dolore solo in caso di aderenze dense e vascolarizzate, ma spesso ha poco impatto su qualità di vita complessiva¹¹.

Più spesso l'evoluzione verso il dolore cronico è correlato ad una sensibilizzazione centrale delle vie del dolore, cioè una riorganizzazione funzionale e strutturale delle vie nocicettive che mantengono la percezione dolorosa e ne facilitano l'espansione per proliferazione delle fibre in sede delle lesioni, presenza di mediatori infiamma-

tori e algogeni, contrazioni muscolari con insorgenza di dolore anche miofasciale, incremento degli stimoli sulle vie del midollo spinale, convergenza di fibre viscerali e somatiche con effetto di sommazione, rimodellamento dei centri del sistema limbico e dell'amigdala che danno la componente emotiva del dolore¹².

Una consulenza per dolore pelvico cronico richiede sempre tempo, competenza e, possibilmente, l'aiuto di altri specialisti. L'anamnesi deve tracciare la storia del sintomo e di altre patologie dolorose dall'infanzia, valutare la presenza di traumi o di microtraumi, capire tipo e livello di attività fisica, eventuali disturbi del sonno, eventi concomitanti o interferenti con il dolore, alterazioni del tono dell'umore. È fondamentale anche avere un'idea del contesto familiare e relazionale: tipo di attaccamento, malfunzionamento familiare, vulnerabilità materna all'ansia e allo stress, relazione invischiante madre-figlia. Soprattutto può essere di aiuto allargare, con modalità aperte e rispettose, alla possibilità di eventi avversi nei primi anni di vita (abbandoni, episodi di maltrattamento, incuria, abuso sessuale ...) che sono spesso alle spalle di patologie dolorose croniche¹³. Anche l'esame clinico deve essere condotto con molto tatto, partendo dalla palpazione addominale, valutando il tono muscolare, il pavimento pelvico e ricercando i punti dolorosi all'esame ginecologico.

Il progetto terapeutico parte dalla spiegazione delle ipotesi diagnostiche in un percorso *step by step*, mirato ad agire sulla patologia di base senza trascurare la presa in carico di eventuali comorbidità e l'uso di farmaci attivi sulle vie del dolore, unendo attività fisica orientata e tecniche di rilassamento e talvolta un counselling psicologico.

Riferimenti bibliografici

1. Royal College Obstetricians and Gynaecologists The initial management of chronic pelvic pain. *Green Top 41*, 2012.
2. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, et al ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril* 2021; 116(5):1238-1252.
3. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH Obstructive reproductive tract anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(6):396-402.
4. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, et al Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg* . 2018; 53(7):1387-1391.
5. Ross J, Guaschino S, Cusini M, et al European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2018; 29(2):108-114.
6. Sachedina A, Todd N Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(Suppl 1):7-17.
7. World Health Organization MEC Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2015
8. Shim JY, Laufer MR Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33: 112-119.
9. Van den Bosch T, Van Schoubroek D Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 51:16-24.
10. Becker CB, Bokor A, Heikinheimo O, et al ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022; 1-26.
11. Paaajanen P, Fagerström A, Paaajanen H. Laparoscopic Adhesiolysis in Chronic Abdominal Pain: 15-Year Follow-up Study. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52(4):e32-e36.
12. St John Smith E Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol* 2018; 265(2):231-238.
13. Krantz TE, Andrews N, Petersen TR, et al Adverse Childhood Experiences Among Gynecology Patients With Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol* 2019; 134(5):1087-109.

LETTURE

Raccomandazioni sull'Alimentazione complementare. Accordi e disaccordi

Margherita Caroli

Direttivo ECOG, Specialista in Pediatria e Sc. alimentazione, Dottore di ricerca in Nutrizione dell'età evolutiva, Libero professionista, Francavilla Fontana (BR)

Queste raccomandazioni sono dedicate al periodo dell'alimentazione complementare (AC) e che corrisponde ai vecchi termini svezzamento o divezzamento. Il periodo dell'AC è il periodo in cui un'alimentazione esclusivamente lattea viene integrata con cibi solidi e semisolidi. Si tratta di un periodo transitorio, di durata variabile che va in genere dai 6 ai 24 mesi di vita in cui, con una progressione graduale, il lattante giunge ad una alimentazione simile a quella del resto della famiglia. Tutt'oggi l'AC è ancora parzialmente basata su tradizioni e non su base scientifica, in contrasto con le informazioni sull'importanza dell'alimentazione nei primi 1000 giorni di vita. La SIPPS quindi, nell'ambito dei suoi scopi di società scientifica ha deciso di stendere, insieme alla FIMP, alla SI-DOHaD ed alla SINUPE, raccomandazioni su età, modalità qualitative e quantitative di introduzione dell'alimentazione complementare nel lattante sano, residente in Paesi occidentali industrializzati.

Tutte le raccomandazioni sono basate sull'analisi di revisioni sistematiche e meta analisi, formulate secondo il metodo GRADE e sono state votate dal panel secondo il metodo Delphi.

RACCOMANDAZIONI

Fabbisogni di macro- e micronutrienti da 6 a 24 mesi

Key Question n 1

Un apporto energetico superiore ai livelli raccomandati per l'età, da 6 a 24 mesi di vita, comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto ad un apporto corrispondente ai livelli raccomandati?

Raccomandazioni

1. In mancanza di dati di sicurezza sull'as-

senza di esiti a breve, medio e lungo termine, nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale, l'apporto energetico giornaliero deve rimanere nel range degli apporti osservati in gruppi di popolazione sana e riportati dalle Istituzioni internazionali per l'età, tenuto conto anche del livello di attività fisica. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 91%)

Key Question n 2

Un apporto di carboidrati superiore ai livelli raccomandati per l'età, da 6 a 24 mesi di vita, comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto ad un apporto corrispondente ai livelli raccomandati?

Raccomandazioni

2. In mancanza di dati di sicurezza sull'assenza di esiti a breve, medio e lungo termine, nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale, l'apporto giornaliero di carboidrati deve rimanere nel range osservato in gruppi di popolazione sana e riportato dalle Istituzioni internazionali. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 91%)

3. Nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale si potrebbe raccomandare di non assumere con gli alimenti complementari una quantità di carboidrati, soprattutto di monosaccaridi e disaccaridi, superiore ai fabbisogni per l'età, al fine di prevenire esiti a medio e lungo termine come sovrappeso e obesità nelle età successive. (Qualità delle Evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 3

Un apporto di proteine superiore ai li-

velli raccomandati per l'età, da 6 a 24 mesi di vita, comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto ad un apporto corrispondente ai livelli raccomandati?

Raccomandazioni

4. Nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale, l'apporto giornaliero di proteine deve rimanere nel range osservato in gruppi di popolazione sana e riportato dalle Istituzioni Internazionali. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 91%)

5. L'assunzione di proteine durante il periodo dell'AC non dovrebbe essere superiore al 14%. En al fine di prevenire esiti a breve, medio e lungo termine come sovrappeso e obesità nelle età successive. (Qualità delle Evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 4

Un apporto di grassi superiore ai livelli raccomandati per l'età, da 6 a 24 mesi di vita, comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto ad un apporto corrispondente ai livelli raccomandati?

Raccomandazioni

6. Nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale, l'apporto giornaliero di lipidi deve rimanere nel range osservato in gruppi di popolazione sana e riportato dalle Istituzioni Internazionali. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 100%)

7. Nel bambino sano che mantenga un buon incremento staturò-ponderale è raccomandato di non assumere con gli alimenti complementari una quantità di lipidi inferiore agli apporti raccomandati per l'età, al fine di prevenire

esiti a medio e lungo termine come sovrappeso e obesità nelle età successive. (Qualità delle Evidenze moderata. Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 100%)

Key Question n5

Un'eccessiva introduzione di sale durante il periodo dell'AC può determinare ipertensione nelle età successive della vita?

Raccomandazioni

8. In base alle evidenze disponibili sulla relazione tra assunzione di sale e rischio di ipertensione in età pediatrica e adulta ed in mancanza di dati di sicurezza sull'assunzione di sale aggiunto agli alimenti durante il periodo dell'AC, tale da superare il fabbisogno del lattante, è raccomandato di non aggiungere sale agli alimenti almeno per tutto il primo anno di vita, ma preferibilmente anche nella prima infanzia, fintanto che la quantità di sale naturalmente contenuto negli alimenti corrisponde ai livelli raccomandati per l'età. (Qualità delle Evidenze bassa. Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 100%)

Inizio della AC: quali effetti positivi/negativi di un'introduzione precoce/tardiva di alimenti?

Key Question n 6

L'inizio dell'AC fra 4 e 6 mesi di vita comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto all'allattamento al seno esclusivo fino a 6 mesi?

Key Question n 7

L'inizio dell'AC fra 4 e 6 mesi di vita comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine, rispetto ad un'alimentazione esclusiva con formula o mista (LM + F1) fino a 6 mesi?

Raccomandazioni

9. Nei lattanti sani allattati al seno che mantengono un incremento staturponderale corretto, l'AC non deve essere introdotta prima dei 6 mesi di vita, tenuto conto degli specifici vantaggi non-nutrizionali del LM (passaggio di Ab, cellule staminali, fattori di sviluppo, microbiota materno). (Qualità delle Evidenze moderata. Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 100%)

10. Nei lattanti sani allattati al seno che mantengono un buon incremento staturponderale, se la madre, per specifiche esigenze, condivise e discusse con il proprio pediatra di riferimento, non può continuare l'allattamento al seno esclusivo tra i 4 e i 6 mesi, dovrebbero essere prese in considerazione le possibili opzioni per l'integrazione, preferendo l'introduzione della formula rispetto a quella degli alimenti complementari. (Raccomandazione opzionale. Parere di esperti. Consenso del Panel 71,5%)

11. Nei lattanti sani alimentati con formula che mantengano un buon incremento staturponderale l'AC non dovrebbe essere introdotta prima del 6° mese compiuto. (Qualità delle Evidenze moderata. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 76,1%)

12. Ferma restando la raccomandazione sull'introduzione degli alimenti complementari a 6 mesi compiuti, non sono raccomandate altre età né altri intervalli temporali, come, per esempio, prima dei 4 mesi oppure oltre i 6 mesi compiuti. [SIEDP-SIP 2018] (Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 95,2%)

13. Nei lattanti sani allattati al seno o alimentati con formula l'età d'inizio dell'AC (specificamente per le due opzioni 4-6 oppure 6 mesi) non dovrebbe essere utilizzata come intervento preventivo per le NCD sovrappeso/obesità, DM2 e ipertensione. (Qualità delle Evidenze moderata. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 90,4%)

Latte vaccino: quando, quanto e conseguenze metaboliche

Key Question n 8

L'assunzione del LV prima dei 12 mesi di vita, rispetto all'assunzione di formula, comporta esiti nutrizionali e metabolici diversi, a breve e lungo termine?

Raccomandazioni

14. Per i lattanti fino a 12 mesi, che hanno la necessità di integrare in parte o

in toto il LM, è raccomandato di non somministrare LV non modificato in alternativa alle formule. (Qualità delle Evidenze alta per il rischio di IDA, bassa per il rischio di sviluppare DM1, bassa per i parametri auxologici. Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 9

L'uso del LV non modificato dopo i 12 mesi di vita, rispetto alla formula di crescita, produce effetti negativi sul metabolismo a breve e lungo termine?

Raccomandazioni

15. I bambini di età compresa fra 12 e 24 mesi, che hanno la necessità di integrare in parte o in toto il LM e che assumono i diversi nutrienti in quantità corrispondente ai livelli raccomandati, possono assumere LV non modificato. (Qualità delle Evidenze moderata. Raccomandazione Raccomandazioni

Alimentazione Complementare Responsiva

Key Question n 14

Il metodo del BLW/BLISS durante l'AC può influenzare, in modo positivo o negativo, il processo di crescita staturponderale nelle età successive?

Raccomandazioni

19. La pratica del BLW con la finalità di migliorare i processi di crescita dei bambini non dovrebbe essere raccomandata in considerazione dell'assenza di adeguate prove di efficacia e dei potenziali rischi di malnutrizione. (Qualità dell'Evidenza molto bassa. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 88,9%)

20. La pratica del metodo BLISS con la finalità di migliorare i processi di crescita dei bambini non dovrebbe essere raccomandata per l'assenza di adeguate prove di efficacia. (Qualità dell'Evidenza bassa. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 88,9%)

Key Question n 15

Il metodo del BLW/BLISS durante l'AC può influenzare, in modo positivo o negativo, lo sviluppo di sovrappeso/obesità nelle età successive?

Raccomandazioni

21. Il BLW ed il BLISS non dovrebbero essere raccomandati per la prevenzione dell'obesità in età pediatrica. (Qualità delle Evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 16

L'ARe durante il periodo l'AC è in grado di influenzare, positivamente o negativamente, il processo di crescita fisica nelle età successive?

Key Question n 17

L'AnRe durante il periodo l'AC è in grado di influenzare, positivamente o negativamente, il processo di crescita fisica nelle età successive?

Raccomandazioni

22. Sulla base delle attuali evidenze, la pratica dell'ARe potrebbe essere promossa fin dai primi mesi di vita del bambino (alimentazione latte) e successivamente favorita e rinsaldata durante il secondo semestre, nel corso dell'AC, in quanto essa è probabilmente in grado di favorire un incremento ponderale adeguato nei primi due anni di vita. (Qualità dell'Evidenza Bassa. Raccomandazione Positiva Debole. Consenso del Panel 100%)

23. Per quanto riguarda alcune pratiche di AC caratterizzate da comportamenti dei caregiver non improntati ad un'adeguata responsività (stili non-responsivi di tipo autoritario o di forzatura o di pressione o di controllo/monitoraggio; stili restrittivi, indulgenti, premiativi; stili di mancato coinvolgimento attivo o di vero disinteresse), sulla base delle attuali evidenze non è possibile dare indicazioni in merito al loro impatto sui processi di crescita nel corso dei primi anni di vita. (Qualità dell'Evidenza molto bassa. Consenso del Panel 88,9%)

Key Question n18

L'ACRe è in grado di influenzare lo sviluppo di sovrappeso ed obesità in età successive?

Key Question n19

L'ACnRe è in grado di influenzare lo sviluppo di sovrappeso ed obesità in età successive?

Raccomandazioni

24. La pratica relazionale dell'ACRe potrebbe essere promossa fin dai primi mesi del bambino (alimentazione latte) e successivamente favorita e rinsaldata durante il secondo semestre, nel corso dell'AC, in quanto essa è probabilmente in grado di favorire nel tempo l'acquisizione di un peso adeguato, nel corso dei primi 2-3 anni di vita. (Qualità dell'Evidenza Moderata. Raccomandazione Positiva Debole. Consenso del Panel 100%)

25. Per le pratiche di AC caratterizzate da comportamenti dei caregiver non improntati a un'adeguata responsività e quindi carenti dal punto di vista relazionale (stili non-responsivi di tipo autoritario o di forzatura o di pressione o di controllo/monitoraggio; stili restrittivi, indulgenti, premiativi; stili di mancato coinvolgimento attivo o di vero disinteresse), sulla base delle evidenze attualmente disponibili non è possibile dare indicazioni in merito al loro impatto su eventuali future alterazioni dello stato nutrizionale, sia in eccesso che in difetto. (Qualità dell'Evidenza Molto Bassa. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 20

Diversi modelli di AC comportano un diverso rischio di soffocamento?

Raccomandazioni relative a BLW

26. Le evidenze disponibili sembrano indicare che le pratiche del BLW e del BLISS non comportano un maggior rischio di episodi di soffocamento durante i pasti. Si raccomanda di non incoraggiare, né di evitare uno specifico modello di AC solo al fine di ridurre il rischio di soffocamento. (Qualità dell'Evidenza moderata, Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 77,7%)

Raccomandazioni relative ad ACRe

27. Sulla base delle evidenze raccolte non è possibile definire se i diversi stili di AC, responsivo o non responsivo, comportino un maggiore o minore rischio di episodi di soffocamento durante i pasti. Si raccomanda di non incoraggiare, né di evitare uno specifico modello di AC con il solo fine

di ridurre il rischio di soffocamento. (Qualità dell'Evidenza molto bassa. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 100%)

28. Qualunque sia il modello di AC seguito, durante il pasto il bambino deve essere sempre attentamente sorvegliato. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 22

L'ACRe è in grado di influenzare lo sviluppo di DM2 in età successiva?

Key Question n 23

L'AC tradizionale è in grado di influenzare lo sviluppo di DM2 in età successiva?

Raccomandazioni

29. Data l'attuale assenza di evidenze pertinenti non è possibile formulare raccomandazioni né suggerire opzioni sull'ARe e sull'AnRe durante il periodo dell'AC come interventi di prevenzione dello sviluppo di DM2 nelle età successive. (Opinione di esperti. Consenso del Panel 88,9%)

Key Question n 24

L'ACRe è in grado di influenzare lo sviluppo di ipertensione in età successiva?

Raccomandazioni

30. Considerata l'attuale assenza di evidenze pertinenti non è possibile formulare raccomandazioni né suggerire opzioni su ARe e AnRe durante il periodo dell'AC come interventi di prevenzione dello sviluppo di ipertensione nelle età successive. (Opinione di esperti. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 25

L'alimentazione complementare responsiva è in grado di influenzare lo sviluppo di carie dentali in età successiva?

Key Question n 26

L'alimentazione complementare tradizionale è in grado di influenzare lo sviluppo di carie dentali in età successiva?

Raccomandazioni

31. Considerata l'attuale assenza di evidenze pertinenti non è possibile formulare raccomandazioni né suggerire opzioni sull'ARe e AnRe durante il periodo dell'AC come interventi di pre-

venzione dello sviluppo di carie nelle età successive. (Opinione di esperti. Consenso del Panel 100%)

Alimentazione Complementare e Malattia Celiaca

Key Question n27

Il periodo di introduzione del glutine può influire sullo sviluppo di MC?

Raccomandazioni

32. Si raccomanda di non anticipare o ritardare l'introduzione del glutine per prevenire l'insorgenza di MC. (Qualità delle Evidenze alta. Raccomandazione negativa forte. Consenso del Panel 100%)
33. Si raccomanda di introdurre il glutine all'inizio dell'AC insieme agli altri alimenti. (Qualità delle Evidenze alta. Raccomandazione positiva forte. Consenso del Panel 100%)

Key Question n 28

Lo sviluppo di MC è influenzato dal rapporto AC/modalità di allattamento?

Raccomandazioni

34. L'allattamento al seno, per il quale esiste comunque una raccomandazione positiva forte, non dovrebbe essere raccomandato come intervento preventivo per lo sviluppo di MC nei lat-

tanti a rischio. (Qualità delle Evidenze bassa per durata dell'allattamento al seno, moderata per allattamento al seno vs. no allattamento al seno e per allattamento al seno al momento dell'introduzione del glutine. Raccomandazione negativa debole. Consenso del Panel 100%)

Alimentazione Complementare (introduzione alimenti potenzialmente allergizzanti) e Allergie Alimentari

Key Question n 29

Il periodo d'introduzione di alimenti potenzialmente allergenici può influire sullo sviluppo di Allergia Alimentare?

Raccomandazioni

35. Nei lattanti sani allattati al seno o alimentati con formula è raccomandata l'introduzione degli alimenti potenzialmente allergizzanti a 6 mesi di vita, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico, senza ritardare o anticipare al fine di ridurre il rischio di allergie alimentari. (Raccomandazione positiva forte. Qualità delle Evidenze moderata/bassa per uovo cotto e arachide, molto bassa per altri alimenti allergizzanti. Consenso del Panel 77,8%)

36. Una volta iniziata l'introduzione degli

alimenti complementari, per i bambini a rischio allergico si raccomanda di non introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio. (Raccomandazione positiva forte. Qualità delle Evidenze moderata/bassa per uovo cotto e arachide, molto bassa per altri alimenti allergizzanti. Consenso del Panel 88,9%)

- 37. In bambini affetti da dermatite atopica severa, a rischio di malattia allergica, si potrebbe raccomandare l'introduzione di uova di gallina ben cotte, ma non di uova crude o pastorizzate non cotte, come parte dell'alimentazione complementare, per ridurre il rischio di sviluppare allergia all'uovo (Raccomandazione positiva debole. Qualità delle evidenze moderata/bassa)**

38. In bambini a rischio di malattia allergica, affetti da dermatite atopica grave o allergia all'uovo, anche se residenti in Paesi a bassa prevalenza di AAR, potrebbe essere raccomandata l'introduzione delle arachidi nella dieta non oltre gli 11 mesi di vita per ridurre il rischio di AAR. (Raccomandazione positiva debole. Qualità delle Evidenze moderata. Consenso del Panel 88,9%)

Bibliografia

1. DOCUMENTO INTERSOCIETARIO. Raccomandazioni sull'Alimentazione Complementare, strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale, Supplemento al n. 3, 2021.

LETTURE**Felicità e sistema immunitario**

Lucia Leonardi

Dipartimento materno infantile, AOU Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

È da sempre opinione comune che la felicità possa migliorare la salute delle persone.

Tuttavia, questa ipotesi è stata relativamente ignorata dalla ricerca scientifica spesso finalizzata ad individuare eventuali correlazioni tra depressione e salute piuttosto che tra stato di salute e felicità.

Una difficoltà potrebbe risiedere dalla soggettività con cui ciascuno sperimenta, e di conseguenza, definisce la felicità. Non a caso i ricercatori che hanno iniziato a interessarsi a questo argomento non si sono affidati a una definizione univoca spaziando ampiamente dal concetto di gioia a quello di pensiero positivo.

Un'ulteriore difficoltà consiste nel fatto che non esistono marker biologici (come nel caso, ad esempio, del cortisolo sierico in condizioni di stress) correlabili a uno stato d'animo felice, né lo stesso è facilmente inducibile in laboratorio.

I primi dati di letteratura disponibili sull'argomento evidenziano il link tra benessere psicologico e minor rischio di mortalità e morbilità per condizioni croniche (come malattie cardiache e neuro-cognitive) ipotizzandone sia i possibili meccanismi biologici (neuroendocrini) che comportamentali (ad es. aumento della probabilità di assumere comportamenti sani).

Solo a partire dagli anni '80 alcuni ricercatori hanno indagato in modo specifico le interazioni tra sistema nervoso centrale e sistema

immunitario e hanno permesso di descrivere gli effetti diretti di stress e stato d'animo negativo sull'immunità umorale o cellulare come la ridotta risposta proliferativa delle cellule T ai mitogeni in soggetti che affrontavano il lutto del coniuge o al contrario l'incrementata attività chemiotattica dei monociti in persone sottoposte a ipnosi al fine di elicitare uno stato d'animo felice.

Alcuni studi iniziavano inoltre a descrivere il coinvolgimento del sistema immunitario in quadri clinici neuropsichiatrici. Oggi è infatti accertato che la disregolazione del sistema immunitario interviene nella patogenesi di condizioni psichiatriche come la depressione maggiore spiegando in parte la limitata risposta ai farmaci antidepressivi. Inoltre, è noto come condizioni neuropsichiatriche possono essere slatentizzate da infezioni.

A partire dagli anni '70 un numero crescente di studi è stato realizzato allo scopo di dimostrare se le persone felici hanno un sistema immunitario più efficiente evidenziando come fattori emotivi possono essere correlati a cambiamenti della risposta immunitaria come una risposta anticorpale più efficiente ai vaccini o livelli sierici più elevati di IgA nei soggetti con stato d'animo felice.

A corredo di questi dati, più recentemente, studi soprattutto nel campo dell'epigenetica sono stati condotti con l'obiettivo di individuare fattori in grado di favorire sia

uno stato d'animo felice che una adeguata e conseguente risposta immunitaria. A titolo esemplificativo, effetti benefici sono stati associati all'ascolto della musica, alla pratica della risata come terapia, al contatto fisico, alla dieta, a un numero adeguato di ore di sonno, infine a pratiche di stile di vita rilassante come yoga e meditazione.

L'epigenetica ha infine permesso di chiarire come fattori psicologici positivi e negativi possono modificare fin dagli albori della vita, e quindi anche da prima della nascita, geni selezionati coinvolti nei processi immunitari/infiammatori cronici. La metilazione del DNA è uno dei meccanismi epigenetici meglio descritti responsabile di uno stato pro-infiammatorio cronico in età adulta caratteristico di molte malattie croniche non trasmissibili, quali malattie cardiovascolari e disordini neuropsichiatrici.

Tra i fattori di rischio, i traumi infantili, inclusi il maltrattamento e l'abuso psicofisico, ma ancor prima lo stress materno in epoca gestazionale rivestono un ruolo determinante nello sviluppo di malattie fisiche e mentali dell'età adulta caratterizzate da profili infiammatori specifici a seconda del tipo di trauma subito. La disregolazione del sistema immunitario in questi casi rappresenta quindi un mediatore biologico su cui potenzialmente intervenire già nelle prime epoche di vita per favorire il futuro benessere psicofisico di ogni adulto.

Bibliografia essenziale

1. Barak Y. The immune system and happiness. *Autoimmun Rev.* 2006 Oct;5(8):523-7. doi: 10.1016/j.autrev.2006.02.010. Epub 2006 Mar 21. PMID: 17027886.
2. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry.* 2016 May;21(5):642-9. doi: 10.1038/mp.2015.67
3. Fredrickson BL, Grewen KM, Coffey KA, Algoe SB, Firestone AM, Arevalo JM, Ma J, Cole SW. A functional genomic perspective on human well-being. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 13;110(33):13684-9. doi: 10.1073/pnas.1305419110.
4. Futterman AD, Kemeny ME, Shapiro D, Polonsky W, Fahey JL. Immunological variability associated with experimentally-induced positive and negative affective states. *Psychol Med.* 1992 Feb;22(1):231-8. doi: 10.1017/s003329170003289x.
5. Kim D, Kubzansky LD, Baccarelli A, Sparrow D, Spiro A 3rd, Tarantini L, Cantone L, Vokonas P, Schwartz J. Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study. *BMJ Open.* 2016 Jan 5;6(1):e009790. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009790.
6. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5.
7. O'Connor MF. Immunological and neuroimaging biomarkers of complicated grief. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Jun;14(2):141-8. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.2/mfoconnor
8. Papa I, Saliba D, Ponzoni M, Bustamante S, Canete PF, Gonzalez-Figueroa P, McNamara HA, Valvo S, Grimaldeston M, Sweet RA, Vohra H, Cockburn IA, Meyer-Hermann M, Dustin ML, Doglioni C, Vinuesa CG. TFH-derived dopamine accelerates productive synapses in germinal centres. *Nature.* 2017 Jul 20;547(7663):318-323. doi: 10.1038/nature23013.

A TRANSFORMATIONAL APPROACH TO MANAGING ALLERGIES TO CATS.

The science behind a novel approach to a common problem for cat-owners.

Ebenezer Satyaraj

PhD, Molecular Nutrition

Allergy to cats is one of the most common animal-origin allergies in humans,¹ and affects as many as 1 in 5 adults worldwide.² A novel and simple solution to safely reduce cat allergens offers an opportunity to bring cats and people closer together, for the benefit of both.

Allergies to cats: a common problem with consequences for humans and cats

Allergies can impair quality of life for allergy sufferers, affecting social and daily activities leading to reduced productivity and concentration.^{3,4} Cat owners love their pets, and many consider them part of the family;⁵⁻⁹ for this reason, allergists' guidelines-based recommendations to remove the cat from the home are often met with resistance.^{4,10-12} Allergies can limit social and physical interactions between the allergic person and their cat, and allergy to cats is a commonly provided reason for relinquishment to shelters¹³⁻¹⁷ as well as a barrier to cat adoption and ownership.^{14,18}

Fel d 1, the major cat allergen

Fel d 1 is the major cat allergen, accounting for up to 95% of human allergic sensitization to cats and 60-90% of the overall allergenicity of cats and cat dander.^{4,10,19-22} All cats produce Fel d 1 regardless of breed, age, hair characteristics (length, color, pattern), sex, housing (indoors or outdoors) or body weight; there are no truly allergen-free or hypoallergenic cats.^{10,11,21,23-25} Fel d 1 is produced primarily in the salivary and sebaceous glands, spreads throughout the cat's hair coat during grooming, and is shed into the environment with hair and dander.^{21,24} Fel d 1's function for the cat is as yet undetermined.^{20,21,26} Fel d 1 production varies widely among indi-

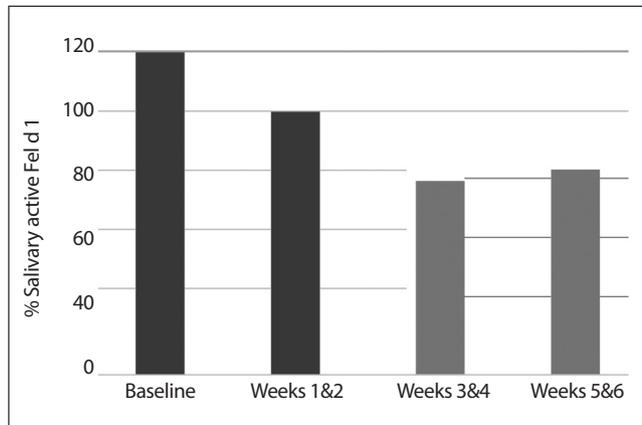


Figure 1: Salivary levels of active Fel d 1 in cats fed a diet with an egg product ingredient containing anti-Fel d 1 IgY. The levels during Weeks 3-6 were significantly lower than baseline.

vidual cats.^{23,27} Fel d 1 becomes and remains airborne in dander and dust particles and is passively transferred on clothing;^{11,20,21} as a result, the allergen can be found almost everywhere including schools, homes without cats, private vehicles, and public transportation and buildings.²⁸⁻³²

A transformational solution for managing cat allergens

A novel solution for reducing Fel d 1 allergen load takes advantage of the antibody-allergen interaction to neutralize Fel d 1 after its production by the cat but before it is spread into the environment. Our hypothesis was that anti-Fel d 1 antibodies could be used to neutralize Fel d 1 in the cat's saliva, thereby reducing the amount of allergenic (active) Fel d 1 subsequently deposited on the cat's hair and shed into the environment.

After initial benchtop studies showed that anti-Fel d 1 IgY antibodies could effectively neutralize Fel d 1 *in vitro*,³³ we conducted a comprehensive safety study evaluating multiple levels of anti-Fel d 1 IgY - including levels many

times higher than those used in our subsequent studies - to confirm the safety of the ingredient.³⁴ We also conducted an *in vivo* study to evaluate the efficacy of feeding a test diet coated with an egg product containing anti-Fel d 1 IgY. Active Fel d 1 in the cats' saliva was significantly reduced (compared to baseline) starting in the third week of feeding the diet.³⁵

Next, we sought to determine the effects of this approach on active Fel d 1 levels in the hair. Healthy adult domestic shorthair cats (n=105) were fed the test diet (the control diet coated with an egg product containing anti-Fel d 1 IgY) following a 2-week baseline period on the control diet. Hair samples were collected by brushing the cats in commonly groomed areas of their body (front, shoulders, sides); samples were collected four times during the baseline period and once weekly during the test period. Starting in Week 3, active Fel d 1 levels on the test diet-fed cats' hair was significantly reduced from baseline (Figure 2). Overall, 97% of the cats showed a reduction in active Fel d 1; 86% of cats showed a reduction of 30% or more,

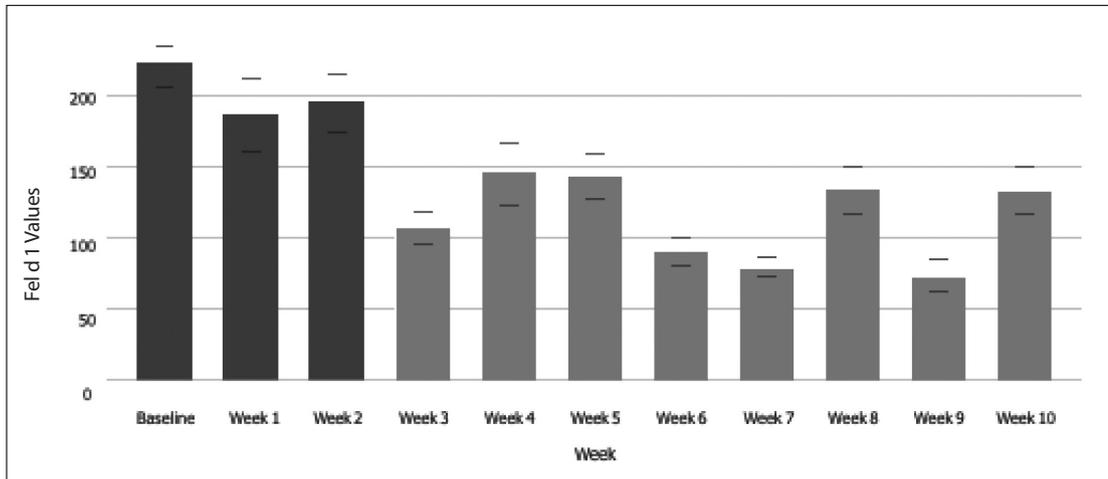


Figure 2:
Active Fel d 1 levels on the hair of cats fed the test diet. Starting in Week 3, active Fel d 1 levels were significantly reduced compared to baseline.

and 50% of cats showed a reduction of 50% or more. Starting with the third week, and continuing through the end of the study, the average reduction in active Fel d 1 over the course of the study was 47%.³⁶

Bringing cats and people closer

This breakthrough approach takes advantage of the anti-body-antigen in-

teraction to neutralize the major cat allergen, Fel d 1, at its source. By feeding cats a diet coated with an egg product containing anti-Fel d 1 IgY, we documented a significant reduction in active Fel d 1 levels in the cats' saliva and on their hair. Importantly, our approach reduces active Fel d 1 without affecting Fel d 1 production or the cat's physio-

logical. Our diet-based approach offers another simple, safe and effective tool for managing cat allergens. As part of a comprehensive allergen management program, this approach provides an opportunity to keep the cat in the home and allow the owners to spend more quality time with their beloved feline companions.

References

- Morris, D. O. (2010). Human allergy to environmental pet danders a public health perspective. *Veterinary Dermatology*, 21, 441-449. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00882.x
- Bousquet, P.-J., Chinn, S., Janson, C., Kogevinas, M., Burney, P. & Jarvis, D. (2007). Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*, 62, 301-309.
- Leynaert, B., Neukirch, C., Liard, R., Bousquet, J. & Neukirch, F. (2000). Quality of life in allergic rhinitis and asthma: A population-based study of young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1391-1396.
- Cosme-Blanco, W., Arce-Ayala, Y., Malinow, I. & Nazario, S. (2018). Primary and Secondary Environmental Control Measures for Allergic Diseases. In Mahmoudi, M. (Ed.), *Allergy and Asthma* (pp. 1-36). Switzerland: Springer Nature. doi: 10.1007/978-3-319-58726-4_36-1
- Arahor, M., Kuroshima, H., Hori, Y., Takagi, S., Chijiwa, H., & Fujita, K. (2017). Owners' view of their pets' emotions, intellect, and mutual relationship: Cats and dogs compared. *Behavioural Processes*, 141, 316-321. doi: 10.1016/j.beproc.2017.02.007
- Turner, D. C. (2017). A review of over three decades of research on cat-human and human-cat interactions and relationships. *Behavioural Processes*, 141, 297-304. doi: 10.1016/j.beproc.2017.01.008
- Burns, K. (2019). Pet ownership stable, veterinary care variable. American Veterinary Medical Association. <https://www.avma.org/News/JAVMANews/Pages/190115a.aspx> Accessed June 3, 2019.
- Pongrácz, P., Szulamit Szapu, J. (2018). The socio-cognitive relationship between cats and humans – Companion cats (*Felis catus*) as their owners see them. *Applied Animal Behaviour Science*, 207, 57-66.
- Finka, L. R., Ward, J., Farnworth, M. J., & Mills, D. S. (2018). Owner personality and the wellbeing of their cats share parallels with the parent-child relationship. *PLoS ONE*, 14, e0211862. doi: 10.1371/journal.pone.0211862
- Dávila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso, A., Antolin-Amerigo, D., Gonzalez-Mancebo, E., Martin-Garcia, C., Nunez-Acevedo, B., Prior, N., ... Torrecillas, M. (2018). Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*, 73(6), 1206-1222. doi: 10.1111/all.13391
- Salo, P. M., Cohn, R. D., & Zeldin, D. C. (2018). Bedroom allergen exposure beyond house dust mites. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18, 52. doi: 10.1007/s11882-018-0805-7
- Safdar, K. (2019). My cat allergy is killing me, but Cupcake stays. *Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/my-cat-allergy-is-killing-me-but-cupcake-stays-11553784452> Accessed June 24, 2019.
- Eriksson, P., Loberg, J., & Andersson, M. (2009). A survey of cat shelters in Sweden. *Animal Welfare*, 18, 283-288.
- American Humane Association. (2012). *Keeping pets (dogs and cats) in homes: A three-phase retention study. Phase I: Reasons for not owning a dog or cat*. Retrieved from American Humane Association website: <https://www.americanhumane.org/app/uploads/2016/08/aha-petsmart-retention-study-phase-1.pdf>
- Coe, J. B., Young, I., Lambert, K., Dysart, L., Borden, L. N. & Rajic, A. (2014). A scoping review of published research on the relinquishment of companion animals. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 17, 253-273. doi: 10.1080/10888705.2014.899910
- Weiss, E., Gramann, S., Drain, N., Dolan, E., & Slater, M. (2015). Modification of the Feline-AlityTM Assessment and the ability to predict adopted cats' behaviors in their new homes. *Animals*, 5, 71-88. doi: 10.3390/ani5010071
- Zito, S., Morton, J., Vankan, D., Paterson, M., Bennett, P. C., Rand, J., Phillips, C. J. C. (2016). Reasons people surrender unowned and owned cats to Australian animal shelters and barriers to assuming ownership of unowned cats. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 19, 303-319. doi: 10.1080/10888705.206.1141682

18. Svanes, C., Zock, J.-P., Anto, J., Dharmage, S., Norback, D., Wjst, M., & the Early Life Working Group of the European Community Respiratory Health Survey. (2006). Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(3), 691-698. doi: 10.1016/j.jaci.2006.06.017
19. Tsolakis, N., Malinovschi, A., Nordvall, L., Mattsson, L., Lidholm, J., Pedroletti, C.,...Alving, K. (2017). Sensitization to minor cat allergen components is associated with type-2 biomarkers in young asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy*, 48(9), 1186-1194. doi: 10.1111/cea.13135
20. Zahradnik, E. & Raulf, M. (2017). Respiratory allergens from furred mammals: environmental and occupational exposure. *Veterinary Sciences* 4, 38. doi: 10.3390/vetsci4030038
21. Bonnett, B., Messaoudi, K., Jacomet, F., Michaud, E., Fauquert, J. L., Caillaud, D., & Evrard, B. (2018). An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14, 14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8
22. Chan, S.K., & Leung, D.Y.M. (2018). Dog and cat allergies: current state of diagnostic approaches and challenges. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 10(2), 97-105. doi: 10.4168/aaair.2018.10.2.97
23. Bastien, B., Gardner, C. & Satyaraj, E. (2019). Influence of time and phenotype on salivary Fel d 1 in domestic shorthair cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(10), 867-874. doi: 10.1177/1098612X19850973
24. Kelly, S. M., Karsh, J., Marcelo, J., Boeckh, D., Stepner, N., Litt, D.,... Yang, W. H. (2018). Fel d 1 and Fel d4 levels in cat fur, saliva and urine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142, 1990-1992. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.033
25. Butt, A., Rashid, D., & Lockey, R. F. (2012). Do hypoallergenic dogs and cats exist? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 108, 74-76. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.005
26. Durairaj, R., Pageat, P., & Bienboire-Frosini, C. (2018). Another cat and mouse game: deciphering the evolution of the SCGB superfamily and exploring the molecular singularity of major cat allergen Fel d 1 and mouse ABP using computational approaches. *PLoS ONE*, 13(5), e0197618; doi: 10.1371/journal.pone.0197618
27. Nicholas, C., Wegienka, G., Havstad, S., Ownby, D., & Johnson, C. C. (2008). Influence of cat characteristics on Fel d 1 levels in the home. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101, 47-50.
28. Martin, I. R., Wickens, K., Patchett, K., Siebers, R., Lewis, S., Crane, J.,...Smith, S. (1998). Cat allergen levels in public places in New Zealand. *New Zealand Medical Journal*, 111, 356-358.
29. Almqvist, C., Larsson, P. H., Egmar, A.-C., Hedren, M., Malmberg, P., & Wickman, M. (1999). School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103, 1012-1017.
30. Niesler, A., Ścigala, G. & Ludzeń-Izbińska, B. (2016). Cat (Fel d 1) and dog (Can f1) allergen levels in cars, dwellings and schools. *Aerobiologia*, 32, 571-580. doi: 10.1007/s10453-016-9433-7
31. Liccardi, G., Calzetta, L., Baldi, G., Berra, A., Billeri, L., Caminati, M., ... & Passalacqua, G. (2018). Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter study. *Clinical and Molecular Allergy*, 16, 3. doi: 10.1186/s12948-018-0081-z
32. Siebers, R., Jones, B., Bailey, L., Aldridge, D., Draper, J., & Ingham, T. (2019). Indoor allergen exposure in primary school classrooms in New Zealand. *New Zealand Medical Journal*, 132, 42-47.
33. Satyaraj, E., Sun, P., & Sherrill, S. (June, 2019). *Fel d 1 blocking antibodies against the major cat allergen Fel d 1*. Poster session presented at European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Lisbon, Portugal.
34. Matulka, R. A., Thompson, L., & Corley, D. (2019). Multi-level safety studies of anti Fel d 1 IgY ingredient in cat food. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 477. doi: 10.3389/fvets.2019.00477
35. Satyaraj, E., Li, Q., Sun, P. & Sherrill, S. (2019). Anti-Fel d 1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(10), 875-881. doi: 10.1177/1098612X19861218
36. Satyaraj, E., Gardner, C., Filipi, I., Cramer, K. & Sherrill, S. (2019). Reduction of active Fel d 1 from cats using an antiFel d 1 egg IgY antibody. *Immunity, Inflammation & Disease*, 7, 68-73. doi:10.1002/iid3.244

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Infezioni respiratorie virali: dalla fisiopatologia alla immunomodulazione con OM-85, la linea di confine

Gerardo Palmiero

Medico pneumologo, USL Toscana Nord Ovest

Le infezioni delle vie respiratorie (RTI), un importante onere economico e di salute pubblica, sono principalmente causate da batteri e virus, inclusi virus dell'influenza, virus respiratorio sinciziale, rinovirus e coronavirus (Braido et al., 2007). A causa delle caratteristiche genetiche, dei fattori ambientali e dell'immaturità immunologica, i bambini presentano una maggiore incidenza di RTI ricorrenti, che è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo dell'asma più avanti nella vita (Esposito et al., 2018). Sebbene le RTI ricorrenti siano comunemente di eziologia virale, le strategie terapeutiche tradizionali si basano su trattamenti antibiotici per prevenire infezioni batteriche secondarie (van Houten et al., 2019). Pertanto, la ricerca e lo sviluppo di trattamenti preventivi alternativi per le infezioni virali sono state le priorità negli ultimi anni. In questa direzione, diversi studi hanno dimostrato che i preparati batterici forniscono protezione contro le ricorrenti RTI attraverso la modulazione delle risposte sia cellulari che umorali (Koatz et al., 2016; Laiño et al., 2018).

Quasi il 50% dei bambini durante i primi 6 anni di vita presenta episodi di dispnea. L'eziologia degli attacchi di respiro sibilante è diversa, sebbene il rinovirus e il virus respiratorio sinciziale siano le principali cause degli episodi di respiro sibilante nei bambini piccoli. Sebbene gli attacchi di respiro sibilante possano essere trattati con farmaci antinfiammatori, la mancanza di vaccini rimane la principale preoccupazione nella prevenzione della malattia. **Sulla base delle prove fino ad oggi disponibili, gli immunostimolanti batterici forniscono benefici clinici nei pazienti con infezioni ricorrenti del tratto respiratorio, compresa la dispnea.**

Lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci per la protezione contro le infezioni gravi del tratto respiratorio inferiore (sLRI) durante il periodo infantile ad alto rischio rimane un'esigenza cruciale insoddisfatta in pediatria. Una serie di fattori interagenti complicano questa sfida, in particolare l'ampio spettro di agenti patogeni coinvolti;

I risultati di recenti studi clinici suggeriscono la potenziale efficacia degli approcci basati sull'allenamento immunitario (IT) per la protezione contro gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore nei neonati, ma i meccanismi sottostanti, sinora non erano chiari.

Un recente lavoro pubblicato sul Journal of Allergy and Clinical Immunology, ha esaminato come l'OM85 migliora le difese dei bambini contro le gravi infezioni polmonari. OM85 è un mix di molecole estratte da batteri che comunemente infettano le vie respiratorie.

Una precedente ricerca gli stessi autori avevano riscontrato che il trattamento con OM85 proteggeva i bambini suscettibili da gravi infezioni polmonari. avevano scoperto che la protezione più forte si aveva quando veniva assunto OM85 nel loro primo inverno, quando i bambini avevano tra i cinque e nove mesi.

In quest'ultimo lavoro si dimostra che OM85 ha fornito ai bambini una spinta immunitaria precoce, portando a difese più forti contro infezioni gravi.

Per capire come ha funzionato il trattamento, i ricercatori hanno studiato come reagiva il sistema immunitario di questi bambini di fronte a una serie di infezioni.

I bambini che hanno ottenuto OM85 hanno subito una serie di modifiche chiave alle loro difese di prima linea.

Avevano un lieve aumento degli "interferoni", proteine che sono critiche all'inizio di un'infezione. Avevano anche quantità ridotte di proteine infiammatorie, che possono essere dannose quando i livelli diventano troppo alti.

Questi due componenti del sistema immunitario innato (interferoni e infiammazione) svolgono un ruolo fondamentale nella difesa immunitaria. I problemi con entrambi i componenti sono stati implicati in un aumento del rischio di sviluppare l'asma.

OM85 si presenta sotto forma di polvere che i genitori nel nostro studio hanno mescolato con acqua o latte per far ingerire i loro bambini. OM85 entra quindi nell'intestino, che contiene molte cellule immunitarie e batteri intestinali. I segnali viaggiano dall'intestino al midollo osseo dove vengono prodotte più cellule immunitarie. I bambini sono principianti quando si tratta di combattere le infezioni: il loro sistema immunitario deve imparare rapidamente come comportarsi e trovare un equilibrio tra l'eliminazione rapida delle infezioni e la riduzione al minimo dei danni ai polmoni.

Dal momento della nascita i bambini sono esposti a microbi che bombardano il sistema immunitario, inviando messaggi critici che guidano il sistema immunitario a svilupparsi e maturare.

La mancanza di queste esposizioni benefiche nella prima infanzia rende i bambini più suscettibili all'asma (e ad altre malattie croniche). Il nostro sistema immunitario innato si è evoluto insieme ai batteri, ma il nostro stile di vita moderno spesso riduce il contatto che abbiamo con questi batteri che sono necessari per un sano sviluppo immunitario.

OM85 agisce come un "allenatore immunitario", sostituendo questi segnali microbici vitali che modellano il sistema immunitario nelle prime fasi della vita.

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Prospettive del network delle Associazioni allergologiche di volontariato

Alberto Martelli

Direttivo SIAIP

Perché questo progetto

Il vissuto della pandemia è stato duro, faticoso e deleterio per tanti. Anzi per tutti. Durante questo periodo volevamo ricambiare l'affetto e l'impegno che le Associazioni pediatriche di volontariato infondono, ogni giorno, nel lavoro che svolgono per i nostri bambini. Questo progetto nasce infatti da un sentimento di profonda e sentita riconoscenza verso le Associazioni che ci affiancano con impegno, continuità e tanta, tanta affettività. Senza di loro, sarebbe quasi impossibile pensare al nostro lavoro di pediatra, per tutti i progetti che si realizzano insieme, sempre con idee nuove, allegria e tanta voglia di fare. Quando ho prospettato il progetto a Michele Grillo, Presidente dell'Associazione "Davideildrago", la più importante Associazione di volontariato che lavora al nostro fianco, ho trovato la solita accoglienza e, nel contempo, il consueto entusiasmo per la realizzazione del progetto. Subito dopo aver illustrato la mia idea, che consisteva nell'andare in bicicletta da Milano a Pantelleria facendo tappa in alcune delle più importanti Pediatrie italiane per conoscere, di persona, i Rappresentanti delle Associazioni, la squadra di volontari era già al lavoro per risolvere i primi problemi organizzativi e i dubbi sul percorso con il solito ed instancabile supporto degli "Amici in Ricordo di Nicolas" capitanati da Giovanna Pasquini, il "braccio armato" organizzativo che ha tessuto i rapporti con tutte le altre Associazioni. Come si fa a non voler bene a queste e a tutte le altre Associazioni?

Cosa significa lavorare in rete per le Associazioni di volontariato

Nel periodo pandemico anche le Associazioni pediatriche di volontariato hanno patito molte restrizioni che hanno riguardato sia l'attività in generale che la frequenza nei Reparti pediatrici. Il loro entusiasmo e la loro voglia di fare non poteva essere mina-

to dalla pandemia ma la nostra percezione ci diceva che era necessario portare nuova linfa alle Associazioni e fare sentire forte la nostra presenza fisica. Occorreva, in poche parole, dar loro nuovo ossigeno e nuove idee. In realtà abbiamo sempre pensato che, all'interno delle Associazioni, ci fosse una forza presente ma ancora inespressa: il lavorare insieme fra di loro. Occorreva creare un sistema di osmosi dove alcune competenze, più rappresentate, ad esempio, in un'Associazione, potessero essere messe a disposizione delle Associazioni che non ne erano in possesso e viceversa. Occorreva però creare una rete per sottospecialità pediatriche. In realtà credevo di aver avuto un'idea originale. Non lo era per niente. Sono venuto così a conoscenza che già esisteva la Federazione che raccoglie le Associazioni di volontariato dell'area oncologica pediatrica e dell'area della diabetologia pediatrica. Probabilmente ne esisteranno anche altre. Però non era stato ancora costituito il network delle Associazioni dell'allergologia pediatrica. L'utilità di una rete per sottospecialità garantisce l'interesse comune ad alcuni progetti. Non si possono mettere insieme Associazioni che hanno obiettivi troppo differenti. Ad esempio, nel corso del nostro progetto, siamo stati accolti, nella tappa di Roma, dall'Associazione "Davide Ciavattini". Un'Associazione splendida e vigorosa che mette a disposizione di bambini oncologici e delle loro famiglie una struttura di accoglienza molto ben organizzata e polifunzionale per accogliere l'intera famiglia durante le prolungate cure dei figli malati. Ovviamente questa esigenza è prevalentemente pertinente all'oncologia pediatrica e altre patologie pediatriche, come quelle allergiche, hanno finalità diverse come insegnare nelle scuole i percorsi di primo intervento per l'anafilassi da alimento oppure la gestione del bambino/ragazzo con asma che fa sport ecc. Pertanto devono collaborare fra

di loro, le Associazioni che hanno finalità comuni. Il principale obiettivo del progetto "RipartiAMO 2021" è stato pertanto quello di creare una rete, termine davvero abusato in questi anni, o, meglio, un network, nel web, dove creare un registro delle varie Associazioni allergologiche di volontariato per poter porre, in tempo reale, i progetti in essere e far collaborare fra loro, se lo desiderano, Associazioni differenti ma della stessa area. La possibilità di mettere in luce e fare cassa di risonanza a molti progetti delle Associazioni potrebbe facilitare la collaborazione e richiamare anche l'attenzione di media e delle Aziende di settore. Un secondo, ma non secondario, obiettivo del progetto era quello di offrire, da parte mia, alle varie Pediatrie visitate, momenti di formazione allergologica su diverse tematiche, casi clinici compresi. Dobbiamo essere sinceri. Siamo davvero stufo, dopo tanti webinar, di parlare solo attraverso uno schermo. Molto meglio confrontarsi in presenza, rispondendo alle dotte domande degli specializzandi e discutendo, in diretta, gli aspetti controversi di alcuni temi. Terzo, ma non ultimo obiettivo, era quello di raccogliere le diverse esigenze di alcune Pediatrie e Associazioni, e attraverso una raccolta fondi, soddisfare le richieste, ove possibile. Alla fine possiamo affermare che i tre obiettivi prefissati sono stati raggiunti con successo.

La bicicletta come mezzo di comunicazione

Tutti noi, dopo un lungo lockdown, più o meno vissuto stando molto tempo in Ospedale o a casa, avevamo una gran voglia di natura, libertà, aria pura, e, anche, di muoverci. Quale mezzo, meglio della bicicletta, per realizzare questo progetto? In realtà volevamo, attraverso la bicicletta, rappresentare e ripagare il lavoro quotidiano delle Associazioni costituito sempre da idee nuove, forza, continuità, dal non mol-

lare mai di fronte alle fatiche ed avversità, e dal credere sempre, con costanza, nell'obiettivo proposto. La bicicletta raggruppava davvero tutti questi aspetti e così oltre al sottoscritto, i ciclisti, che hanno fatto parte dell'avventura, erano, oltre al sottoscritto, in rigoroso ordine alfabetico: Cristian Buzzelli, strepitoso uomo social a 360°, Alfonso Costantino, mio fiero scudiero anche nelle imprese ciclistiche precedenti e Giampiero Fumagalli, il vero ciclista che aveva il compito di comporre i tracciati e organizzare la logistica delle tappe. Un quartetto davvero indimenticabile. I nostri strepitosi autisti del camper, che ci faceva da ammiraglia, erano Luca Cerani da Bollate e Cosimo Rizzo da Sandonaci, paesino pugliese che in pochi conoscono (Figura 1).



Figura 1. Il gruppo al gran completo. Da sinistra: Cristian Buzzelli, Alfonso Costantino, Giampiero Fumagalli, Cosimo Rizzo e Luca Cerani (autisti del camper) e Alberto Martelli

Le tappe andavano pensate in maniera tale che la ripartizione chilometrica fosse, più o meno, equa, e il percorso del mattino si realizzasse in un terzo della tappa giornaliera perché bisognava essere puntuali nelle varie Pediatrie per l'accoglienza e per la formazione allergologica da offrire. Nel pomeriggio dovevano essere coperti i rimanenti 2/3 della tappa quotidiana perché, alla sera, si poteva arrivare anche tardi, senza compromettere l'organizzazione giornaliera.

Ora si parte

Davvero non saprei da dove iniziare. Troppi i ricordi, le persone conosciute, i sorrisi, gli abbracci, finalmente, e chissà quanti momenti ancora. Il tracciato da compiere in bicicletta era già stato predefinito (Tabella 1). Erano anche già stabiliti gli incontri con i Presidenti e Responsabili delle Associazioni allergologiche (Tabella 2). Nelle tappe dove non erano previsti incontri con le Associazioni allergologiche, abbiamo avuto il grande piacere di cono-

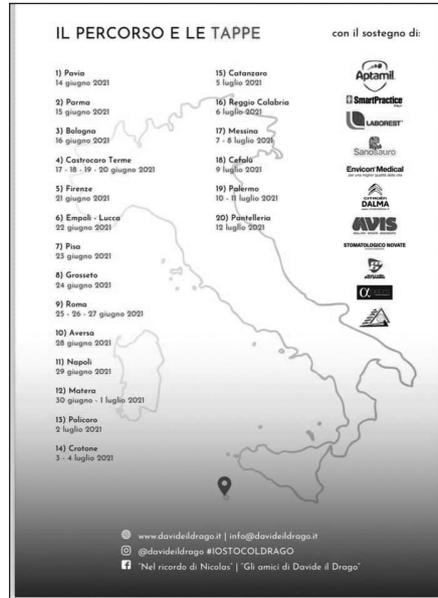


Tabella 1. Le tappe effettuate nel percorso ciclistico

scere anche altre Associazioni pediatriche orientate a differenti finalità (Tabella 3). Ma non dimentichiamoci mai che il bambino era sempre, per tutte, al centro di ogni progetto e attenzione.

La prima tappa del mattino è stata Pavia dove, il Presidente della SIAIP, il Prof Gianluigi Marseglia, con tutti i suoi specializzandi schierati, ci ha augurato buon viaggio. Era giusto, e quasi solenne, che la prima tappa fosse a Pavia perché la nostra Società scientifica (SIAIP) e il Professore, in prima fila, hanno sempre creduto in questo progetto infondendo carica, idee, sostegno ed entusiasmo. Siamo davvero grati per questo costante supporto che ci ha aiutato anche quando la "gamba", come si suol dire, era un poco affaticata. Poi, in un periodo di drastica carenza di Pediatri, è sempre bellissimo vedere un'ottantina di giovani

Associazioni	Sedi
Davideildrago odv e "Gli Amici In ricordo di Nicolas"	Milano e Chiari
Respiro libero	Parma
Asmaallergiabimbi	Bologna
Cibo amico	Firenze
A.P.S. Chiara Ribechini	Pisa
Allegria	Roma
ARIAAA3onlus	Bagheria
Federasma	Territorio nazionale

Tabella 2. Le Associazioni della rete allergologica in ordine geografico di percorso

Associazioni	Sedi
VIDAS	Milano
A.s.t.r.o	Empoli
Porta voce	Grosseto
Arché	Roma
Davide Ciavattini	Roma
Peter Pan	Roma
Associazione Nazionale Carabinieri	Aversa
Associazione Giulia Marinello	Crotone
ACSA & STE ONLUS	Catanzaro
Associazione Giovani con Diabete	Reggio Calabria
ABC Amici dei Bimbi in Corsia	Messina
Associazione "Casa di Paolo"	Palermo

Tabella 3: le Associazioni non allergologiche che hanno voluto partecipare al progetto

Pediatre/i, in un colpo solo (Figura 2). Poi tutte le tappe riportate in tabella fino all'arrivo a Pantelleria dove abbiamo donato un pulsossimetro all'Ospedale.



Figura 2. Indimenticabile accoglienza a Pavia

Le Associazioni di volontariato in Italia e nel mondo

Come detto, esistono già federazioni che raccolgono le Associazioni di volontariato per sottospecialità pediatriche. La Federazione Nazionale Diabete Giovanile è da 40 anni accanto ai propri associati. E' un'organizzazione di volontariato fondata nel 1981 che riunisce le associazioni di 13 regioni italiane, che si adoperano per migliorare le condizioni socio-sanitarie dei bambini e dei giovani con diabete. Un'altra federazione molto consolidata, perché fondata nel 1995, è la Federazione Nazionale delle Associazioni di Genitori di bambini e adolescenti che hanno contratto tumori o leucemie e riunisce la maggior parte delle organizzazioni presenti su tutto il territorio italiano (FIAGOP). Tale associazione ha l'obiettivo di creare sinergie tra le Associazioni confederate e assicurare una rappresentanza istituzionale sia a livello nazionale che internazionale, presso enti pubblici e privati, allo scopo di migliorare e potenziare i servizi nell'ambito dell'oncoematologia pedia-

trica italiana, garantire ai bambini e agli adolescenti malati di tumore o leucemia il diritto alla salute e alla buona qualità di vita e alle loro famiglie il sostegno necessario. Si tratta di Associazioni che lavorano a pieni polmoni sul bambino ammalato e sulle famiglie senza tralasciare nessun aspetto e anche lo sport, per questi ragazzi, è stato sempre un importante veicolo per conoscere e per sentirsi uguali agli altri¹. In ambito internazionale, il ruolo delle Associazioni allergologiche di volontariato, composte prevalentemente da genitori, ma non solo, è sempre stato centrale nella cura del bambino allergico costituendo un nodo centrale, non solo nell'assistenza, ma anche nella ricerca. Esistono, infatti, molti esempi di Associazioni internazionali dell'area allergologica che hanno persino collaborato nella stesura di linee guida². Il Network americano Food Allergy & Anaphylaxis Network è storicamente il più importante perché può vantare oltre 20.000 componenti iscritti e, ne fanno parte, oltre ai genitori, anche pediatri, allergologi, infermiere, farmacisti, dietisti e perfino avvocati. Julia Bradsher, PhD della FAAN, ha collaborato, in rappresentanza dell'Associazione genitori, anche alla prima stesura delle linee guida DRACMA, realizzate per la diagnosi e la terapia nell'allergia alle proteine del latte vaccino³. I genitori di lattanti con severe reazioni allergiche alimentari sono stati anche aiutati, in programmi pilota di intervento, per fornir loro un supporto psicologico per poter affrontare le complesse fasi che seguono la prima diagnosi⁴. Sono famiglie che hanno bisogno di un appoggio, anche psicologico, e le Associazioni di genitori, presentando le loro singole esperienze superate, possono essere di grande aiuto. Anche i genitori dei bambini con

asma sono stati molto responsabilizzati e coinvolti in studi anche per le decisioni terapeutiche nei confronti dei figli⁵. Come si sa la compliance familiare alla terapia dell'asma è spesso insufficiente.

Le prospettive e le potenzialità del nostro network

La Commissione della SIAIP per la famiglia, la scuola e le Associazioni avrà ora il compito di finalizzare il progetto per renderlo attivo e fare in modo che le Associazioni possano vedere i progetti altrui in tempo reale. Questa sarà la base per collaborare su progetti analoghi. Poiché le Associazioni devono essere considerate, fra loro, inter pares, si potrà accedere a questo portale attraverso il sito SIAIP che farà, super partes, da garante. E' già fruibile, sul sito della SIAIP, il registro delle Associazioni di volontariato dell'area allergologica del network, che hanno già la possibilità di caricare i progetti per future collaborazioni⁶. Anche se di solito non lo dice nessuno, noi speriamo di essere copiati. Senz'altro si potrebbe creare, per altre aree pediatriche, un progetto simile al nostro. La realizzazione di una Federazione per un'altra sottospecialità pediatrica sarebbe solo la conferma che il nostro pensiero ha colpito nel segno. Un'altra opportunità sarebbe quella di creare un registro delle professioni, trasversale alle differenti Associazioni. Mi spiego meglio. Mappando le competenze, per le varie Associazioni, delle persone che si occupano di aree specifiche (marketing, legale, informatica ecc.) ci potrebbe essere un utilizzo trasversale di competenze per problemi specifici che, la singola Associazione, ha difficoltà a risolvere all'interno. Queste sono solo una parte della potenzialità di un network come il nostro. Mi verrebbe da dire: RipartiAMO...

Bibliografia

1. **Silva M, Chisari M, Signoroni S, Bassani A, Tagliabue L, Ricci A**, et al. Winners' Cup: a national football tournament brings together adolescent patients with cancer from all over Italy. *Tumori*. 2017;103:e25-e29.
2. **Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF**, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 ;129:748-52.
3. **Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K**, et al; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125.
4. **Ramos A, Cooke F, Miller E, Herbert L**. The Food Allergy Parent Mentoring Program: A Pilot Intervention. *J Pediatr Psychol*. 2021; jsab019.
5. **Srou-Alphonse P, Cvetkovski B, Azzi E, Rand C, Cheong LHM, Kritikos V**, et al. Understanding the Influences Behind Parents' Asthma Decision-Making: A Qualitative Exploration of the Asthma Network of Parents with Children with Asthma. *Pulm Ther*. 2021;7:151-70.
6. <https://www.ripartiamo2021.org/sito/index.php/associazioni>

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Le nuove frontiere del progetto TANDEM

Leo Venturelli

Pediatra, Bergamo. Coordinatore scientifico del progetto, SIPPS

Premessa

A nome dell'AGIA (Autorità Garante per l'Infanzia e Adolescenza) e dell'ISS è uscita a Maggio 2022 la pubblicazione **"Pandemia, neurosviluppo e salute mentale di bambini e ragazzi"** (1); nel testo ci piace segnalare l'importanza di due focus:

- 1) La necessità di fare rete tra mondo sanitario, il contesto sociale, le realtà educative, l'ambito della ricerca e formazione nel promuovere e tutelare il neurosviluppo
- 2) L'individuazione precoce, la presa in carico, i trattamenti appropriati e integrati costituiscono una importante opportunità.....

Crediamo che il progetto Tandem possa dare una mano agli scopi segnalati del documento citato, anche alleggerendo carichi impropri ai servizi di NPI, in questi ultimi anni ancor più in affanno per la situazione pandemica; proprio dalla SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza), è stata istituita l'11 maggio la **1ª giornata nazionale per la promozione del neurosviluppo**: anche in questo ambito i nostri passi del progetto Tandem si identificano negli scopi e nelle intenzioni dichiarate di investire sulla promozione del neurosviluppo e sulla prevenzione non solo nei primi 1000 giorni ma anche dopo, lungo gli anni successivi di crescita del bambino.

Tappe e nuove frontiere del progetto Tandem

• **Avere una fotografia dinamica delle funzioni neuro evolutive nei bambini 0-6 anni attraverso la raccolta di questionari che sondano le aree del neurosviluppo** e le conseguenti azioni dei bambini là dove essi vivono per buona parte del loro tempo, affidandosi alla raccolta dati da parte dei genitori che li vedono nella vita di tutti i giorni (2). È interessante notare che l'affidarsi a risultati derivanti da ricerche basate sul coinvolgimento dei genitori è prassi molto seguita

nei paesi anglosassoni (dove le survey sono molto diffuse) e meno da noi dove la ricerca per avere una metodologia affidabile, è ristretta a personale preparato, di settore e non coinvolto emotivamente. La nostra fotografia invece ricalca le survey basate sull'osservazione (vedi figura 1), comunque considerando mediamente valida la risposta di un familiare che ha sicuramente la visione del comportamento del bambino, cosa che il professionista non può permettersi nello spazio temporale della visita nel suo studio.

Del resto lo stesso professionista si deve poi affidare a domande cui il genitore è costretto a rispondere durante la consultazione stessa, vedi schema di una visita tipo promossa dall'ISS e da varie sigle pediatri-



Figura 1

che (3) all'età di 9 mesi (figura 2), dove alla visita il pediatra comunque valuta il bambino affidandosi alle risposte del genitore presente al consulto in 3 situazioni su 4 complessive monitorate in quel contesto.

• **Scommettere su genitori responsivi per determinare una alleanza strategica col pediatra a tutto vantaggio della crescita del bambino**. I CDC statunitensi, laddove si dedicano alla prevenzione (4), hanno dato molto spazio alle tematiche del neurosviluppo e al coinvolgimento delle famiglie. Nel sito dove si parla di tappe del neurosviluppo (developmental milestone), si chiarisce bene l'intervento basato sulla genitorialità responsiva, rispetto all'azione del medico durante la visita neuro pediatrica in ambulatorio (vedi figura 3)

• **Valutare la "forza" dell'intervento della famiglia nel modificare nel giro di qualche mese il profilo funzionale del bambino semplicemente attivandosi** in quelle funzioni risultate non performanti, in base alle indicazioni del questionario che viene acquisito come gold standard delle tappe dello sviluppo neuro evolutivo; nella figura 4 si può notare come dalla analisi di dati raccolti su 431 schede, emerge che le variazioni nelle risposte complessive dei SI sulle aree di sviluppo più "compromesse" (quella del

Il pediatra può valutare il comportamento	
1. Sta seduto e si sposta in autonomia	chiedendo ai genitori informazioni sulla capacità del bambino di stare seduto e spostarsi e verificandola durante la visita o eventualmente attraverso videoclip che il genitore possiede.
2. Afferra piccoli oggetti (ad esempio pezzettini di cibo)	proponendo al bambino di afferrare, sia con la mano destra che con la sinistra, oggettini di dimensioni diverse. Alternativamente, è possibile chiedere ai genitori informazioni sulla capacità di afferramento del bambino con la pinza pollice-indice.
3. Utilizza lallazioni e ripete suoni proposti dai genitori	chiedendo ai genitori informazioni sui suoni generalmente prodotti dal bambino e provando ad osservare le competenze di comunicazione del bambino durante la visita (es. se produce raddoppiamenti sillabici)
4. È interessato alle persone (incluse le loro espressioni)	chiedendo ai genitori informazioni su quali sono i comportamenti più comuni che il bambino manifesta quando incontra le persone.

Figura 2



Figura 3



Figura 5

gioco è la più evidente) sono dell'ordine del 15% medio al momento del secondo sondaggio: per esempio nell'area del gioco l'impegno della famiglia nel migliorare le funzioni del bambino attivandosi e riuscendo a distanza di 2-3 mesi a portare le risposte SI dal 67,7% all'84,2% sono la dimostrazione di un successo dell'impegno genitoriale, della sua validità.

• **Ritenerne il pediatra il referente naturale che segue il bambino nel suo sviluppo e rappresenta per la famiglia il professionista di riferimento sia nella salute che nella malattia.** Il progetto tandem crede fortemente nel ruolo centrale di tutore di salute da parte del pediatra di famiglia, riconosciuto universalmente come un referente apprezzato e stimato dal genitore. In una ricerca del 2021 sul parenting index, promossa dalla

Nestlé a livello internazionale (6), la figura del medico rimane un riferimento importante per tutti i genitori, specialmente nei primi anni di vita del bambino, riferimento cui affidarsi quando emergono problemi di varia intensità nelle famiglie (figura 5)

• **Costruire e far conoscere uno strumento informatico (cruscotto per il pediatra, App per la famiglia)** che renda semplice la compilazione dei questionari per la famiglia e automatica la rendicontazione puntuale al pediatra delle risposte ai test (7). La figura 6 rimanda alla videata di accesso alla cartella NeoPed che è il gestionale di supporto per il pediatra da cui far partire la possibilità di scaricare l'APP Medicami (figura 7), che rappresenta lo strumento su cui compilare i questionari da parte dei genitori ai tempi stabiliti, an-

che con un apposito memo sul cellulare. Attraverso il gestionale, il pediatra riceve le risposte ai questionari compilate dai genitori (vedi fig. 8), ma, anche, e questa è la parte molto interessante per il professionista, il grafico inerente la media ponderata delle risposte ai questionari, che a colpo d'occhio descrive il profilo evolutivo di quel bambino. Associato al grafico viene espresso anche un alert relativo all'Indice di sviluppo considerato (tema svolto più avanti), che dà ulteriori informazioni al pediatra per decidere se eseguire una valutazione in tempi stretti o rimandare la restituzione delle risposte al test ai bilanci di salute, momenti che vanno di pari passo alle valutazioni sul neurosviluppo sia della famiglia che del pediatra, mediante consultazione in studio. È interessante notare nella figura 9 la schermata che evidenzia i due test eseguiti a distanza di 1 mese e mezzo messi a confronto, in modo da evidenziare i miglioramenti o meno intercorsi nel controllo funzionale del bambino.

• **Attivare nel tempo una banca dati sullo stato dell'arte dello sviluppo dei bambini**, cui attingere per ricerche, comparazioni, per interventi mirati in caso di criticità nelle diverse aree del neurosviluppo o in alcune età filtro, oppure per interventi territoriali specifici per area geografica (8). La figura 10 mostra in effetti informazioni circa i dati raccolti al 26 aprile 2022 dagli informatici su 580 schede analizzate. Si può notare nella figura come siano dominanti all'età dei 9 mesi gli alert rossi (segnali di preoccupazione) che però diminuiscono nettamente al

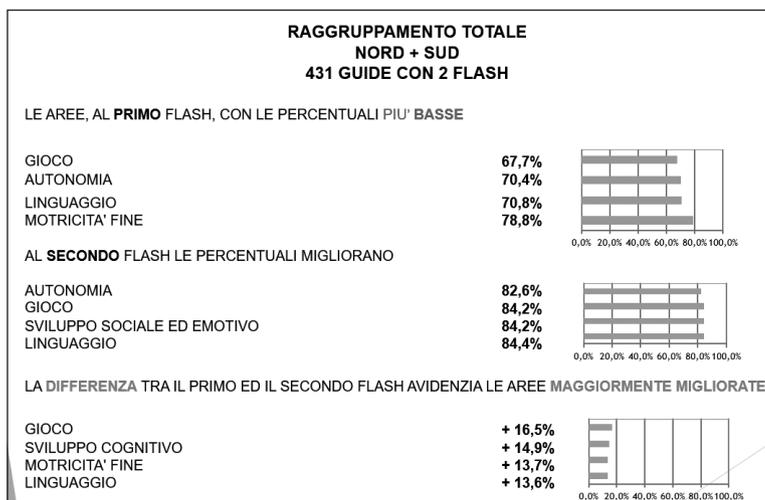


Figura 4



Figura 6



Figura 7

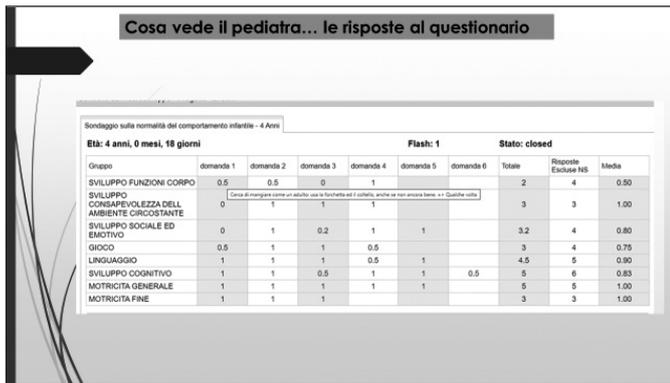


Figura 8



Figura 9

secondo flash (risposte date al questionario da parte del genitore dopo 1 mese e mezzo)

A proposito di alert come modalità per attenzionare la situazione di un bambino, si pensa di essere sulla strada giusta, visto che agenzie internazionali come i CDC prevention hanno recentemente revisionato i loro programmi proprio sulle stesse linee di indirizzo seguite dal nostro progetto. In particolare, nel febbraio 2022 è uscita una revisione (9) che ha incrementato le tappe di controllo del neurosviluppo a disposizione dei genitori (Developmental

Milestone) e alzato il livello di guardia per definire un bambino come "sorvegliato speciale": precedentemente si dava nella norma il risultato di risposte ai questionari da loro utilizzati che arrivasse al 50% di risposte positive. In questa revisione i CDC hanno deciso di alzare la soglia al 75% di risposte positive per definire il bambino normale, non necessitante di approfondimenti o di attenzioni. Anche nel progetto tandem si è introdotto un criterio di alert allo scopo di intercettare precocemente da parte del pediatra quei bambini necessitanti di attenzione:

si sono definiti degli alert a partire dalle risposte dei questionari secondo lo schema riprodotto in tabella 1: il bambino riceve un alert verde se risponde al questionario totalizzando un punteggio medio (ISC : indice di sviluppo considerato) di 1, cioè 100% di risposte SI; man mano che si scende sotto questo valore, si evidenziano gli alert differenti, giallo, arancione, corrispondenti a risposte che variano in scala decimale da 0,99 a 0,71; sotto, da 0,70 in giù, si entra nell'alert rosso, valore da attenzionare in modo appropriato, vedi per questo la tabella 1

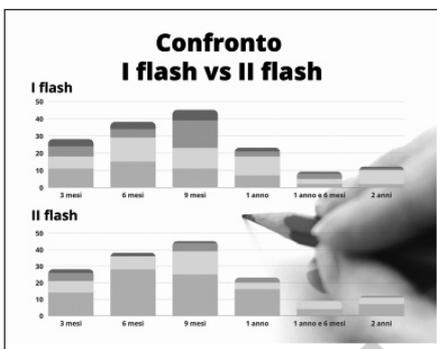


Figura 10

LEGENDA ISC

1,00	NO ALERT
DA 0,99 A 0,91	ALERT LIEVE
DA 0,90 A 0,81	ALERT MODERATO
DA 0,80 A 0,71	ALERT
DA 0,70 A 0,00	ALERT CRITICO

Tabella 1

• **Predisporre strumenti di aiuto e di indirizzo ai genitori** (schede per genitori, con suggerimenti di interventi utili allo sviluppo del bambino). Il percorso fin qui svolto e ancora da diffondere maggiormente a tutti i pediatri interessati come strumento nella borsa del pediatra, ha un altro punto di espansione cui si sta lavorando: la produzione di consigli per genitori alle diverse età per aiutarli a far esprimere il loro bambino al meglio delle sue capacità di risposta nell'ambito del neu-

Consigli per tuo figlio di 5-6 anni

Dai 5 anni tuo figlio va costruendo l'immagine di sé, con la consapevolezza della sua identità rispetto agli altri. Spesso si applica in piccoli lavoretti personali con passione, tenacia e tempo dedicato. A livello motorio salta, corre, inizia a fare capriole, incomincia a possedere autonomia nel vestirsi, nel fare il bagno, nel lavarsi i denti, nell'uso della toilette. È in grado di parlare fluentemente e di scrivere alcune lettere dell'alfabeto e di disegnare. Deve essere coinvolto in attività quotidiane e ha bisogno di gratificazioni se esegue bene delle incombenze. Si interroga sul funzionamento delle cose e si aspetta spiegazioni dall'adulto. Incomincia ad accettare le regole nei giochi.

Traguardi sociali/emotivi

- Segue le regole o fa a turno quando gioca con altri bambini
- Va a scuola volentieri e si integra col gruppo della classe
- Canta, balla o recita sia a casa sia a scuola, collaborando coi coetanei
- Svolge semplici faccende domestiche, come abbinare i calzini o sgombrare la tavola dopo aver mangiato

Suggerimenti e attività per il tuo bambino:

- Incomincia a renderlo indipendente, concedendogli di fare alcune incombenze da solo, anche se non le fa perfettamente. Ad esempio, lascia che si rifaccia il letto, si abbottoni la camicia o versi dell'acqua in un bicchiere. Esprimi gioia quando lo fa e cerca di non "riordinare" a tua volta subito le cose.
- Parla ed esprimi i tuoi sentimenti e quelli di tuo figlio. Utilizza dei libri e parla dei sentimenti che i personaggi provano e del perché li hanno.
- Individua un posto in casa in cui tuo figlio può andare quando è arrabbiato. Stai nelle vicinanze in modo che tuo figlio sappia che è al sicuro e può venire da te per farti aiutare a calmarlo, se necessario.
- Imposta i limiti di tempo sullo schermo (TV, tablet, telefoni, ecc.) a non più di 1 ora al giorno. Crea delle regole di utilizzo dei media che tutti in famiglia possono seguire.
- Crea una routine della buonanotte calma e tranquilla. Da una a due ore prima di andare a letto evita che tuo figlio stia davanti a uno schermo, sia esso TV, tablet, cellulare e non lasciare TV o computer nella camera di tuo figlio. I bambini di questa età hanno bisogno di 10-13 ore di sonno al giorno (compresi i sonnellini). I tempi di sonno costanti servono alla routine quotidiana!
- Condividi il momento del pasto: utilizzalo per chiacchiere tutti insieme. Usa cibi uguali per tutti. Evita televisori accesi, tablet o cellulari durante i pasti. Prova a coinvolgere tuo figlio nel dare una mano a preparare cibi sani e a goderne la consumazione insieme.
- Tuo figlio potrebbe iniziare a rispondere o usare parolacce come un modo per sentirsi indipendente. Non mostrarti allarmato davanti a queste modalità espressive; invece lodalo quando chiede le cose in modo gentile e accetta con calma un "no" come risposta.
- Aiuta tuo figlio a essere pronto a incontri con nuovi amici in caso di cambio di scuola (passaggio da scuola d'infanzia alla primaria). Ad esempio, puoi leggere storie o organizzare giochi di ruolo e di finzione per aiutarlo a prepararsi a nuovi incontri e amicizie in modo adeguato.
- Lascia che tuo figlio giochi con altri bambini, ad esempio in un parco o in una biblioteca. Chiedi informazioni sulla presenza di gruppi di gioco locali (spazio gioco) e sui programmi prescolari. Giocare con gli altri lo aiuta ad imparare il valore della condivisione e dell'amicizia

Figura 11

Traguardi relativi alla motricità

- Corre, gioca alla palla, saltella su un piede solo
- Sa tagliare con le forbici, si abbottona i vestiti
- È in grado di capire e gestire un rischio (di caduta, di equilibrio)

Suggerimenti e attività per il tuo bambino:

- Valorizza i giochi all'aperto: corsa, salti, capriole, bicicletta, giochi di equilibrio, arrampicate, giochi con la palla...
- Permettigli momenti di relax e di ozio, offrendogli spazi per distendersi e rilassarsi all'aperto o al chiuso
- Porta il tuo bambino al parco giochi. Insegnagli a dondolarsi su un'altalena, stimola il suo interesse per arrampicarsi sui rami bassi degli alberi
- Organizza passeggiate nei boschi o in riva a fiumi o laghi o mare per osservare le foglie diverse, raccogliere e catalogare materiali trovati in natura (foglie, rametti, sassi di diverso colore o forma, conchiglie, ecc). Invoglialo a fare l'esploratore anche con l'aiuto di una lente di ingrandimento o di un binocolo
- Utilizza giochi che invogliano il tuo bambino a mettere insieme le cose, come puzzle e mattoncini: invitalo a metterli in fila verticalmente o orizzontalmente per costruire delle strutture
- Cerca di trovare il tempo per il gioco attivo ogni giorno; si diventerà di più se può scegliere l'attività. Ad esempio, dagli delle opzioni, come suonare e ballare insieme, giocare a pallone all'aperto o fare una passeggiata insieme, anche con altri coetanei amici
- Insegna a tuo figlio il "contatto" sicuro, come gli abbracci quando entrambe le persone lo desiderano e i contatti che aiutano a mantenere i bambini sani (tocchi di medici o genitori). I contatti pericolosi sono quelli per cui un bambino si potrebbe sentire ferito, a disagio, spaventato o confuso. Aiutalo a esercitarsi a dire "no" a un contatto indesiderato o pericoloso e spiega che ci sono adulti a cui può rivolgersi per chiedere aiuto.
- Insegna a tuo figlio a cercare "aiutanti" se si perde o ha bisogno di aiuto, come genitori con altri bambini, un commesso di un negozio o un vigile o un agente di polizia. Abitualo a imparare e riferire il suo nome e cognome

Traguardi linguistici/di comunicazione

- Racconta una storia che ha sentito o inventata con almeno due eventi. Ad esempio, un gatto è rimasto bloccato su un albero e un pompiere lo ha salvato
- Risponde a semplici domande su un libro o una storia dopo che glielo hai letto o raccontato
- Mantiene viva una conversazione con più di tre domande e risposte
- Usa o riconosce semplici rime

Figura 12

Suggerimenti e attività per il tuo bambino:

- Loda tuo figlio quando ha un buon comportamento, sappi che potrebbe cominciare a ribattere alle tue richieste, più per testare la sua indipendenza che per vera convinzione; dagli occasione di fare qualche scelta in modo indipendente.
- Gioca a parole in rima. Ad esempio, proponi: "Cosa fa rima con gatto?", abituato a ripetere filastrocche, canzoncine
- Incoraggiarlo a "leggere" utilizzando e seguendo le immagini e a raccontare la storia.
- Leggi un libro a tuo figlio. Poni domande come "Cosa sta succedendo nella figura, nel disegno?" e "Cosa pensi che accadrà dopo?"
- Dai risalto alle cose che gli piacciono: ad esempio, se ama gli animali, procurati dei libri in biblioteca su questo argomento, invitalo a scovare uccelli e altri animali in un parco o visita uno zoo per conoscere da vicino animali di zone e luoghi diversi.

Traguardi cognitivi (apprendimento, pensiero, risoluzione dei problemi)

- Conta almeno fino a 10
- Nomina alcuni numeri compresi tra 1 e 5 quando qualcuno glieli indica
- Usa parole sul tempo, come "ieri", "domani", "mattina" o "notte"
- Presta attenzione da 5 a 10 minuti durante le attività. Ad esempio, durante una storia o dei lavoretti manuali; il tempo trascorso davanti ad uno schermo non devi conteggiarlo
- Scrive alcune lettere del suo nome o l'intero nome
- Nomina alcune lettere quando le indichi

Suggerimenti e attività per il tuo bambino:

- Utilizza parole che riguardano lo scorrere del tempo, come oggi, ieri, domani. Cantagli canzoni sui giorni della settimana e fagli sapere che giorno è.
- Chiedi a tuo figlio a cosa sta giocando. Aiutalo ad ampliare le sue risposte chiedendo "Perché?" e come? Ad esempio, di "Quello è un bel ponte che stai costruendo. Perché l'hai messo lì?"
- Incoraggia tuo figlio a giocare a "far finta di" (gioco simbolico). Aiutalo a trovare oggetti che può usare per giocare a travestirsi, a scuola o a casa.
- Stimolalo a giocare alla casa, al negozio, alla scuola, alla lotta
- Mettigli a disposizione teli e scatoloni per tane e rifugi
- Invitalo a utilizzare semplici strumenti musicali, anche solo come sperimentazione
- Gioca alle carte, a memory o ad altri giochi simili che aiutino la memoria e la concentrazione. Approfittane per insegnargli a seguire le regole del gioco.
- Tieni una scatola di pastelli, gessetti, tempere, carta e cartoncini, forbicine per bambini e colla per il gioco creativo. Incoraggiarlo a disegnare, anche copiando paesaggi o oggetti o persone dal vivo e a realizzare progetti artistici con materiali diversi.

Figura 13

ro sviluppo; la collaborazione appena avviata col mondo della pedagogia e con chi si occupa di formazione delle educatrici di nido e di scuola d'infanzia ci ha portato a editare delle semplici schede, di cui un esempio è fornito nella figura 11-12-13. Come pediatri sappiamo bene che il genitore conosce relativamente poco le tappe di crescita del suo bambino sul neurosviluppo. Fornire alcune informazioni, con l'aggiunta nel tempo di ipertesti con infografiche o piccoli video esplicativi pensiamo sia un percorso importante per aumentare nelle famiglie quella genitorialità responsiva tanto utile per la crescita dei bambini, come sottolineato da tutte le agenzie internazionali (10).

Conclusioni

I punti toccati in questa relazione portano a ritenere questo progetto una risorsa utile e in costante evoluzione per il pediatra, per il genitore, per le istituzioni. Ma non scordiamo che è il bambino col suo sviluppo il vero perno di questo progetto e tutto quello che cerchiamo di fare insieme è permettergli di raggiungere il suo potenziale migliore di crescita personale.

Bibliografia

1. Agia, ISS: Pandemia, neurosviluppo e salute mentale di bambini e ragazzi, visto in <https://www.garanteinfanzia.org/sites/default/files/2022-05/pandemia-neurosviluppo-salute-mentale.pdf>
2. Venturelli L e altri: Studio osservazionale epidemiologico: Progetto Tandem, 182-186, RIPPS suppl 2, 2018
3. ISS: I disturbi del neurosviluppo nella routine dei controlli periodici: nuova strategia nazionale con i Pediatri di famiglia per il riconoscimento precoce, corso formazione online 2020, <https://www.iss.it/web/guest/formazione>
4. CDC's Developmental Milestones: <https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/milestones/index.html>
5. Venturelli L, Cornelli MG, Capasso MM, Ragusa MC, Arcidiacono G, Balestri D, Progetto Tandem: una App per la gestione del questionario ai genitori e per la restituzione dei dati al pediatra, 139-145, RIPPS, suppl 3, 2021
6. The parenting index, visto in <https://www.theparentingindex.com/>
7. Il progetto Tandem: <https://www.progettotandem.it/>
8. Genovese A, il progetto tandem, congresso Napule è, 2022, visto in https://www.sipps.it/wp/wp-content/uploads/2022/04/06_Genovese.pdf
9. Jennifer M. Zubler, et al, Evidence-Informed Milestones for Developmental Surveillance Tools, Pediatrics, Volume 149, Issue 3, March 2022
10. La Nurturing care, visto in <https://csbonlus.org/wp-content/uploads/2020/05/Nurturing-care-ita-x-sito.pdf>

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Correlazioni tra neuroni specchio e funzioni del neurosviluppo nel progetto tandem

Maria Grazia Cornelli¹, Maddalena Capasso²

¹Psicologa, psicomotricista, Sesto San Giovanni (MI)

²Logopedista, Monza

Perché

Il nostro intento è di evidenziare innanzitutto le correlazioni oggettive principali delle **diverse** aree di sviluppo – su cui si fondano le 8 aree Beller ed il Progetto Tandem - tra area del linguaggio e area della motricità fine, per esempio, considerate prevalentemente finora in modo separato.

Occorre fare una breve premessa.

L' **APPRENDIMENTO** è incentivato nel bambino attraverso:

- A) l'osservazione di ciò che fa l'adulto
- B) la sperimentazione diretta di ciò che sta facendo l'adulto (imitazione)

Infatti **Giacomo Rizzolatti, Vittorio Gallesse, neuroscienziati, dal 1996** hanno mostrato che c'è un semplice e immediato meccanismo che può aiutarci nella **comprensione** delle azioni e delle intenzioni dell'altro che si **relaziona** con noi.

Questo meccanismo è basato su un specifico tipo di neuroni chiamati "**neuroni specchio**", che sono una particolare classe di neuroni che si attivano sia quando il bambino **osserva** un altro individuo eseguire un'azione e sia quando il bambino **esegue lui stesso** la determinata azione osservata (imitazione).

I neuroni specchio si attivano osservando solo **azioni finalizzate**, cioè con scopo ed è in questi atti, in quanto atti e non meri movimenti, che prende corpo la nostra esperienza dell'ambiente che ci circonda, dove le cose, quindi, assumono un immediato significato.

Il sistema motorio, come hanno dimostrato Rizzolatti e Gallese, non è separato dal sistema cognitivo ed esso interagisce con le altre funzioni: percezione e linguaggio.

Attivando le azioni finalizzate del bambino, che interagisce con l'adulto, si attivano tutte le competenze del neurosviluppo.

Ad esempio, partendo semplicemente da un momento di gioco, il bambino, attraverso l'interazione, il modello ed i consigli in itinere dell'adulto, ha l'occasione di migliorare le proprie competenze di analisi e di risoluzione, appropriandosi sempre di più della **COMPRESIONE** di quello che sta agendo.

Se, quindi, consideriamo il linguaggio vediamo che le capacità di comprendere e di esprimere per mezzo della parola non le si acquisiscono attraverso la semplice ripetizione, ma attraverso lo sviluppo delle funzioni interconnesse del neurosviluppo.

Isolare il linguaggio dal contesto significa ridurre la nostra comprensione del suo sviluppo ad una concezione esclusivamente innata, escludendo così dallo sviluppo del bambino la possibilità di riscattare le sue reali potenzialità quotidianamente, attraverso il sostegno dell'adulto.

Infatti il linguaggio è un fenomeno in primis interindividuale e poi intraindividuale, perché anche come sostiene Bruner, i bambini rispondono alla voce umana, all'azione e al gesto umano.

Quanto esposto finora ci aiuta a capire quanto sia importante superare l'ottica della settorializzazione e della parcelizzazione dello sviluppo del bambino, proprio grazie anche alla **scoperta dei neuroni specchio** che ha reso artificioso il rigido confine tra processi percettivi, cognitivi, motori, linguistici ed empatici. Aniché essere un sistema estremamente specifico ed autonomo, quello del linguaggio fa capo a complessi coordinamenti con altri sistemi ed aree del cervello legate alla rappresentazione di oggetti, alla percezione, alla motricità.

Gli studi sui rapporti tra aree cerebrali e linguaggio indicano sempre più che questo dipende dalle nostre immediate

percezioni ed azioni.

Certamente lo sviluppo del bambino avviene attraverso la relazione, ma una **relazione tutoriale** che incoraggia lo sviluppo del bambino stesso. Vygotskij, già ha dimostrato che lo sviluppo del bambino avviene attraverso il passaggio dal livello effettivo in cui si trova, al livello potenziale di sviluppo che può esplicitare attraverso un soggetto più abile di lui: è quindi molto importante l'interazione nel **processo di apprendimento**, perché è l'adulto che, sostenendo le potenzialità del bambino, può innalzare le competenze del bambino stesso, attraverso la genitorialità responsiva.

Spesso, però, incautamente il genitore tralascia di incoraggiare il figlio non ritenendolo, a volte, necessario, senza cogliere che l'acquisizione dell'autonomia personale aiuterà il suo bambino ad essere più indipendente, ma anche più capace di esprimere i propri pensieri in modo ordinato e ad esporli con il linguaggio.

Riprendendo il Progetto Tandem, la cui forza e caratteristica consistono nel dare ai genitori la possibilità di attivarsi e riconsiderare **direttamente nella quotidianità** le risposte non positive date alla prima rilevazione, è evidente che la base teorica è proprio l'attivazione dei **neuroni specchio** e della **Zona Prossimale dello Sviluppo**, alla portata della curiosità di tutti i genitori e di tutti i bambini, attraverso la proposta dei modelli operativi indicati nelle 8 aree Beller del Progetto Tandem.

Come?

Scoprendo ed utilizzando le attività quotidiane indicate nelle **8 aree interconnesse** del neurosviluppo del Progetto Tandem (autonomia, consapevolezza dell'ambiente circostante, sviluppo so-

ziale ed emotivo, gioco, sviluppo cognitivo, linguaggio, motricità generale, motricità fine).

Le aree sono interconnesse e correlabili in quanto implicano le funzioni del neurosviluppo e sono veicolabili e veicolate nelle attività quotidiane indicate nel Questionario del Progetto stesso.

I genitori rilevano e scoprono essi stessi il potenziale di sviluppo del proprio bambino.

Come offrire ai genitori le varie possibilità, nella quotidianità, di individuare e attivare le **competenze trasversali** del neurosviluppo?

Attraverso il Progetto Tandem, in collaborazione con il pediatra di famiglia, che sostiene la genitorialità responsiva.

Il Progetto Tandem, infatti, si basa proprio sulla trasversalità delle funzioni del neurosviluppo.

Pur se logopedisti, psicomotricisti, psicologi attuano valutazioni distinte, le funzioni restano trasversali e veicolabili nella quotidianità, attraverso le 8 aree di sviluppo Beller del Progetto Tandem.

Ecco un breve excursus anche dei principali protocolli utilizzati, entro i 6 anni.

Linguaggio

- PVB-primo vocabolario del bambino (Caselli e Casadio, 1995, II Edizione 2015)

- MacArthur- Il primo vocabolario del bambino: gesti e parole-, 1995

- QSCL: Questionario sullo Sviluppo Comunicativo e Linguistico nel secondo anno di vita. Camaioni, Caselli, Longobardi, Volterra e Luchenti 1992

- Q-Point: Questionario sull'uso del gesto di indicare nel bambino, Parucchini e Camaioni, 1999

Psicomotricità

- Bayley: scales of infant and Toddler development- terza edizione 2006

- Scala Griffiths III, La valutazione dello sviluppo nella prima infanzia

- TPV test di percezione e integrazione visuo motoria

- VMI test di sviluppo di integrazione visuo motoria

- TOL Test di valutazione delle funzioni esecutive

Psicologia

Scala WPPSI-III: Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Conclusioni

Abbiamo sottolineato le correlazioni tra i neuroni specchio e le funzioni del neurosviluppo, tra cui, per esempio lo sviluppo psicomotorio e linguistico, in quanto già ampiamente dimostrate dai neuroscienziati Rizzolati e Gallese, indicandone la sostenibilità nella quotidianità dai genitori, attraverso la genitorialità responsiva, favorendo il potenziale di sviluppo del proprio bambino.

Il passaggio tra le **funzioni** del neurosviluppo e lo sviluppo delle **competenze** avviene attraverso le **attività** quotidiane che Kuno Beller indica nelle 8 aree considerate nelle Guide e proposte dal Progetto Tandem.

Bibliografia

1. Rizzolati G. e Sinigaglia C., So quello che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio. Ed. R. Cortina, Milano, 2006
2. Vygotskij L., Sviluppo, educazione e patologia della mente. Ed. Giunti, Firenze, 2017
3. Corballis M.C., Dalla mano alla bocca. Ed. R. Cortina, Milano, 2008
4. Kabat- Zinn, M.e J., Il genitore consapevole, Corbaccio, Milano, 2008.

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Progetto Tandem, quando pediatri e genitori percorrono assieme la strada verso il benessere neuropsicologico del bambino: uno sguardo ai risultati raggiunti

Diego Balestri, Andrea Genovese, Federica Giunta, Lorenzo Iovino

Programmatori Informativi presso Coderpillar srl, Modica (RG)

Quando senza tabù e senza pregiudizi, la salute personale è declinata per ognuna delle diverse componenti dell'individuo, quella fisica, quella psichica e quella sociale, la cura del bambino è un compito non più demandabile solamente al pediatra. I genitori, infatti, sono i primi e imprescindibili caregiver e una collaborazione tra loro e i pediatri di famiglia non può che giovare ai bambini e alla loro salute.

In questi anni, pediatri e genitori provenienti da tutta Italia sono saliti in sella e hanno contribuito sensibilmente all'avanzamento di Progetto Tandem e, di conseguenza, all'attenzione verso il benessere dei bambini, che passa anche e soprattutto attraverso la loro crescita personale.

Le teorie più accreditate in ambito pedagogico insistono sulla stretta correlazione tra ambiente e sviluppo cognitivo e psicosociale del bambino. 'Progetto Tandem' è basato sulle tavole di sviluppo di Kuno Beller, perché riteniamo che un approccio di ricerca, mutuato sul nesso intimo tra osservazione e azione tra bambino, pediatra e genitori, sia quanto mai proficuo. Il progetto vuole infatti essere un ulteriore strumento per coinvolgere attivamente i genitori nel processo di crescita e sviluppo dei propri figli.

Grazie all'osservazione diretta, alle Guide del progetto e all'aiuto del pediatra di famiglia, i genitori possono con più consapevolezza e pertinenza creare un ambiente confortevole e stimolante per solleticare la curiosità del bambino, così da sviluppare le sue potenzialità latenti.

Come

I genitori sono allora coinvolti attivamente dal pediatra a partecipare al

progetto, rispondendo al questionario (*Guida*) relativo all'età (*fase*) del loro bambino (*tempo 0 della ricerca o primo flash*).

Lo diciamo sempre, ma è bene ribadirlo: la crescita non è una performance, ma un viaggio da compiere.

Piuttosto che innervosirsi o spaventarsi per le risposte negative e insoddisfacenti, il genitore deve ricordarsi che ogni bambino cresce e sviluppa competenze a un ritmo squisitamente personale e che possibili deficit in una delle 8 aree di sviluppo non rappresentano né una deviazione patologica dello sviluppo né rappresentano un'accusa alle proprie scelte.

Il 'Progetto Tandem' non è una colpevolizzazione della figura genitoriale inattenta, bensì una responsabilizzazione del genitore durante un processo delicato come la crescita del bambino.

Grazie ai feedback delle guide, dopo le risposte al primo flash, il genitore può infatti intervenire nelle aree in cui lo sviluppo sembra essere più lento. L'attivazione di quelle aree con stimoli specifici e dedicati porta, e lo si evince nei risultati del secondo flash, a un netto miglioramento delle risposte della guida e, di conseguenza, del grado di sviluppo del bambino.

I genitori sono introdotti al progetto con cura e sensibilità, ma soprattutto viene fornito loro il giusto bagaglio teorico.

Il Progetto Tandem vuole rendere consapevoli le famiglie su diversi aspetti della crescita del proprio figlio e ricordare che

- le potenzialità e le competenze dei bambini si sviluppano durante l'arco della crescita in maniera del tutto personale

- i 'deficit' nelle aree di sviluppo sono del tutto normale e rappresentano una spinta a proporre maggiori attività stimolanti e adatte a far sviluppare nei tempi sensibili quelle competenze necessarie per lo sviluppo del comportamento e dell'apprendimento

- l'osservazione e l'interazione quotidiana hanno un ruolo fondamentale per operare un cambiamento in positivo nello sviluppo cognitivo e sociale del bambino.

Materiali e Metodi

Dall'articolo "Progetto Tandem: diamo i numeri", pubblicato nel supplemento al n. 3 degli atti del XXXI Congresso SIPPS dell'anno 2019 a Como, abbiamo percorso molta strada.

L'adesione di pediatri, provenienti da tutta Italia, e delle famiglie ha contribuito all'avanzare del progetto e, di conseguenza, all'approfondimento dell'attività di ricerca intrinseca.

Per comprendere appieno tutti i motivi della crescita del progetto, bisogna però menzionare anche i nuovi strumenti che hanno reso la somministrazione delle Guide e il coinvolgimento dei genitori davvero facile e immediato. Il metodo classico d'invio, compilazione e analisi delle Guide tramite e-mail ed Excel è a oggi completato e supportato da uno strumento tanto facile, quanto innovativo: **neoPed**, gestionale pediatrico, e **Medicami**, app per i pazienti integrata.

Grazie al protocollo di comunicazione tra il gestionale e la sua app, al pediatra basterà cliccare il pulsante 'Tandem', sotto l'anagrafica del paziente che si vuol fare partecipare al progetto, per invitare il genitore dello stesso alla compilazione delle Guide (Figura 1).



Figura 1. Schermata di neoPed per l'invio delle Guide



Figura 2. La mail d'invito che il genitore riceverà

Il sistema informatico gestisce in automatico l'invio delle guide. Il genitore riceverà nella casella di posta elettronica, precedentemente fornita al medico, l'invito a scaricare Medicami, app totalmente gratuita, e le credenziali di accesso (Figura 2).

Una volta effettuato il login, i genitori verranno accolti dall'introduzione al progetto e da una spiegazione esaustiva (Figura 3).

Prima di procedere alla compilazione del questionario, il genitore dovrà rispondere a domande circa la composizione familiare, sulla sua provenienza, sulla scolarità di entrambi i genitori e altri dati anagrafici, utili alla ricerca.

La Guida potrà così essere completata direttamente dallo smartphone del genitore, nel momento ritenuto più opportuno. Non è obbligatorio compilare la Guida in un'unica volta. Questo sistema viene incontro agli impegni dei genitori. Il vantaggio di aver a disposizione un app come Medicami consiste anche e soprattutto alla possibilità di

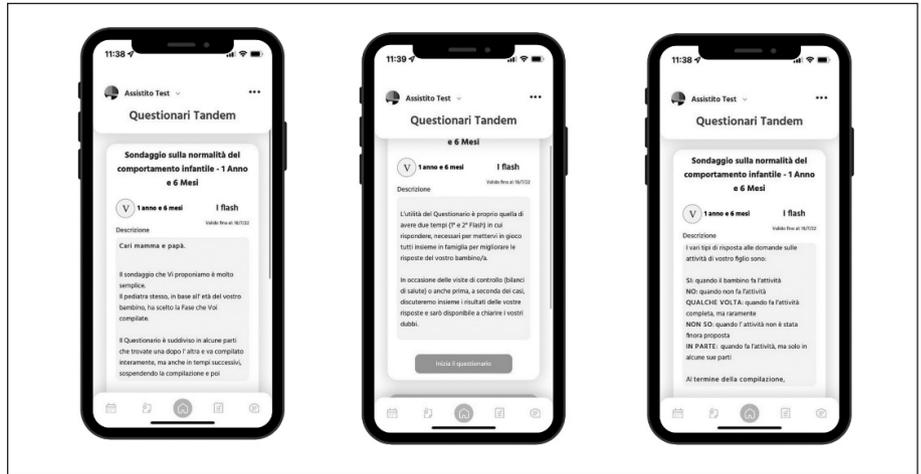


Figura 3. Carosello introduzione al Progetto Tandem

fornire costantemente un promemoria al genitore per ricordargli di compilare la Guida, grazie al sistema di notifica (Figura 4).

Una volta compilato il questionario, questo sarà recapitato immediatamente al pediatra di riferimento. Il medico potrà così visualizzare i risultati del questionario direttamente dall'anagrafica del paziente (Figura 5).

L'analisi seguente è stata effettuata sui dati provenienti da 670 schede, 431 compilate su Excel e 239 compilate con l'App Medicami.

Per l'individuazione dei soggetti da esaminare, abbiamo adottato gli stessi criteri d'inclusione ed esclusione della ricerca precedente.

Criteri d'inclusione

- Età compresa tra 3 mesi e 6 anni
- Iscrizione nelle liste dei pazienti dei singoli PLS o di Pediatri Liberi Professionisti
- Firma del consenso da parte del genitore/ legale rappresentante

Criteri di esclusione

- Età inferiore a 3 mesi
- Pazienti con disturbi del neurosviluppo già diagnosticati
- Pazienti affetti da patologie cromosomiche o metaboliche interferenti con l'aspetto psicomotorio
- Pazienti nati prima della 34° settimana o che alla nascita non raggiungessero il peso di 2,500 kg



Figura 4. La notifica che riceverà il genitore



Figura 5. Visualizzazione dei risultati delle Guide

- Pazienti i cui genitori non siano in grado di comprendere la lingua italiana o che rifiutino di partecipare allo studio

RISULTATI IN EVOLUZIONE CONTINUA

I dati di seguito presentati sono frutto dell'elaborazione di 670 schede complete pervenute al centro elaborazione dati, sia tramite Excel che il sistema congiunto neoPed e Medicami.

1. Dati relativi all'andamento Globale dell'Alert

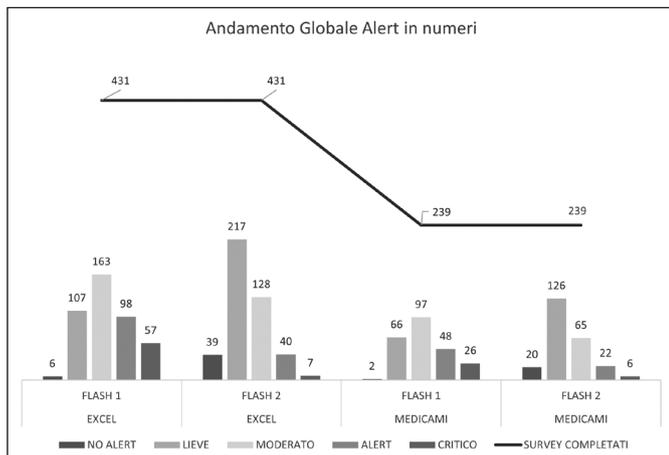


Figura 6 – Andamento Globale degli Alert su un campione di 670 Guide

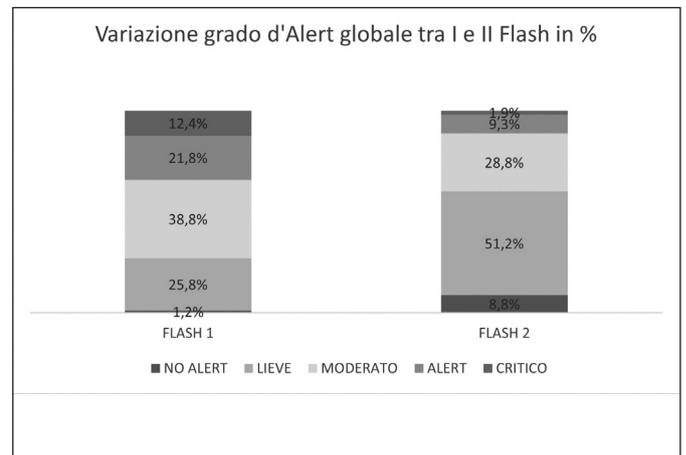


Figura 9 – La variazione in % della distribuzione d'Alert tra I e II Flash

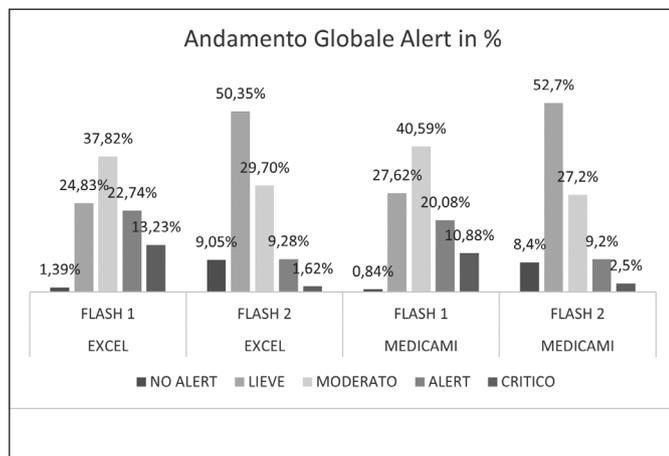


Figura 7 - Andamento Globale degli Alert su un campione di 670 Guide, espresso in %

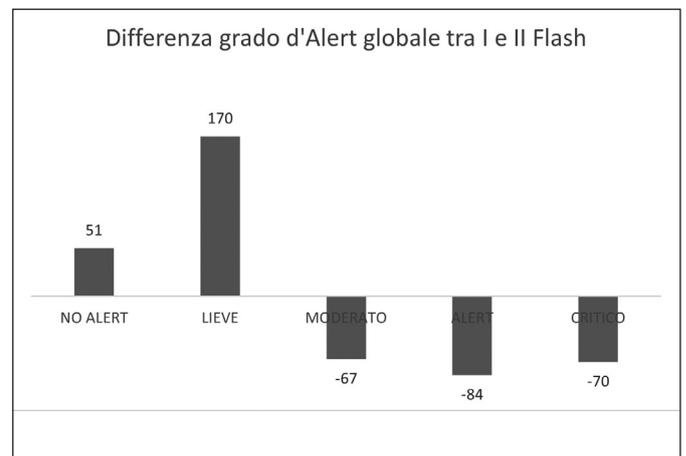


Figura 10 – La differenza tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert

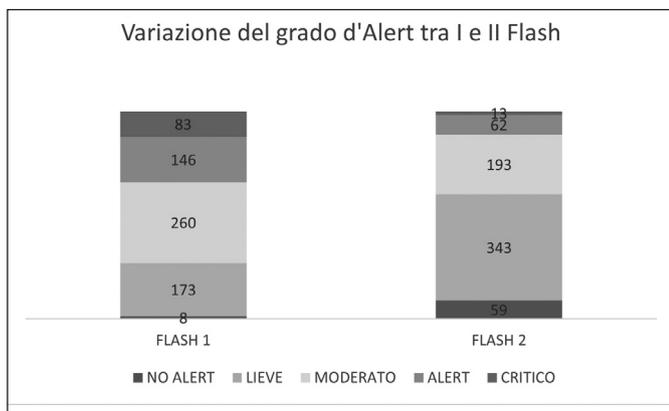


Figura 8 – La variazione della distribuzione d'Alert tra I e II Flash

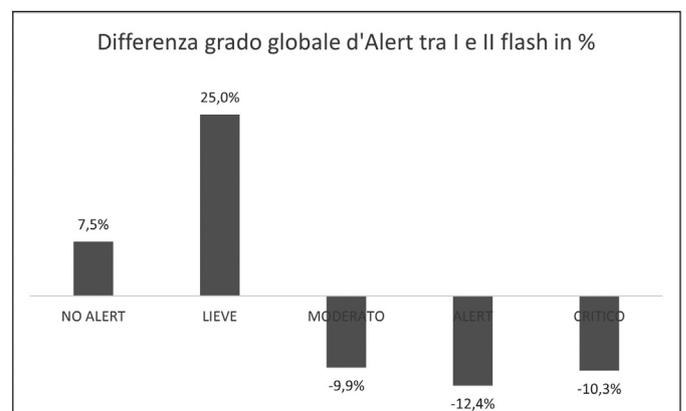


Figura 11 - La differenza in % tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert

2. Dati relativi alla variazione del grado d'Alert in relazione all'età dei soggetti

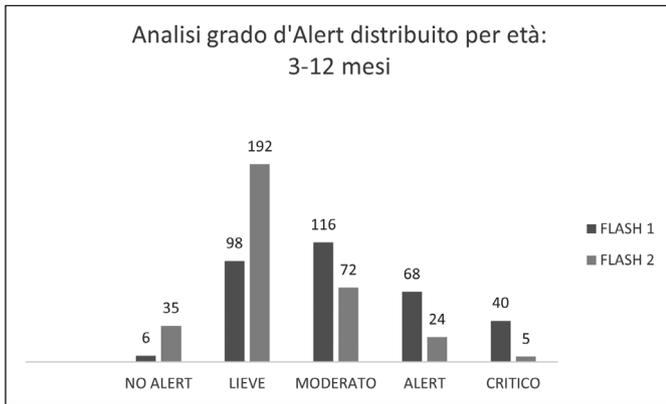


Figura12 – La distribuzione dei gradi d'Alert per età

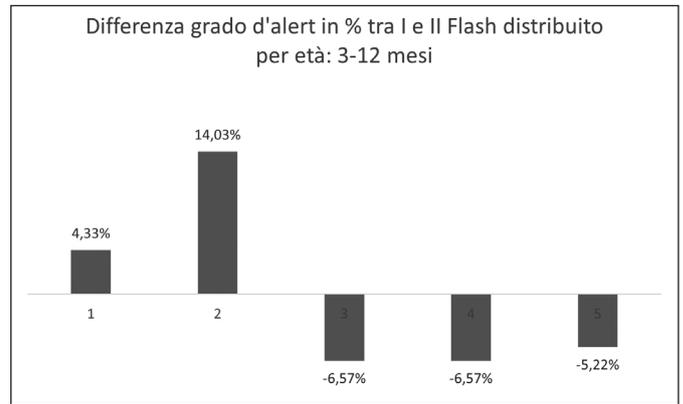


Figure 15 - La differenza in % tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert per fascia d'età

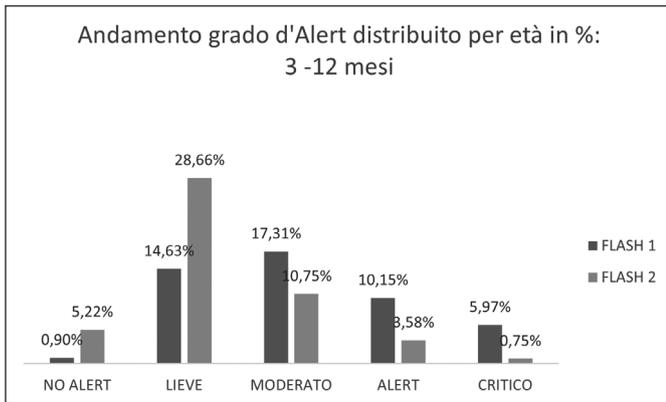


Figura 13 - La distribuzione in % dei gradi d'Alert per età

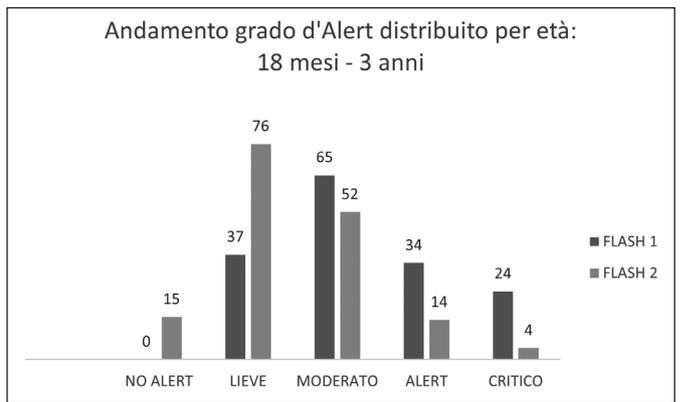


Figura 16 - La distribuzione dei gradi d'Alert per età

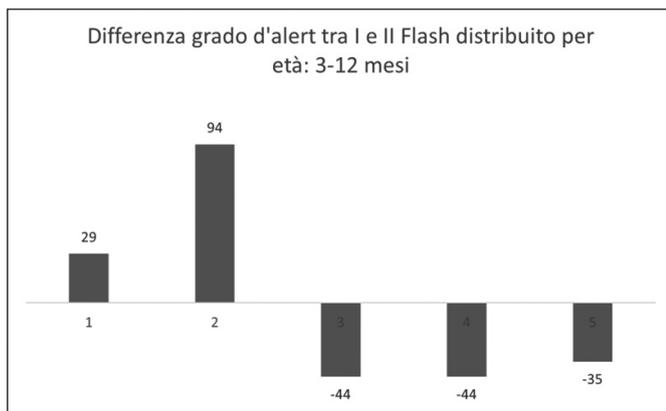


Figura 14 - La differenza tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert per fascia d'età

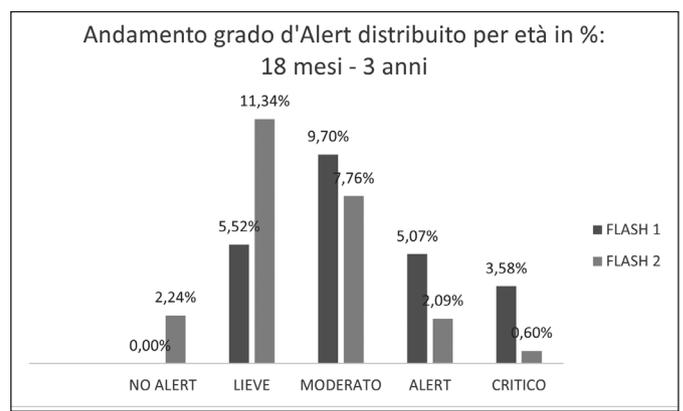


Figura 17 - La distribuzione in % dei gradi d'Alert per età

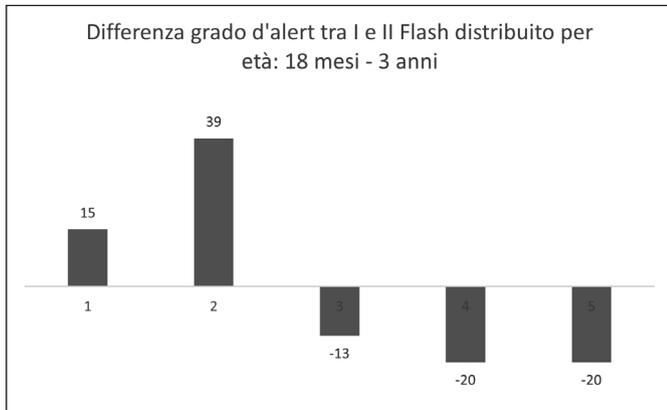


Figure 18 - La differenza tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert per fascia d'età

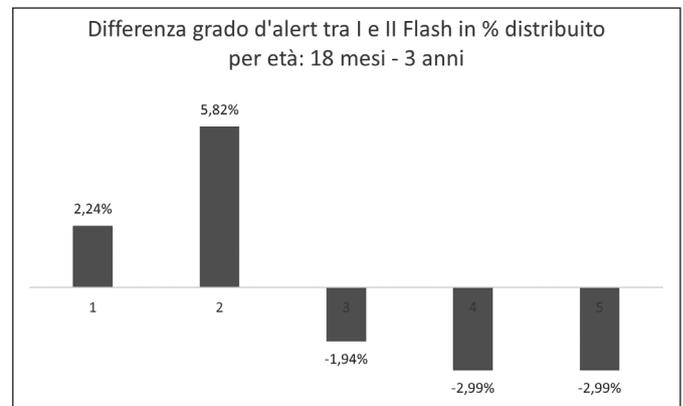


Figure 19 - La differenza in % tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert per fascia d'età

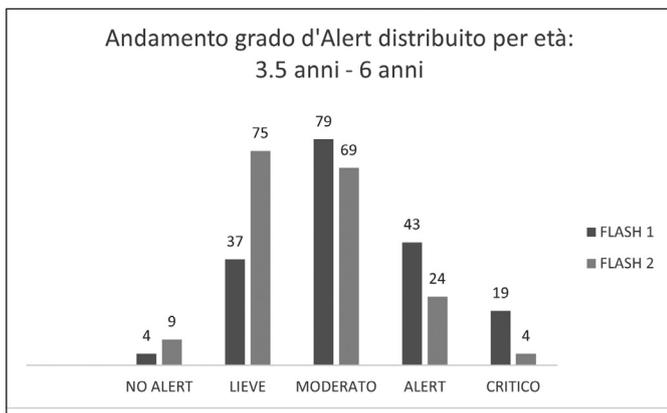


Figura 20 - La distribuzione dei gradi d'Alert per età

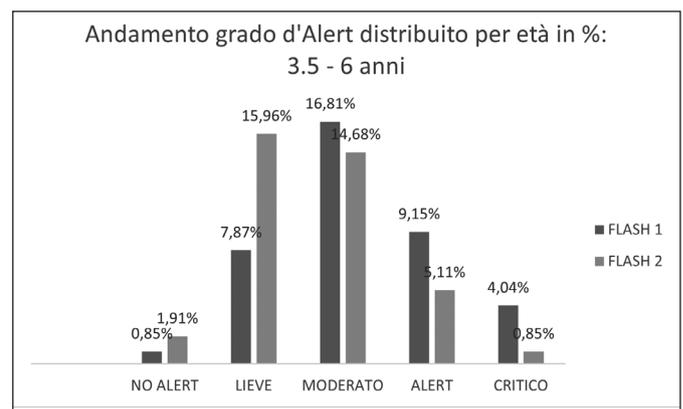


Figura 21 - La distribuzione in % dei gradi d'Alert per età

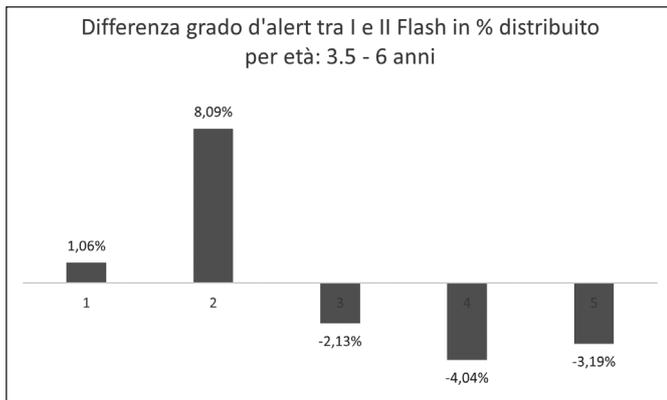


Figure 22 - La differenza tra I e II Flash in relazione a ogni singolo Alert per fascia d'età

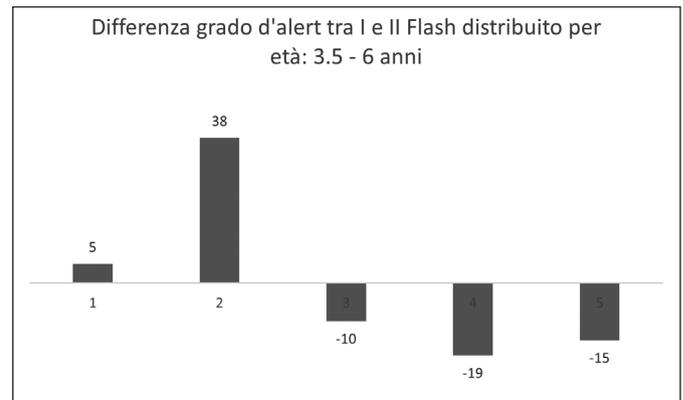


Figura 23 - La differenza in % tra I e II Flash in relazione ad ogni singolo Alert per fascia d'età

Conclusioni

La ricerca di 'Progetto Tandem' prosegue e sembra confermare le ipotesi su cui si basa:

1. all'aumentare della consapevolezza, dell'attenzione e della partecipazione dei genitori nella crescita dei figli aumentano le potenzialità e le capacità di sviluppo di questi ultimi

2. per inverso, il maggiore coinvolgimento genitoriale si traduce nella minore possibilità d'insorgenza di disturbi del linguaggio, dell'apprendimento e del comportamento.

I dati in nostro possesso ben esprimono in numeri le opportunità di crescita e sviluppo del bambino, allorché pediatri

e genitori 'pedalano assieme' per quella strada urgente che è la cura neuropsicologica del bambino.

Così grazie all'analisi delle 670 guide somministrate, 431 tramite excel e 239 tramite neoPed e Medicami, possiamo condividere 2 risultati molto importanti, sebbene in continua evoluzione.

1. In merito all'andamento globale degli Alert

Ci sono due strumenti a oggi per compilare le guide, ma il risultato di Progetto Tandem sembra essere univoco: tra primo e secondo flash si assiste ad un netto aumento degli alert di minore intensità 'NO ALERT' e 'LIEVE' e a una drastica diminuzione degli alert d'intensità maggiore come 'MODERATO', 'ALERT' e soprattutto 'CRITICO'.

Le percentuali parlano chiaro: in solo 6 mesi c'è un aumento del 32,5% degli Alert di minore intensità a discapito di quelli di maggiore intensità. Questo mostra che, incentivando la partecipazione attiva dei genitori, il quadro di neurosviluppo del bambino migliora sensibilmente nell'intervallo tra I e II Flash.

Fatti, numeri e parole sembrano convergere in un'unica soluzione: la salute del bambino comprende anche e soprattutto la crescita psico-sociale e cognitiva e i genitori hanno, nel loro sviluppo, un ruolo importantissimo da compriamari.

Grazie al loro coinvolgimento mirato, alla somministrazione di attività adeguata a stimolare le aree in deficit, i bambini, tra I e II flash registrano un deciso miglioramento nello sviluppo delle loro potenzialità latenti.

2. In merito alla variazione del grado d'Alert in relazione all'età dei soggetti

Anche analizzando i dati dell'andamento d'Alert divisi per età, i risultati ridanno lo stesso quadro: la partecipazione dei genitori nella crescita del bambino, a qualunque età, è grandemente utile.

Nella primissima fase, quella che va dai 3 ai 12 mesi, stimolare i bambini con attività propedeutiche e proporzionate alla loro età, fa diminuire gli Alert di maggiore intensità del 18%.

Per quanto riguarda la fase dai 18 mesi ai 3 anni, i risultati, benché egualmente direzionati, ci raccontano un andamento più lento. La diminuzione dell'intensità del grado d'Alert è del 10%.

Risultati simili anche nell'ultima fase in esame: dai 3 anni e 6 mesi fino a 6 anni, la gravità del grado d'Alert diminuisce del 9%.

È vero: i margini di miglioramento del grado d'Alert sembrano diminuire all'aumentare dell'età del bambino. Questa occorrenza ha una spiegazione ben chiara, da dover tenere in considerazione per non generare preoccupazione.

Infatti, nell'età tra i 3 e i 12 mesi, la plasticità delle aree cerebrali e la recettività agli stimoli sono molto elevate, per cui un intervento in questa fascia d'età determina maggiore percentuale di successo. Inoltre, in questo periodo l'attenzione del genitore verso il proprio bambino è massima.

Al tempo stesso invitiamo invece ad analizzare i diversi contesti e le diverse esperienze che caratterizzano le successive fasi di crescita del bambino.

Un bambino che supera i 3 anni aumenta gradualmente anche il contesto da cui arrivano li stimoli: frequenta posti nuovi e incontra nuovi bambini e nuovi adulti. Il quadro familiare è un palcoscenico ora stretto per la sua crescita, eppure rimane sempre fondamentale!

Bibliografia

1. Brazelton T. B., Nugent J.K., Rapisardi G. (a cura di), (1997), *Scala di valutazione del comportamento del neonato*, Editore Elsevier
2. Beller, K., *Le tavole di sviluppo di Kuno Beller, Junior*, Bergamo, 2015
3. Camaioni L., Volterra V., Bates P., (1986), *La comunicazione del primo anno di vita*, Bollati Boringhieri, Bologna
4. Camaioni L., Bascetta C., Aureli T., (1988), *L'osservazione del bambino nel contesto educativo*, Il Mulino, Milano
5. Cornelli M.G., Capasso M.M., Venturelli L. (2019), *Progetto Tandem: Diamo i numeri*, Atti XXXI Congresso Nazionale SIPPS, ABSTRACT E COMUNICAZIONI ORALI, Como
6. Gallesi V., Guerra M., (2015), *Lo schermo a specchio*, Raffaello Cortina, Milano
7. Mantovani S. (a cura di), (2015), *Le tavole di sviluppo di Kuno Beller (volume 1 e 2) – Uno strumento di osservazione per educatori e genitori*, edizioni Junior, Bergamo
8. Rizzolati G., Sinigaglia C., (2006), *So quel che fai, il cervello che agisce e i neuroni specchio*, Raffaello Cortina, Milano
9. Vygotskij L.S., (1974), *Storia dello sviluppo delle funzioni psichiche superiori*, Giunti, Firenze, prima edizione digitale 2009
10. Vygotskij L.S., (1992), *Pensiero e linguaggio*, La Terza, Roma
11. Vygotskij L.S., (1992), *Il processo cognitivo*, Bollati Boringhieri, Bologna
12. Vicari S., Di Vara S. (a cura di), (2017), *Funzioni Esecutive e disturbi dello sviluppo*, Erickson, Trento

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Pidotimod: non solo IRR

Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

Le infezioni respiratorie sono molto frequenti in età pediatrica, tanto che per convenzione si considera sostanzialmente sano un bambino che, tra i 2 e i 5-6 anni di vita, presenti un massimo di sei episodi infettivi in un anno. In accordo con la letteratura recente (1), i criteri per definire il bambino affetto da Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) in età pediatrica sono: a) per età 1-3 anni: >6 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o > 2 polmoniti non gravi confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno b) per età 3-6 anni: > 5 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o > 2 polmoniti non gravi confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno c) per età 6-12 anni: > 3 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o > 2 polmoniti non gravi confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno. Vengono esclusi dalla presente definizione i bambini con infezioni ricorrenti esclusivamente in un sito (es. rinosinusiti ricorrenti, otite media ricorrente, respiro sibilante ricorrente o faringo-tonsillite ricorrente), affetti da immunodeficienze primitive o secondarie note (compreso il deficit di IgA), fibrosi cistica e/o CFTR-patie, discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non fibrosi cistica relate, patologie genetiche, malformazioni note a carico dell'apparato cardio-respiratorio, patologie neuromuscolari ed altre patologie polmonari croniche preesistenti (1). Si stima che almeno il 6% dei bambini italiani di età inferiore a 6 anni presenti IRR (2), con incidenza massima nei primi due anni di vita (fino al 25%), con un picco in concomitanza dell'inserimento del bambino o di un suo fratello in ambiente scolastico (asilo nido, scuola materna, scuola elementare), evento che aumenta in

modo sensibile le possibilità di entrare in contatto con i comuni patogeni delle vie aeree facilitando la ricorrenza delle infezioni. Tale percentuale diminuisce con l'aumentare dell'età del bambino, e viene riportato che circa l'80% dei casi con IRR guarisce verso i 6-7 anni di vita senza conseguenze nel tempo (3). In circa l'80% dei casi gli agenti più frequentemente responsabili di IRR sono i virus respiratori (4). Le forme batteriche (circa il 20%), essenzialmente sostenute da Streptococchi, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*, sono di più frequente riscontro in caso di coinvolgimento delle vie aeree inferiori (5). Va sottolineato tuttavia che fino al 50% dei bambini con diagnosi di infezione respiratoria batterica presenta evidenza di una concomitante o pregressa infezione virale. Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli plasmatici delle molecole di adesione e di alcune citochine sono differenti nel gruppo di bambini con IRR rispetto ai bambini senza IRR (6). Il reclutamento e l'attivazione di cellule infiammatorie nel sito di infezione coinvolgono l'espressione di leucociti e molecole di adesione e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Nel complesso network delle citochine, IFN- γ , IL-12, IL-4 e IL-10 giocano un ruolo importante nella risposta alle infezioni virali, regolando l'equilibrio Th-1/Th-2. In particolare, uno studio di bambini con e senza IRR seguiti nella fase acuta dell'infezione e nel follow-up a 6 e 12 mesi, ha dimostrato nei soggetti senza IRR in fase acuta un fisiologico aumento di IFN- γ e IL-12 i cui livelli tornano alla normalità nei mesi successivi (6). Al contrario, nei bambini con IRR non si rileva tale aumento in fase acuta e, durante il follow-up, il livello delle citochine appare inferiore alla norma. Lo stesso studio riporta nei soggetti senza IRR in fase

acuta lieve aumento delle citochine IL-4 e IL-10 (rappresentative della risposta Th-2), i cui valori si normalizzano nelle settimane successive (6). Viceversa, nei bambini con IRR IL-4 e IL-10 hanno livelli elevatissimi in fase acuta e, seppur riducendosi, mantengono valori significativamente superiori alla norma anche nel follow-up, a risoluzione avvenuta delle manifestazioni cliniche. Gli anomali livelli di citochine nei bambini con IRR riflettono verosimilmente la persistenza di un microambiente infiammatorio nelle vie aeree e un possibile squilibrio del sistema immunitario a favore della risposta Th-2, eventi che possono contribuire alla ricorrenza delle infezioni stesse. D'altronde, è noto che nei bambini con IRR si sviluppa più frequentemente l'asma bronchiale, che è un evento tipicamente Th-2 mediato. L'impiego degli immunomodulanti, farmaci utilizzati per regolare le difese immunitarie (o modificatori della reattività biologica, in letteratura anglosassone *Biological Response Modifiers*), ha ricevuto negli ultimi anni un nuovo impulso a seguito del riconoscimento dei meccanismi che sottendono l'immunità. Tali conoscenze hanno permesso di fornire le basi teoriche ed il razionale per il loro uso. È stato infatti dimostrato che gli immunostimolanti inducono la maturazione della cellula dendritica, un'aumentata espressione sulla sua superficie delle molecole HLA di classe II e della molecola B7, favorendo la produzione di IL1, IL6 e IL12 che faciliterebbe la differenziazione dei linfociti T in Th1. I modificatori della reattività biologica includono, tra gli altri, molecole sintetiche (ad esempio, pidotimod, methisoprinolo, levamisole); probiotici, prebiotici e simbiotici; lisati ed estratti batterici; minerali e vitamine. Tra gli immunomodulanti, ed in particolare tra i derivati batterici, quelli contenenti frazioni ribosomiali di batteri

sono stati utilizzati per la prevenzione delle IRR in piccoli studi condotti sia in bambini sia in adulti (7-10) che ne hanno confermato l'efficacia in termini di riduzione di numero, durata e severità degli episodi infettivi, nonché delle assenze scolastiche e dal lavoro (11). L'uso dei probiotici ha mostrato effetti positivi nel ridurre le infezioni, in particolare quelle delle alte vie respiratorie. Una Cochrane Review del 2015 ha evidenziato come i probiotici risultano migliori rispetto al placebo nel ridurre il numero di episodi di flogosi acuta delle alte vie respiratorie, la durata media di ogni singolo episodio, l'uso di antibiotici e il numero di giorni di assenza da scuola (12). Andando ad analizzare i singoli ceppi,

notiamo che la somministrazione di *Lactobacillus Rhamnosus* GG (LGG) nei bambini ha ridotto l'incidenza di otite media acuta, il rischio di flogosi delle alte vie respiratorie e l'uso di antibiotici (13). Tuttavia, non vi era in generale alcuna differenza tra i gruppi a rischio di contrarre infezioni respiratorie. Un altro RCT condotto su bambini indonesiani malnutriti a cui facevano assumere latte supplementato con *L. Reuteri* vs bambini che assumevano latte normale, ha evidenziato come il lattobacillo riducesse il rischio di diarrea (14). Per concludere, i dati disponibili suggeriscono che alcuni probiotici come il LGG e *L. Reuteri* possono avere qualche effetto sulle infezioni acquisite in comunità, tuttavia

necessitano ulteriori studi per avere dati di provata efficacia.

I prebiotici sono micronutrienti non digeribili, spesso oligosaccaridi, che stimolano selettivamente la crescita e l'attività di uno o di un numero limitato di specie batteriche della flora batterica intestinale, contribuendo alla riduzione del pH intestinale, rendendo così l'ambiente inospitale per batteri patogeni. Ad oggi, numerosi trial clinici e studi *in vitro* hanno ipotizzato un utilizzo dei probiotici con lo scopo di prevenire, curare o ridurre la sintomatologia delle IRR. Purtroppo, la letteratura esistente sui prebiotici è di qualità alquanto modesta, ed i loro risultati vanno confermati in futuro.

Bibliografia

1. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Becherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcia M, Ciofi D, D'Elisio S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macri F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021 Oct 25;47(1):211.
2. De Martino M, Vierucci A, Appendino AC et al. Children with recurrent respiratory infections. *Immunol Pediatr* 1981; 4:76-81
3. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54:1-4
4. Brouard J, Vabret A, Nimal-Cuvillon D et al. Epidemiology of acute upper and lower respiratory tract infections in children. *Rev Prat* 2007;57: 1759-1766
5. Couriel JM. Lower respiratory tract infections in childhood. In: Ellis M. (ed) *Infections of the Respiratory Tract*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998; 406-427; Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Pediatr Respir Rev* 2000;1: 4-7
6. Malaponte G, Bevelacqua V, Li Volti G et al. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res* 2004;55:666-73
7. Bellanti J, Olivieri D, Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *Biodrugs* 2000;17: 355-367.
8. Olivieri D, Fiocchi A, Pregliasco F et al. Safety and tolerability of ribosome-component immune modulator in adults and children. *Allergy Asthma Proc* 2009;30: S33-S36.
9. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, et al. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: S21-S31.
10. Vautel JM, Cauquil J, Perruchet AM, Thomas AM. Prevention of recurrent ear, nose, and throat infections in young children with Ribomunyl: Double-blind placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1993; 53:722-729.
11. Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: A clinical review. *Paediatr Drugs* 2006; 8:235-243.
12. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD006895.
13. Liu S. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr* 2013;50: 377.
14. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012; 129:e1155-64.

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

I nutraceutici in Pediatria: nuove prospettive nella rinite allergica

Maria Angela Tosca¹, Giorgio Ciprandi²

¹ Centro di Allergologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

² Casa di Cura Villa Montallegro, Genova

Introduzione

La rinite allergica (RA) è una malattia infiammatoria della mucosa nasale caratterizzata da sintomi quali prurito nasale, starnuti, rinorrea e congestione nasale. La RA è spesso associata a sintomi oculari, quali lacrimazione, arrossamento e prurito.

La RA è causata dalla sensibilizzazione a uno o più aero-allergeni. È un disturbo molto comune in tutto il mondo, poiché può colpire fino al 20-40% della popolazione generale. In Italia la sua prevalenza è in costante aumento negli ultimi decenni in quasi tutte le classi di età e attualmente è stimata intorno al 25% (1,2).

La diagnosi di RA si basa sulla dimostrazione della produzione di IgE allergene-specifiche e sulla concordanza tra test allergologici e anamnesi, cioè l'insorgenza dei sintomi dopo l'inalazione dell'allergene sensibilizzante.

La rinite allergica è stata convenzionalmente classificata in RA stagionale e perenne o in base alla durata ed intensità dei sintomi. Gli allergeni comuni per la RA perenne includono allergeni ambientali (acari della polvere domestica, muffe e peli di animali,) mentre quelli in causa per la RA stagionale sono solitamente allergeni ambientali (pollini di alberi, graminacee, erbe infestanti e muffe). Tuttavia, alcuni pazienti sensibili agli allergeni stagionali presentano sintomi durante tutto l'anno perché la gran parte dei bambini ed adolescenti con RA risulta essere poli-sensibilizzato a più allergeni, principalmente acari e pollini e pertanto manifestano sintomi perenni con esacerbazioni stagionali. Sono questi in genere i soggetti con un livello elevato di IgE specifiche per più allergeni ed in genere con maggiore gravità dei sintomi rinitici, spesso accompagnati da asma, talvolta "difficile da trattare" (3).

La rinite allergica di per sé presenta aspetti fortemente invalidanti dal punto di vista

della qualità di vita del paziente, anche in età pediatrica (4,5).

Nel 2000, è stata proposta una nuova classificazione per la rinite allergica e il suo impatto sull'asma (ARIA), che classifica la RA in base alla gravità e alla durata dei sintomi (6). Il trattamento della RA si basa solitamente sulla prescrizione di farmaci, tra cui antistaminici e corticosteroidi intranasali, e sull'immunoterapia specifica per via sublinguale (SLIT) o sottocutanea (SCIT) (6,7). I farmaci possono essere prescritti per lunghi periodi, ma talvolta possono essere scarsamente efficaci (8), per cui è spesso necessario utilizzare una strategia poli-farmacologica e con dosaggi elevati.

Per questo motivo, la medicina complementare è attualmente molto popolare ed i nutraceutici rappresentano opzioni terapeutiche interessanti nella pratica clinica (9).

Alcuni di questi componenti esercitano infatti attività antiallergiche e antinfiammatorie e possono pertanto essere utilizzati, come "add on" nel trattamento della rinite allergica.

I nutraceutici vegetali comprendono *polifenoli*, *flavonoidi*, *saponine*, *glucosidi* e *alcaloidi*. Molti integratori alimentari o dispositivi medici multicomponente o monocomponente contengono queste sostanze e sono disponibili sul mercato sotto forma di compresse, sciroppi, gocce, spray nasali o orali e soluzioni da nebulizzare.

Sono state ad oggi riscontrate evidenze scientifiche promettenti per alcuni singoli integratori: polifenoli di mela, estratto di pomodoro, spirulina, clorofilla c2, miele, acido linoleico coniugato, MSM (metilsulfonilmetano), isoquercetina, vitamine C, D ed E, nonché i probiotici. Anche le formule combinate possono essere utili, in particolare complessi probiotici, una miscela di vitamina D3, quercetina e *Perilla frutescens*, nonché la combinazione di vitamina D3 e

Lactobacilli reuteri. (10).

Attualmente, i nutraceutici, di comprovata efficacia, sono comunemente associati alla terapia convenzionale per migliorare il controllo dei sintomi, evitare regimi terapeutici associati a possibili effetti collaterali, soprattutto per trattamenti prolungati e ad alto dosaggio, compresi i corticosteroidi inalatori, o almeno limitarne la durata, se necessari (11,12).

Tuttavia, esistono dimostrazioni solo per alcune sostanze. Di conseguenza, ulteriori studi rigorosi randomizzati e controllati, dovrebbero confermare l'efficacia di tali prodotti nell'alleviare la RA e la loro sicurezza. Queste sostanze possono essere classificate in tre classi: nutrienti, sostanze naturali, piante medicinali (Tabella I). Tuttavia, esistono prove solo per alcuni di questi.

Micronutrienti

L'alimentazione esercita un ruolo cruciale nella funzione immunitaria, sia per quanto riguarda la risposta innata che quella adattativa (13). In particolare, i micronutrienti ottimizzano il funzionamento del sistema immunitario, promuovendo e mantenendo le barriere mucosali e stimolando la produzione di citochine antinfiammatorie (14). Inoltre, i micronutrienti favoriscono la maturazione, la proliferazione e l'homing dei linfociti B e T, la generazione di cellule della memoria, la produzione di anticorpi ed il rilascio di mediatori. A questo proposito, gli acidi grassi polinsaturi ω -3 (PUFA) svolgono un ruolo importante come agenti antinfiammatori. L'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) sono PUFA a catena lunga (20 e 22 carboni) e svolgono un'attività antinfiammatoria, diminuendo la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2), trombassano A2 (TXA2), leucotriene B4 (LTB4) e aumentando TXA3, PG13 e LTB5 (13). L'EPA e il DHA

sono anche i precursori dei “mediatori lipidici che risolvono l’infiammazione”, tra cui resolvine, protectine e maresine (14). Questi mediatori risolvono l’infiammazione, inibendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie, mediatori e chemiotassi e stimolando la fagocitosi di agenti patogeni e le cellule T (15).

Polifenoli di mela

Le mele sono una ricca fonte di polifenoli, in particolare di flavan-3-oli, acidi idrossicinnamici, flavonoli, diidrocalconi e antocianidine.

I polifenoli di mela hanno diverse funzioni fisiologiche e studi preclinici hanno dimostrato i loro effetti antiallergici, principalmente attraverso la capacità di inibire il rilascio di istamina dai mastociti e dai basofili (16,17). Enomoto (18) ha condotto uno studio randomizzato e controllato (RCT) di quattro settimane per esaminare l’effetto di una bevanda contenente polifenoli di mela (50 mg o 200 mg al giorno) sui sintomi clinici di pazienti con rinite allergica persistente. Si è verificato un miglioramento significativo dei sintomi e dei segni di rinite allergica, in particolare degli starnuti, della rinorrea e dell’ostruzione nasale.

Lo studio di Kishi (19) conferma ulteriormente questi risultati. In questo studio, i pazienti con pollinosi da cedro giapponese che hanno consumato 500 mg di polifenoli di mela, prima e durante la stagione dei pollini, hanno presentato minori sintomi, soprattutto dei sintomi di natura irritativa, quali gli starnuti.

Clorofilla

Il *Sargassum horneri* (*S. horneri*) è una macroalga bruna ricca di clorofilla derivata, la clorofilla c2, e di altri composti attivi come polifenoli, flavonoidi e terpeni, steroli e polisaccaridi solfati. Questi composti presentano diverse attività biologiche, in particolare effetti antiallergici, antinfiammatori ed antiossidanti.

Studi preclinici hanno dimostrato che *S. horneri* inibisce la degranolazione dei mastociti e dei basofili e riduce i sintomi nasali nei topi indotti dall’allergia. Tuttavia gli studi clinici nell’uomo sono limitati. Fujiwara ha condotto un RCT di dodici settimane che ha dimostrato come l’uso di clorofilla riduca significativamente la necessità di farmaci sintomatici, quali gli antistaminici,

negli adulti con rinite allergica (20-22).

Isoquercetina

Gli integratori di quercetina sono ampiamente utilizzati per i loro vari benefici per la salute e sono noti per le loro proprietà antinfiammatorie e antiallergiche.

Nonostante la sua scarsa biodisponibilità, studi pre-clinici hanno dimostrato che questo flavonoide ha la capacità di sopprimere l’attivazione dei mastociti, inibendo il rilascio di diversi mediatori chimici legati ai meccanismi patogenetici della manifestazione allergica, quali istamina, leucotrieni e prostaglandine. È stato dimostrato che i glucosidi della quercetina, come l’isoquercitrina, hanno dimostrato di avere effetti terapeutici in vivo simili a quelli della quercetina stessa e sembrano avere una migliore biodisponibilità.

La quercetina è un bioflavonoide presente nel vino rosso, nel pompelmo, nelle cipolle, nelle mele, nel tè nero e, in quantità minori, nelle verdure a foglia verde e nei fagioli (23). La quercetina ha una forte affinità per i mastociti e i basofili e tende a stabilizzare le loro membrane cellulari, bloccando così la degranolazione e inibendo il rilascio di mediatori pro-infiammatori e citochine implicati nell’infiammazione allergica (24,25). In particolare, uno studio controllato con placebo ha dimostrato che un ciclo di 8 settimane di quercetina ha ridotto significativamente i sintomi nasali in pazienti con allergia al cedro giapponese (26). Utilizzando lo stesso modello clinico, è stata documentata anche un’attività preventiva sui sintomi congiuntivali (27). La quercetina ha influenzato significativamente la produzione nasale di ossido nitrico (28). Inoltre, la quercetina ha inibito l’attivazione in vitro degli eosinofili (29). Pertanto, tutti questi risultati confermano e sottolineano la sua attività antiallergica. Sia Hirano che Kawai hanno condotto studi clinici per valutare l’efficacia della quercetina su pazienti affetti da pollinosi da cedro giapponese. Sono stati dimostrati significativi miglioramenti dei sintomi oculari e di alcuni marker infiammatori (26,27).

Probiotici

I probiotici disponibili in commercio sono venduti in tutto il mondo e di solito contengono uno o più generi di batteri benefici, quali i *Lactobacillus*, i *Bifidobacteri* o i *Ba-*

cilli; anche ceppi di lievito come quelli del genere *Saccharomyces* hanno dimostrato effetti benefici per la salute.

I probiotici sono microrganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguate, forniscono un beneficio alla salute dell’ospite (30).

Si ritiene che i probiotici agiscano sul tessuto linfoide intestinale causando la maturazione delle cellule dendritiche che, a sua volta, stimola una risposta immunologica orientata verso i Th1, attraverso la generazione di interferon gamma (IFN γ) e IL-12, oppure riducendo la risposta Th2 attraverso la riduzione delle IgE, di IL-4 ed aumentando le IgA (31).

Alcuni microrganismi hanno dimostrato di avere proprietà immunomodulatorie tra cui alcuni ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Inoltre, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.* e ceppi non patogeni di *Escherichia coli* sono stati riscontrati benefici per l’ospite.

L’aggiunta di *Bacillus clausii* (*B. clausii*) al trattamento antistaminico ha dimostrato di ridurre in modo significativo gli eosinofili nasali e la necessità di antistaminici nei bambini (32). La somministrazione di *L. johnsonii* EM1 in combinazione con la levocetirizina si è rivelato più efficace del solo antistaminico da solo nell’alleviare i sintomi nei bambini con rinite allergica; questo miglioramento è stato osservato per almeno tre mesi dopo la sospensione del probiotico (33).

Una recente review che ha esaminato 419 lavori e 3 revisioni sistematiche in merito al possibile ruolo dei probiotici nel trattamento della rinite allergica, ha dimostrato che la somministrazione di questi migliora la qualità della vita, i punteggi dei sintomi nasali e oculari, i punteggi dei sintomi totali giornalieri e il rapporto Th1/Th2. Tuttavia, la review conclude che sono necessari ulteriori studi randomizzati che contribuiscano ad accertare l’utilità dei probiotici nel trattamento della rinite allergica (34).

Un’altra meta-analisi, in cui sono stati inclusi 28 studi, ha mostrato che i probiotici hanno significativamente alleviato i sintomi della rinite allergica e la qualità di vita nella rinocongiuntivite (RQLQ) rispetto al gruppo di controllo con un aumento del rapporto cellule T helper 1 (Th1) /Th2. Non si sono verificate variazioni significative dei livelli di IgE totali o specifiche tra i soggetti trattati con probiotici e quelli trattati con placebo (35).

D-pantenolo

Il D-pantenolo è l'analogo alcolico dell'acido pantotenico (vitamina B5) ed è una provitamina della vitamina B5. Negli organismi viene rapidamente ossidato ad acido pantotenico. È un liquido viscoso e trasparente a temperatura ambiente. Il D-pantenolo migliora l'idratazione mucosale, riduce l'infiammazione e accelera la velocità di guarigione delle ferite mucose (36). Un'analisi post hoc di uno studio su larga scala, in doppio cieco e con controllo attivo, condotto su pazienti con rinite acuta, ha dimostrato che l'aggiunta di D-pantenolo a uno spray nasale α -simpaticomimetico non solo ne migliora la tollerabilità, ma ne aumenta ulteriormente l'efficacia e porta a una risoluzione più rapida di meccanismi infiammatori (37). Il D-pantenolo è contenuto in dispositivi medici multicomponente ed alcuni studi ne dimostrerebbero l'efficacia nella rinite allergica (38,39).

Perilla frutescens

L'estratto secco dei semi di *Perilla frutescens* contiene acido rosmarinico e altri flavonoidi, come la luteolina, l'apigenina e il crossierolo; tutti hanno una ben documentata attività antiallergica in vivo e in vitro (40,41). Curiosamente, le foglie di *Perilla frutescens* sono utilizzate come guarnizione nella cucina tradizionale giapponese, in quanto vengono impiegate per contrastare le reazioni allergiche al pesce e alla polpa di granchio, oltre a essere utilizzate come colorante alimentare. Altre sue indicazioni terapeutiche includono la sedazione ed il trattamento di intossicazioni alimentari. Per quanto riguarda l'attività antiallergica dell'acido rosmarinico, un modello murino ha dimostrato una soppressione significativa della anafilassi cutanea (42). Un metossiflavanone derivato dalla *Perilla* ha anche inibito il rilascio di istamina mediato dalle IgE in vitro da una coltura di cellule basofile e ha prevenuto in vivo i sintomi di rinite allergica in un modello murino di pollinosi da cedro giapponese (43). La *Perilla* ha anche una significativa attività inibitoria nei confronti della 5-lipossigenasi e della 12-lipossigenasi, enzimi chiave in una delle vie della risposta allergica e dell'infiammazione (44-46). La luteolina è stata riconosciuta come antiossidante che riduce i radicali liberi dannosi e inibisce la proteina chinasi C, un regolatore chiave degli eventi infiammatori

e della contrazione della muscolatura liscia (47). La luteolina è anche un potente inibitore dell'attivazione dei mastociti, in grado di bloccare completamente il rilascio di istamina e di citochine pro-infiammatorie (48). La luteolina ha anche ridotto IL-4 e IL-5 e aumentato IFN- γ a livello bronchiale in un modello di asma (49). L'apigenina è un altro flavonoide in grado di sopprimere la produzione di IgE e IL-4 (50).

Vitamina D3

La vitamina D3 è importante per il suo contributo alla normale funzione del sistema immunitario (51,52). In particolare, è stato evidenziato un ruolo rilevante sia nella prevenzione che nel potenziale trattamento della RA, in quanto ripristina la fisiologica attività regolatoria dei T ed esercita anche un'attività antinfiammatoria, come ampiamente riportato (53-54). Inoltre, è stato dimostrato che il livello sierico di vitamina D3 è inversamente correlato con i biomarcatori immunologici dell'infiammazione, come IL-6 e IL-10 (55). Un altro importante meccanismo antiallergico della vitamina D3 è stato dimostrato sui mastociti: in effetti, questi possono metabolizzare attivamente la vitamina D3 per auto-modulare l'attivazione mediata dalle IgE (56).

Alcuni recenti studi condotti con un prodotto composto da uno strato a rapido rilascio contenente *Perilla* e da uno strato a lento rilascio che aumenta la biodisponibilità della Quercetina e della Vitamina D3 è stato utilizzato nel trattamento della RA in bambini.

È stato dimostrato che tali componenti utilizzati come terapia aggiuntiva, sono in grado di migliorare l'effetto del trattamento standard della RA, con antistaminici. Il gruppo attivo, dalla seconda alla quarta settimana di trattamento ha ottenuto una riduzione media della gravità dei sintomi di circa il 64%, mentre il gruppo placebo del 60%. In particolare, 24 bambini hanno avuto un peggioramento dei sintomi tra la seconda e la quarta visita: 8 nel gruppo attivo e 16 nel gruppo placebo, con una differenza significativa tra i gruppi ($p < 0,05$). Inoltre, tale prodotto ha ridotto significativamente il possibile verificarsi di riesacerbazioni della rinite nei bambini con RA, ovvero ha dimostrato la capacità di prevenire il peggioramento dei sintomi durante il trattamento antistaminico convenzionale, in particolare

durante un secondo periodo di trattamento (dalla ottava alla dodicesima settimana) (57,58).

Acido glicirretico

L'acido glicirretico deriva dalla radice della liquirizia. Ha una struttura molecolare simile agli steroidi: infatti, ne condivide l'effetto antiinfiammatorio. Tra le molteplici azioni svolge un'attività di inibizione dell'allarmina HMGB1 (59). L'espressione di HMGB1 è aumentata nel naso dei soggetti con RA. L'acido glicirretico, bloccando questo mediatore, svolge un'attività antiinfiammatoria che si traduce in un'attenuazione della sintomatologia rinica. Rispetto agli steroidi l'acido glicirretico non presenta effetti collaterali rilevanti.

Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un costituente naturale del nostro organismo e svolge un'attività di riparazione del danno tissutale ed esercita un'attività anti-infiammatoria. In questo contesto la sua efficacia si esplica attraverso diverse funzioni: idratazione, lubrificazione, effetto emolliente, anti-irritante, protettivo (creando un film di barriera), immunostimolante (soprattutto sulla presentazione antigenica), antibatterico ed antivirale (60).

Soluzione salina

L'irrigazione salina o lo spray nasale, utilizzando una formulazione isotonica o ipertonica, è un rimedio molto comune per le infezioni delle vie respiratorie superiori (61,62), ma anche per il trattamento della rinite allergica. Una recente Cochrane dimostra che l'irrigazione salina può ridurre la gravità della sintomatologia allergica riferita dal paziente fino a tre mesi, rispetto all'assenza di trattamento, sia negli adulti che nei bambini affetti da rinite allergica, senza effetti avversi segnalati (63). Inoltre, i dispositivi medici contenenti soluzione salina sono solitamente combinati con componenti attivi, come l'acido ialuronico e/o estratti vegetali, con effetti sinergici. Anche l'acqua termale è efficace per risolvere le infiammazioni nasali in particolare nel trattamento della rinite allergica (64).

Conclusioni

I nutraceutici giocheranno un ruolo importante nel futuro trattamento della RA, ma il loro utilizzo non può prescindere dalla

dimostrazione della loro efficacia e sicurezza. In particolare, sembra dimostrato che alcuni prodotti possano essere utilizzati favorevolmente nella terapia della RA, per prevenirne il peggioramento clinico e le ricadute anche in età pediatrica e come strategia aggiuntiva per ridurre l'utilizzo di altri farmaci.

Tabella I: principali componenti naturali utilizzate nel trattamento della rinite allergica

Nutrienti
Micronutrienti (acidi grassi polinsaturi ω-3)
Vitamine (vitamina C, D, E)
Oligoelementi (zinco, selenio)
Acido ialuronico
Probiotici
Quercetina
Resveratrolo
Acido glicerretico
Soluzione salina
Piante medicinali (<i>Perilla frutescens</i>)

BIBLIOGRAFIA

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 140(4):950–8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
2. Chong SN, Chew FT. Epidemiology of Allergic Rhinitis and Associated Risk Factors in Asia. *World Allergy Organ J* (2018) 11(1):17. doi: 10.1186/s40413-018-0198-z
3. Alkis Togias I, Peter J Gergen I, Jack W Hu et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Mar;143(3):1003-1011.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.041. Epub 2018 Sep 11.
4. Ciprandi, G, Klersy C, Cirillo I, Marseglia GL. Quality of Life in Allergic Rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(10):1528-35
5. Valls-Mateus M. et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real-life study. *PAI* 2017;28:438-445
6. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C. et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627910
7. Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WJ, Wang DY. Recent Developments and Highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018 Sep 27. doi: 10.1111/all.13617.
8. de Vries TW, van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):968-70.
9. Mainardi T, Kapoor S, Bielory L. Complementary and alternative medicine: Herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:283-94)
10. Health supplements for **allergic rhinitis**: A mixed-methods **systematic review**. Pellow J, Nolte A, Temane A, Solomon EM. *Complement Ther Med*. 2020 Jun;51:102425. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102425. Epub 2020 May 17. PMID: 32507438
11. El-Qutob López D. New methods of prevention and treatment of allergic diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(1):46-64
12. Derebery MJ, Dicipinigitis PV. New horizons: Current and potential future self-treatments for acute upper respiratory tract conditions. *Postgrad Med*. 2013;125(1):82-96
13. Calder PC, Carr AC, Gombart AE, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12:1181
14. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Adel-Patient K, et al. EAACI position paper: influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy* 2019;74:1429-44
15. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2016;16:51-67
16. Denis MC, Furtos A, Dudonn. S, et al. Apple peel polyphenols and their beneficial actions on oxidative stress and inflammation. *PLoS One*. 2013;8(1):e53725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053725>
17. Wruss J, Lanzerstorfer P, Huemer S, et al. Differences in pharmacokinetics of apple polyphenols after standardized oral consumption of unprocessed apple juice. *Nutr J*. 2015 Apr 1;14:32. doi: 10.1186/s12937-015-0018-z
18. Enomoto T, Nagasako-Akazome Y, Kanda T, Ikeda M, Dake Y. Clinical effects of apple polyphenols on persistent allergic rhinitis: a randomized double-blind placebo-controlled parallel arm study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:283–289.
19. Kishi K, Saito M, Saito T, et al. Clinical efficacy of apple polyphenol for treating cedar pollinosis. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(4):829–832. <https://doi.org/10.1272015;14:32>. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0018-z>
20. Yende SR, Harle UN, Chaugule BB. Therapeutic potential and health benefits of Sargassum species. *Pharmacogn Rev*. 2014;8(15):1–7. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.125514>.
21. Yoshioka H, Ishida M, Nishi K, et al. Studies on anti-allergic activity of Sargassum horneri extract. *J J Funct Foods*. 2014;10(2014):154–160. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.06.002>.

22. Fujiwara T, Nishida N, Nota J, et al. Efficacy of chlorophyll c2 for seasonal allergic rhinitis: single-center double-blind randomized control trial. *Eur Arch Oto-rhino-laryngology*. 2016;273(12):4289–4294.
23. Shaik YB, Castellani ML, Perrella A, et al. Role of Quercetin (a natural herbal compound) in allergy and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2006;20(3-4):47-52
24. Chirumbolo S. The role of Quercetin, Flavonols and Flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm Allergy-Drug Targets* 2010; 9(4):263-85
25. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules* 2016;21,623
26. Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, et al. Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:359-68
27. Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, et al. Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isoquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2009;58(3):373–382. <https://doi.org/10.2332/allergolint.08-OA-0070>.
28. Ebibara N, Takahashi K, Takemura H, et al. Suppressive effect of quercetin on nitric oxide production from nasal epithelial cells in vitro. *Evidence-based Complement Altern Medicine* 2018;ID 6097625
29. Sakai-Kashiwabara M, Asano K. Inhibitory action of quercetin on eosinophil activation in vitro. *Evidence-based Complement Altern Medicine* 2013;ID 127105
30. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol* 2009;15(26):3261–3268
31. Özdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010;160(03):295–304
32. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60(5):702–703. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00722.x>.
33. Lue K-H, Sun H-L, Lu K-H, et al. A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7–12 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(7):994–1001
34. Role of Probiotics in Patients with Allergic Rhinitis: A Systematic Review of Systematic Reviews. Haissan Iftikhar1 Muhammad Ozair Awan. Published on line DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749370>. ISSN 1809-9777.
35. Chao Luo¹, Shunlin Peng¹, Mao Li¹, Xudong Ao¹, Zhiqing Liu¹. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2022 May 19;13:848279. doi: 10.3389/fimmu.2022.848279.eCollection 2022.
36. Kelly GS. Pantothenic acid. Monograph. *Altern Med Rev* 2011;16:263–74
37. Mösges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpanthenol: An Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. *Adv Ther*. 2017;34(8):1850-1858
38. Passali D, Passali FM, Loglisci M, Cambi J, Bellussi LM. Efficacy and safety of a medical device in reducing nasal obstruction in **allergic** children. *Minerva Pediatr*. 2015 Jun;67(3):239-43.PMID: 25941130
39. Passali D, Bellussi LM, Gregori D, Lauriello M, Passali FM, Passali GC; Gip Stop Study Group. Nasal obstruction as a key symptom in **allergic rhinitis**: efficacy and safety of a medical device in children. *Otolaryngol Pol*. 2012 Jul-Aug;66(4):249-53. doi: 10.1016/j.otopol.2012.05.019. Epub 2012 May 24.PMID: 22890527
40. Yu H, Qiu JF, Ma LJ, Hu YJ, Li P, Wan JB. Phytochemical and phytopharmacological review of *Perilla frutescens* L. (Labiatae), a traditional edible-medicinal herb in China. *Food Chem Toxicol*. 2017;108(Pt B):375-391
41. Shin TY, Kim SH, Kim SH, et al. Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by *Perilla frutescens*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(3):489-500.
42. Imaoka K, Inouye S, Takahashi et al. Effects of *Perilla frutescens* extract on anti-DNP IgE antibody production in mice. *Arerugi*. 1993;42(1):74-80.
43. Ueda H, Yamazaki C, Yamazaki M. Luteolin as an anti-inflammatory and anti-allergic constituent of *Perilla frutescens*. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(9):1197-202
44. Makino T, Furuta Y, Wakushima H et al. Anti-allergic effect of *Perilla frutescens* and its active constituents. *Phytother Res*. 2003;17(3):240-3
45. Kamei R, Fujimura T, Matsuda M, et al. A flavanone derivative from the Asian medicinal herb (*Perilla frutescens*) potently suppresses IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;483:674-9
46. Igarashi M, Miyazaki Y. A review on bioactivities of *Perilla*: progress in research on the functions of *Perilla* as medicine and food. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:925342
47. Kimata M, Shichijo M, Miura T, Serizawa I, Inagaki N and Nagai H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30:501-508
48. Theoharides TC, Kempuraj D and Iliopoulou BP. Mast cells, T cells, and inhibition by luteolin: implications for the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2007;601:423-30
49. Das M, Ram A and Ghosh B. Luteolin alleviates bronchoconstriction and airway hyperreactivity in ovalbumin sensitized mice. *Inflammation Research*. 2003;52:101-106
50. Yano S, Umeda D, Yamashita T, Ninomiya T, Sumida M, Fujimura Y, Yamada K and Tachibana H. Dietary flavones suppresses IgE and Th2 cytokines in OVA-immunized BALB/c mice. *European Journal of Nutrition*. 2007;46:257-263
51. Muehleisen B, Gallo RL J. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem *Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):324-9
52. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy*. 2012 ;67(1):10-7
53. Yepes-Nunes JJ, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy* 2018;73:37-49
54. Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Ped Allergy Immunol* 2016;27:580-90
55. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. Vitamin status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol* 2017;36:41-53
56. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L, Goltzman D, Gregory PA, Anderson PH, Samuel MS, Galli SJ, Lopez AF, Grimaldeston MA. Mechanisms of vitamin D3 metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014
57. Marseglia GL, Licari A, Ciprandi G. A polycentric, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled study on Lertal[®], a multicomponent nutraceutical, as add-on treatment in children with allergic rhinoconjunctivitis: Phase I during active treatment. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019 Mar-Apr;33(2):617-622
58. Marseglia GL, Licari A, Leonardi S, Papale M, Zicari AM, Schiavi L, et al. A polycentric, randomized, parallel-group, study on Lertal[®], a multicomponent nutraceutical, as preventive treatment in children with allergic rhinoconjunctivitis: Phase II. *Ital J Pediatr* 2019 Jul 18;45(1):84.
59. Ciprandi G, Bellussi LM, Passali GC, Damiani V, Passali D. HMGB1 in nasal inflammatory disease: a reappraisal 30 years after its discovery. *Expert Rev Clin Immunol* 2020 May;16(5):457-463.
60. Ciprandi G, Tosca MA. Non-pharmacological remedies for the common cold. *Minerva Pediatrics* 2022 doi: 10.23736/S2724-5276.21.06312-6
61. Marchisio P, Picca M, Torretta S, Baggi E, Pasinato A, Bianchini S, et al. Nasal saline irrigation in preschool children: a survey of attitudes and prescribing habits of primary care pediatricians working in northern Italy. *Ital J Pediatr* 2014;40:47
62. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821
63. Head K, Snidvongs K, Glew S, Scadding G, Schilder AG, Philpott C, Hopkins C. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 22;6(6):CD012597. doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2
64. Ciprandi G, Cristofolini M, Mira E. Comano thermal water inhalations in the treatment of allergic rhinitis: preliminary results. *Eur Annals Allergy Clin Immunol* 2016;48:220-3

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

La funzione della luteina nel primo anno di vita: stati carenziali e aumentati fabbisogni

Alberto Gaiero

Direttore pediatria Savona Pietra Ligure Istituto Gaslini

Il ruolo dello stress ossidativo nella genesi dei meccanismi infiammatori è noto e consolidato da vasta letteratura scientifica. Lo stress ossidativo e i prodotti derivati dall'ossigeno interessano fasi fisiologiche e patologiche dell'età pediatrica, a partire dall'epoca neonatale.

Il neonato a termine sano nel passaggio dalla vita intrauterina alla vita extrauterina passa da un ambiente con PaO₂ relativamente bassa (intrauterino) a uno con Pao₂ notevolmente più alta. Questo aspetto è fisiologico ma è soprattutto nelle situazioni patologiche che lo stress ossidativo e i prodotti legati all'ossigeno vanno considerati come concausa di situazioni a rischio e come fattori aggravanti lo stato infiammatorio. In primis occorre ricordare l'asfissia neonatale, evento raro ma molto grave, con un 25% di sequele neurologiche nei sopravvissuti. Sia la fase di asfissia, sia la fase di riperfusione potenzialmente aggravano il danno ossidativo; a ciò si aggiungono le manovre di rianimazione neonatale che, quando eseguite in alta FiO₂ ossigeno, alimentano inevitabilmente tali processi; a rischio per lo stress

ossidativo sono i neonati prematuri nei quali i meccanismi di difesa sono chiaramente immaturi: altro fattore di rischio è la fototerapia continuativa, spesso necessaria proprio nei neonati prematuri. È noto, inoltre, che situazioni quali la NEC e la displasia broncopolmonare neonatali predispongono a un aggravamento dello stress ossidativo e alla produzione di sostanze pro infiammatorie sistemiche. Le modificazioni enzimatiche, l'alterazione dell'omeostasi ionica e la degradazione proteica, conseguenti al danno ossidativo, determinano nelle cellule colpite una vera e propria morte cellulare e ciò rende chiara la necessità di cercare di contrastare in ogni modo possibile situazioni favorevoli lo stress ossidativo e le sue conseguenze.

A tal proposito negli ultimi quindici anni sono aumentati gli studi volti a verificare il potenziale ruolo preventivo della luteina, carotenoide, non prodotto in modo endogeno dall'uomo, ma che può essere assunto con la dieta, specialmente attraverso la frutta, ma ancor più attraverso la verdura e in particolare cavoli, spinaci, broccoli.

Il latte materno contiene luteina, in una

quantità che decresce dal primo al sesto mese, mentre i latti del commercio, almeno in Europa, non contengono luteina.

La luteina si localizza per lo più nel sistema nervoso centrale, prevalentemente a livello retinico e correla in modo direttamente proporzionale, alla quantità di DHA contenuto nel sistema nervoso centrale.

L'azione antiinfiammatoria naturale della luteina si deve alla capacità di impedire la formazione di sostanze pro-infiammatorie, attraverso il meccanismo noto come "quenching" e di provvedere alla distruzione delle stesse attraverso il meccanismo "chain breaker"; numerosi sono gli studi su primati che confermano un effetto protettivo sia a livello oculare sia a livello del SNC, anche "in vivo". Esistono quindi fasi critiche nelle quali un corretto apporto di luteina è da raccomandare per queste proprietà antiossidanti e neuro protettive: l'epoca neonatale, specie per i prematuri e per i neonati allattati artificialmente, la prima infanzia almeno fino ai due anni di vita, epoca di marcato sviluppo del SNC, la gravidanza e l'allattamento.

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

La rete dei centri AIEOP come modello di cooperazione nazionale e internazionale

Franca Fagioli

Direttore della Struttura Complessa di Oncoematologia Pediatrica – Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche – Università degli Studi di Torino

L'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) è una rete di 49 Centri, strutture del Sistema Sanitario Nazionale dedicate alla cura dei bambini e degli adolescenti affetti da patologie di tipo oncologico e/o ematologico e/o immunologico.

I Centri sono identificati secondo requisiti che si allineano con standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera e lavorano in sinergia con l'obiettivo di ridurre al massimo la disomogeneità territoriali nell'accesso alle cure, garantire cure all'avanguardia su tutta la nazione e di salvaguardare il più possibile la qualità di vita del paziente e della sua famiglia (ad es. facilitando le cure vicino al domicilio).

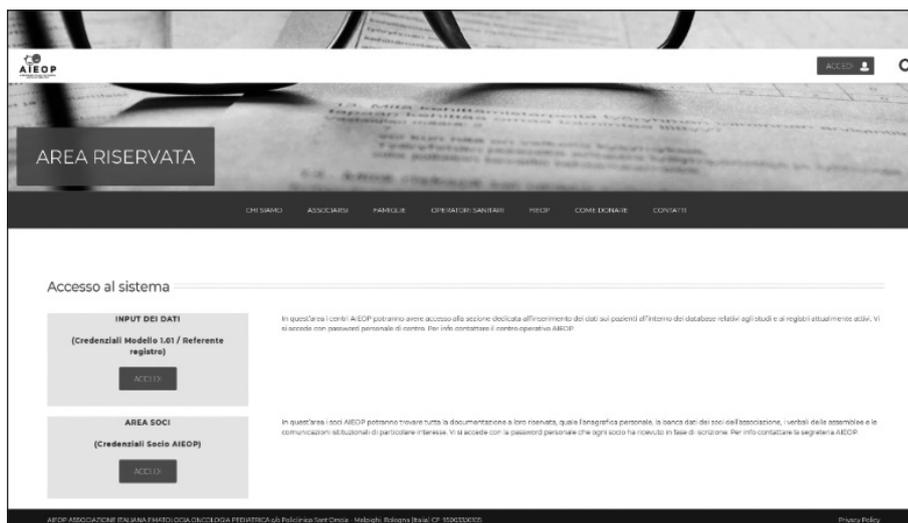
AIEOP è una società scientifica operante su tutto il territorio nazionale, con oltre 550 soci (medici, biologi, ma anche radioterapisti, chirurghi pediatri, infermieri, psiconcologi, fisioterapisti) ed è inserita nell'elenco delle società scientifiche accreditate dal Ministero della Salute secondo quanto previsto dalla legge Gelli (GU I. 24/2017). La Società affida a gruppi di esperti il compito di disegnare e mettere in atto interventi volti a rendere efficaci gli scopi istituzionali della Associazione, in particolare a migliorare i programmi di diagnosi e cura, e condurre la ricerca scientifica. Ogni Gruppo di Lavoro (GdL) AIEOP sviluppa interventi nello specifico ambito di competenza. Attualmente i GdL sono 29, specifici per patologia o trasversali. Questi sono responsabili di tutti i programmi di ricerca inerenti il proprio ambito e si occupano, in particolare, della stesura dei Protocolli. La presenza di equipe multidisciplinari permette di

garantire ai pazienti pediatrici trattamenti ad alta specializzazione tramite la presa in carico globale del bambino e della sua famiglia, tenendo conto delle istanze culturali, etniche e sociali nel contesto geografico di riferimento. La presa in carico globale presuppone che all'interno dei Centri venga garantito a tutti (pazienti e famigliari) il supporto psicologico, sociale, riabilitativo ed educativo tramite la proposta della Scuola in Ospedale. Il concetto che sta alla base della *mission* di AIEOP è quello che "curare non basta", ma è invece necessario "prendersi cura" dei pazienti e delle loro famiglie proponendo un percorso di cura e di assistenza che sia davvero alla loro altezza, che rispetti i loro diritti e che tenga conto anche dei loro bisogni affettivi, emotivi, culturali.

I cinque principali punti di forza e strategici della rete AIEOP sono: 1) la Banca Dati, 2) la revisione centralizzata della diagnosi, 3) stesura e condivisione di

protocolli di diagnosi e cura, 4) il follow up a lungo termine 5) la collaborazione con società scientifiche nazionali e sovranazionali.

1) La **Banca dati** dell'AIEOP è denominata Mod.1.01, sistema che permette l'archiviazione automatica periferica dei dati, attraverso il sito ufficiale AIEOP, dove i centri possono registrare i nuovi casi attraverso la compilazione della scheda elettronica del Mod.1.01 ed accedere in forma controllata, strutturata e conforme a GDPR, all'informazione in essa contenuta. Il Prot.Mod.1.01 è stato approvato come "Protocollo di studio osservazionale retrospettivo e prospettico sui soggetti arruolati nei centri AIEOP e IPINET" dal Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola, ovvero dal Centro Coordinatore dello studio, in data 18/12/2013.



I pazienti attualmente registrati sono più di 60.000 a partire dal 1989, di cui il 48% con diagnosi di leucemia e linfomi e il 46% di tumore solido. Il 9% dei pazienti è stato diagnosticato nel primo anno di vita, il 81% entro i 14 anni e il 10% tra i 15 e 19 anni. Il 50.6% dei pazienti è stato diagnosticato in un Centro AIEOP del Nord Italia e il 49.2% in un Centro del Centro-Sud.

Il reclutamento annuale dei pazienti è in progressivo incremento in particolare per i pazienti adolescenti (15-19 anni).

Proprio gli adolescenti con malattia onco-ematologica sono di interesse prioritario per AIEOP il cui impegno ne ha permesso l'aumento di reclutamento. Curare gli adolescenti richiede competenza su patologie oncologiche molto diverse tra loro e possibilità di accesso a protocolli di cura disparati, sia cioè quelli dedicati ai tumori dei bambini sia quelli dedicati ai tumori degli adulti. Nell'ultimo decennio si è consolidata nella comunità scientifica internazionale la consapevolezza che gli adolescenti rappresentano un sottogruppo di pazienti per i quali esiste un problema di accesso alle cure e di arruolamento nei protocolli clinici, in particolare se paragonato all'ottimizzazione dei percorsi di cura in atto con successo nel mondo dell'oncologia pediatrica per il paziente di età inferiore ai 15 anni. Gli aspetti cli-

nici descritti riflettono in qualche modo la problematica più generale dell'adolescenza, zona ponte tra l'infanzia e l'età adulta.

È fondamentale, per questo, avere presente che gli adolescenti malati sono, prima di tutto, adolescenti; e hanno bisogni complessi e peculiari, legati all'insorgenza della malattia in questo momento particolarmente delicato del processo di crescita. La specificità del mondo psicologico degli adolescenti è senza dubbio uno dei principali motivi per cui è necessario definire ambiti di cura a loro specificatamente dedicati. Tra i vari elementi che caratterizzano questo gruppo di pazienti, sono di particolare rilievo: i peculiari bisogni psicologici e spirituali; la peculiarità della comunicazione della diagnosi in relazione all'età e la compliance ai trattamenti; il rapporto con i coetanei e la scuola; il problema della preservazione della fertilità; il problema dell'immagine corporea e della sessualità; peculiari aspetti comportamentali tipici di questa età (alcol, fumo, stupefacenti); la particolare necessità di privacy, spazi dedicati, riduzione dell'ospedalizzazione. Tutti questi aspetti sono sempre da tenere in considerazione quando si prende in carico un paziente adolescente con patologia oncoematologica da personale formato e possibilmente dedicato a questa tipologia di pazienti.

2) I tumori in età pediatrica ed adolescenziale, rientrando nella definizione di patologia rara, spesso necessitano di ricchezza e completezza diagnostica. In questo contesto, la **revisione centralizzata della diagnosi** diviene un valore aggiunto a supporto delle scelte terapeutiche. Data la rarità e l'eterogeneità delle neoplasie pediatriche, un'adeguata competenza diagnostica può scaturire solo da una quotidiana esperienza ottenibile con l'identificazione di specialisti in centri di riferimento con più alto volume di attività. In ambito AIEOP è nota l'esistenza di laboratori con elevata e comprovata competenza scientifica e clinica, che da anni esprimono attività di eccellenza su scala nazionale ed internazionale.

I dati di letteratura indicano che una discrepanza diagnostica "maggiore", tale da richiedere una variazione della terapia, si verifica nel 5-30% dei casi oncologici pediatrici che vengono sottoposti a revisione centralizzata e, per tale motivo, questa è spesso discriminante per la corretta impostazione terapeutica e riconosciuto gold standard per ottimizzare i risultati clinici. Inoltre, la revisione diagnostica centralizzata è indispensabile per la inclusione dei pazienti nella grande maggioranza dei protocolli diagnostico-terapeutici in uso. Sulla base di questi presupposti AIEOP ha patrocinato un percorso di riorganizzazione del processo di centralizzazione stipulando convenzioni con tutti i servizi di riferimento (11 laboratori di riferimento per patologie specifiche) e assicurando la copertura economica delle spese di spedizioni dei campioni biologici su tutto il territorio nazionale. La finalità di tale intervento è quella di garantire ad ogni paziente le cure presso il centro AIEOP più vicino rendendo però fruibili le prestazioni di eccellenza svolte dai laboratori di riferimento.

3) AIEOP ha promosso e curato la stesura di **protocolli di diagnosi e cura** comuni per le neoplasie ematologiche e solide dell'infanzia e dell'adolescenza. L'adozione di protocolli cooperativi di trattamento e la costante partecipazione a trials clinici nazionali ed internazionali ha rappresentato lo strumento

The screenshot shows the AIEOP website interface. At the top, there is a navigation bar with the AIEOP logo and a search bar. Below this, there is a main menu with several categories, each with a dropdown arrow:

- REGISTRI
- SURVIVORSHIP PASSPORT
- LABORATORI
- LEUCEMIE LINFOMI E MIELODISPLASIE
- TUMORI SOLIDI

Under the 'LABORATORI' category, there is a table with the following structure:

Studio	Referenti	Status	Input dei dati	Reports
Central Diagnosis Review				

At the bottom of the page, there is a footer with the text "Scritta qui per eseguire la ricerca" and the date "06/09/2019".

fondamentale che ha reso possibile il significativo miglioramento delle probabilità di cura delle neoplasie dell'età evolutiva, probabilità di guarigione che spesso sono superiori all'80-85% dei casi. Attualmente sono attivi protocolli cooperativi di trattamento, che in molti casi sono dei trials clinici randomizzati, per quasi tutte le neoplasie ematologiche ed i tumori solidi del bambino e dell'adolescente: leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta, linfoma di Hodgkin e linfomi non-Hodgkin, leucemia mieloide cronica, sindromi mielodisplastiche, neuroblastoma, sarcomi ossei e dei tessuti molli, tumori cerebrali, nefroblastoma, retinoblastoma, tumori a cellule germinali, ecc. Molti di questi protocolli sono frutto del lavoro di gruppi operatori internazionali (I-BFM, SIOPE Europe, ecc.), all'interno dei quali AIEOP ha da sempre svolto una parte attiva.

Il portale AIEOP, nella sua area riservata, mette a disposizione dei Centri partecipanti ai trials clinici, le schede di raccolta dati elettroniche per ciascun protocollo, così come gli strumenti per la revisione centralizzata delle diagnosi e la possibilità di visualizzare tutti i referti degli esami effettuati presso i laboratori diagnostici di riferimento.

4) Il netto incremento della sopravvivenza dei pazienti oncoematologici ha portato ad un aumento del numero di pazienti guariti. In Italia si stimano circa 50.000 pazienti adulti con una storia di patologia oncologica nell'infanzia. Circa un quarto dei pazienti guariti dal cancro può sviluppare patologie croniche per cui è fondamentale un programma di **follow up a lungo termine** per garantire una buona qualità di vita. Per questo motivo, nell'ambito di un progetto europeo e di collaborazione internazionale, è nata l'idea dello "European Survivorship Passport – SurPass", per lo sviluppo del quale il contributo di AIEOP è stato fondamentale.

Si tratta di un sistema *web based* colle-

gato al mod 1.01 a cui possono accedere tutti i centri AIEOP. Il sistema prevede l'inserimento di tutte le informazioni relative a diagnosi, trattamento chemioterapico, radioterapico e chirurgico di prima linea, eventuali trattamenti di seconda linea o successiva, il trapianto di cellule staminali emopoietiche ecc.

Sulla base di questi dati viene generato il **passaporto del lungosopravvivenute**, un documento personalizzato che contiene una sintesi strutturata della diagnosi e del trattamento ricevuto da ciascun singolo paziente e delle raccomandazioni personalizzate sul *follow-up* e sui controlli che ciascun paziente è importante che riceva (o che non è necessario effettuare) in base allo specifico tipo di neoplasia e di terapia ricevuta da ciascun individuo. Queste raccomandazioni sono generate automaticamente dal sistema sulla base di linee guida elaborate da esperti internazionali. Il documento viene creato e consegnato al paziente al momento del compimento dei 2 anni dallo stop-terapia (quindi alla fine del periodo più a rischio per una eventuale recidiva) e lo accompagnerà per tutta la fase di transizione dall'età pediatrica a quella adulta, costituendo un importante strumento per garantire un follow-up adeguato e diagnosticare tempestivamente eventuali effetti collaterali tardivi della chemio-radioterapia ricevuta.

5) Lo sviluppo e il perfezionamento di **reti collaborative** in ambito pediatrico è uno strumento fondamentale per migliorare la qualità delle cure e promuovere la traslazione delle evidenze scientifiche in pratica clinica, con successiva ottimizzazione dell'assistenza e miglioramento dei risultati a favore dei pazienti. Le collaborazioni in rete avviate a livello nazionale ed internazionale da AIEOP hanno proprio lo scopo di ridurre la migrazione sanitaria dovuta alle disparità di accesso alle cure migliorando e garantendo così a tutti l'accesso alle cure e quello ai nuovi farmaci.

A livello nazionale la più importante

collaborazione è quella con la Rete Nazionale Tumori Rari (RNTR), istituita con l'accordo intesa del 21 settembre 2017 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Si tratta di una "rete professionale unitaria" per offrire le migliori risorse tecnico-professionali e diagnostico-terapeutiche valorizzando le competenze professionali già disponibili. Sono inoltre attive le collaborazioni con le principali società scientifiche oncologiche ed ematologiche dell'adulto (AIOM, SIE, etc.) e le società scientifiche delle principali specialità pediatriche (SIP, FIARPEP, SINEPE, etc).

In ambito europeo AIEOP è una delle 29 società affiliate alla SIOPE con la quale collabora alla messa in atto dei piani strategici contro il tumore dei bambini e degli adolescenti ed è parte attiva all'interno della società ITCC con la quale condivide lo studio e la proposta di nuovi farmaci in particolare per i pazienti affetti da patologie che non rispondono al trattamento convenzionale.

AIEOP è poi parte della rete ERN PaedCan che mira ad aumentare il tasso di sopravvivenza ai tumori infantili e la qualità della vita promuovendo la cooperazione, la ricerca e la formazione, con l'obiettivo finale di ridurre le disuguaglianze attuali nel tasso di sopravvivenza ai tumori infantili e nell'assistenza sanitaria negli Stati membri dell'UE.

Inoltre in ambito trapiantologico sono attive e proficue le collaborazioni con società nazionali ed internazionali (GITMO, EBMT).

AIEOP collabora poi strettamente le Associazioni dei genitori sia a livello nazionale con la Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncologia Pediatrica (FIAGOP) che racchiude Associazioni volute e fondate da genitori di bambini e adolescenti che hanno vissuto l'esperienza del tumore in Italia e con la Federazione internazionale Childhood Cancer International (ICC) network a livello mondiale che unisce e raccoglie associazioni di famiglie colpite dal tumore.

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

Luci e ombre di un programma di cooperazione con Nicaragua e America Centrale

NICARAGUA: LA "PRIMAVERA SANDINISTA" E L'ONCOLOGIA PEDIATRICA.

Giuseppe Masera, *Pediatra Emato-Oncologo*

Fernando Silva dirige l'ospedale pediatrico di Managua. Una Vigilia di Natale rimase a lavorare fino a tardi.

Si sentivano già gli scoppi dei razzi, e i lampi dei fuochi d'artificio illuminavano il cielo, quando Fernando si decise ad andarsene a casa, dove lo aspettavano per la festa.

Mentre stava facendo un ultimo giro attraverso le corsie per vedere se tutto era in ordine, senti d'un tratto un lieve rumore di passi alle spalle. Passettini di bambagia. Si volse, e vide uno dei piccoli pazienti che lo seguiva.

Nella penombra, lo riconobbe, era un bambino che non aveva nessuno. Fernando riconobbe quel viso già segnato dalla morte e gli occhi che chiedevano scusa, o forse chiedevano permesso.

Fernando gli andò vicino e il bimbo lo sfiorò con la mano:

"Diglielo..."; sussurrò. "Di a qualcuno che io sono qui".

NOCHEBUENA (Eduardo Galeano, *Il Libro degli Abbracci*)

INTRODUZIONE

Il Nicaragua, piccolo paese dell'America Centrale, attualmente di 6 milioni di abitanti, è stato sottomesso dal 1936 alla crudele dittatura della famiglia Somoza, sostenuta in modo più o meno diretto dagli USA.

In realtà lo stesso continente Latino Americano ha subito la supremazia USA a partire dalla Dottrina di Monroe del 1823: "gli USA non avrebbero tollerato alcuna intromissione negli affari americani".

Il Presidente Johnson nel 1965 ha ribadito il concetto con la sua dottrina: "Gli USA non possono permettere l'instaurazione di un altro governo comunista nell'emisfero occidentale".

La dinastia familiare dei Somoza inizia nel 1937 e da allora ha governato in modo dittatoriale fino al 17.7.1979 quando sono stati sconfitti dalla rivoluzione sandinista del Frente Sandinista de Liberacion Nacional (FSLN).

Dal 1927 si afferma in Nicaragua Augusto Cesar Sandino, un rivoluzionario, leader della lotta di resistenza contro l'esercito di occupazione nordamericano.

Sandino si ispira alla giustizia sociale, alla volontà di autodeterminazione e alla libertà dal potere imperialista.

Per sei anni si svolgono lotte cruente tra patrioti e invasori con crescenti successi dei sandinisti fino a quando Sandino propone un programma di pace.

Si reca a Managua per definire l'accordo ma il governo somozista organizza, con l'assenso del governo nordamericano, il suo assassinio.

L'eredità storico culturale di Sandino favorisce la nascita del Sandinismo, ideologia che ha ispirato la creazione nel 1961 del FSLN fondato da Carlos Fonseca, Thomas Borge ed altri.

È un movimento rivoluzionario che diventa partito politico di orientamento socialista-democratico, che ha condotto una lotta sempre più intensa fino alla offensiva militare del 1978, conclusasi nel 1979 con la sconfitta della dittatura e la formazione il 19 luglio della "Giunta di governo per la ricostruzione nazionale" costituita da cinque componenti, tra questi Violeta Chamorro, Sergio Ramirez e Daniel Ortega.

LA PRIMAVERA SANDINISTA

Dalla fine del 1979 e soprattutto dal 1980 si apre la nuova stagione della ricostruzione di un paese in condizioni di estrema povertà ed in una situazione sociale di grave

abbandono. Si avverte un grande entusiasmo, una forte speranza di futuro e la determinazione a realizzare profondi cambiamenti.

Entrano a far parte del nuovo governo poeti e sacerdoti, tra questi ben quattro ministri: Ernesto Cardenal alla Cultura, Miguel D'Escoto agli Esteri, Fernando Cardenal alla Educazione e Edgar Parrales al Benessere Sociale.

Viene avviata una grande Crociata Nazionale di Alfabetizzazione: l'analfabetismo diminuisce dal 50 al 12%. Il poeta Ernesto Cardenal inserisce la poesia nella "canasta basica" e propone la "poesia con verso libero" a tutti i cittadini, con attenzione a pescatori, contadini...

Istruzione e Sanità diventano servizi pubblici gratuiti; viene avviata la Riforma Agraria. Nel 1983 il Nicaragua viene definito da OMS e da UNICEF paese modello per la salute.

Nei primi anni '80 il paese è meta di numerosi intellettuali, artisti, scrittori ed alcuni premi Nobel. Si vuole conoscere di persona cosa sta avvenendo dopo la sconfitta della dittatura. Di particolare rilievo l'arrivo di numerosi giovani dall'Italia e dall'Europa per collaborare alla ricostruzione in vario modo: alfabetizzazione, lavoro come medici nelle campagne e nelle montagne. Me-

riterebbero tutti di essere citati: posso solo riferirmi a Luigi Acerbi, Eduardo Missoni, e ad un giovane ricercatore dell'istituto Mario Negri, Gianni Tognoni, presente per i farmaci essenziali.

Ma, nel cielo della primavera nicaraguense compaiono presto i primi nuvoloni. I nordamericani si preoccupano del pericolo che può derivare dal piccolo paese vicino.

Ronald Reagan, nominato presidente USA nel 1981, segnala che il Nicaragua costituisce una minaccia per la sicurezza nazionale e per la politica estera USA.

Inizia il finanziamento di gruppi armati controrivoluzionari (contras) con base in Honduras e costituiti in parte dai nuclei della Guardia Nazionale di Somoza.

Questa iniziativa si consoliderà sempre più ma non impedirà lo sviluppo delle iniziative prima indicate ed il successo elettorale di Daniel Ortega, eletto presidente nel 1984. Tra i progetti avviati durante i primi anni del Governo Sandinista

uno in particolare assume il significato di evento straordinario:

l'Emato-Oncologia pediatrica in un paese con priorità sanitarie differenti (nutrizione, infezioni), mancanza di strutture adeguate e la grande povertà.

L'UTOPIA DELLA EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA IN NICARAGUA

Alla metà degli anni '80, quando nei paesi occidentali vengono trattati con successo oltre il 60% dei casi, in Nicaragua non esistono possibilità di cura adeguate: mancano strutture, medici esperti, farmaci...

Il Direttore della Mascota, l'Ospedale Pediatrico di Managua, Fernando Silva, pediatra e poeta, ha la sensibilità e il coraggio di affrontare il problema dell'oncologia pediatrica. Forse solo un poeta avrebbe potuto affrontare una utopia così grande.

Incoraggiato da Gianni Tognoni invia a Monza nel 1986 il seguente messaggio:

Quando a un bambino è diagnosticato il cancro o la leucemia, una piccola croce nera viene posta vicino al suo nome: non abbiamo le risorse per dargli una terapia adeguata.

La richiesta viene rapidamente accolta e, in sintonia con il Comitato Maria Letizia Verga (CMLV) e la Fondazione Tettamanti, si risponde positivamente. Prende così avvio un progetto impostato sui seguenti concetti guida:

- GEMELLAGGIO: a lungo termine, di tipo globale, con rispetto reciproco e progressiva maggiore autonomia
- ALLEANZA STRATEGICA tra operatori sanitari, genitori, volontari, società civile.
- FORMAZIONE CONTINUA dei vari operatori sanitari, genitori, volontari
- L'Emato-Oncologia Pediatrica come occasione di promozione di altre specialità, di altre iniziative a livello nazionale e internazionale. (Nefrologia dopo alcuni anni)
- RICERCA SULLA TRASFERIBILITÀ: priorità alla soluzione dei problemi locali nel pieno rispetto dei criteri di etica della ricerca.
- RIVALUTAZIONE PERIODICA di problemi, necessità, risultati
- FINANZIAMENTO DIFFERENZIATO per assicurare sostenibilità nel tempo e indipendenza

Si avvia la formazione di un Centro di Ematologia-Oncologia Pediatrica a Managua in gemellaggio con Monza con la conseguente formazione a Monza di pediatri della Mascota inizialmente per le leucemie (dr Valentino Conter), e poi per i tumori solidi a Milano presso l'Istituto Nazionale dei Tumori (dr.ssa Franca Fossati).

A partire dal 1986 vengono ospitati a Monza 6 Pediatri, ognuno per circa un anno. Inoltre anche 7 Infermiere, 1 Anatomopatologo, 2 Tecnici di laboratorio preparati prevalentemente a Monza, e in parte presso l'Istituto Nazionale dei Tumori e a Bellinzona. Verso la fine degli anni '80 inizia la terapia della Leucemia Linfoblastica con un protocollo di cura elaborato sulla esperienza di Monza, modificato insieme considerando la situazione locale.

Nel 1991 si apre un reparto di 10 letti per ematologia e leucemie, finanziato dalla Fondazione Tettamanti e in parte dalla locale Liga contra la leucemia y cancer.

A partire dal 1992 inizia la collaborazione con la associazione svizzera AMCA (Associazione Medica Centro America) già operante in Nicaragua dal 1985. Già nel 1992 AMCA inizia la costruzione di un reparto di Oncologia nella Mascota dedicato al ricordo del figlio, deceduto in un incidente, dell'oncologo svizzero prof. Franco Cavalli, coordinatore di AMCA.

Fin dall'inizio il programma ha suscitato notevole interesse e motivazione in tutte le parti in causa, consapevoli di poter offrire

anche ai bambini del Nicaragua la speranza, e a circa il 50% la possibilità di essere curati con successo.

Viene anche attivato un programma di adozione a distanza di famiglie nicaraguensi con figlio in terapia oncologica da parte di famiglie italiane e svizzere.

I risultati dei primi 12 anni sono incoraggianti e vengono sintetizzati in un articolo pubblicato su Lancet [1].

MISPHO

Nel 1996, dopo 10 anni di esperienza positiva con il programma La Mascota, a Monza si decide di dare avvio al programma MISPHO (Monza's International School of Pediatric Hematology/Oncology) esteso a 15 paesi dell'America Latina (Bolivia, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Repubblica Dominicana, Uruguay, Venezuela) con il proposito di promuovere una "nuova cultura" per centri di Oncologia Pediatrica del Nord e Sud del mondo, tale da creare una rete di gemellaggi improntati a solidarietà, alla cura globale e alla ricerca. [2]

Tra il settembre 1996 e il 2013 si sono organizzati 13 corsi di formazione e ricerca sponsorizzati dalla Fondazione Cariplo con la partecipazione di 40 rappresentanti da 15 paesi e la presenza di esperti di USA (in particolare dal St Jude Children's Research Hospital - IOP), di Canada (Pediatric Oncology Group of Ontario - POGO), Italia e Paesi Europei. Tali corsi della durata per lo più di una settimana, si sono svolti parte in Italia e parte in America Latina. [3] Gli argomenti trattati sono stati: aggiornamento e sviluppo dei protocolli di terapia per le malattie ematologiche oncologiche e non-oncologiche, terapia di supporto; aspetti di supporto psicosociale; formazione per infermieri, per biologi e tecnici di laboratorio.

AHOPCA

Nel 1997, i paesi dell'America Centrale creano l'AHOPCA (Asociacion de Hemato-Oncologia Pediatrica de Centro America), che si sviluppa nell'ambito di MISPHO, con la partecipazione anche del S. Jude Children's Hospital di Memphis (USA) e del gruppo Canadese POGO. [4]

Da allora il gruppo AHOPCA ha organizzato Convegni annuali svoltisi a rotazione nei vari paesi membri, discutendo ed attivando

protocolli condivisi di diagnosi e terapia dei vari tumori, con la consulenza di vari esperti per lo più dall'Italia, dal St. Jude e, in seguito, da altri Centri degli Stati Uniti.

A queste riunioni, ogni due anni, si è avuta la partecipazione di rappresentanti di genitori, operatori psico-sociali e volontari.

Si è creato un sistema informatico di raccolta dati (POND - Pediatric Oncology Networked Database) con la collaborazione della Prof.ssa Maria Grazia Valsecchi (Statistica dell'Università di Milano-Bicocca). Il POGO ha contribuito finanziando un data-manager per ciascuno dei paesi di AHOPCA.

E LA PRIMAVERA SANDINISTA?

Eravamo rimasti a Ortega eletto Presidente del Nicaragua nel 1984.

La guerriglia dei contras, sempre più finanziata dagli USA, diviene sempre più violenta negli anni successivi ostacolando notevolmente il programma di ricostruzione e causando dolorose perdite di vite umane.

Nelle elezioni del 1990 i sandinisti sono sconfitti e viene eletta Violeta Chamorro. Anche alle elezioni del 1996 e del 2001 Ortega viene sconfitto da due candidati neoliberali-conservatori; non accettando di rimanere lontano dal potere decide di cambiare strategia e si allea con la destra neoliberale e la parte conservatrice della chiesa cattolica.

Alle elezioni del 2006 Ortega ritorna alla presidenza, carica che non lascerà più. Anzi fa approvare una modifica della Costituzione per togliere il limite di due mandati presidenziali.

Pur di non perdere il potere riduce progressivamente spazi di democrazia, elimina controlli sull'operato del presidente reprimendo con ferocia qualsiasi forma di dissenso. Con il sostegno della moglie Rosario Murillo, nominata vice-presidente, aumenta la repressione nel paese. Nel luglio 2018 il paese insorge: il governo invia forze paramilitari e la ribellione è repressa nel sangue. Muoiono centinaia di persone, in gran parte ragazzi. Dalla stampa internazionale: "il Nicaragua, una nazione dove i rivoluzionari di ieri sono i dittatori di oggi".

Ortega nel 2021 si fa eleggere presidente per la quarta volta dopo aver fatto arrestare oltre 200 dissidenti inclusi i candidati presidenziali. Il regime dittatoriale diviene sempre più spietato.

Del tutto recentemente, in agosto, il regime

ha attuato una persecuzione della comunità cattolica: Monsignor Rolando Alvarez, Vescovo di Matagalpa, è posto agli arresti domiciliari, otto suoi collaboratori sono incarcerati, sono espulse dal paese 18 suore di madre Teresa di Calcutta, vengono chiuse una decina di radio cattoliche.

In un paese ritenuto cattolico! Sembra incredibile.

Una parabola quasi surreale quella di Ortega: da guerrigliero a dittatore. Come è stato possibile?

Ma almeno una delle iniziative avviate durante gli anni '80 non è andata persa. Anzi... Il progetto-gemellaggio La Mascota di Emato-Oncologia Pediatrica.

Si è potuto dimostrare nel corso di numerosi anni la possibilità di realizzare anche in Nicaragua un Centro oncologico impostato sul rigore scientifico, sulla condivisione di protocolli di cura adattati alle condizioni locali, su una impostazione olistica aperta agli aspetti psicologici e sociali e sul concetto di alleanza terapeutica tra operatori sanitari, amministrativi e genitori.

Va riconosciuta a tutta la Mascota, a tutto il personale dell'area medica, infermieristica, psicosociale, agli stessi genitori e volontari di aver operato con grande impegno, dedizione e spirito di solidarietà: un atteggiamento che può essere definito eroico.

La partecipazione della società civile è documentata dalla presenza di alcune Associazioni: Mapanica, CONANCA, Asociacion Hogar de Esperanza, Liga Nacional "Julio Cortazar".

Merita di essere citato un successo speciale: la dr.ssa Roberta Ortiz, pediatra oncologa della Mascota dai primi anni '90, è stata nominata coordinatrice del Global Initiative for Childhood Cancer dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, promossa con il St Jude Children's Research Hospital.

Dalla Mascota sono derivate due iniziative internazionali, MISPHO e AHOPCA che hanno contribuito agli sviluppi della stessa Mascota ed alla crescita della oncologia pediatrica in America Latina.

Fondamentale la collaborazione del St Jude (IOP), del POGO (Canada) e di pediatri oncologi anche a titolo personale.

Negli ultimi anni, in particolare a partire dal 2018, in conseguenza della grave situazione politico-sociale-economica del paese,

anche l'oncologia pediatrica è entrata in crisi per mancanza di risorse: personale sanitario, farmaci, reagenti di laboratorio...

Pur con queste limitazioni l'assistenza oncologica prosegue grazie alla collaborazione internazionale e in particolare al generoso impegno e spirito di sacrificio di tutti gli operatori sanitari locali, in particolare medici e infermiere. Purtroppo questa situazione compromette la possibilità di mantenere i risultati conseguiti negli anni precedenti: trattati con successo nel 50-60% dei casi.

Comunque, pur in queste condizioni non è stato fatto mancare il sostegno alla Mascota.

Consulenza per i problemi oncologici e clinici da parte di Valentino Conter (Monza) in stretta collaborazione con Francesco Ceppi. Da Monza Andrea Biondi mantiene sempre attive le iniziative ispirate da MISPHO con attenzione prioritaria per programmi di training e formazione sia in loco sia presso il Centro di Monza e dell'INT, con il contributo del CMLV e più di recente con la partecipazione a bandi della Comunità Europea dedicati a cooperazione e sviluppo.

AMCA, con Franco Cavalli e Francesco Ceppi, ha investito risorse rilevanti, proprio in questi momenti critici, nella ristrutturazione del reparto di oncologia, degli spazi ambulatoriali, del laboratorio e della farmacia. Forte dimostrazione di fiducia nel futuro di un paese che ha dimostrato in passato di possedere grandi risorse ora del tutto oscurate, ma latenti.

CONSIDERAZIONI FINALI

Questa esperienza, sviluppatasi nel corso di oltre 30 anni, dimostra che è stato possibile realizzare un Centro di Ematologia-Oncologia Pediatrica in Nicaragua, il paese di gran lunga più povero di tutta l'America Centrale.

Siamo negli anni '80, quando il Sandinismo ha da poco sconfitto la dittatura somozista iniziata 40 anni prima e che ha lasciato il paese in condizioni disastrose, privato dei diritti fondamentali.

Dal luglio 1979 inizia la fase di ricostruzione del paese, sostenuta da grande entusiasmo, speranza per il futuro, valorizzazione dei diritti delle persone ignorati durante decenni di dittatura. È il tempo definito "la primavera sandinista".

Fernando Silva, poeta, pediatra, direttore

dell'unico ospedale pediatrico, La Mascota, ha il merito di valorizzare il diritto dei bambini e dei giovani del Nicaragua, con leucemia o malattia oncologica, alla speranza di vivere e ad avere una terapia adeguata. Questa non era certo una priorità allora. Aver investito in questa utopia, in modo concreto, ha innescato tutta una serie di iniziative caratterizzate da solidarietà, ge-

nerosità, spirito di collaborazione, anche di amicizia oltre che di rigore scientifico. L'evoluzione della "primavera sandinista" non è stata quella auspicata: si è tornati ad una nuova dittatura, di segno diverso: l'ex guerrigliero si è trasformato in dittatore. Ma l'oncologia pediatrica si è sviluppata con successo grazie a MISPHO e alla rete cooperativa AHOPCA che si è consolidata ed è

diventata ancora più attiva dopo la pandemia grazie ai sempre più frequenti incontri a distanza per aggiornamento e valutazione clinica. Migliaia di giovani possono essere considerati guariti e molti di loro sono ora componenti attivi della società. E in Nicaragua l'oncologia resiste tra grandi difficoltà e sacrifici, fiduciosi in tempi migliori.

REFERENZE

1. Masera G, Baez F, Biondi A, Cavalli F, Conter V, Flores A, Fontana G, Fossati Bellani F, Lanfranco P, Malta A, Mendez G, Ocampo E, Pacheco C, Riva L, Sala A, Silva F, Sessa C, Tognoni G. "North-South twinning in paediatric haemato-oncology: the La Mascota programme, Nicaragua". *Lancet*. 1998;352(9144):1923-6
2. Howard SC, Marinoni M, Castillo L, Bonilla M, Tognoni G, Luna-Fineman S, Antillon F, Valsecchi MG, Pui CH, Ribeiro RC, Sala A, Barr RD, Masera G; MISPHO Consortium Writing Committee. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I.
3. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Mar;48(3):364-9. Antillon F, Baez FL, Barr R, Barrantes Zamorra JC, Carrasco LF, Moreno B, Bonilla MM, Tognoni G, Valsecchi MG, Howard S, Ribeiro RC, Masera G. AMOR: a proposed cooperative effort to improve outcomes of childhood cancer in Central America. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):107-10.
4. Barr RD, Antillón Klusmann F, Baez F, Bonilla M, Moreno B, Navarrete M, Nieves R, Peña A, Conter V, De Alarcón P, Howard SC, Ribeiro RC, Rodríguez-Galindo C, Valsecchi MG, Biondi A, Velez G, Tognoni G, Cavalli F, Masera G. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA): a model for sustainable development in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):345-54

IL PUNTO SUI TUMORI INFANTILI. PASSATO, PRESENTE E FUTURO

Il punto sui tumori infantili in Italia e nel mondo. I grandi progressi in ambito diagnostico-terapeutico

Andrea Pession

Professore ordinario, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Direttore Scuola di Specializzazione Pediatria, Università degli Studi di Bologna

L'oncologia pediatrica prende avvio negli anni '40 con i primi studi clinici sulla chemioterapia per la leucemia acuta. Oggi, ad oltre 80 anni da quei primi fallimentari tentativi, si stima che oltre l'80% dei bambini con diagnosi di tumore possa guarire. Le ragioni di questo successo che ha segnato la storia della medicina sono legate ad alcuni elementi quali: conduzione di sperimentazioni cliniche controllate, diagnosi precisa, terapia adattata al rischio, monitoraggio della malattia residua minima, terapia multimodale integrata con terapia molecolari mirate, immunoterapia e terapie cellulari ed opportune terapie di supporto, nuovi concetti di predisposizione alla malattia oncologica in età pediatrica, e da ultimo un approccio olistico centrato sul paziente e la sua famiglia.

SPERIMENTAZIONI CLINICHE CONTROLLATE: LA STORIA DI UN SUCCESSO E GLI ORIZZONTI SFIDANTI. L'oncologia pediatrica costituisce certamente un paradigma di successo della

medicina moderna per via dei notevoli incrementi dei tassi di sopravvivenza che ha riguardato tutte o quasi le patologie neoplastiche infantili (Fig.1)

Questo miglioramento della prognosi si è registrato sia per le leucemie e i linfomi che per i tumori solidi con un miglioramento rilevante per entrambe queste categorie nei diversi decenni (Fig. 2).

Nella letteratura medica si è parlato di una vera e propria **età dei miracoli** tanto che negli attuali anni 2000, si stima che 1 su 800 persone tra i 21 e i 45 anni sia un sopravvissuto da cancro diagnosticato in età infantile. Tutto ciò è stato sicuramente frutto dell'applicazione sistematica di protocolli clinici controllati per la diagnosi ed il trattamento delle neoplasie infantili che nel nostro Paese sono state seguite dai centri aderenti alla Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), ad oggi 48, che attraverso il Mod. 1.01 (Scheda univoca di registrazione dei casi oncologici in età pediatrica ricoverati presso uno dei centri aderenti all'AIEOP)

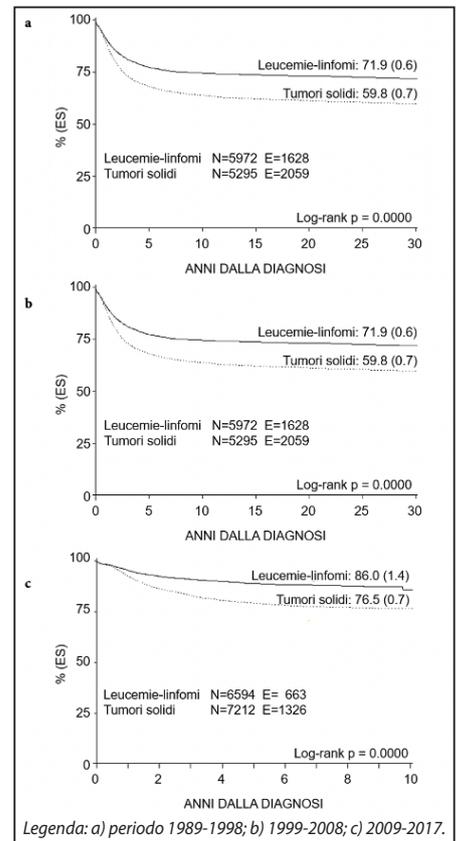


Figura 2 – Sopravvivenza per periodo di diagnosi e categoria diagnostica di 38907 casi (0-19 anni) residenti in Italia e diagnosticati come neoplasia maligna nel periodo 1 gennaio 1089 – 31 luglio 2017, reclutati attraverso il Mod. 1.01.

hanno dimostrato la capacità di reclutare rispetto all'atteso (O/E) il 94% dei casi 0-14 anni e solo il 31% dei casi 15-19 anni per un complessivo 70% dei casi 0-19 anni. Questi confronti del rapporto O/E calcolati secondo i registri tumori aderenti all'AIRTUM (Associazione Italiana registri Tumori), ha messo in evidenza anche per il nostro Paese il problema degli **adolescenti**: una fascia d'età per la quale, a pari-

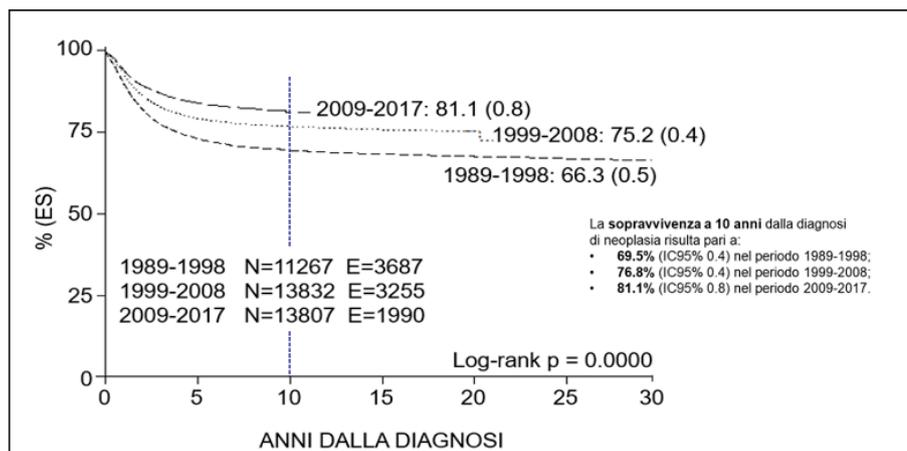


Figura 1 - Sopravvivenza per periodo di diagnosi di 38907 casi (0-19 anni) residenti in Italia e diagnosticati come neoplasia maligna nel periodo 1 gennaio 1089 – 31 luglio 2017, reclutati attraverso il Mod. 1.01.

tà di malattia e stadio, troppo spesso si registrano tassi di sopravvivenza significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti per l'età pediatrica propriamente detta. Tra i tanti indicatori di impatto della sperimentazione clinica sulla nostra realtà quello della riduzione della migrazione sanitaria è tra i più rilevanti. La riduzione della migrazione sanitaria per periodo di diagnosi è stata costante nel tempo e nell'ordine del 5%, ma resta un fenomeno che interessa ancora il 27% della popolazione interessata con una evidente ed inaccettabile differenza geografica che vede i pazienti residenti nei territori del sud e delle isole ancora troppo svantaggiati rispetto al resto del paese. (Tabella 1)

Alla ridotta capacità dei centri del sud-isole di mantenere i bambini affetti da patologia tumorale nella stessa macroarea di residenza (*keep*) corrisponde una capacità dei centri di altre aree del Paese di attrarre pazienti residenti in macroaree diverse dalla propria (*attract*) che richiama logiche di interesse aziendale in un Paese troppo segnato da disparità di offerta da parte di Servizi Sanitari Regionali che soprattutto in settori delicati come questo richiamano il valore dell'universalità che ha ispirato il Servizio Sanitario Nazionale.

Tabella 1 – Migrazione sanitaria in Italia per diagnosi di tumore pediatrico. Dati del registro AIEOP Mod. 1.01.

a				
Età (anni)	1989-1998 %	1999-2008 %	2009-2017 %	Totale %
0-14	31.1	27.6	23.2	27.2
15-19	34.2	30.9	26.8	29.2
Totale	31.2	28.0	23.7	27.4

b				
Età (anni)	Res. Nord %	Res. Centro %	Res. Sud-Isole %	Totale %
0-14	2.7	11.8	43.1	27.2
15-19	1.9	13.8	56.9	29.2
Totale	2.6	12.1	44.4	27.4

c				
Residenti	Centri AIEOP Nord (%)	Centri AIEOP Centro (%)	Centri AIEOP Sud-Isole (%)	Totale (%)
Nord	15930 (97.3)	402 (2.5)	31 (0.2)	16363 (43.4)
Centro	916 (11.2)	7167 (88.0)	66 (0.8)	8149 (21.6)
Sud-Isole	3815 (28.9)	2057 (15.5)	7349 (55.6)	13221 (35.0)
Totale	20661 (54.8)	9626 (25.5)	7446 (19.7)	37733 (100)

Legenda: a) Migrazione per periodo di diagnosi; b) Migrazione per area geografica di residenza; c) Indicatori di accesso ai servizi di cure AIEOP: *Keep*: la capacità dei centri locali di mantenere i bambini affetti da patologia tumorale nella stessa macroarea di residenza. *Attract*: la capacità dei centri di attrarre pazienti residenti in macroaree diverse dalla propria. *Burden*: numero di pazienti che vengono trattati in centri al di fuori delle macroaree di loro residenza.

DIAGNOSI PRECISA: LA RIVOLUZIONE NOSOLOGICA DELL'ERA POST-GENOMICA.

Negli ultimi 40 anni, i piccoli laboratori di biologia cellulare dove si cimentavano i linfociti circolanti con le emazie del sangue del montone per individuare i linfociti T e di citopatologia per applicare tecniche citochimiche che ci consentivano di distinguere la diversa positività di elementi cellulari microscopicamente visibili, attraverso la biologia molecolare, siamo arrivati oggi all'applicazione di nuovi approcci di **sequenziamento massivo del genoma** (*deep-sequencing*) disponibili anche a costi sempre più contenuti. L'impatto di queste metodiche ci consentono di individuare agevolmente delezioni, amplificazioni, traslocazioni cromosomiche e disomie uniparentali presenti non soltanto all'interno delle regioni codificanti del genoma, ma anche in regioni non codificanti, quali le sequenze *promoter*, *enhancer*, *introniche* e gli RNA non codificanti, di tutto il DNA (*Whole Genome Sequencing*), della sola porzione codificante (*Whole Exome Sequencing*) o delle regioni di DNA trascritte in RNA sia codificante che non (*Whole Transcriptome Sequencing*). L'approccio in *deep sequencing* ha permesso di migliorare la rilevabilità di alterazioni somatiche del genoma di cellule neoplastiche come: sostituzioni nucleotidiche, inserzioni o delezioni di materiale genomico, copy number alterations, oltre a riarrangiamenti cromosomici e profili di metilazione del DNA (**epigenomica**).

Due esempi su tutti rendono l'idea della rivoluzione nosologica indotta dalla scoperta di nuovi geni: la classificazione dei disordini mieloproliferativi e la classificazione del midollo blastoma.

Relativamente ai **Disordini mieloproliferativi**, oggi proprio in rapporto a studi di genetica molecolare è possibile verificare l'alto grado di eterogeneità genetica non solo della Leucemia Mieloide Acuta (LMA), ma anche delle Mielodisplasie (MDS) primitive e secondarie che si interfacciano nei loro profili di alterazione con profili caratteristici di Sindromi con insufficienza midollare, quali la Anemia di Diamond-Blackfan, la Anemia di Fanconi, Sindrome di Shwachmann-Diamond, la Neutropenia congenita severa, ma anche la Discheratosi congenita, la Trombocitopenia amegacariocitica o

la Trombocitopenia con assenza del radio (TAR), o con mutazioni germinali predisponenti il cancro. (Fig. 3)

La possibilità di studiare questi profili è estremamente accessibile e a titolo esemplificativo si riportano i risultati degli studi di *Whole Transcriptome Sequencing* compiuti dal nostro gruppo sui casi italiani di LMA d'età < 1 anno e citogenetica nella norma. In questo gruppo a prognosi estremamente infausta sono stati identificati 5 nuovi trascritti mai descritti precedentemente, che hanno contribuito a definire il profilo biologico e prognostico di questo sottogruppo (Fig. 4).

Un altro esempio di cambio di paradigma interpretativo che la genomica ha imposto è quello relativo alla classificazione dei medulloblastomi. Il **medulloblastoma**

è il più tipico dei tumori endocranici del bambino, specie nel bambino più giovane. Il picco di massima incidenza è a 5 anni. Dal punto di vista istologico appartiene al gruppo delle neoplasie embrionali, caratterizzate cioè da numerose piccole cellule blu altamente indifferenziate con espressione di marker neurali, tra cui spesso la sinaptofisina. Il medulloblastoma può però differenziarsi sia in senso gliale sia in senso neuronale: questo è il principale effetto che distingue questa neoformazione da tutti gli altri tumori primitivi encefalici e suggerisce che la cellula di origine abbia la capacità di differenziarsi in maniera bipotenziale. Tipicamente insorge nel cervelletto e ha spesso una crescita di tipo espansivo, a volte invade la fossa cranica posteriore fino alle circostanti

strutture come la regione subaracnoidea e gli spazi ventricolari con frequente contaminazione dello spazio subaracnoideo. Recentemente, le conoscenze acquisite in ambito molecolare della malattia hanno permesso una suddivisione in quattro sottogruppi: Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), gruppo 3 e gruppo 4. Come suggerito dal nome, le prime due sono nuove forme ben caratterizzate per quanto riguarda i pathway molecolari mutati. Il primo tipo (10%) ha la prognosi migliore, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 94%, mentre il gruppo 3 (25%) è il peggiore con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 32%. (Fig. 5)

Figura 5 – Classificazione biologico molecolare dei medulloblastomi.

Figura 3 – Profilo genetico dei disturbi mieloproliferativi.

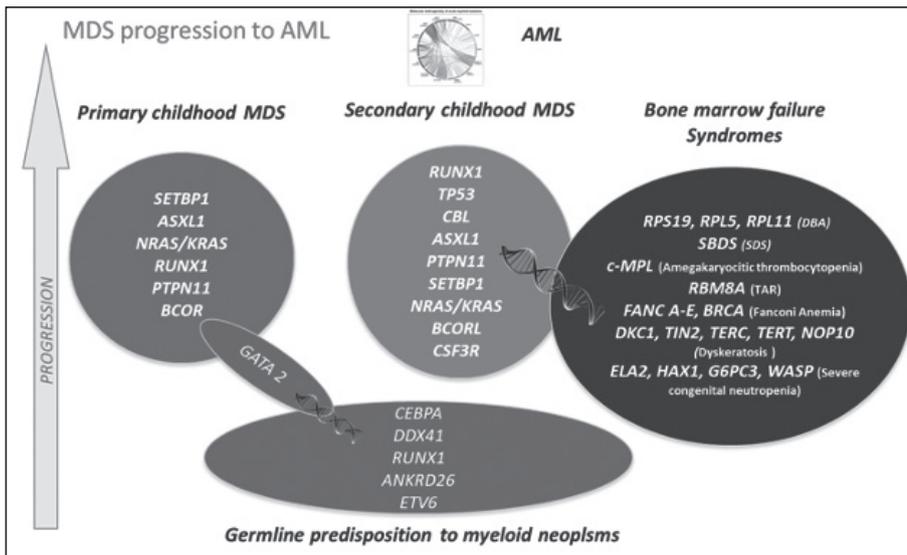
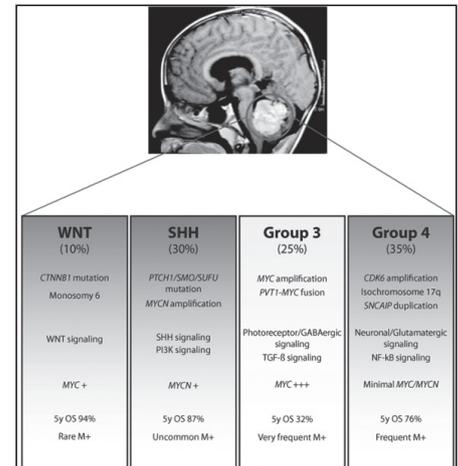
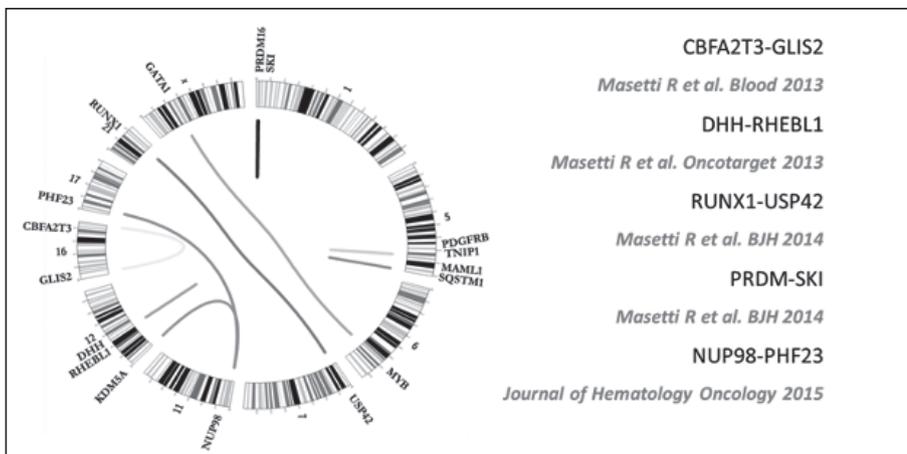


Figura 4 – Nuovi trascritti in soggetti con leucemia mieloide acuta d'età < 1 anno, con citogenetica normale.



Legenda: WNT, via di segnalazione Wnt; SHH, via di segnalazione sonic hedgehog; OS, sopravvivenza cumulativa.

Nuovi concetti di predisposizione alla malattia oncologica in età pediatrica: mai considerare veri per sempre gli insegnamenti dei Maestri.

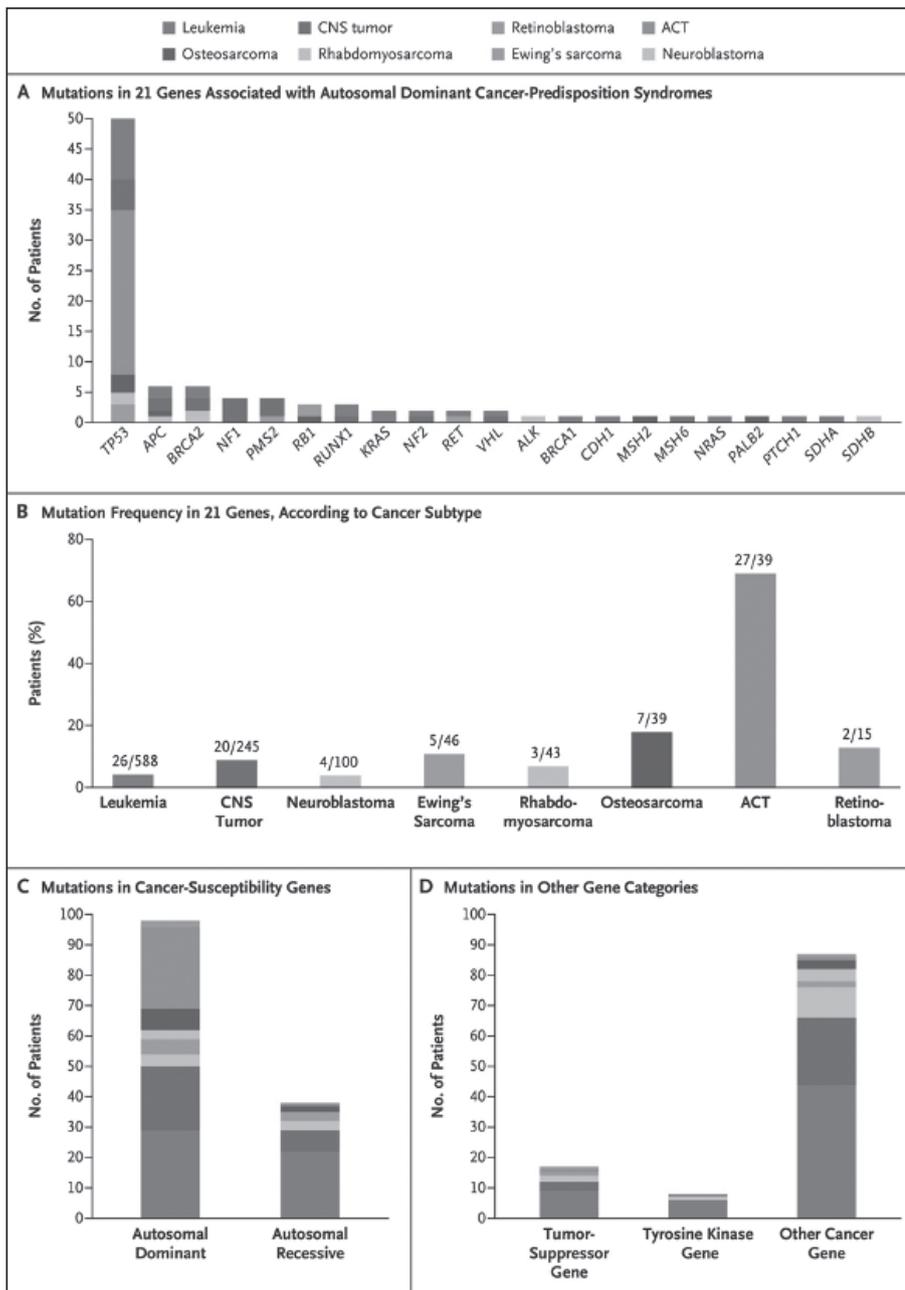
I Maestri ci hanno insegnato come rispondere a una delle domande fondamentali che i genitori di un piccolo paziente affetto da cancro sempre prima o poi trovano il coraggio di formulare: il tumore di nostro figlio è una malattia genetica che potrebbe essere stata ereditata da noi (siamo la causa della sua malattia)? Per decenni abbiamo detto che solo per alcuni tumori si era dimostrato una precisa causa genetica e si riconoscevano come ereditari ovvero causati da mutazioni genetiche trasmissibili: gene RB e retinoblastoma come prototipo e più di recente mutazioni del gene ALK e neuroblastoma familiare. Certo esi-

stevano malattie predisponenti il cancro la cui lista si andava incrementando di anno in anno (ad oggi 118 - <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30102/cancer-prone-diseases>) e che potevano essere escluse in base ad un quadro clinico non sindromico ed ad una attenta raccolta anamnestica familiare. L'era post-genomica sta invece proponendo

uno scenario assolutamente nuovo con la possibilità di individuare un profilo mutazionale attraverso il sequenziamento di un pannello di 21 geni che appaiono diversamente mutati a livello germinale nell'8,5% dei soggetti che ammalano di tumore in età pediatrica. (Fig. 6) Questi dati aprono ovviamente scenari complessi ed implicazioni etiche difficili

da immaginare che comunque richiedono di essere affrontate incominciando ad accumulare dati, con il consenso delle famiglie interessate, su questo aspetto che in futuro potrebbe essere oggetto di interventi predittivi, preventivi o terapeutici correttivi comunque specifici.

Figura 6 – Mutazioni germinali in geni predisponenti l'insorgenza del cancro in età pediatrica (Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Dec 10;373(24):2336-2346).



Legenda: ACT, tumori adrenocorticali.

TERAPIA ADATTATA AL RISCHIO: SEMPLICEMENTE GENIALE

In oncologia il più brillante completo ed esaustivo esempio di terapia adattata al rischio è sicuramente quello della **Leucemia Acuta Linfoblastica**. In questo tipo di leucemia acuta si è dapprima sviluppato attraverso analisi retrospettive su ampi casistiche, anche internazionali e meta-analitiche, una stratificazione in **fascie di rischio** (basso, medio e alto) in base alla probabilità che una determinata poli-chemioterapia non riuscisse a determinare la remissione completa della malattia ed una sopravvivenza attuariale libera da malattia nei range attesi e progressivamente determinati. Questa stratificazione ha nel tempo combinato **fattori prognostici** (Tab. 2) stabili, ovvero determinabili al momento della diagnosi (relativi al soggetto: età, sesso, razza, eventuali sindromi e relative alla malattia: numero dei blasti circolanti, immunofenotipo, citogenetica, genetica, localizzazioni extra-midollari) con fattori prognostici dinamici, ovvero da valutare nel decorso della malattia e dunque in risposta alla terapia medesima (risposta al corticosteroide, midollo del 14° giorno, remissione a fine induzione, dosaggio della malattia residua minima) per intensificare il trattamento nelle fasce a maggior rischio di recidiva, ivi compreso il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico, riducendo invece intensità terapeutica nelle fasce a basso rischio in cui con il tempo si sono registrati a lungo termine effetti iatrogeni (leuco-encefalopatia e secondi tumori SNC e tiroidei da radioterapia profilattica per la meningosi leucemica, cardiomiopatia dilatativa da antraciclinici, seconde neoplasie maligne, ritardo di crescita, obesità, danni psicologici) rilevanti e influenti la probabilità di sopravvivenza.

Tabella 2 – Fattori prognostici della leucemia acuta linfoblastica del bambino e dell'adolescente

	Fattore	Positivo-meglio	Negativo-peggio	
Relativi al paziente	Età alla diagnosi	1-9 anni	< 1 o > 10 anni	
	Sesso	Femmina	Maschio	
	Etnia	Caucasica, asiatica	Afroamericana, ispanica	
	Sindrome di Down	No	Si	
Relativi la malattia alla diagnosi	Numero dei GB circolanti	< 50 x 10 ⁹ /L	> 50 x 10 ⁹ /L	
	Immunofenotipo	B	T	
	Interessamento SNC	Assente	Presente o sospetto	
	Interessamento testicolare	Assente	Presente o sospetto	
	Citogenetica e genetica	Ploidia	Iperdiploidia alta (51-65 cr.)	Ipodiploidia < 44 cr.
		Traslocazioni	t(12;21)(p13.2;q22.11) ETV6-RUNX1	t(9;22)(q34;q11.2)BCR-ABL Ph+ BCR-ABL Ph-like t(17;19)(8q22;p13) TCF3-HLF
Riarrangiamenti		NUMT1	KMT2A MEFD2 BCL2 o MYC	
Amplificazioni			iAMP21	
Risposta alla terapia	Malattia residua minima	Negativa In diminuzione fino a negativa	Positive Persistente o in incremento	

MALATTIA RESIDUA MINIMA E LA BIOPSIA LIQUIDA: L'IMPORTANZA DI VEDERE AL DI LÀ DEL PROPRIO NASO

Oggi, ogni bambino affetto da leucemia linfoblastica acuta (LAL) può beneficiare del monitoraggio della **malattia minima residua (MRD)**, che consente di personalizzare la terapia in base alla risposta individuale del paziente al trattamento. Prima che il monitoraggio della MRD diventasse possibile, gli ematologi sospettavano già la persistenza di cellule residue nei bambini in remissione citologica dalla leucemia. Ma come si può rilevare ciò che non si vede? La risposta è arrivata con la reazione a catena della polimerasi (PCR).

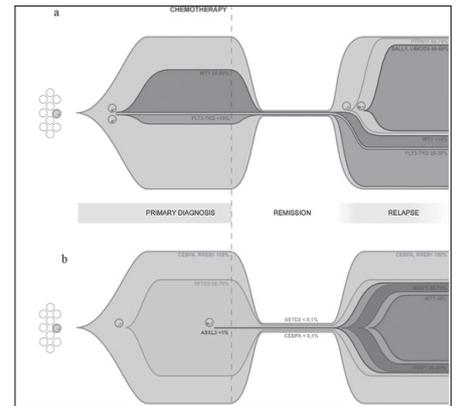
Il primo obiettivo di Kary Mullis, biochimico statunitense, vincitore del Premio Nobel per la chimica nel 1993, era quello di sviluppare un test diagnostico prenatale per la mutazione della β -globina nella malattia falciforme. Il *Southern blot* era macchinoso e con una sensibilità limitata. Kary Mullis iniziò a pensare a come rendere più pratica la diagnosi basata sul DNA. C'erano due possibilità: amplificare il segnale migliorando il sistema di sondaggio

o amplificare il bersaglio. Quest'ultima opzione si rivelò quella giusta. Nacque così il concetto di *protein chain reaction* PCR, che consiste nell'amplificazione esponenziale di uno specifico DNA bersaglio delimitato dalla posizione di due primer su una molecola di DNA modello. Estrahendo il frammento di interesse dal DNA di partenza e amplificandolo, la PCR fornisce quantità illimitate di materiale genetico preciso per la diagnosi, una sonda molecolare derivata da materiale patologico di ciascun singolo individuo che di fatto rappresenta la sonda individuale per quella malattia in quel soggetto (**medicina di precisione**). Si tratta infatti di amplificare e tracciare cellule con riarrangiamenti dei recettori delle cellule T e delle immunoglobuline nelle leucemie a fenotipo T e B, ovvero i marcatori fisiologici dello sviluppo clonale dei linfociti che consentono la identificazione univoca del clone leucemico. È nata una tecnica sensibile, un marcatore specifico, il primo test per il monitoraggio della MRD nella leucemia.² Questo ha permesso di individuare una cellula leucemica tra centinaia di migliaia di cellule normali.

Di lì a poco sarebbe stato dimostrato che la malattia residua è ancora presente nei pazienti in remissione citologica ed è uno dei fattori prognostici più potenti dapprima nella LAL nell'ambito di protocolli di prima ed anche di seconda linea, poi nella LAM ed ora anche nei linfomi non Hodgkin.

Lo studio WES della MRD nelle leucemie acute ha aperto la strada ad un nuovo paradigma interpretativo dell'espansione clonale e del ruolo che questa ha nella recidiva di malattia. In estrema sintesi, l'eterogeneità della malattia sia all'esordio sia alla recidiva rappresenta un elemento imprescindibile per l'utilizzo di terapie efficaci che in taluni casi dovranno giocare forza essere di natura molecolare mirata. (Fig. 7)

Figura 7 – Complessità e dinamica dell'espansione clonale nelle leucemie mieloidi acute del bambino valutata attraverso studi di sequenziamento genomico massivo (Masetti R, Castelli I, Astolfi A, Bertuccio SN, Indio V, Togni M, Belotti T, Serravalle S, Tarantino G, Zecca M, Pigazzi M, Basso G, Pession A, Locatelli F. Genomic complexity and dynamics of clonal evolution in childhood acute myeloid leukemia studied with whole-exome sequencing. Oncotarget. 2016 Aug 30;7(35):56746-56757).



Legenda: a e b rappresentano l'evoluzione clonale di due casi di LAM pediatrica.

Il sequenziamento diagnostico clinico del DNA tumorale circolante (ctDNA) è molto avanzato per i pazienti adulti, ma l'applicazione ai pazienti pediatrici è in ritardo. Ad oggi comunque è noto che pannelli di ctDNA soddisfano gli standard diagnostici clinici e mostra una potenziale utilità come standard di valutazione della risposta e di biomarcatore predittivo.

La validazione prospettica oggi in atto faciliterà l'introduzione della **biopsia liquida** nella pratica clinica, per migliorare il monitoraggio della risposta e della progres-

sione del trattamento, l'individuazione precoce dell'emergere della resistenza e la selezione molecolare di terapie mirate.

TERAPIA MULTIMODALE INTEGRATA: LENTI MA INESORABILI

Prima degli anni 2000, i miglioramenti nella sopravvivenza sono stati in gran parte ottenuti tramite l'intensificazione della terapia, soprattutto per i sottogruppi di pazienti ad alto rischio, insieme ai progressi nelle terapie di supporto. Tuttavia, negli ultimi anni, il tasso di miglioramento della sopravvivenza dei bambini affetti da cancro è rallentato e, con la crescente disponibilità di terapie molecole mirate e agenti immunoterapici, l'attenzione degli studi clinici per il cancro pediatrico si è rivolta sempre più all'incorporazione di tali agenti in aggiunta o in sostituzione della chemioterapia citotossica.

Questa transizione è stata ulteriormente stimolata da una maggiore comprensione degli effetti iatrogeni tardivi della terapia oncologica erogata in età pediatrica. Sono stati riconosciuti gli **effetti collaterali tardivi: neuro-cognitivi** delle radiazioni del sistema nervoso centrale (SNC) e della terapia intratecale, la **cardiomiopatia** da antracicline e radiazioni cardiache, la **disfunzione gonadica** da agenti alchilanti e l'aumento del rischio di **neoplasie secondarie** da inibitori della topoisomerasi, agenti alchilanti e radiazioni, oltre ad altre tossicità croniche. Più della metà dei sopravvissuti al cancro pediatrico subisce gravi effetti a lungo termine a causa del cancro e della sua terapia. Per questo motivo, diversi studi recenti hanno valutato la riduzione della terapia per sottogruppi di pazienti a basso rischio e stanno iniziando a valutare la sostituzione di terapie citotossiche con terapie mirate. Tuttavia, con l'aumento dell'uso di terapie mirate, stiamo anche acquisendo una certa comprensione delle tossicità croniche anche questi agenti comportano (soppressione della crescita da parte degli inibitori della classe ABL)

TERAPIA MOLECOLARI MIRATE: SPERA NEL PEGGIO, PREPARATI PER IL MEGLIO

Capovolgendo una nota citazione cinematografica di Hugh Jackman in *Prisoners*, si ha l'occasione di riflettere su un fenomeno paradossale occorso negli anni nella terapia delle leucemie acute, fenomeno per il quale le forme peggiori di leucemia acuta sono oggi tra le più curabili anche senza ricorrere ai chemioterapici.

Il primo esempio di come l'identificazione di aberrazioni genetiche alla diagnosi possa essere rilevante è rappresentata dall'identificazione della fusione PML-RARA, risultato di una traslocazione tra cromosomi 15 e 17, con conseguente **leucemia promielocitica acuta**. La successiva scoperta dell'azione revertante e differenziante dell'acido *all-trans-retinoico* e poi del triossido di arsenico (*un vecchio rimedio*) ha portato a significativi miglioramenti della sopravvivenza globale che dal 30%-40% è oggi superiore al 90% con una **terapia chemo-free**.

Un altro modello diagnostico di successo è stata l'identificazione di cellule B cromosoma Philadelphia anche nelle LAL a cellule B come risultato di una traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22, con conseguente fusione oncogena di BCR-ABL1. In presenza di questa proteina oncogena (LAL Ph+) l'utilizzo di inibitori della tirosina-chinasi (TKI), in particolare l'imatinib, ha comportato un miglioramento significativo dei risultati del trattamento con tassi di sopravvivenza globale che dal 30% dell'epoca pre-imatinib, sono saliti a quasi l'80% con l'aggiunta di imatinib alla poli-chemioterapia standard.

Il successo di queste due scoperte e il conseguente miglioramento dei tassi di sopravvivenza ha portato all'utilizzo di test di ibridazione in situ a fluorescenza e di sequenziamento in NGS in tutti i pazienti con nuova LAL o LAM alla ricerca di trascritti espressione di geni di fusione 'targetabili' con terapie molecolari mirate.

È importante sottolineare che l'identificazione di alterazioni genetiche molecolari con valenza prognostica può influenzare le decisioni terapeutiche. Un esempio per tutti: il ritrovamento di duplicazioni

interne in tandem di FLT3 nelle LAM, che comporta una prognosi sfavorevole, ha portato a incorporare farmaci ad azione inibente FLT3 quali TKIs (sorafenib e gilteritinib) alle terapie chemioterapiche tradizionali.

IMMUNOTERAPIA: LA QUINTA STRADA VERSO LA GUARIGIONE

La scienza ha fornito una sempre maggiore comprensione delle interazioni tra il cancro e il sistema immunitario umano. Con l'aumento di queste conoscenze, si sono registrati progressi significativi nello sviluppo di immunoterapie antitumorali clinicamente efficaci anche per i tumori maligni dell'età pediatrica.

L'IO, riveste interesse perché:

- a) la risposta immunitaria può attaccare singole CN, quiescenti e metastatiche;
- b) non agendo direttamente sulle CN in moltiplicazione, non determina la selezione di ceppi cellulari resistenti;
- c) agendo sul SI, non determinano effetti benefici in tempi rapidi;
- d) è possibile personalizzarla;
- e) può prevenire la comparsa di recidive grazie al meccanismo della memoria immunologica;
- f) può essere associata ad altre terapie oncologiche (chemio e radioterapia, terapie target);
- g) presenta effetti collaterali più contenuti, anche se talora rilevanti, rispetto alla chemioterapia.

Tuttavia, se da una parte è in grado di ottenere risultati sorprendenti, in altri casi non risulta efficace.

L'IO rappresenta, di conseguenza, **"la quinta strada"** nella cura dei tumori dopo chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche a bersaglio molecolare.

Negli anni '80 Ronald Schwarz osserva che per attivare il sistema immunitario e riconoscere le cellule neoplastiche sono necessarie sostanze stimolatorie/costimolatorie; si scopre la proteina CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4) e come molecola regolatoria negativa, un freno (*checkpoint*) del sistema immunitario che quando si unisce con il ligando B7, presente sulle cellule maligne, è in grado di inibire l'azione dei linfociti T e bloccarne l'attività di con-

trollo della crescita neoplastica. L'uso di **Anticorpi monoclonali** anti CTLA-4 determinando regressione tumorale per riattivazione dei linfociti T e blocco del checkpoint immunitario, diventa un approccio innovativo nella cura dei tumori. È questo il vero inizio della immunoterapia oncologica!

Negli ultimi anni sono stati scoperti una decina di checkpoint diversi da CTLA-4, fra cui il recettore di morte programmata PD-1/PD-L1, in grado di inibire l'attività delle cellule T. Il suo ligando PD-L1 può essere espresso sulle CN e la sua presenza permette di selezionare i pazienti che possono rispondere agli anticorpi inibitori di PD-1, PD-L1. Dopo il 2010 si è registrato un forte impulso alle cure immunoncologiche per i tumori, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (Carbone et al. N. Eng. J Med., 2017.); nel carcinoma renale con gli inibitori di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) e dei recettori delle tirosin-chinasi (RTK), coinvolti nella crescita, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro; nel melanoma.

Nel 2017 la Food and Drug Administration (FDA), approva la prima terapia genica per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria o recidivata, in pazienti pediatrici e in giovani adulti. Il composto tisagenlecleucel è un recettore antigenico chimerico (**CAR-T**) che utilizza le cellule del sistema immunitario del paziente, geneticamente modificate con un recettore che ha per target l'antigene CD19 espresso sulla superficie delle CN, e curare la propria neoplasia. Il trattamento, tuttavia, è associato a marcati effetti collaterali.

L'immunoterapia oncologica che in qualche modo si sovrappone alla terapia cellulare ha rivoluzionato la terapia del cancro e gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno determinato tassi di risposte durature in alcuni dei tumori di più difficile trattamento. Tuttavia, sono ancora numerosi i pazienti che non rispondono a queste terapie ed esistono potenziali effetti avversi e molto resta da fare per migliorare la selezione dei pazienti, ridurre la tossicità ed anche i costi associati a queste terapie.

TERAPIE CELLULARI: MAI DARE NULLA PER SCONTATO

Il **trapianto di cellule ematopoietiche** è una tecnica di trattamento essenziale e spesso l'unica per le neoplasie ematologiche ad alto rischio, refrattarie e recidivate. Oltre che sostituire le funzioni di un parenchima midollare ablatato dalla terapia di condizionamento sono le reazioni immunitarie allogene causate dall'effetto "**graft-versus-leukemia**" che svolgono gran parte del lavoro di mantenimento di una remissione ottenuta adottando questa strategia. Anche il controllo della mortalità correlata al trattamento è fondamentale per il successo del trapianto di cellule ematopoietiche. Gli eventi avversi dopo il trapianto di cellule ematopoietiche includono la reazione immunitaria chiamata graft-versus-host disease (GVHD), le infezioni batteriche, virali e fungine e la sindrome da ostruzione sinusoidale epatica. I fattori di rischio per la mortalità correlata al trattamento includono il mismatch HLA, l'età, il regime di condizionamento mieloablativo ed eventuali comorbidità. Il midollo osseo è stato inizialmente utilizzato come fonte di cellule staminali ematopoietiche; tuttavia, le cellule staminali del sangue periferico, mobilizzate dal fattore di stimolazione delle colonie di granulociti, sono state introdotte come fonte alternativa di cellule staminali nei primi anni 2000.

L'uso del trapianto di cellule staminali da sangue periferico (PBSCT) è aumentato da allora; oggi il PBSCT rappresenta fino al 70% dei trapianti di cellule ematopoietiche negli adulti e il 30% dei trapianti pediatrici. Gli svantaggi del PBSCT includono una più frequente GVHD cronica e una più alta mortalità correlata al trattamento. Attualmente però non esistono prove sufficienti per concludere che il PBSCT abbia risultati equivalenti al trapianto di midollo osseo (BMT).

Di recente, i progressi della tecnologia a cellula singola e dei modelli genetici murini hanno portato all'identificazione di nuovi tipi di cellule staminali ematopoietiche (HSC), con conseguenti osservazioni sconcertanti, che suggeriscono di riconsiderare l'idea a lungo sostenuta che tutte le cellule ematopoietiche dell'adulto derivino dalle HSC. L'esistenza di un'emo-

poiesi longeva indipendente dalle CSE ha portato alla conclusione che, nonostante l'unica via di differenziazione gerarchica che genera tipi di sangue funzionali, esistono altre vie di differenziazione in vivo. L'eterogeneità della popolazione di CSE e l'evoluzione delle conoscenze in materia si sono tradotte in una migliore applicazione come strumento terapeutico per vari disturbi del sangue. La riprogrammazione di cellule somatiche non ematopoietiche e di cellule ematiche mature verso la pluripotenza con la loro successiva differenziazione in cellule staminali ematopoietiche/progenitrici e l'introduzione del sequenziamento di nuova generazione hanno il potenziale per risolvere le ambiguità legate al trapianto di midollo osseo di CSE. Il paradigma della selezione dei donatori per il trapianto di CSE è cambiato. La scelta del donatore favorisce l'HCT aploidentico rispetto al sangue cordonale.

APPROCCIO OLISTICO CENTRATO SUL PAZIENTE E LA SUA FAMIGLIA: LA CHIAVE DI VOLTA

Etruschi e antichi romani misero a punto una tecnica sfruttata nella costruzione di moltissime loro opere di un'architettura che ha sfidato i secoli: la chiave di volta. Una pietra lavorata a forma di cuneo che viene posta al vertice di un arco o di una volta con lo scopo di sostenere tutto l'impianto architettonico. In oncologia pediatrica la chiave di volta è stato l'approccio olistico centrato sul paziente e sulla sua famiglia. Un paradigma oggi valido presupposto delle cure palliative pediatriche che in ultima analisi sono state il punto di partenza della moderna oncologia che non deve mai dimenticare da dove a preso origine per continuare a progredire nel rispetto del paziente e dell'arte medica.

ATTI XXXIV CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

ABSTRACT

Diselettrolitemia: preludio di un disordine cronico

Iavarone S., Olita C., Reale A.

UOC Pediatria dell'Emergenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Ragazza di 15 anni giungeva alla nostra osservazione, inviata dal curante, per quadro clinico caratterizzato da intensa astenia, cardiopalmo, riscontro occasionale di iperglicemia a digiuno (200 mg/dL), inappetenza associata a calo ponderale (circa 4 Kg negli ultimi due mesi), poliuria e polidipsia nell'ultimo mese. In anamnesi familiare, madre tiroidectomizzata per carcinoma tiroideo e zio paterno affetto da DM di tipo 1 esordito a 18 anni. In anamnesi personale, regolare accrescimento staturale-ponderale fino ai 12 anni, poi progressivo calo ponderale, per cui eseguiva valutazione endocrinologica, riferita negativa; menarca a 14 anni, cicli mestruali regolari, amenorrea solo nell'ultimo mese. Ad una prima valutazione la paziente si presentava in condizioni cliniche generali mediocri, vigile e orientata, tachicardica e ipotesa; la cute appariva discheratosa, le mucose pallide, gli occhi alonati, il tessuto sottocutaneo scarsamente rappresentato, nel contesto di una condizione di grave magrezza (BMI 13,4 Kg/m²). Agli esami ematochimici si riscontrava iponatriemia severa (Na⁺ 120 mEq/L), iperkaliemia (K⁺ 5,7 mEq/L) e lieve acidosi metabolica; glicemia nei limiti e stick urine negativo. L'ECG documentava tachicardia sinusale e diffuse anomalie della ripolarizzazione ventricolare. Si iniziava, tempestivamente, terapia infusione per la correzione del disordine elettrolitico riscontrato. All'ingresso in reparto, alla rivalutazione clinica, si apprezzavano discromia cutanea diffusa, areole mammarie iperpigmentate, con colorito tendenzialmente bronzino-pallido. Gli esami laboratoristici di approfondimento diagnostico confermavano la diselettrolitemia, associata a iposmolarità plasmatica, incremento dell'osmolarità urinaria e della quota di sodio escreta con le urine, con funzionalità renale nella norma. Si eseguiva contestualmente ecografia dell'addome, risultata negativa per anomalie di rilievo. Visto il quadro clinico e le alterazioni dell'equilibrio acido-base, nel sospetto di iposurrenalismo primitivo, si eseguiva studio della funzionalità surrenalica che mostrava un quadro di ipocortisolismo (0,89 µg/dL alle 8 del mattino) e ipoaldosteronismo (13,8 pg/mL) associato a ipercorticotropinemia (ACTH 1907 pg/mL) e iperreninemia (> 2500 µIU/mL), come da insufficienza surrenalica primaria. Su indicazione del consulente endocrinologo, si avviava terapia sostitutiva con idrocortisone (15 mg/mq/die) e fludrocortisone acetato (0,1 mg/die), con progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e ripristino dell'equilibrio idroelettrolitico. A completamento diagnostico, si effettuava valutazione del profilo ormonale tiroideo, pancreatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, risultato nei limiti, e screening autoimmunitario, che documentava la positività degli anticorpi antisurrene. In considerazione del quadro biochimico, dell'assetto ormonale e autoimmunitario, diagnosi di malattia di Addison. L'insufficienza surrenalica è una sindrome complessa, spesso misconosciuta, per la presenza di segni e sintomi aspecifici; se non prontamente diagnosticata e trattata può essere fatale, per l'evoluzione in crisi surrenalica. Un'accurata indagine anamnestica e un attento esame clinico-laboratoristico sono necessari per garantire un approccio diagnosticoterapeutico ottimale. Essendo, inoltre, una condizione ad alta instabilità compensativa, è necessario un follow-up periodico e un training per la corretta gestione della patologia di base e le opportune modifiche terapeutiche in caso di malattie intercorrenti, febbre ed eventi stressanti.

Efficacia di un metodo di intervento sui cambiamenti delle abitudini alimentari e dello stile di vita di 329 bambini in Italia

F. Poggianti¹, L. Nemi², M. Lista³, E. Da Ros⁴, B. Morlupi⁵, M. Maione⁶, M.G. Urso⁷, M. Turchetto⁸, R. Carraro⁹, M. Artoni¹⁰, S. Moio¹¹, L. Lodi¹², A. Acquaviva¹³

Centro Villaverde polistudio (NA)¹, Università Cattolica (RM)²; Presidio Ospedaliero San Pio da Pietrelcina- Castellaneta (TA)³; Studio Dietistico Vittorio Veneto (TV)⁴; Centro Dietetico Umbro (PE)⁵; ASL Lecce (LE)⁶; Studio Dietistico Roccalumera (ME)⁷; Associazione Nutrimente Onlus (MI)⁸; Studio Dietistico Carraro (BS)⁹; Studio Dietistico (MI)¹⁰; Studio Dietistico Roccella Jonica (RC)¹¹; Poliambulatorio FKT Carpi (MO)¹²; Palazzo di Varignana Resort & spa Castel San Pietro Terme (BO)¹³

Introduzione

Diverse indagini epidemiologiche nel corso degli anni, hanno evidenziato errori alimentari e nello stile di vita in età scolare e adolescenziale, accanto ad un numero sempre maggiore di soggetti adulti con rischio cardiovascolare e con Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) [1:4]

Obiettivi

- rilevare le abitudini alimentari e lo stile di vita nei bambini e adolescenti dell'area nord, centro e sud dell'Italia;
- rilevare la percentuale dei bambini in sottopeso, normopeso, sovrappeso ed obesi;
- verificare se il tipo di intervento di educazione alimentare ha ottenuto un cambiamento sulle abitudini alimentari e dello stile di vita del campione in osservazione. [5:7]

Materiali

- pagine social per la divulgazione dei programmi educativi;
- sito web con realizzazione di materiale rivolto ad insegnanti, genitori, nonni e bambini: schede didattiche, videopillole, ricette sane e gustose, giochi interattivi e quiz, video fiabe sul tema alimentazione;
- questionario validato Kidmed per conoscere: stato nutrizionale, mediante il rilevamento del peso e dell'altezza; abitudini alimentari e sullo stile di vita, l'adesione alla dieta mediterranea;
- realizzazione di un concorso di ricette realizzate dai bambini.

Risultati

Hanno aderito allo studio in totale n 329 bambini n. 149 maschi e n. 180 femmine.

Sul 329 bambini il 35,6% dei bambini sono stati seguiti da insegnanti, il 26,1% da genitori e il 38,3% da entrambi. Relativamente al calcolo del BMI il campione totale è stato diviso in 2 fasce di età: da 6 a 10 anni identificati nel lavoro come Campione A, e da 11 a 14 anni identificati come Campione B.

a Tempo 0

Campione A bambini da 6 a 10 anni: il 9% n 23 è sottopeso, il 22,5% n 58 è in lieve sottopeso il 14% n 36 è normopeso, il 38% n 101 è in sovrappeso, il 17% n 45 è obeso;

Campione B bambini da 11 a 14 anni: il 7,5% n 5 è sottopeso, il 29% n 19 è in lieve sottopeso, il 7,5% n 5 è normopeso, il 47% n 31 è in sovrappeso, il 9% n 6 è obeso;

Attività fisica: sul campione totale di 329 bambini il 55,6% hanno effettuato **attività fisica** 2/3 volte a settimana mentre il 44,4% meno di 2 volte a settimana; inoltre il 49,8% **dedica alla tv e videogiochi** 2/3 ore al giorno, il 18,8% più di 3 ore al giorno e il 31,3% mai o al max 1 ora al giorno

Abitudini alimentari:

Su 329 bambini risulta che il 20,4% dei bambini non effettua la colazione e che è scarso il consumo di frutta, verdura e pesce: solo n. 104 su 329 bambini il 31,6% consuma verdura 2 volte al giorno e n. 133 bambini su 329 il 40,4% consuma frutta 2 volte al giorno e n. 148 bambini su 329 ossia il 45% consuma pesce almeno 2/3 volte a settimana

Adesione alla dieta mediterranea: sul totale n 329 di bambini hanno a tempo 0 un buona aderenza alla dieta

mediterranea solo il 46,8% n. 154 bambini, hanno una media aderenza alla dieta mediterranea il 43,5% n. 143 bambini e una scarsa aderenza il 9,7% n. 32 bambini

al Follow up (210 GG)

Campione A bambini da 6 a 10 anni: il 9% n 23 è sottopeso, il 20,5% n 54 è in lieve sottopeso, il 18% n 47 è normopeso, il 37% n 97 è in sovrappeso, il 16% n 42 è obeso;

Campione B bambini da 11 a 13 anni: il 10,6% n 7 è sottopeso, il 29% n 19 è in lieve sottopeso, il 19,6% n 13 è normopeso, il 32% n 21 è in sovrappeso, il 9% n 6 è obeso;

Attività fisica: sul campione totale di 329 bambini 64,9% hanno effettuato **attività fisica** 2/3 volte a settimana mentre il 35,1 % meno di 2 volte a settimana (include una volta e mai); inoltre il 44,8% dedica alla tv e videogiochi 2/3 ore al giorno, il 9,1 % più di 3 ore al giorno e il 46% mai o al max 1 ora al giorno

Abitudini alimentari

Su 329 bambini risulta che dopo 210 gg solo 13,7% dei bambini non effettua la colazione e che è il consumo di frutta, verdura e pesce migliora: n. 191 su 329 bambini il 58,2% consuma verdura 2 volte al giorno e n 210 bambini su 329 il 64% consuma frutta 2 volte al giorno e n. 189 bambini su 329 ossia il 57,6% consuma pesce almeno 2/3 volte a settimana

Adesione alla dieta mediterranea: sul totale di n 329 bambini hanno a tempo 0 un buona aderenza alla dieta mediterranea il 61,4% n 202 bambini, hanno una media aderenza alla dieta mediterranea il 35,9% n 118 bambini e una scarsa aderenza il 2,7% n 9 bambini,

Conclusione

Dall'elaborazione dei dati risulta, dopo 210 gg., un miglioramento sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita dei bambini e degli adolescenti. Relativamente alla variazione sul peso corporeo, si rilevano miglioramenti, ma lo studio richiederebbe tempi più lunghi per ottenere risultati che avvicinino i bambini al normopeso.

Bibliografia

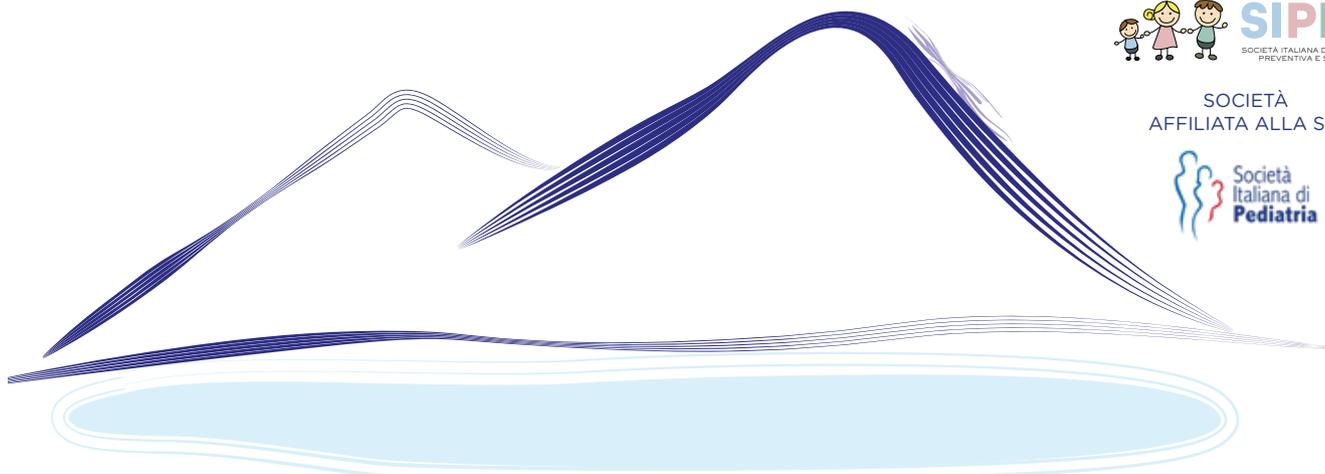
1. L. Beccaria, L. Galli, G. Tonini, G. Calori, G. Gallus, G. Chiumello, Studio Multicentrico sulla frequenza di obesità in età scolare in Italia, Rivista Italiana di Pediatria, (26),p. 115-120, 2000.
2. P Rosati, S Triunfo, F Zucchetti, C Gorca, R Chini, R Campana Screening di obesità, sovrappeso e magrezza in una popolazione di bambini a Roma, Italia, Minerva Pediatr. 2014 Jun; 66 (3): 201-7 PMID: 24826976
3. Keys A: Mediterranean diet and public health: personal reflections, Am J Clin Nutr, 61(6): S1321-S1323, 1995.
4. Okkio alla salute: Sintesi dei risultati 2019, Ministero della Salute e Ministero della Pubblica Istruzione dell'Università e della Ricerca
5. Bulescu IA, Purcarea VL. The adaptation of health care marketing to the digital era. J Med Life. 2017, 10(1):44-46.
6. Koumpouros Y, Toulías TL, Koumpouros N. The importance of patient engagement and the use of Social Media marketing in healthcare. Technol Health Care. 2015;23(4):495-507.
7. Gupta A, Tyagi M, Sharma D. Use of social media marketing in healthcare. Journal of Health Management. 2013; 15(2),293-302.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

29 Aprile - 01 Maggio 2023

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

Presidente del congresso: **Giuseppe Di Mauro**

Malattia da reflusso gastroesofageo

Cod. REFE 22 10



RefluZero



Blister 20 compresse
Prezzo al pubblico: 18,90 €

Riduce rapidamente i sintomi correlati quali: bruciore gastrico (pirosi), rigurgito acido, dolore epigastrico, tosse irritativa, disfonia¹

Dispositivo medico per il trattamento del reflusso gastro-esofageo acido, non acido e per la protezione dell'esofago.¹
Compresa antireflusso da sciogliere in bocca.¹

Indicazioni¹ RefluZero è un dispositivo medico ad azione meccanica che trova indicazione: nel trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo; nel trattamento sintomatico dell'iperacidità (dolore e bruciore di stomaco occasionale).

Dosi¹ Adulti e bambini sopra i 12 anni: 1-2 compresse dopo i pasti principali e prima di coricarsi, o al bisogno in caso di comparsa dei sintomi come dolore e bruciore di stomaco, secondo consiglio medico. Bambini sopra i 6 anni: si consiglia di utilizzare il prodotto solo dopo aver consultato il proprio Medico curante. 1 compressa, dopo i pasti principali e/o prima di coricarsi, o al bisogno in caso di comparsa dei sintomi come dolore e bruciore di stomaco. In caso di necessità, la compressa può essere divisa a metà, mediante la linea di prefabbratura.

Modalità d'uso¹ Le compresse vanno inizialmente sciolte in bocca e successivamente masticate. La loro assunzione può essere anche seguita dall'ingestione di acqua o latte.

Il prodotto non contiene glutine, lattosio e derivati.¹

Inquadra il QR Code per scaricare
il Foglietto illustrativo

