



# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



## Radici profonde per l'adulto di domani

**Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS**

*Relazioni, abstract e comunicazioni orali*

**Consensus Help<sup>®</sup>**

**Human Early Life Prevention**

**Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili  
e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo**

**Reggia di Caserta - Gran Hotel Vanvitelli  
Caserta, 15-18 settembre 2016**

# 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

Salvatore Barberi, Annamaria  
Castellazzi, Claudio Maffeis, Maria  
Carmen Verga

### SEGRETARIO

Giuseppe Varrasi

### TESORIERE

Emanuele Miraglia del Giudice

### REVISORI DEI CONTI

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni,  
Elvira Verduci (Supplente)

### RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo, Franco Locatelli

### RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

### JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

### PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

### DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

### DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

### COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi, Sergio Bernasconi,  
Gianni Bona, Annamaria Castellazzi,  
Elena Chiappini, Lucia Diaferio, Pietro  
Falco, Ruggiero Francavilla, Daniele  
Ghiglioni, Paola Giordano, Franco  
Locatelli, Claudio Maffeis, Lorenzo  
Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito  
Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia  
del Giudice, Giuseppe Varrasi, Leo  
Venturelli, Elvira Verduci, Maria  
Carmen Verga

## Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS Radici profonde per l'adulto di domani

### Editoriale. Radici profonde per l'adulto di domani

*Di Mauro G.*

9

## RELAZIONI 2016

### "Occhio all'occhio"

*Ducceschi F, Barbero GM.*

22

### Help per self-help screeniamo gli screening

*Reggiani L, Mariani MM.*

27

### Corso - Linee Guida destinazione PDTA

*Verga MC, Simeone G.*

38

### Radici profonde per l'adulto di domani

*Fanos V.*

40

### Sviluppo neurocognitivo 2° livello - Valutazione dei Disturbi Motori e Neurocognitivi attraverso la Semeiotica Clinica e strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato.

*Rachele C, Marrocco G, Di Mauro F, Lanzara V.*

45

### I disordini del neurosviluppo

*Carotenuto M.*

48

### Trattamento precoce e intersoggettività nei disturbi dello Spettro autistico

*Marrocco G.*

48

### Microbiota, epigenetica e allergia alle proteine del latte vaccino

*Berni Canani R.*

52

### Le trappole cliniche endocrinologiche

*Bona G, Monzani A.*

53

### Le trappole cliniche reumatologiche

*La Torre F.*

55

### Le trappole cliniche infettologiche

*Guarino A, Bruzzese E.*

56

### Le trappole cliniche neonatologiche

*Liguori R.*

58

### Le trappole cliniche Rinologiche

*Varricchio A, Brunese FP, Varricchio AM.*

61

### Latte materno: un sistema biologico inimitabile

*Davanzo R, Figliuolo C.*

65

### L'alimentazione del neonato pretermine e del neonato SGA

*Agosti M.*

67

<b>Alimentazione complementare con EBM</b> <i>Verduci E, Lassandro C, Mariani B, Banderali G.</i>	68
<b>Alimentazione complementare con EBM</b> <i>Careddu D.</i>	73
<b>Latti speciali</b> <i>Miniello VL, Diaferio L, Maddalena Y, Palladino V, Rizzo V, Zaza P.</i>	74
<b>Choosing Wisely: la filosofia di un metodo</b> <i>Landi M.</i>	78
<b>Choosing Wisely: la filosofia di un metodo - scegliere consapevolmente in: Nutrizione Ovvero le cose da fare ma soprattutto da non fare in NUTRIZIONE PEDIATRICA</b> <i>Verduci E, Banderali G.</i>	79
<b>Antibiotico-terapia</b> <i>Chiappini E, Camposampiero C.</i>	81
<b>Choosing Wisely: la filosofia di un metodo - scegliere consapevolmente in: Disordini funzionali gastrointestinali</b> <i>Staiano A.</i>	84
<b>Corso pratico di Cardiologia</b> <i>De Luca F.</i>	86
<b>Infezioni respiratorie ricorrenti... asma e BPCO. Ruolo della prevenzione in pediatria con immunostimolanti</b> <i>Marchisio P.</i>	90
<b>La gestione dell'enuresi</b> <i>Del Gado R, Montaldo P.</i>	92
<b>Ostruzione nasale: isotonica, ipertonica, acido ialuronico e altro</b> <i>Gelardi M.</i>	94
<b>La Low Dose Medicine nelle IRR. Risultati della ricerca pre-clinica</b> <i>Bernasconi S, Tagliacarne C, Marseglia GL.</i>	95
<b>Approccio ragionato alla febbre nel bambino</b> <i>Miraglia del Giudice M.</i>	97
<b>La Salute di Mano in Mano - Il sorriso di bocca in bocca</b> <i>Pinto L, Liguori R, Di Mauro G.</i>	99
<b>Mangiar bene conviene</b> <i>Cupertino V, Salari P.</i>	100
<b>Adolescenza a rischio? Non lasciamoli soli!</b> <i>Golisano F.</i>	102
<b>Diamo voce alle emozioni</b> <i>Santoro ML, Manti D, Pallara O, Leo F, Serrati AR, Colangelo M.</i>	103
<b>Lo sbarco dei Mille</b> <i>Mottola A.</i>	104
<b>Ipertensione arteriosa</b> <i>Malgieri G, Pecoraro C.</i>	108
<b>Sindrome emolitico-uremica (SEU)</b> <i>Pecoraro C.</i>	111
<b>Vitamine ed altri integratori</b> <i>Agosti M.</i>	115
<b>Bambini che si ammalano spesso</b> <i>Bergamini M.</i>	116
<b>Trattamento topico quando la dermatite è atopica</b> <i>Lorenzoni F, Botti M, Angelucci C, Vellere I, Peroni D, Di Mauro C.</i>	119
<b>Prevenzione e gestione delle APLV</b> <i>Caffarelli C, Di Mauro D, Mastroianni C, Quarta Colosso R.</i>	123
<b>Malattie metaboliche e radiologia</b> <i>Gaeta A, Tripaldi ME, Colaninno A, Laricchia F.</i>	126

<b>Dismorfismi cranici, macrocranie, craniosinostosi: ecografia cerebrale</b> <i>Ausanio G, Falco P.</i>	130
<b>Plagiocefalie posizionali</b> <i>Aliberti F.</i>	136
<b>La pediatria preventiva e sociale al tempo dei Borbone</b> <i>Farnetani I.</i>	137
<b>Corso pratico di ortodonzia - Il bambino con diatesi emorragica</b> <i>Giordano P, Lassandro G.</i>	141
<b>Corso Pratico di Ortodonzia. I nuovi confini della prevenzione sociale del cavo orale: Il Bilancio di salute orale Pedo-Ortodontico</b> <i>Contributo di Laino A, Laino G, Petrazzuoli G.</i>	142
<b>Corso Pratico di Ortodonzia. I nuovi confini della prevenzione sociale del cavo orale: Il Bilancio di salute orale Pedo-Ortodontico</b> <i>Contributo di Mentrangolo R.</i>	148

## **CONSENSUS 2016**

### **HELP® - HUMAN EARLY LIFE PREVENTION**

PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

154

<b>Gruppo di lavoro</b>	154
<b>Elenco degli acronimi</b>	156
<b>Introduzione</b>	158
<b>Struttura del documento</b>	160
<b>Strategia di ricerca</b>	160
<b>Analisi delle evidenze scientifiche</b>	161
<b>Sintesi delle raccomandazioni</b>	163
Età fertile e concepimento	163
Gravidanza	164
Primi 6 mesi di vita	166
Secondo semestre	167
12-24 mesi	168
<b>Good practice points</b>	169
<b>Dalle nuove acquisizioni a un nuovo modello interpretativo</b>	170
Il modello epigenetico	171
<b>Microbiota intestinale, disbiosi e microbioma</b>	179
<b>Principali agenti (epi)genotossici</b>	188
Inquinanti e interferenti endocrini	190
Fumo, alcool, caffè	194

<b>Le principali manifestazioni della transizione epidemiologica</b>	<b>206</b>
Obesità	206
Tumori pediatrici	211
Disturbi del neurosviluppo: dalla genetica all'epigenetica	217
La prevenzione delle patologie allergiche	234
<b>I determinanti di salute nei primi 1000 giorni</b>	<b>250</b>
<b>Età fertile e concepimento</b>	<b>250</b>
Letà dei genitori	252
Acido folico	255
Farmaci	263
Storia clinica	269
BMI pre-gravidanza	272
Inquinanti. Alcool. Fumo. Caffè	277
<b>Gravidanza</b>	<b>278</b>
<b>Alimentazione materna e fabbisogno di nutrienti in gravidanza e allattamento</b>	<b>279</b>
Energia e macronutrienti	280
Diete particolari	289
<b>Fattori auxologici materni</b>	<b>291</b>
<b>Droghe</b>	<b>293</b>
<b>Svantaggio socioeconomico in gravidanza</b>	<b>294</b>
<b>Esercizio fisico in gravidanza</b>	<b>296</b>
<b>Stress in gravidanza</b>	<b>301</b>
<b>Patologie della gravidanza e malattie non comunicabili</b>	<b>302</b>
<b>Primi 6 mesi di vita</b>	<b>305</b>
<b>L'allattamento al seno</b>	<b>307</b>
Fabbisogni della donna che allatta	307
Diete particolari – vegan – e rischi	309
Nutrienti critici nel latte materno	312
Come cresce il bambino allattato al seno?	314
Valenza antinfettiva dell'allattamento al seno	315
Obesità e allattamento al seno	315
Pressione arteriosa e allattamento al seno	317
Sviluppo neurocognitivo e allattamento al seno	317
Tumori e allattamento al seno	317
Microbiota interstinale e allattamento al seno	318
Fumo di tabacco e allattamento al seno	318
Contaminanti, farmaci, mezzi di contrasto e allattamento al seno	318
Droghe e allattamento al seno	319
Allattamento al seno prolungato	321
<b>Le formule</b>	<b>322</b>
Nutrienti critici nelle formule	322
<b>Programming e re-programming del gusto</b>	<b>325</b>
<b>Altri fattori di rischio ed interventi preventivi</b>	<b>329</b>
<b>Secondo semestre di vita</b>	<b>330</b>
<b>Nutrienti e BMI. Fabbisogni proteici della primissima infanzia e adiposity rebound</b>	<b>331</b>
<b>12-24 mesi</b>	<b>336</b>
<b>Larn 2014 (IV revisione)</b>	<b>337</b>

<b>Latte di crescita</b>	<b>344</b>
<b>Gusto</b>	<b>346</b>
<b>Sonno</b>	<b>347</b>
<b>BMI</b>	<b>349</b>
<b>Fumo</b>	<b>353</b>
<b>Critically appraised topics</b>	<b>354</b>
<b>Età fertile e concepimento</b>	<b>354</b>
<b>I passi ragionati per il pediatra</b>	<b>373</b>
<b>Appendice</b>	<b>375</b>
<b>Servizi di informazione teratologica</b>	<b>375</b>
<b>Pubblimetria</b>	<b>376</b>
Critically appraised topics sintesi delle evidenze scientifiche	376

## **ABSTRACT 2016**

<b>Ambliopia: la prevenzione per i piccoli grandi occhi</b> <i>Battendieri V, Cupertino V.</i>	<b>394</b>
<b>Diagnosi tardiva di TBC polmonare e conseguente microepidemia in ambito scolastico</b> <i>Bellino EM, Di Cicco ME, Micheletti MV, Federico G, Peroni D, Pifferi M.</i>	<b>395</b>
<b>Aggiunta di fibre e inositolo al trattamento dietetico nel trattamento dell'obesità pediatrica</b> <i>Caruso D, Formisano G, Cuccurullo I, Buongiovanni C, Sticco M, Franzese A.</i>	<b>396</b>
<b>Valutazione della circonferenza vita in due campioni di giovani adolescenti</b> <i>Cupertino V, Bartoletti S.</i>	<b>397</b>
<b>La dieta mediterranea nel primo anno di vita</b> <i>de Franchis R, Albano F, Bozza L, Canale P, Chiacchio M, Cortese P, D'Avino A, De Giovanni M, Dello Iacovo M, D'Onofrio A, Aniello F, Gasparini N, Iaccarino F, Romano G, Spadaro R, Tedesco M, Toscano P, Vitiello G, Bruzzese D.</i>	<b>398</b>
<b>Ipotiroidismo post- tiroiditico. Un caso di eclatante ritardo diagnostico</b> <i>De Nitto E.</i>	<b>400</b>
<b>Purpura fulminans in neonato in corso di diarrea acuta</b> <i>De Nitto E.</i>	<b>401</b>
<b>Obesità, infanzia e dieta mediterranea</b> <i>Fiorella de Pascale F, Turrà F.</i>	<b>402</b>
<b>Ipergastrinemia nel lattante</b> <i>Di Chio T, Esposito M, Peroni D.</i>	<b>404</b>
<b>Reazioni allergiche agli antibiotici beta-lattamici in età pediatrica</b> <i>Di Mauro D, Sponzilli I, Caimmi S, Marseglia GL, Borghi A, Bottau P, Crisafulli, Calzone L, Dondi A, Franceschini F, Liotti L, Saretta F, Badina L, Caffarelli C</i>	<b>405</b>
<b>Grave deficit di vitamina B12 in lattante</b> <i>Ferretti E, Micheletti MV, Baroncelli GI, Federico G, Peroni DG.</i>	<b>408</b>
<b>Un ragazzo con strane lesioni del cavo orale: un caso pediatrico di eritema multiforme ricorrente</b> <i>Graganiello V, Morelli M, Alessio M, Lo Vecchio A, Spagnuolo MI, Guarino A.</i>	<b>411</b>
<b>Screening sulle abitudini di sonno su un campione di soggetti dislessici in età Pediatrica</b> <i>Lanzara V.</i>	<b>412</b>

<b>Le conseguenze della violenza assistita</b> <i>Maietta F, Trapani A, Quintili G, Liguori R.</i>	413
<b>Modello di volontariato in rete per la Pediatria</b> <i>Martelli A.</i>	414
<b>Aiutiamoli a crescere. Metodo e risultati in ambulatorio per obesità ASP Enna</b> <i>Millauro AM.</i>	415
<b>Un caso di torcicollo persistente</b> <i>Murri V, Degani D, Neri M, Chinello M, Paiola G, Pietrobelli A, Cesaro S, Boner AL.</i>	416
<b>PFAPA syndrome e disturbi del neurosviluppo: possibili pathways molecolari comuni?</b> <i>Panisi C.</i>	417
<b>Sindrome di Asperger: un'anomalia del neurosviluppo, non necessariamente una condizione di disabilità</b> <i>Panisi C.</i>	418
<b>La rete delle Immunodeficienze primitive (IPINET) in Italia</b> <i>Pignata C.</i>	419
<b>Effetti avversi degli antipsicotici in età evolutiva: aggiornamento della letteratura</b> <i>Pisano S, Catone G, Veltri S, Lanzara V, Pozzi M, Clementi E, Iuliano R, Riccio MP, Radice S, Molteni M, Capuano A, Gritti A, Coppola G, Milone A, Bravaccio C, Masi G.</i>	422
<b>Ittero persistente espressione di atresia delle vie biliari: descrizione di un caso</b> <i>Trunfio V.</i>	427
<b>Profilo di sviluppo e disordini del sonno in età prescolare</b> <i>Precezano F.</i>	428
<b>Aderenza alla dieta mediterranea in una popolazione di bambini affetti da Disturbo dello spettro dell'autismo: studio caso-controllo</b> <i>Risoleo MC, Esposito M, Precezano F, Lanzara V, Gison G, Bonifacio A, Mottola N, Militerni R, Carotenuto M.</i>	429
<b>Titolo: "La clinica: il navigatore del medico!"</b> <i>Tezza G, Paiola G, Banzato C, Pietrobelli A, Boner AL.</i>	430
<b>Il percorso di prevenzione del disagio giovanile</b> <i>Trapani A, Maietta F, Quintili G, Liguori R.</i>	431

**Editore**

Sintesi InfoMedica S.r.l.

**Redazione**

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

**Marketing e vendite**

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

**Stampa**

Il Torchio s.r.l.

Via delle Nazioni Unite, 16/18

Loc. San Martino - 53035 Monteriggioni - SI

© 2016 Sintesi InfoMedica S.r.l.

# RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI

Giuseppe Di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



È con grande piacere che vi do il benvenuto nella splendida Caserta per questo XXVIII Congresso Nazionale SIPPS.

Il tema quest'anno è "Radici profonde per l'adulto di domani", concetto che rimanda a quella che è la mission della SIPPS, cioè fornire un supporto ai pediatri, e attraverso di loro ai genitori, nel percorso di crescita di un bambino sano, candidato a diventare in futuro un adulto con radici profonde.

Come ogni anno il programma del Convegno è ricco di interventi interessanti e vedrà la partecipazione di numerosi esperti e opinion leader nazionali e internazionali.

Il Congresso si apre, come di consueto, con i "Per corsi", sessioni di approfondimento su tematiche diverse, quest'anno dedicate alle patologie oculari in età pediatrica, all'"help per self-help screeniamo gli screening" e alla necessità di definire PDTA a partire dalle Linee Guida disponibili, scaturita dalle esigenze

correlate all'appropriatezza organizzativa, perché le raccomandazioni cliniche derivanti dalle Linee Guida possono trovare diversa applicazione in rapporto al contesto e alle risorse disponibili.

L'inaugurazione ufficiale si terrà nella splendida Cappella Palatina, costruita da Vanvitelli e ispirata alla Cappella Reale di *Versailles*, in presenza di numerose personalità di spicco e rappresentanti delle Istituzioni. A seguire le Letture Magistrali, introdotte dal Presidente della Federazione Italiana Medici Pediatri Giampietro Chiamenti e dal fondatore della *European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Armido Rubino, e tenute da Vassilios Fanos e Giuseppe Novelli.

La seconda giornata di lavori sarà senza dubbio la più interessante per tutti i nostri soci, prenderà il via con la presentazione della Consensus HELP® *Human Early Life Prevention* - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo, un progetto realizzato investendo grandi risorse e impegno dalla SIPPS in questi mesi grazie alla collaborazione di esperti di diverse aree mediche, che hanno contribuito a creare un documento scientifico unico e di grandissima qualità. A seguire, nel corso della II sessione, verrà finalmente presentata la "Guida Pratica. Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra", nata con lo scopo di fornire allo specialista strumenti di facile consultazione per migliorare gli aspetti di presa in carico del bambino con immunodeficienze, con l'obiettivo finale di migliorarne la qualità di vita. Alla stesura di questa opera hanno partecipato anche esperti nel campo immunologico, realizzando un efficace lavoro di sintesi tra le diverse realtà assistenziali che possa rappresentare uno strumento pratico di consultazione per il pediatra nella vita ambulatoriale quotidiana. Nel corso della giornata di venerdì i soci avranno la possibilità di acquisire maggiori competenze nel campo della valutazione dei disturbi motori e neurocognitivi partecipando ai Corsi Satelliti, corsi a numero chiuso che si terranno in due livelli, rispettivamente al mattino e al pomeriggio. Dopo la pausa sarà possibile seguire un'istruttiva lettura di Roberto Berni Canani su "Microbiota, epigenetica e allergia alle proteine del latte vaccino", quindi la giornata si chiuderà con un intervento sulle "Trappole cliniche", nel corso del quale diversi esperti ci illustreranno come, in ambito pediatrico e soprattutto nella fase di esordio di alcune malattie, il quadro clinico del soggetto possa presentare diverse "trappole", con sintomi che apparentemente fanno pensare a una certa malattia ma che in realtà rappresentano elementi di esordio di patologie di altra natura. Al termine dei lavori di venerdì si terrà l'assemblea dei soci SIPPS, con proclamazione del nuovo Consiglio direttivo della Società. Vi invitiamo a partecipare numerosi per esprimere la vostra preferenza e dare il vostro contributo.

La giornata di sabato vedrà un altro importante appuntamento: nel corso della IV sessione verrà presentato il "Manuale di Nutrizione in età evolutiva", nato dalla collaborazione tra i migliori pediatri nutrizionisti a livello nazionale e internazionale. Anche questa pubblicazione sarà distribuita come omaggio ai partecipanti. Nel corso di questa sessione i partecipanti potranno ascoltare diversi relatori che esporranno il loro contributo in tema di nutrizione, tra cui l'interessante presentazione sui lattini speciali tenuta dal dottor Vito Leonardo Miniello. Il resto della giornata vedrà un susseguirsi di interventi e letture, nonché la possibilità per i soci di prendere parte a una sessione pratica nell'ambito del "Corso di cardiologia pediatrica", durante il quale i docenti parleranno di sincope, sindrome del QT lungo, morte cardiaca improvvisa e spiegheranno quali siano gli elementi di un ECG che il pediatra deve assolutamente conoscere, dando consigli su quando richiedere questo esame e suggerimenti pratici per eseguire correttamente questa indagine. Nel primo pomeriggio in sala plenaria sarà ospitata una lettura sulle infezioni respiratorie ricorrenti, asma e BPCO tenuta da Paola Marchisio, esponente di spicco nella cura delle infezioni ricorrenti in ambito pediatrico, dopo la quale sarà possibile seguire interventi dedicati a temi riguardanti la Pediatria Preventiva e Sociale, che molto ci stanno a cuore e su cui vogliamo mantenere vivo il dibattito, oppure presenziare a un evento nell'evento: "Radici profonde per l'adulto di domani - seminare salute per regalare il futuro!", aperto a pediatri, pubblico e scuola, durante il quale verranno discussi e premiati i progetti didattici di "Regaliamo il futuro". Siamo entusiasti del programma di lavori previsto per quest'anno, ricco di interventi e tenuto, come sempre, da esponenti di rilievo del panorama medico italiano. Siamo certi di offrire a tutti i soci un'occasione di aggiornamento unica, nell'incantevole cornice della Reggia di Caserta, che certamente contribuirà a rendere questo evento superlativo.



XXVIII Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP



**Presidenti Onorari**  
Armido Rubino  
Francesco Tancredi

**Presidente del Congresso**  
Giuseppe Di Mauro

**RADICI PROFONDE  
PER L'ADULTO DI DOMANI**

15-18 Settembre 2016  
Reggia di Caserta - Grand Hotel Vanvitelli



## Giovedì 15 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

### PER...CORSI

SALA FRANCESCO I • 14.30 - 16.30

#### OCCHIO...ALL'OCCHIO

Presidente: Settimio Rossi  
Moderatori: Vito Console, Luciano Pinto

- Riflesso rosso
- Ambliopia
- Strabismo
- Daltonismo
- Acutezza visiva

Relatori: Giulio Barbero, Fiorenza Ducceschi  
Discussant: Salvatore Iasevoli

SALA CARLO III • 14.30 - 16.30

#### HELP PER SELF-HELP. SCREENIAMO GLI SCREENING

Presidente: Antonio D'Avino  
Moderatori: Elena Chiappini, Leonello Venturelli

- Scoliomètria
- Podoscopia
- Test semplici: saturimetria, test rapido per lo Streptococco, multistick urine
- Self-help (stick specifici), impedenzometria

Relatori: Lamberto Reggiani, Marco Maria Mariani  
Discussant: Lorenzo Mariniello

SALA MARIA CAROLINA • 14.30 - 16.30

#### LINEE GUIDA DESTINAZIONE PDTA

Presidente: Alberto Villani  
Moderatori: Carlo Capristo, Domenico Perri

- Ricerca delle evidenze e loro valutazione
- Principi di appropriatezza
- Schema generale per la stesura di un PDTA
- Esempi di PDTA e loro ricaduta pratica

Relatori: Giovanni Simeone, Maria Carmen Verga  
Discussant: Antonio Campa

17.00

#### TRANSFER DA HOTEL VANVITELLI PER REGGIA DI CASERTA

17.30 • CAPPELLA PALATINA DELLA REGGIA DI CASERTA  
INAUGURAZIONE

#### PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO E SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

18.00

Relazione del Presidente SIPPS  
Giuseppe Di Mauro

18.30

#### LETTURE MAGISTRALI

Introducono: Giampietro Chiamenti, Armido Rubino

- Radici profonde per l'adulto di domani. Vassilios Fanos
- Le nuove frontiere della genetica. Giuseppe Novelli

20.00

Cena sociale

## Venerdì 16 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

#### COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: Savatore Vendemmia

Moderatori: Roberto Liguori, Caterina Strisciuglio

I SESSIONE • 09.00 - 11.30

#### CONSENSUS HELP - HUMAN EARLY LIFE PREVENTION PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI E PROMOZIONE DELLO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

Presidente: Fabio Mosca  
Moderatori: Giuseppe Banderali, Luca Bernardo

- Introduzione. Alberto G. Ugazio
  - Dall'età fertile al concepimento. Renata Bortolus
  - Microbiota intestinale: vulnerabilità e opportunità. Vito L. Miniello
  - Dal nutriente all'alimento: efficacia preventiva. Elvira Verduci
  - Identificazione degli inquinanti. Emanuele Miraglia del Giudice, Diego Peroni
  - Prevenzione dell'evoluzione dei disturbi neurocognitivi. Salvatore Savasta
  - I passi ragionati. Ernesto Burgio, Laura Rossi
- Discussant: Maria Carmen Verga, Filomena Palma

II SESSIONE • 11.30 - 13.30

#### LE IMMUNODEFICIENZE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA

Presidente: Maurizio de Martino  
Moderano: Alberto Martelli, Claudio Pignata

- Il sospetto. Annarosa Soresina
- La conferma. Baldassarre Martire
- Vaccinazioni. Alessandro Plebani
- Real life. Chiara Azzari
- Key messages. Marzia Duse

Discussant: Michele Fiore, Michele Miraglia del Giudice

### • CORSI SATELLITI •

SALA FRANCESCO I

09.00 - 13.00 (primo gruppo) 14.00 - 18.00 (secondo gruppo)

#### SVILUPPO NEUROCOGNITIVO 2° LIVELLO

Valutazione dei Disturbi Motori e Neurocognitivi attraverso la Semeiotica Clinica e strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato.

- La Semeiotica Neurologica del neonato e del bambino
- Analisi dei General movements (GMs): valore semeiologico ed implicazioni cliniche
- Riconoscimento dei disturbi motori con l'utilizzo combinato dell'esame neurologico e dei GMs
- Esercitazioni e lavori di gruppo su casi clinici e presentazioni di filmati
- I disturbi della comunicazione e della interazione sociale
- I disturbi del linguaggio: quando pensare ai Disturbi dello spettro autistico e quando ai Disturbi specifici del linguaggio
- Strumenti diagnostici nell'ambulatorio del Pediatra
- Presentazione di una CHAT modificata per la Pediatria di Famiglia
- La diagnosi tempestiva nei Disturbi del Neurosviluppo: come valorizzare i Bilanci di salute attraverso un nuovo sistema computerizzato.
- Esercitazioni ed Autovalutazione attraverso filmati, questionari, casi didattici e flash di stimolo.
- Tecniche di abilitazione precoce nei disturbi generalizzati dello sviluppo

#### Docenti:

Marco Carotenuto (Neuropsichiatra infantile)

Giampina Grimaldi (Neuropsichiatra infantile)

Carmelo Rachele (Pediatra - Responsabile Nazionale Fimp per l'Area Neuropsichiatra Infantile)

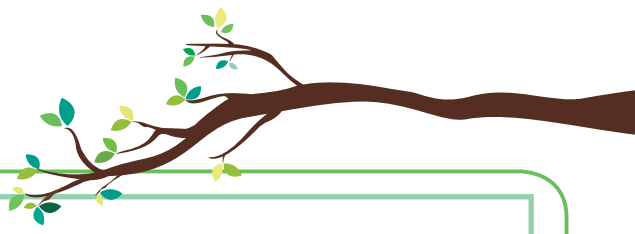
Giuseppina Marrocco (Neuropsicomotricista)

Francesco Di Mauro (Animatore di Formazione)

Valentina Lanzara (Animatrice di Formazione)

13.30

Pausa



# Venerdì 16 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

14.30

LETTURA

Introduce: Leandra Silvestro

- Microbiota, epigenetica e allergia alle proteine del latte vaccino. Roberto Berni Canani

- Infettivologiche. Alfredo Guarino
  - Neonatologiche. Francesco Raimondi, Carlo Liguori
  - Rinologiche. Attilio Varricchio
- Discussant: Vincenzo Cappello

III SESSIONE • 15.00 - 17.30

**LE TRAPPOLE CLINICHE**

Presidente: Francesco Tancredi

Moderatori: Antonio Correrà, Paolo Giliberti

- Endocrinologiche. Gianni Bona, Laura Perrone
- Reumatologiche. Maria Alessio, Francesco La Torre

17.30

Assemblea dei soci SIPPS

e proclamazione nuovo Consiglio Direttivo SIPPS

# Sabato 17 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

**COMUNICAZIONI ORALI**

Presidente: Daniele Ghiglioni

Moderatori: Carlo Cioffi, Giulio Liberatore

- La sindrome del Qt lungo e la sindrome di Brugada
  - La morte cardiaca improvvisa: è sempre possibile prevenirla?
  - I segni clinici di allarme nell'ambulatorio del pediatra di famiglia
  - Casi clinici indimenticabili
- Discussant: Francesca Clarizia, Maria Laurenza

IV SESSIONE • 09.00 - 12.00

**NUTRIZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA**

Presidente: Gianni Bona

Moderatori: Romano Marabelli, Maurizio Vanelli

- Latte materno: un sistema biologico inimitabile. Riccardo Davanzo, Chiara Figliuolo
  - L'alimentazione del neonato pretermine e del neonato SGA. Massimo Agosti
  - Alimentazione complementare con EBM. Elvira Verduci, Domenico Careddu
  - Latti speciali. Vito L. Miniello
  - Dieta mediterranea e modelli alimentari emergenti a confronto. Giacomo Biasucci
  - Alimentazione in età scolare ed adolescenziale. Claudio Maffei
  - La sicurezza alimentare. Ruggiero Francavilla
- Discussant: Annamaria Castellazzi

SALA MARIA CAROLINA

09.00 - 13.00

**CORSO PRATICO DI NEFROUROLOGIA**

Relatori: Angela Lamanna, Carmine Pecoraro, Antonio Savanelli

Conduce: Ciro Esposito

- Pielonefrite acuta. Angela Lamanna
  - Ipertensione arteriosa. Carmine Pecoraro
  - Trattamento delle uropatie malformative delle alte vie urinarie. Ciro Esposito
  - Trattamento delle uropatie malformative delle basse vie urinarie. Antonio Savanelli
  - Incontinenza urinaria. Angela Lamanna
  - Sindrome emolitico-uremica (SEU). Carmine Pecoraro
- Discussant: Raffaele Coppola

V SESSIONE • 12.00 - 13.30

**CHOOSING WISELY - SLOW MEDICINE**

Presidente: Ignazio Barberi

Moderatori: Salvatore Auricchio, Gian Luigi de Angelis

- Choosing Wisely: la filosofia di un metodo. Massimo Landi
- Scegliere consapevolmente in:*

- Nutrizione. Giuseppe Banderali, Elvira Verduci
- Allergologia. Salvatore Barberi
- Antibioticoterapia. Elena Chiappini
- Disordini Funzionali Gastrointestinali. Annamaria Staiano

• **CORSI SATELLITI** •

SALA FRANCESCO I

09.00 - 13.00

**CORSO PRATICO DI CARDIOLOGIA**

Relatori: Enrico Chiappa, Francesco De Luca, Rodolfo Paladini, Berardo Sarubbi

Conduce: Renato Vitiello

- Quando il pediatra deve richiedere un ECG? Consigli per una scelta consapevole
- Quali elementi dell'ECG un pediatra DEVE assolutamente conoscere?
- Suggerimenti pratici per la corretta esecuzione dell'ECG
- Controindicazioni vere e false all'avviamento allo sport
- La Sincope: quando preoccuparsi

SALA PLENARIA

14.30

LETTURA

Introduce: Michele Miraglia del Giudice

- Infezioni respiratorie ricorrenti... asma e BPCO. Ruolo della prevenzione in pediatria con immunostimolanti. Paola Marchisio

VI SESSIONE • 15.00 - 17.30

**PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**

Presidente: Luca Bernardo

Moderatori: Salvatore Buono, Angelo F. Capristo

- La salute andrologica dal bambino all'adulto. Giuseppe Saggese
  - La gestione dell'enuresi. Roberto Del Gado
  - Ostruzione nasale: isotonica, ipertonica, acido ialuronico e altro. Matteo Gelardi
  - I nei dei bambini non vanno guardati... con alcune eccezioni! Giuseppe Argenziano
  - La Low Dose Medicine nelle IRR. Risultati della Ricerca pre-clinica. Sergio Bernasconi
  - Approccio ragionato alla febbre nel bambino. Michele Miraglia del Giudice
- Discussant: Maria Teresa Carbone



## Sabato 17 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

17.30 - 19.00

### **RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI SEMINARE SALUTE PER REGALARE FUTURO!**

#### **EVENTO APERTO AI PEDIATRI, AL PUBBLICO E ALLA SCUOLA**

Il Network GPS promuove i progetti didattici di "Regaliamo Futuro"  
Franca Golisano - Coordinamento Nazionale Network GPS

- La salute di Mano in Mano - il sorriso di bocca in bocca.  
Luciano Pinto, Piercarlo Salari
- Mangiar bene conviene. Piercarlo Salari, Vita Cupertino
- Adolescenza a Rischio? Non lasciamoli Soli! Franca Golisano
- Diamo Voce alle emozioni. Maria Lucia Santoro
- Bambini da Amare, Bambini da Salvare. Francesco Pastore

### **VOCE E SPAZIO ALLA SCUOLA: I PROGETTI 2015-2016**

I progetti 2015-2016 e la premiazione dei Concorsi  
"Lo sbarco dei Mille!" Un esempio di 1000 ragazzi al lavoro con  
"Regaliamo futuro"

Anna Mottola - Coordinatrice del progetto nell'Istituto Comprensivo Statale  
"G. Garibaldi" Vairano Patenora

- Presentazione dei prodotti didattici delle scuole del Network GPS.  
Franca Golisano, Piercarlo Salari

### **PREMIAZIONE DEI CONCORSI DEI PROGETTI DI "REGALIAMO FUTURO".**

Giuseppe Di Mauro, Franca Golisano

### **ROAD SHOW: ARRIVA LA VOLPE RODDY... SEGUILA E FAI LE SCELTE FURBE!**

- Incontro della volpe con il pubblico e i bambini e distribuzione materiali educativi per le famiglie

## Domenica 18 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

### **COMUNICAZIONI ORALI**

Presidente: Bruno Nobili

Moderatori: Antonino Puorto, Fulvio Turrà

VII SESSIONE - 09.00 - 11.30

### **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**

Presidente: Francesco Rossi

Moderatori: Vincenzo Pio Comune, Porfirio Toscano

- Come dormono i bambini in Italia? Paolo Brambilla, Oliviero Bruni
  - Dottore, ho adottato un bambino all'estero. Elena Chiappini
  - Vitamine ed altri integratori. Massimo Agosti
  - Bambini che si ammalano spesso. Marcello Bergamini
  - Trattamento topico quando la dermatite è atopica. Diego Peroni
  - Linee Guida per il trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie: conoscere la teoria per gestire meglio la pratica. Maurizio de Martino
- Discussant: Mariella Vendemmia

VIII SESSIONE - 11.30 - 13.30

### **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**

Presidente: Attilio Romano

Moderatori: Italo Bernardo, Michele Panico

- Prevenzione e gestione delle APLV. Carlo Caffarelli
  - Malattie metaboliche e radiologia. Alberto Gaeta
  - Quando l'ecografia polmonare? Gianfranco Vallone
  - Dismorfismi cranici, macrocranie, craniosinostosi: ecografia cerebrale  
Gaetano Ausanio, Pietro Falco
  - Plagiocefalie posizionali. Ferdinando Aliberti
  - La pediatria preventiva e sociale al tempo dei Borbone. Italo Farnetani
- Discussant: Maria Pia Capasso

### **• CORSI SATELLITI •**

SALA FRANCESCO I

09.00 - 13.00

### **CORSO PRATICO DI EMATO-ONCOLOGIA**

Relatori: Fiorina Casale, Paola Giordano, Francesca Rossi

Conduce: Bruno Nobili

- Il bambino con diatesi emorragica
- Il bambino pallido
- Il bambino con massa addominale
- Il bambino neutropenico
- L'anemia... con dolore

Discussant: Sofia Maria Rosaria Matarese

SALA MARIA CAROLINA

09.00 - 13.00

### **CORSO PRATICO DI ORTODONZIA.**

#### **I NUOVI CONFINI DELLA PREVENZIONE SOCIALE DEL CAVO ORALE:**

#### **IL BILANCIO DI SALUTE ORALE PEDO-ORTODONTICO**

Relatori: Giuliana Laino, Romeo Metrangolo, Giovanni Petrazzuoli

Conduce: Alberto Laino

- La prevenzione della patologia cariosa nella dentatura decidua e permanente nell'età evolutiva. Il ruolo della conservativa ed endodonzia in età pediatrica
- Ortodonzia ed ortopedia dento-facciale in età evolutiva: come, quando e perché le malocclusioni devono essere intercettate al più presto
- Esercitazione pratica con i Relatori su modelli da studio ortodontici tridimensionali in resina e compilazione condivisa dei rispettivi bilanci di salute pedo-ortodontici

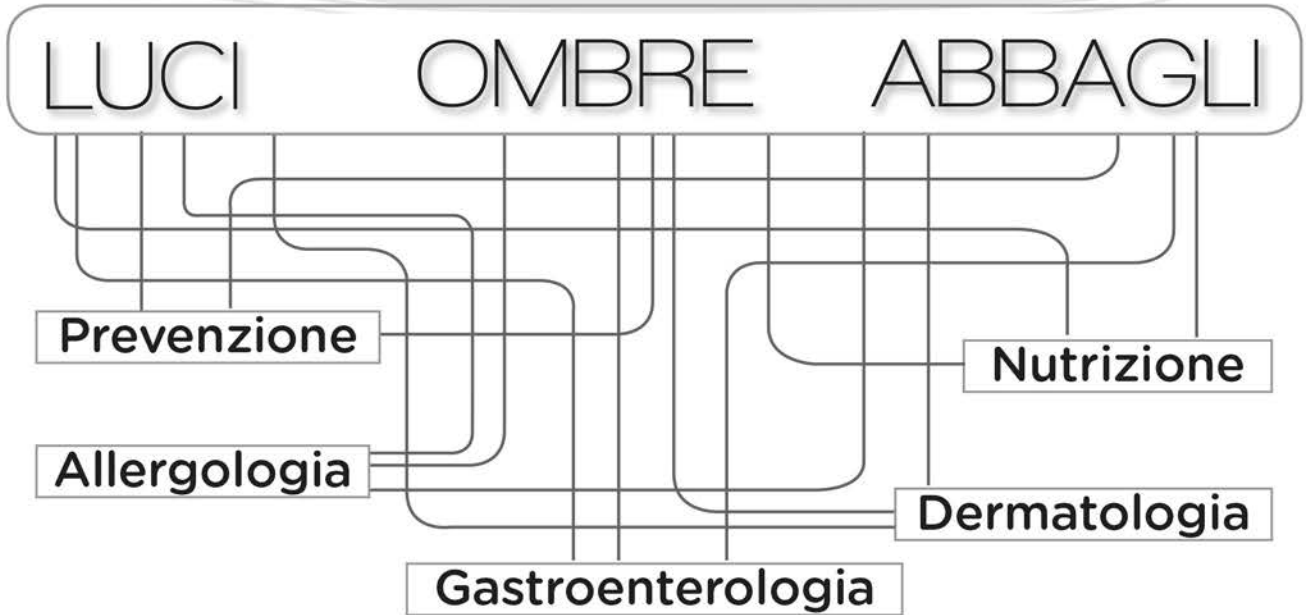
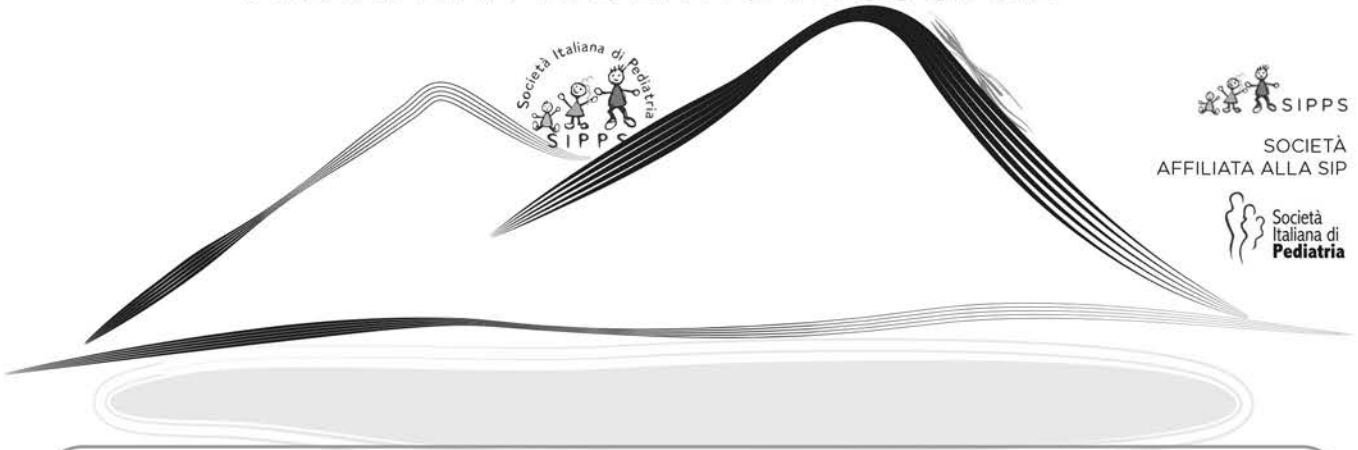
Discussant: Maria De Giovanni

13.30

Verifica di apprendimento mediante questionario E.C.M.

# Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



28 APRILE - 1 MAGGIO 2017  
Hotel Royal Continental, Napoli

Segreteria Organizzativa



iDea  
congress

iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com) - [www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)

Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS

# **RELAZIONI 2016**

---

# “Occhio all’occhio”

Duceschi F,<sup>1</sup> Barbero GM.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specialista in Oftalmologia; <sup>2</sup> Specialista in Pediatria

## Riflesso rosso

L'importanza della diagnosi precoce delle patologie oculari in età pediatrica e quindi del precoce riconoscimento di situazioni che potenzialmente possono mettere in pericolo la capacità visiva o addirittura la sopravvivenza, hanno favorito la creazione di protocolli internazionali che prevedono l'esecuzione del test del riflesso rosso suggerendo modalità di esecuzione, tempistica e criteri diagnostici. L'American Academy of Pediatrics, L'American Academy of family Physician e l'American Association for Pediatric Ophthalmologist hanno evidenziato da tempo l'importanza degli screening delle malattie oculari pediatriche o deficit visivi in modo tale da mettere in atto le adeguate procedure terapeutiche in tempi idonei. Nello specifico il test di ricerca del riflesso rosso è indispensabile per il riconoscimento precoce di patologie quali opacità corneali, la cataratta, tumori intraoculari (retinoblastoma), il glaucoma, le anomalie retiniche, le patologie oculari come specchio di malattie sistemiche e i forti difetti refrattivi (superiori a 2 diottrie).

L'esecuzione del test di ricerca del riflesso rosso si effettua utilizzando un oftalmoscopio diretto posto vicino all'occhio dell'esaminatore con la lente dell'oftalmoscopio posta al segno "0".

L'esame deve essere effettuato in una stanza in penombra, con il bambino posto in braccio alla mamma, di fronte al medico.

La luce dell'oftalmoscopio deve essere indirizzata da una distanza di circa 50-0 cm su entrambi gli occhi del bambino contemporaneamente. La prova si basa sul passaggio di un raggio luminoso attraverso i mezzi trasparenti dell'occhio fino al fondo oculare.

La luce riflessa diviene apprezzabile all'osservatore sotto forma di colorazione rossa del campo pupillare.

La presenza di un corretto riflesso rosso, uniforme in entrambi gli occhi, rappresenta la risposta normale del test. Le alterazioni della

trasparenza dei mezzi diottrici ostacolano questo percorso creando un'alterazione del riflesso rosso del fondo.

Per un corretto esame del riflesso rosso è necessaria la presenza di midriasi, cioè di una buona dilatazione pupillare. A tutti i neonati viene effettuato il test, al nido, con dilatazione pupillare (1 goccia di Tropicamide 0,5% in ciascun occhio 15 minuti prima della visita).

La negatività del test del riflesso rosso alla nascita non esime dalla necessità di nuovi controlli periodici, durante i bilanci di salute, da parte del PLS nei mesi successivi di vita.

L'osservazione del riflesso rosso da parte del pediatra nel proprio ambulatorio è facilitata dalla midriasi mediante il collirio Tropicamide all' 1% da instillare sempre 15 minuti prima dell'esame. Il pediatra esaminatore qualora evidenzia la presenza di un'alterazione del riflesso rosso (riflesso bianco, macchie scure, diversità di colore, intensità o luminosità,) o una sua asimmetria dei riflessi, deve inviare prontamente il bambino ad un oculista pediatra. Il pediatra qualora raccolga un'anamnesi familiare positiva per cataratta congenita, infantile o giovanile, glaucoma, neuroblastoma o alterazioni retiniche deve sempre inviare il bambino ad un oculista pediatrico indipendentemente dalla prova del riflesso rosso.



## Ambliopia

L'ambliopia, detta anche "occhio pigro", è una incompleta maturazione del sistema visivo, in genere monolaterale, causata da un ostacolo, nel periodo critico, al fisiologico sviluppo sensoriale che determina una riduzione dell'acutezza visiva.

Si considera ambliopico l'occhio che presenta una riduzione dell'acutezza visiva di almeno 2/10 della tavola ottometrica rispetto all'occhio sano.

Questa patologia ha risvolti socio-sanitari importanti (concorsi pubblici, idoneità per patente, etc) tenendo conto che circa il 5% dei bambini ne sono affetti.

Una diagnosi precoce nel periodo plastico (entro i primi 5 anni di vita) permette di mettere in atto percorsi riabilitativi che portano al recupero totale o parziale.

Ecco l'importanza del lavoro di prevenzione del pediatra di libera scelta: tanto più precoce è la diagnosi, tanto più tempestiva sarà la cura e il recupero funzionale dell'occhio ambliope.

Le cause che determinano l'ambliopia possono essere classificate in tre gruppi principali:

### Ambliopia anisometropica

L'anisometropia, cioè quando la differenza di refrazione tra i due occhi è maggiore di due diottrie, può essere causa di ambliopia. Si sviluppa principalmente in caso di ipermetropia ed astigmatismo ma anche in presenza di miopia.

L'occhio con il difetto refrattivo maggiore invia un'immagine meno nitida e di grandezza differente rispetto all'occhio controlaterale alla corteccia cerebrale determinando la formazione di immagini retiniche differenti impedendo così la fusione delle stesse. Come conseguenza si avrà la soppressione dell'immagine dell'occhio col difetto refrattivo maggiore.

### Ambliopia strabica

L'ambliopia strabica, che è la forma più frequente, è determinata da un fenomeno di soppressione conseguente alla

deviazione oculare. Si tratta di un meccanismo di difesa del SNC per evitare la confusione e la diplopia.

#### Ambliopia da deprivazione

Quando lo stimolo luminoso non può arrivare alla retina, a causa di ostacoli come la presenza di cataratta, ptosi palpebrale, opacità della cornea, emangiomi della palpebra, nistagmo, etc., determina una ridotta stimolazione sensoriale con conseguente deficit visivo.

La terapia consiste nella identificazione e correzione della causa.

Il trattamento d'elezione dell'ambliopia è l'occlusione dell'occhio sano, in modo permanente o limitata a qualche ora della giornata, con cerotto-benda o con lenti che offuschino la visione sempre dell'occhio sano.



Per concludere possiamo affermare che è fondamentale il ruolo del pediatra di libera scelta nell'individuare quanto più precocemente possibile i bambini che presentino anche solo il sospetto di patologie oculari.

Il compito del pediatra consiste poi nell'inviarli allo specialista in oculistica pediatrica per una diagnosi precisa ed una terapia tempestiva.

Una particolare attenzione va poi riservata a tutti i bambini che abbiano un'anamnesi familiare positiva per gravi patologie oculari: vanno inviati sempre a visita specialistica oculistica.

## Lo strabismo

Lo strabismo è una delle patologie più frequenti nell'età pediatrica e ne risulta affetto circa il 4% nella popolazione infantile, l'incidenza aumenta in modo significativo nei bambini pretermine, in coloro che sono affetti da sindromi cromosomiche o da patologie neuropsichiatriche.

Uno strabismo può comparire a qualsiasi età, più frequentemente compare nella prima infanzia, parleremo di congenito entro i primi 6 mesi di vita o acquisito se insorto in tempi successivi.

Lo strabismo non è solo un problema estetico, ma essenzialmente funzionale. L'occhio che "strabizza" spesso viene usato meno con conseguente grave riduzione dell'acuità visiva (ambliopia da strabismo).

I movimenti degli occhi sono legati all'azione sinergica di sei muscoli che permettono movimenti orizzontali, verticali, obliqui e torsionali.

Lo strabismo è una condizione di disallineamento degli assi visivi dei due occhi dovuto alla mancanza di una corretta funzione sinergica dei muscoli oculari che determina un'alterazione della visione binoculare, cioè del processo per cui le due immagini proiettate sulla retina (fovea) dei due occhi vengono fuse a livello cerebrale in un'unica percezione visiva. (condizione che favorisce una visione binoculare e stereoscopica).

Nel bambino strabico l'immagine cade sulla fovea dell'occhio dritto mentre sull'altro occhio cade su di un altro punto della retina determinando una visione sdoppiata e confusa.

L'unica difesa per il bambino è quella di sopprimere l'immagine sfocata proveniente dall'occhio strabico a livello della corteccia cerebrale.

La soppressione determina una mancata maturazione della funzione visiva determinando l'ambliopia.

A seconda del tipo di deviazione si possono avere:

- **Strabismo convergente (esotropia)**
- **Strabismo divergente (exotropia)**
- **Strabismo verticale (ipo-ipermetropia)**

Se lo strabismo è saltuario si parla di foria (esoforia, exoforia etc.) se persistente parleremo di tropia (esotropia, exotropia etc.).

La deviazione può essere intermittente, cioè comparire solamente in alcuni istanti della giornata ma con il passare degli anni spesso però tende a peggiorare passando da intermittente a costante, cioè sempre presente.

Lo strabismo può essere:

- **monoculare:** solo un occhio è deviato
- **alternante:** i due occhi deviano in modo alternativo.

**L'esotropia accomodativa** è una particolare forma di strabismo convergente in cui il bambino, affetto da ipermetropia, accomoda in eccesso per mettere a fuoco nitidamente le immagini.

Lo sforzo accomodativo stimola la convergenza degli occhi causando di conseguenza uno strabismo convergente (esotropia).

La correzione dell'ipermetropia con lenti adeguate permette di annullare completamente lo strabismo.

Lo strabismo può essere anche classificato in:

- **Concomitante**: la deviazione è uguale in tutte le direzioni di sguardo
- **Inconcomitante** o paralitico: la deviazione è diversa nelle varie posizioni di sguardo (paralisi di un muscolo extraoculare)
- **Restrittivo**: caratterizzato da una limitazione del movimento di natura meccanica, può comparire in patologie tiroidee o nei traumi dell'orbita per incarcerationamento del muscolo

Esiste anche il **microstrabismo** che è una deviazione minima, del tutto inapprezza-



bile visivamente, quasi sempre congenita, che può determinare una ambliopia più o meno profonda ed un'alterazione della visione binoculare e stereoscopica.

Si parla di **pseudostabismo** quando il bambino presenta un epicanto.

La plica cutanea della palpebra superiore copre parzialmente il canto mediale (angolo nasale) simulando uno strabismo convergente.

L'epicanto è una caratteristica tipica della razza asiatica.

La diagnosi differenziale con il vero strabismo convergente si giova dell'uso dei riflessi luminosi corneali e del cover test.

La posizione anomala del capo (PAC) di un bambino deve sempre fare sospettare una possibile patologia oculare o neurologica.

La paralisi congenita di un muscolo oculare può indurre istintivamente il bambino ad una rotazione della testa compensatoria per cercare di mantenere una visione binoculare normale.

Anche il **nistagmo** (movimento oscillatorio ritmico involontario dei bulbi oculari) può essere causa di PAC per ridurre l'intensità delle oscillazioni con una migliore prestazione visiva.

Lo strabismo è la causa più frequente di ambliopia e per tale motivo nel bambino va sempre ricercato con grande attenzione e diagnosticato il più precocemente possibile poiché solo il trattamento tempestivo permette migliori risultati per il recupero dell'acuità visiva.

La diagnosi per la determinazione della presenza e delle caratteristiche di uno strabismo, a parte l'eventuale presenza di sintomi, viene eseguita con semplici strumenti:

**Valutazione dei Riflessi luminosi corneali ( Hirschberg Reflex )**

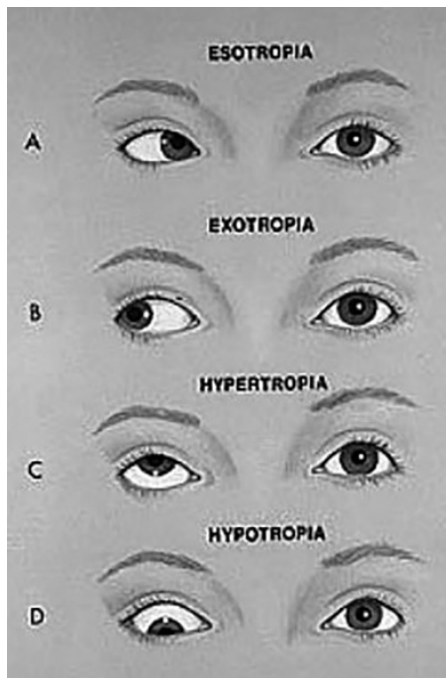
E' un test utile e semplice per il riconoscimento di uno strabismo.

Si deve eseguire in un ambiente poco illuminato, in penombra.

Il pediatra si deve porre di fronte al bambino e proiettare la luce di una piletta sulla glabella del piccolo ad una distanza di circa 50 cm per valutare le immagini luminose riflesse che si formano sulle cornee.

Il riscontro di una asimmetria della posizione dei riflessi luminosi segnala con certezza la presenza di strabismo , cioè di una deviazione oculare.

Un riflesso corneale si presenterà regolarmente al centro della pupilla (occhio fissante), mentre nell'altro no. (cade fuori dal campo pupillare poiché l'occhio non fissa)



**Valutazione della motilità oculare: 9 posizioni di sguardo**

La **motilità oculare** viene valutata in entrambi gli occhi nelle varie posizioni di sguardo facendo guardare al bambino una mira di fissazione con lo scopo di mettere in evidenza eventuali alterazioni della sincronia e della motilità degli occhi.



**Stereotest di Lang**

E' un test utile ed importante per esaminare e valutare la visione binoculare del bambino (cioè la sua capacità di utilizzare contemporaneamente entrambi gli occhi) già verso i 18-24 mesi.

Si tratta di un cartoncino plastificato dove sono raffigurati dei soggetti che non possono essere percepiti in visione monoculare. La corretta visione binoculare del test di Lang permette al bambino di percepire le

figure come fossero in rilievo, catturando in tal modo la sua attenzione.

Il test si esegue osservando del bambino proponendo il cartoncino ad una distanza di circa 30-40 cm in un ambiente illuminato ed osservando la reazione del piccolo.

I bambini più piccoli sposteranno lo sguardo incuriosito da una immagine all'altra , i più grandi tenteranno di afferrare con la mano i soggetti " in rilievo".

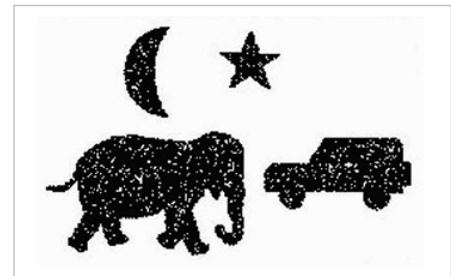
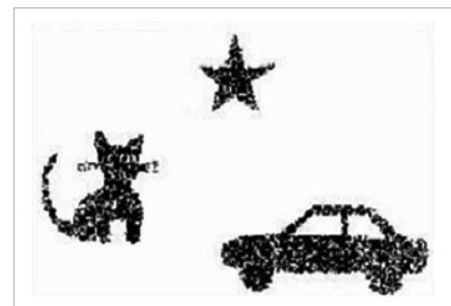
Esistono due tipi di test : **Lang 1**, adatto ai più piccoli (sono rappresentati un gatto ,una stella ed un'automobile) e **Lang 2** ( una stella, una luna, un elefante ed un'automobile).Nel Lang2 la stella ,a differenza del Lang1,è visibile anche a chi non possiede stereopsi al fine di accertarsi della buona collaborazione del bambino.

Qualora il bambino non riconosca la stella significa che non è collaborante , se invece riconosce esclusivamente la stella significa che il test evidenzia con certezza una situazione patologica.

Un limite del test è il non essere in grado di individuare un microstrabismo con relativa ambliopia.

Ha però un altissimo valore per il riconoscimento degli strabismi ma bisogna essere consapevoli che possono esserci dei falsi negativi nella diagnosi dell'ambliopia.

Quindi lo stereotest non è un test specifico per l'ambliopia ma serve per la valutazione della visione binoculare.



**Il Test di Titmus**

Prevede l'uso di due tavole e di occhiali polarizzati che, indossati dal bambino

permettono di individuare e riconoscere alcuni disegni che appaiono in rilievo in 3 dimensioni, "come fossero veri", rispetto al fondo.

Il *test di Titmus* è basato sulla polarizzazione.

Con gli occhiali di polarizzazione una mosca (la prima tavola) appare tridimensionale e anche i bambini piccoli cercano di afferrarla alcuni centimetri al di sopra della figura ed in questo caso la stereopsi è presente.

Al contrario se il bambino tenta di afferrare le ali sul piano la stereopsi non è presente.

L'altra tavola consente di stimare il livello della visione stereoscopica in percentuale. Il paziente deve riconoscere, in ogni gruppo di cerchi e animalletti, il cerchio o l'animalletto in rilievo rispetto agli altri. In ogni gruppo il rilievo diminuisce progressivamente in modo da valutare il grado di stereopsi del paziente.



### Test delle due matite

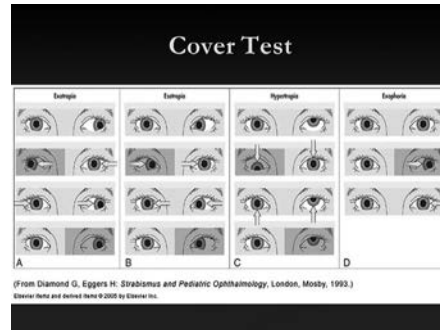
L'esaminatore si pone di fronte al bambino presentando una penna con il suo cappuccio. Tenendo il cappuccio nella propria mano si chiede al bambino di infilare la penna prima coprendo un occhio e poi l'altro ed infine in visione binoculare. Il bimbo in visione monoculare infila con difficoltà la penna e deve fare alcuni tentativi.

Se il bambino invece in visione binoculare corretta riesce a rimettere la penna nel suo cappuccio con facilità e precisione, altrimenti fa sospettare la presenza di uno strabismo.

### Cover test (metodo dell'occlusione)

Serve per evidenziare la presenza di strabismi manifesti (tropie : sempre presenti), ma anche latenti (forie : che si manifestano in determinate circostanze) stabilendo

anche il tipo di strabismo (convergente, divergente, verticale o torsionale). Si esegue facendo fissare una mira (un oggetto o una fonte di luce), per lontano e per vicino, ocludendo prima direttamente un occhio (cover test monolaterale) per passare poi all'occlusione alternata (cover test alternato) osservando in questo modo i movimenti di rifissazione degli occhi.



## Daltonismo

Il daltonismo è un difetto genetico e colpisce il 7-8 per cento degli uomini e solo lo 0,5 per cento circa delle donne.

Il termine daltonismo deriva dal nome del chimico inglese John Dalton, il primo a descrivere il disturbo, di cui lui stesso soffriva, in una conferenza sulla visione dei colori tenuta nel 1794.

Viene trasmesso da un gene che si trova sul cromosoma X: se questo è difettoso, nel maschio (i cui cromosomi sono X e Y) comparirà il disturbo, mentre nella femmina, che ha due cromosomi X, il secondo può sopperire al difetto del primo. Le donne che ereditano l'anomalia genetica sono solo portatrici sane del daltonismo. La donna è daltonica solo nei rarissimi casi in cui eredita dai genitori entrambi i cromosomi X con geni difettosi.

Nel maschio, il daltonismo si manifesta sempre, perché non ha un altro cromosoma X in grado di sopperire al difetto. Un papà daltonico non avrà figli daltonici. Al maschio, infatti, non trasmetterà il cromosoma X ma l'Y. Lo trasmetterà alla femmina, che però non manifesterà l'anomalia, visto che a dominare sul gene difettoso sarà il gene sano trasmesso dalla madre attraverso l'altro cromosoma X.

Una madre portatrice sana di daltonismo ha il 50% di possibilità di avere un figlio

maschio daltonico e il 50% di avere una figlia femmina portatrice: può trasmettere infatti il cromosoma X con il gene difettoso o quello con il gene normale. A meno che non sia una madre daltonica: in questo caso entrambi i suoi cromosomi saranno difettosi.

Nella retina ci sono i coni e i bastoncelli, fotorecettori che reagiscono alla percezione della luce. I segnali visivi vengono in seguito inviati al cervello sotto forma di impulsi elettrici attraverso il nervo ottico. Il cervello interpreta le differenti lunghezze d'onda della luce come colori. I coni sono di tre tipi, sensibili rispettivamente alle lunghezze d'onda che la maggioranza di noi definisce rosso, verde e blu. I colori intermedi (arancione, giallo, marron, etc.) sono dati dalla stimolazione temporanea di due o più tipi di coni.

Nella forma più comune, nel daltonismo sono alterati sia i coni del verde sia quelli del rosso: il bambino confonderà il rosso con il marrone scuro e vedrà il verde come un leggero color sabbia.

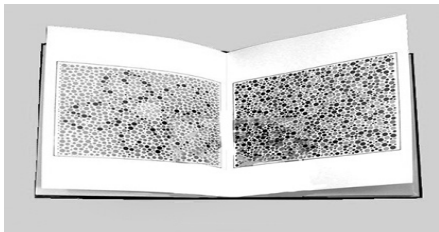
Può esserci però, solo una alterazione del cono destinato alla visione del rosso (protanopia) o di quello sensibile al verde (deuteranopia), o in casi rari di quello del blu (tritanopia).

Nell'acromatopsia il bambino possiede coni non fotosensibili: vede il mondo in bianco e nero e non percepisce alcun colore. Per diagnosticare il daltonismo si utilizzano particolari tavole pseudoisocromatiche (test di Farnsworth, tavole di Ishihara pediatrico e per adulti, test di Matsubara, etc) Le più famose sono quelle di Ishihara, in cui si vedono dei numeri all'interno di cerchietti colorati: il bambino daltonico non distingue il numero. Per i piccoli in età prescolare esistono tavole simili con figure semplici da individuare (barca, pesce, treno etc.) Di frequente il bambino daltonico manifesta difficoltà, durante l'attività della scuola materna o elementare, a scegliere correttamente il colore di gessetti, matite o giochi.

Ad oggi non esiste una cura per il Daltonismo ma è in fase di sperimentazione una terapia genica. Un gruppo di ricercatori americani della Università di Washington ha sperimentato una terapia genica, con successo, su due scimmie daltoniche: tali studi fanno ben sperare.

Il Daltonismo è una condizione visiva,

non soggetta a peggioramento, ma una corretta e tempestiva diagnosi può aiutare il bambino e la sua famiglia sia ad una scelta scolastica e lavorativa più consapevole sia ad evitare disagi nelle normali attività scolastiche.



## Acuita' visiva

Il metodo più comune per la valutazione della funzione visiva di un occhio consiste nel misurare l'acutezza visiva.

Nella pratica ambulatoriale quotidiana l'acutezza visiva viene misurata presentando al bambino collaborante delle Tabelle Ottotipiche :

Ottotipo di Pigassou , Pesando,etc.

In questi ottotipi sono raffigurati og-

getti noti al bambino (sole,casa,gatto,fiore,albero etc) che permettono di valutare l'acuità visiva già dai due anni. Chiaramente sarà una misurazione solo approssimativa dell'acuità visiva, ma utile per valutare se è identica o diversa tra i due occhi.

### Ottotipo con E di Albini

Nel bambino collaborante, dai tre anni di età, le E di Albini sono molto utili per una corretta valutazione della acuità visiva.

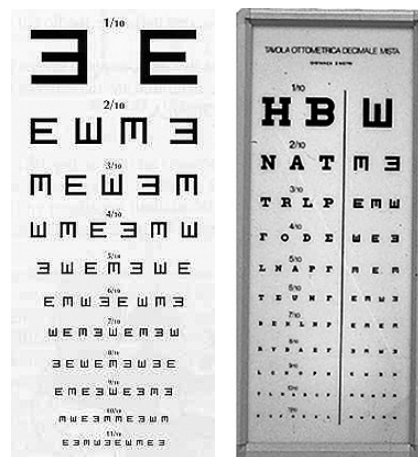
Si esegue ponendo il bambino alla distanza di osservazione come indicato sulla tabella, mostrandogli le singole E a dimensioni decrescenti.

Per facilitare la somministrazione dell'esame dell'acuità visiva nel proprio ambulatorio è opportuno che il pediatra consigli ai genitori di esercitare il bambino a casa alla lettura , disegnando su di un foglio le quattro possibili posizioni della E.

In seguito in ambulatorio è bene somministrare il test iniziando prima in visione binoculare, per verificare l'apprendimento della lettura delle E, ed in un secondo momento si continuerà occludendo un occhio alla volta.

Il bambino deve indicare la direzione delle gambe della E o con la mano o con la E in cartoncino.

In seguito, in età scolare, viene utilizzato per la valutazione dell'acuità visiva, l'Ottotipo con le lettere stampatello maiuscole dell'alfabeto



## Bibliografia

1. Frosini R.: Diagnosi e terapia dello strabismo e della anomalie oculomotorie. SEE: Firenze, 1998. 6.
2. Nucci, Picca, Marinello. Screening oculistico. Linee guida per il pediatra di famiglia. <http://www.paolonucci.it/>
3. Guidelines for the Management of Strabismus in Childhood, Royal College of Ophthalmologists (2012)
4. AA vari Gli strabismi e le anomalie della motilità oculare. Edizioni SOI Roma 2012.
5. Nucci P. Lo strabismo: clinica e terapia. Fabiano Gruppo Editoriale: 2003.
6. Quaderni di Oftalmologia: Strabismo - Approccio pratico. Edizioni SOI: Roma, 2008.
7. American Academy of Pediatrics: Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children. Pediatrics 2008.

# Help per self-help screeniamo gli screening

Reggiani L<sup>1</sup>, Mariani MM.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra di famiglia; Pediatria di Gruppo, Imola (Bologna);*<sup>2</sup>

## Lo scoliometro

### Anno 2035

Ambulatorio Pediatrico

Bilancio di salute di Carlotta 12 anni

Carlotta accompagnata dalla mamma viene per il periodico bilancio di salute.

Carlotta viene fatta accomodare in un ambulatorio dedicato agli adolescenti, con una piccola stanza d'attesa con riviste e libri dedicati.

L'infermiera si informa sul suo stato di salute e scherza con lei sulla scuola e sulle attività sportive. Carlotta è in leggero sovrappeso ed è cresciuta sempre intorno al 25° percentile di statura.

Non è difficile avvertire dai dialoghi con Carlotta una sua sottile ansia sulla crescita staturale, legata al confronto con le amiche. L'infermiera si informa e scrive a computer anche peso e statura dei genitori.

L'infermiera fa spogliare Carlotta e la fa accomodare su una pedana di plexiglass. Avvolta da misuratori luminosi viene valutata dallo strumento polifunzionale e in pochi secondi sul computer e sullo schermo dello smartphone dell'ambulatorio compaiono tutti i dati antropometrici: peso, altezza, BMI, plica cutanea, circonferenza addominale, circonferenza del polso, altezza tronco e gambe, massa magra e massa grassa, velocità di crescita di peso e statura, bersaglio genetico della statura, fabbisogno calorico e analisi della colonna vertebrale con **scolio-****metro** elettronico e valutazione della postura e di eventuali asimmetrie del tronco. Un rilevatore fotografico a confronto con le tavole di Tanner identifica lo stadio puberale della ragazza.

Dopo aver chiesto l'autorizzazione della ragazza a ricevere i dati anche sul suo smartphone, l'infermiera la fa accomodare su una sedia e attira la sua attenzione sull'obbiettivo del fotorefrattometro ottenendo in due secondi una stima sufficientemente precisa della capacità di rifrazione degli occhi della ragazza.

Due cerotti sul bicipite rilevano la pres-

sione arteriosa in 5 secondi. Il dato viene confrontato automaticamente dal computer e dalla app dello smartphone con i valori normali per età, sesso e altezza.

Arriva il Pediatra e parla con Carlotta delle sue aspirazioni, dei suoi hobbies, dei rapporti con gli amici. Carlotta non si scompone molto, ma il Pediatra riesce a rendersi conto di avere davanti una adolescente motivata e ben integrata nell'ambiente dove vive. Le parla della crescita staturale che non si discosta dal suo bersaglio genetico. Sicuramente crescerà, ma potrà essere solo un po' più alta di mamma.

Dopo la visita e la valutazione di tutti i dati parla con Carlotta dello sviluppo puberale che comincia a dare i suoi segni. Inoltre lo strumento ha rilevato una deviazione della colonna vertebrale dx convessa di 6° allo scoliometro elettronico a livello lombare e il Pediatra chiede di rivalutarla con il vecchio strumento, il caro vecchio scoliometro tradizionale che mostra una deviazione maggiore di 7° e che quindi consiglia la consulenza ortopedica.

### Anno 2016

Ambulatorio Pediatrico

L'infermiera è un lusso. Tutte le rilevazioni tradizionali vengono effettuate dal Pediatra e il computer e il software traggono alcune conclusioni. La visita e i dialoghi restano sempre. Ci vuole solo un po' più di tempo.

Il caro e vecchio **scolio-****metro** tradizionale c'è. Ma funziona? È uno strumento solo dedicato allo screening?

Si può parlare di screening ambulatoriale?

**Premessa 1)** La scoliosi idiopatica è circa otto volte più frequente nelle femmine che nei maschi.

**Premessa 2)** La scoliosi idiopatica dell'adolescente colpisce dall'1 al 3% dei soggetti nella popolazione a rischio fra i 10 e i 16 anni.

**Premessa 3)** Il rischio di avere una scoliosi è del 30% se portatore è un geni-

tore, del 50% se sono scoliotici padre e madre. È quindi molto importante che un genitore scoliotico faccia controllare i propri figli nel corso della crescita, specie all'inizio della pubertà

**Premessa 4)** Importante è valutare la velocità di aumento staturale. È un elemento correlato alla progressione della curva. Valore di 9 cm/anno. Si verifica in media all'età di 12 anni cronologici nelle bambine. Più tardi nel maschio. Valutarla a intervalli di 6 mesi per almeno 3 volte

**Premessa 5)** La progressione della curva scoliotica strutturale avviene essenzialmente durante i periodi di rapida crescita spinale. Generalmente in ragazze adolescenti questo periodo corrisponde a due anni prima del menarca e un anno dopo il menarca.

Deve essere documentato l'inizio della pubertà P2 B2.

Può essere utile distinguere atteggiamento scoliotico dalla scoliosi vera e propria.

### Atteggiamento scoliotico

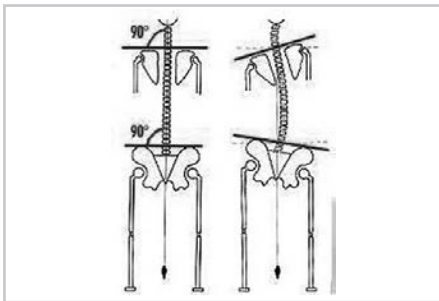
se la deviazione compare solo quando il soggetto assume alcune posizioni: in piedi per esempio A parte alcune eccezioni, la deviazione si riduce completamente in posizione distesa a bacino equilibrato o con il soggetto seduto.

Si può sviluppare per:

- un difetto ad un arto inferiore (DISMETRIA)
- una deviazione laterale (per dolore)
- alterazioni posturali del periodo evolutivo di crescita

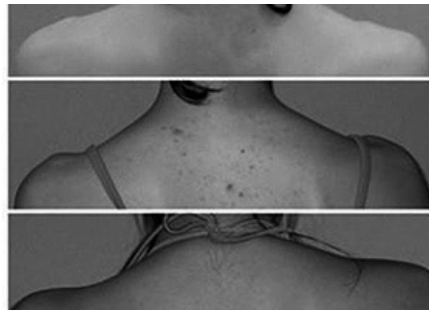
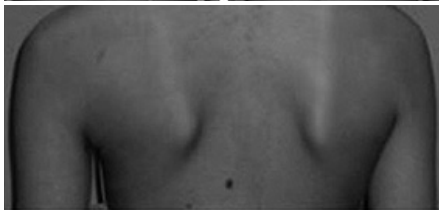
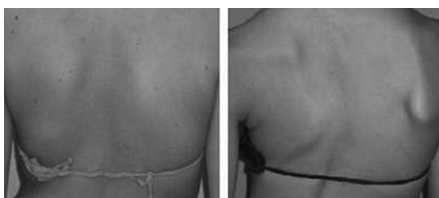
### Dismetria arti inferiori.

Si mette il soggetto in decubito supino e si valuta la lunghezza degli arti inferiori a livello dei malleoli tibiali (interni). Ovviamente il malleolo che risulta essere più in alto dell'atro corrisponderà al lato della "gamba corta". Prima di apprezzare la lunghezza degli arti è bene che si faccia sollevare il bacino dal lettino al soggetto, in modi da annullare tutte le tensioni di asimmetrie che possono crearsi nell'as-



sumerne la posizione da supino, per poi riposizionare le gambe distese sul lettino senza che il soggetto ci aiuti. Da qui si apprezza la lunghezza delle gambe e si evince l'eventuale asimmetria

La valutazione della schiena dovrà anche soffermarsi sulle **alterazioni di simmetria** che caratterizzano un "Indice estetico" utile per la definizione di gravità della scoliosi, ma che entro certi limiti può accompagnare anche l'atteggiamento scoliotico. Tipiche sono le asimmetrie delle spalle, delle scapole e del "triangolo della taglia" compreso fra braccia e dorso



Scoliosi strutturata.

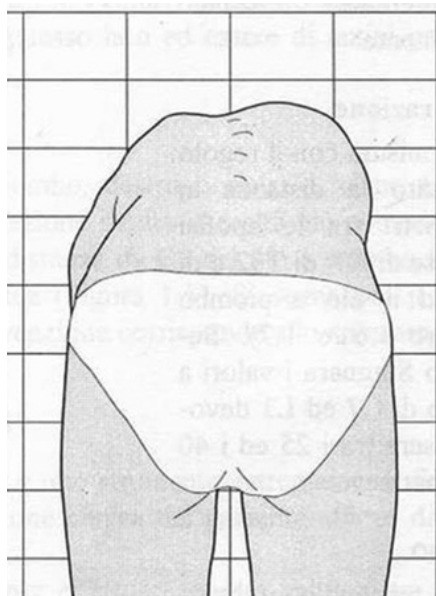
Il rachide risulta **deformato in modo permanente e la deformazione non è volontariamente riducibile**. La deformazione sul piano trasverso costituita da una rotazione localizzata a formare il **gibbo**, è l'elemento più dannoso per la morfologia del soggetto.

La scoliosi può essere IDIOPATICA (la più frequente) oppure associata a DEFORMAZIONI VERTEBRALI oppure associata a SINDROMI O MALATTIE come

- la paralisi cerebrale,
- la distrofia muscolare,
- la poliomielite,
- l'ipotonia congenita,
- l'atrofia muscolo-spinale e
- l'atassia di Freidrich.

Forme di scoliosi ad eziologia nota possono inoltre essere associate ad alcune malattie del collagene come

- la sindrome di Marfan,
- la neurofibromatosi,
- la sindrome di Down,
- a molte displasie ossee e al nanismo.



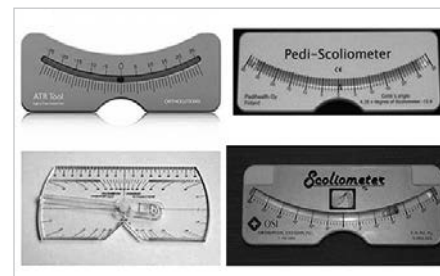
**Lo scoliometro**

Semplice strumento la cui parte principale è una pallina di mercurio che scorre in un canale curvo e graduato e che si sposta in base al dislivello esistente fra i due lati dello strumento

- poco costoso ed estremamente maneggevole
- i risultati sono molto riproducibili anche se utilizzato da operatori diversi
- permette di valutare l'evolutivezza della scoliosi nel tempo

Esso permette di misurare con facilità e rapidità il grado di inclinazione assiale del tronco provocato da una deformità vertebrale. E' sufficiente far flettere il soggetto in avanti, posare lo scoliometro sul dorso con il segno "0" in corrispondenza delle spinose e leggere il grado di inclinazione. Questo strumento misura non l'altezza della gibbosità, ma l'angolo di rotazione del tronco.

E' importante ricordare che la misurazione del gibbo con la livella o il gibbometro si è rivelata inattendibile nel campo della ricerca scientifica. Al contrario, la misurazione della inclinazione assiale del tronco con lo scoliometro ha dimostrato di essere affidabile.



**Come si usa?** Far flettere il ragazzo/a in avanti come per andare a toccare con la punta delle dita delle mani la punta dei piedi. Già in questa posizione (test di Adams) può rendersi evidente il gibbo indice della rotazione del tronco. In posizione orizzontale eseguire la **prima lettura in zona medio toracica leggermente al di sotto del margine inferiore della scapola**. Lo scoliometro va appoggiato delicatamente senza forzare con lo 0 della concavità sull'apofisi spinosa e va trattenuto con entrambe le mani negli appositi incavi predisposti. Far forzare un poco la flessione ed eseguire la **seconda lettura a circa 5 cm al di sopra**

**della cresta iliaca.** La stessa manovra eseguita a **paziente seduto** permette di evitare le misurazioni scorrette legate a alterazioni posturali.



**5° gradi** allo scoliometro:  
**VISITA SPECIALISTICA**

Recentemente è stata proposta la misura di 7°

12% dei soggetti saranno inviati a valutazione se 5°

Solo il 3% se 7°

Ma si aumentano i falsi negativi

Se usiamo i 5° perdiamo il 2% di curve con Cobb di 20°

Se usiamo i 7° perdiamo il 12% di tali curve

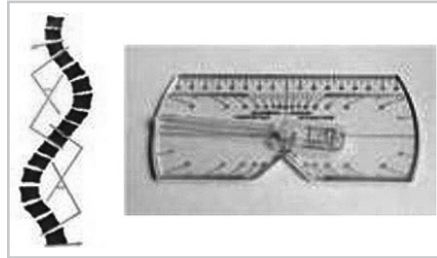
Se il riscontro è **superiore a 3°** è necessario **ricontrollare il paziente a un anno di distanza.**

Se il riscontro è **inferiore a 3°**, ma si rileva **fianco assente** o **spalla alta** o **scapola sporgente** è necessario ricontrollare il paziente dopo sei mesi, con invio al medico specialista se queste asimmetrie persistono

**Ma che cos'è l'angolo di Cobb?**

Si valuta radiologicamente. Si tracciano le tangenti al piatto superiore della vertebra all'estremo prossimale della curva e al piatto inferiore della vertebra situata

all'estremo distale. Si tracciano poi le perpendicolari a queste tangenti. L'incontro fra le perpendicolari descriverà un angolo il cui valore è espressione della entità della deviazione scoliotica. Con lo scoliometro d'Osualdo è possibile sia valutare il gibbo come con uno scoliometro normale che misurare l'angolo di Cobb sulle radiografie



**Chi è d'accordo sull'esecuzione dello screening per la scoliosi idiopatica scrive:**

L'obiettivo dello screening è quello di rilevare una scoliosi in una fase precoce, quando la deformità può passare inosservata e vi è l'opportunità per un metodo meno invasivo del trattamento chirurgico che altrimenti sarebbe necessario.

Inoltre (nello stesso lavoro) viene enfatizzato lo screening in **posizione seduta:**

Con lo screening dei bambini in posizione seduta, con l'uso di un scoliometro, siamo in grado di ridurre drasticamente il numero di invii al secondo livello, perché **eliminiamo gli effetti della disuguaglianza di lunghezza delle gambe** con associata obliquità pelvica sulla colonna vertebrale. La posizione seduta rivela l'asimmetria vera del tronco che potrebbe essere associata a IS e quindi è consigliato come metodo di esame standard in un programma di screening scolastico.

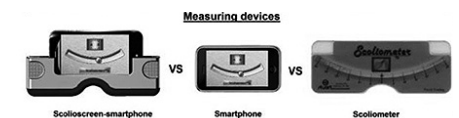
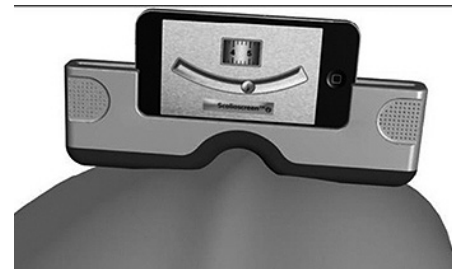
**Chi non è d'accordo** sull'esecuzione dello screening per la scoliosi valuta che in letteratura non ci sono benefici a lungo termine dimostrati fra i soggetti con scoliosi rilevata allo screening (di cui nessuno ha dovuto comunque sottoporsi a intervento chirurgico) rispetto a quelli valutati clinicamente. E' anche vero però che alcune dimostrazioni sul rallentamento della curva

scoliotica legato all'uso di corsetti potrebbe far vacillare queste affermazioni se noi rilevassimo precocemente anche i soggetti con scoliosi non grave.

Al di là della decisione politico sanitaria di attuare screening della scoliosi idiopatica su tutta la popolazione di adolescenti, resta la valutazione che **nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia**, lo scoliometro è uno strumento che la letteratura definisce affidabile e sufficientemente preciso. **Con i riferimenti dei valori degli angoli sopra riportati** il Pediatra Ambulatoriale ha uno strumento in più per gestire l'adolescente con scoliosi potendosi permettere con facilità anche controlli più seriati nel tempo **IN QUELLO CHE POSSIAMO DEFINIRE UNO SCREENING AMBULATORIALE.**



Intanto al 2035 ci stiamo avvicinando e la app Scoligauge che trasforma lo smartphone in scoliometro mostra nei lavori scientifici a confronto con lo scoliometro tradizionale una buona accuratezza diagnostica.



#### **Bibliografia**

- G. Bartolozzi. - La scoliosi Medico e Bambino pagine elettroniche 2008; 11(6) [http://www.medicoebambino.com/?id=OS0806\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=OS0806_10.html)
- Zaina F, Negrini S, Atanasio S - TRACE (Trunk Aesthetic Clinical Evaluation), a routine clinical tool to evaluate aesthetics in scoliosis patients: development from the Aesthetic Index (AI) and repeatability Scoliosis 2009 Jan 20; 4:3
- Franko OI, Bray C, Newton PO - Validation of a scoliometer smartphone app to assess scoliosis J Pediatr Orthop 2012 Dec 32 (8)
- M. Timothy Hresko, Vishwas R, Richard M Schwend Position statement- Screening for the early detection for Idiopathic Scoliosis in Adolescents Scoliosis Research Society 2015

## Stick urine

Gli stick urine sono strisce costituite da un supporto in plastica su cui sono fissati tasselli reattivi che contengono reagenti enzimatici capaci di produrre variazioni colorimetriche a contatto con i componenti urinari. Sono da preferire gli stick ad 11 componenti, che danno indicazioni relative a bilirubina, urobilinogeno, corpi chetonici, glucosio, proteine, sangue, Ph, nitriti, leucociti (esterasi leucocitaria), peso specifico e acido ascorbico.

Le situazioni cliniche in cui è necessario utilizzare gli stick sono, ovviamente, tutte quelle in cui si sospetti una patologia che coinvolge direttamente o indirettamente l'emuntorio renale.

L'utilizzo è semplicissimo ed il costo è estremamente contenuto, per cui non è ammissibile che un Pediatra di famiglia non abbia nel suo studio una confezione di stick urinari.

## Impedenzometria

L'impedenzometria è una metodica che ci permette di diagnosticare e monitorizzare alcune patologie a carico dell'orecchio, molto comuni in età pediatrica, mediante la valutazione della cedevolezza (*compliance*) del sistema timpano-ossiculare.

Gli apparecchi oggi disponibili sono di semplice utilizzo e manutenzione, anche se di costo assai diverso tra loro. Tra le varie funzioni di un impedenzometro quella più utile per il Pediatra di famiglia è di certo la timpanometria, essendo una metodica oggettiva (quindi non operatore-dipendente), non invasiva, che non richiede la collaborazione del paziente (praticamente nessun limite di età), di basso costo e breve durata di esecuzione.

Le indicazioni più importanti all'utilizzo dell'impedenzometro sono l'otite media acuta, l'otite media effusiva, l'otite cronica, l'ostruzione tubarica e l'ototubarite.

## Proteina C reattiva (CRP)

Si può ragionevolmente sostenere che, quasi ogni giorno, nello svolgimento della sua attività in Pediatria può aver bisogno di effettuare il dosaggio della proteina C reattiva ad uno dei suoi assistiti: dalle forme febbrili del lattante alle infezioni

urinarie, dalle linfadeniti alle infezioni respiratorie (alte o basse) è essenziale poter discriminare le forme batteriche da quelle virali al fine di formulare un ragionevole sospetto diagnostico, impostare ulteriori esami mirati ed una successiva idonea terapia. Per tale motivo, nello studio del Pediatra di famiglia non dovrebbe mancare un apparecchio per la determinazione quantitativa della CRP.

Gli apparecchi a disposizione sono innumerevoli, di semplice utilizzo e necessitano di un piccolissimo quantitativo di sangue capillare (pochi microlitri).

Da non dimenticare che, analogamente a tutti gli altri esami di laboratorio, anche il dosaggio della CRP deve essere valutato criticamente correlandolo con altri esami (quali ad esempio l'emocromo e la formula leucocitaria) e con gli elementi della clinica.

## Podoscopio

Il Podoscopio è uno strumento molto semplice che permette di valutare l'impronta plantare, grazie alla distribuzione dei carichi sui due piedi. E' costituito da una struttura portante con un piano in vetro, retroilluminato: il paziente sale sul piano trasparente a piedi nudi, rimanendo fermo per alcuni minuti; in un piano inferiore, uno specchio riflette le immagini della pianta del piede, per valutare la distribuzione dei carichi. L'immagine mostra l'istmo del piede, che in condizioni normali deve essere 1/3 dell'avampiede; nel piede piatto, l'istmo è molto maggiore e, nei casi più gravi, può arrivare a coprire l'intero arco plantare; al contrario, nel piede cavo l'area di appoggio è limitata alla parte anteriore ed al calcagno, avendo l'istmo un contatto limitato o assente con la base di appoggio.

L'utilizzo di questo strumento, pur nella sua semplicità ed economicità, è controverso come oggetto di screening di massa.

## Il pulsiossimetro

### Che cos'è

Il pulsiossimetro è uno strumento di facile utilizzo che consente di:

- rilevare la frequenza cardiaca
- rilevare la saturazione d'ossigeno

Alcuni di questi strumenti son anche in grado di:

- a) fornire una curva pletismografica
- b) determinare l'indice di perfusione (un indice di relativa utilità nell'uso ambulatoriale in quanto soprattutto utile per identificare il sito migliore dove applicare la sonda a permanenza o per i chirurghi per valutare la riuscita di un intervento di rivascolarizzazione o per gli anestesisti per valutare una buona risposta ad una anestesia epidurale)

In considerazione dell'alta percentuale di bambini afferenti in ambulatorio con problematiche respiratorie rappresentate, nei primi anni di vita soprattutto da bronchiolite, e nelle età successive da asma e da infezioni delle alte e basse vie respiratorie, particolarmente utile può risultare uno strumento quale il **pulsiossimetro cutaneo (saturimetro)** che indica la saturazione di ossigeno nel sangue e fornisce parametri obiettivi che, correlati alla situazione clinica del paziente, possono orientare il comportamento terapeutico o la decisione se effettuare o meno un ricovero. Da anni la saturimetria viene segnalata come il 5° segno vitale (dopo frequenza cardiaca e respiratoria, colorito e comportamento generale).<sup>1,2</sup>

### Come funziona

Se si illumina un dito con una adeguata sorgente luminosa a led, la sua luce lo attraversa e viene attenuata dalle strutture attraversate. Nel suo cammino la luce incontra tessuti, ossa, pelle, sangue arterioso e venoso: l'assorbimento sarà costante per tutte, tranne che per il volume di sangue arteriolare pulsatile e proprio su quello il pulsiossimetro calcolerà il valore di saturazione di ossigeno (Fig 1,2).

E' fondamentale che il saturimetro possa rilevare una frequenza cardiaca relativamente stabile perchè su quella potrà fornire una lettura della saturazione di ossigeno. Lo strumento emette un valore di saturazione in corrispondenza di ogni impulso cardiaco, da cui il nome Pulsiossimetro. Gli elementi che rendono quindi più difficile la lettura della saturazione del bambino sono: **la difficoltà nello stare fermo, il continuo movimento, il valore spesso elevato di frequenza cardiaca e l'aritmia respiratoria.**

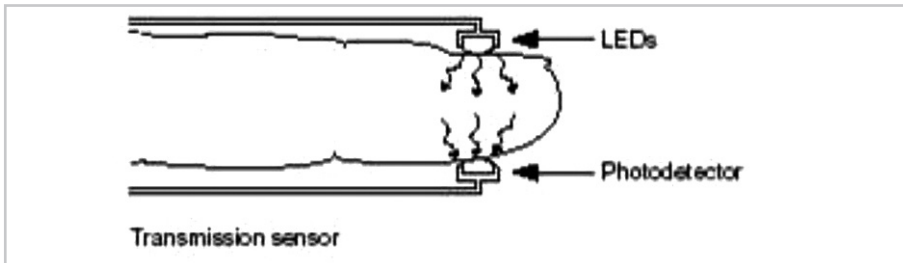


Fig 1. Se si illumina un dito con un led, la sua luce lo attraversa, e viene attenuata dagli oggetti attraversati. Tratto da: [www.pneumonet.it/speciali/telemedicina2004/presentazioni/SANTINI.ppt](http://www.pneumonet.it/speciali/telemedicina2004/presentazioni/SANTINI.ppt)

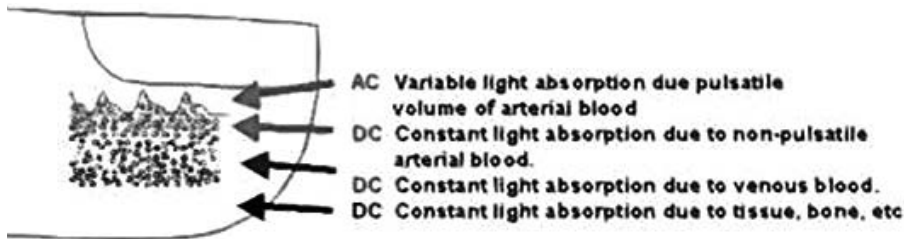


Fig 2. Nel suo cammino la luce incontra tessuti, ossa, pelle, sangue arterioso e venoso. Tratto da: [www.pneumonet.it/speciali/telemedicina2004/presentazioni/SANTINI.ppt](http://www.pneumonet.it/speciali/telemedicina2004/presentazioni/SANTINI.ppt)

Sull'identificazione del flusso arteriola-re a assorbimento di luce non costante, il Saturimetro o Pulsiossimetro, valuta il rapporto fra emoglobina ossigenata e emoglobina ridotta secondo un rapporto matematico. Infatti il valore % della saturazione deriva dal rapporto fra emoglobina ossigenata e la somma fra emoglobina ossigenata e ridotta per 100. Poichè l'emoglobina ridotta assorbe più luce rossa (banda 600-750 nm) di quanto non faccia l'ossiemoglobina e al contrario l'ossiemoglobina assorbe più luce nell'infrarosso (banda 850-1000 nm) di quanto non faccia l'emoglobina ridotta, il Saturimetro rileva questa differenza di assorbimento luminoso delle due frazioni emoglobiniche e le mette in rapporto secondo la formula prima ricordata:

### **Emoglobina Ossigenata/Emoglobina Ossigenata + Emoglobina Ridotta x 100.**

Quindi il valore di Saturazione di O<sub>2</sub> indica se il bambino è o no ossigenato al suo meglio.<sup>3</sup> E' necessario però considerare che lo strumento esegue un semplice calcolo matematico, ma non identifica le eventuali problematiche legate alla concentrazione emoglobinica. Ad esempio un soggetto anemico con 8 mg% di emoglobina può ottenere in condizioni

normali un valore di saturazione di ossigeno ottimale in quanto il rapporto fra emoglobina ossigenata e ridotta pur con un quantitativo basso complessivo di emoglobina, è comunque normale. Al di sotto di questo valore di emoglobina, la scarsa quantità di Ossigeno che comunque arriva ai tessuti determina un valore di Saturimetria alterato.

Un altro limite dello strumento è quello di rilevare le molecole di emoglobina in funzione del loro assorbimento di intensità luminosa. Poichè la carbossiemoglobina non si differenzia nell'assorbimento della luce rispetto alla ossiemoglobina può capitare di ottenere un valore di saturazione di ossigeno normale pur in presenza di un avvelenamento da monossido di carbonio.

• I POSSIBILI ERRORI	• I POSSIBILI PROBLEMI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• -) INTOSSICAZIONE DA MONOSSIDO DI CARBONIO La SaO<sub>2</sub> è normale: il "colore" del sangue è in questo caso uguale a quello del sangue ossigenato.</li> <li>• -) VASOCOSTRIZIONE vasocostrizione delle dita (può essere utile scaldarle), m. di Raynaud</li> <li>• -) SMALTO PER UNGHIE copre alcune lunghezze d'onda della sonda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -) IL BAMBINO SI MUOVE TROPPO una delle più frequenti situazioni</li> <li>• -) DISTURBI DEL RITMO CARDIACO quando le pulsazioni non vengono rilevate dalla sonda</li> <li>• -) IPOVOLEMIA O ANEMIA l'emoglobina è saturata, ma è poco l'O<sub>2</sub> che arriva a livello tissutale</li> </ul>

Fig 3. problemi ed errori possibili legati all'uso del Saturimetro<sup>4</sup>

## Quando usarlo

La saturimetria transcutanea è utilizzata per:

- Monitoraggio "standard" perioperatorio
- Monitoraggio dei pazienti in terapia intensiva
- Monitoraggio del paziente ricoverato con patologia respiratoria
- Trasporto del malato in situazioni "critiche"
- Indice di perfusione dopo chirurgia plastica o ortopedica
- Interventi diagnostici endoscopici
- Interventi odontoiatrici
- Screening di cardiopatie congenite cianogene
- Utilizzo in medicina ambulatoriale (bronchiolite, asma, infezioni respiratorie basse vie...)
- Valutazione premissione del neonato prematuro
- Ossigenoterapia a lungo termine
- Ventilazione domiciliare invasiva, non invasiva
- Monitoraggio ambulatoriale per valutazione degli effetti delle terapie prescritte.

Recentemente e' stato proposto l'utilizzo del pulsiossimetro nei primi giorni di vita per identificare difetti cardiaci congeniti.<sup>5,6</sup> In un lavoro del 2008 la valutazione su 324 neonati con saturimetro per l'identificazione di quelli con SaO<sub>2</sub> < 95% da inviare a consulenza cardiologica permetteva di identificare lesioni cardiache congenite con una specificità del 90,4%% (9,6% di falsi positivi) e una sensibilità del 77,1% (circa il 23% di falsi negativi).<sup>7</sup>

## Come interpretare i risultati

Si può considerare normale una saturazione, in aria ambiente, > 95%, mentre valori di allarme se inferiori a 92%<sup>3,8,9</sup>

Una saturazione inferiore al 90% indica la necessità di assistenza ventilatoria.

Complessivamente si può ritenere che un **valore sul 95% di saturazione di ossigeno rappresenti uno stato di ipossia lieve, fra il 92 al 95% di ipossia moderata, sotto il 92% di ipossia grave.**

Il valore di saturimetria e' inserito in alcuni protocolli utili per la definizione di gravità di alcune patologie respiratorie come l'asma bronchiale (Fig. 4)



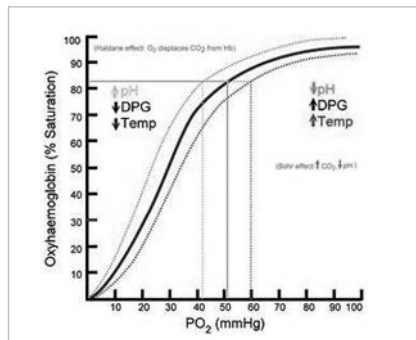
	Lieve	Moderata	Grave
<b>FREQUENZA CARDIACA</b>	Normale	Aumentata	Aumentata
<b>PEF-FEV1 % del predetto o del best personale</b>	> 80 %	60-80%	< 60%
<b>SaO2 % in aria</b>	> 95%	92-95%	< 92% (se < 90% arresto respiratorio imminente)
<b>PaCO2 (mm Hg)</b>	< 38	38-42	> 42

Indurmino et al. "Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica" Linea guida SIP Area pediatrica 5 Maggio 2008

Fig 4. Il valore di Saturazione di Ossigeno nella valutazione di gravità della asma nella linea guida della Società Italiana di Pediatria<sup>9</sup>

**BOX. La curva di dissociazione dell'emoglobina**

Tutte queste considerazioni sono legate alla relazione proporzionale fra Saturazione di Ossigeno e Pressione Parziale di Ossigeno rappresentata dalla curva di dissociazione dell'emoglobina come mostrato in Fig. 5.



La maggior parte dell'ossigeno viene trasportata dal sangue in combinazione con l'emoglobina, mentre solo una minima parte è disciolta nel plasma. La relazione tra PaO2 e l'emoglobina viene rappresentata dalla curva di dissociazione dell'emoglobina.

Da questa si può evincere molto bene come a PaO2 normale (>90 mmHg), l'emoglobina è satura circa al 95% e la curva risulta praticamente piatta.

Ne consegue che un aumento della PaO2 (per iperventilazione o per inalazione di gas ricchi di O2) potrà comportare solo un piccolo e insensibile aumento della concentrazione di ossigeno nel sangue. Al contrario, si può ben vedere come al di sotto di 60 mmHg ogni ulteriore caduta della PaO2 produce una variazione molto marcata della saturazione (SaO2 orientativamente < 90%) con gravi ricadute sulla ossigenazione tissutale.

L'emoglobina presenta inoltre una minore affinità per l'ossigeno (maggiore facilità a cederlo, spostamento verso destra della curva di dissociazione) con la diminuzione del pH, l'aumento della PCO2, l'aumento della temperatura e del 2.3 difosfoglicerato (2.3 DPG, prodotto della glicolisi nell'eritrocita).

Per contro l'affinità per l'ossigeno aumenta (minore facilità a cederlo, spostamento verso sinistra della curva) in presenza di emoglobina fetale e di alcalosi. Per questo motivo viene scolasticamente insegnato di non affidarsi alla sola clinica in presenza di accesso asmatico acuto, valorizzando l'assenza di cianosi (corrispondente a SaO2 <75%). Infatti la presenza di alcalosi, tipica delle fasi iniziali di accesso asmatico acuto, sposta la curva a sinistra dando saturazioni più alte a parità di PaO2; pertanto la comparsa di cianosi che è espressione di una SaO2 <75% e che si verifica in genere per valori di PaO2 < 50 mmHg, si verificherà, in presenza di alcalosi, a livelli di PaO2 ancora inferiori.

Al contrario, dopo un accesso asmatico acuto, con saturazione bassa e magari non tanto bassa quanto la PaO2, (vedi figura) con iperventilazione e alcalosi e quindi spostamento a sx della curva con minore facilità a cedere ossigeno, la terapia broncodilatante comporterà un miglioramento della ventilazione, della PaO2 e il bambino stesso denuncerà di sentirsi meglio, ma il controllo della saturazione a pochi minuti dalla terapia potrà mostrare ancora una saturazione bassa trovandoci ancora nella porzione ripida della curva. Quindi è sempre bene aspettare alcuni minuti (10-15) dopo la terapia broncodilatante prima di allarmarsi per una scarsa risposta dei valori di Saturazione di Ossigeno.

Anche nella bronchiolite un valore di saturimetria inferiore al 92% rappresenta un indicatore di maggiore gravità della patologia respiratoria.

**Come usarlo**

Il problema maggiore dell'uso del Saturimetro nell'ambulatorio pediatrico è legato alla necessità di avere a disposizione sonde diverse in relazione alle differenti dimensioni delle dita dei bambini alle varie età.

Per i lattanti saranno necessarie son-

de piccole a cerotto, (esistono sensori da applicare al piede che consentono di ottenere valori affidabili più agevolmente) mentre per i bambini più grandi potranno essere utilizzate le classiche sonde a clip.



Fig 6. Una sonda a cerotto



Fig 7. Una sonda per uso neonatale



Fig 8. Una sonda a clip



Fig 9. L'applicazione di una sonda al piede

I Saturimetri a innesto diretto sul dito potranno andare bene solo nei bambini più grandi per la difficoltà di un dito di piccole dimensioni a raggiungere la regione del led luminoso.

Alcuni saturimetri dispongono di software dedicati volti a minimizzare l'interferenza del movimento sulla lettura del valore di frequenza cardiaca e saturazione di Ossigeno: questo aspetto dovrà essere preso in considerazione soprattutto se si vuole impiegare il Saturimetro per un uso ambulatoriale..

Poichè il valore di saturimetria viene determinato dal pulsiossimetro sulla rilevazione dell'assorbimento di luce non costante relativo al sangue pulsatile arteriolare, si considera valida la lettura del valore di SaO2 quando rimane relativamente stabile il valore di lettura della frequenza cardiaca con l'identificazione di un segnale sonoro di battito cardiaco (se presente) costante. Spesso nel bambino è necessario attendere diversi secondi perchè questo possa accadere (movimento, tachicardia, aritmia respiratoria).

**Punti chiave delle modalità d'uso del**

**saturimetro**

1. Applicare la sonda adeguata al dito o in altra sede adeguata del bambino
2. Accendere il Saturimetro
3. Distrarre il bambino con giochi musi-

cali per poter ottenere una riduzione dei movimenti dell'arto al quale abbiamo applicato la sonda e evitare il pianto e l'agitazione e di conseguenza la tachicardia.

4. Attendere fino a che il segnale sonoro o luminoso della rilevazione della frequenza cardiaca sia stabile e valutare in quel momento il valore di Saturazione d'Ossigeno.

**Bibliografia**

1. Mower R et al. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign Pediatrics; 99(5):681-686
2. Parametri vitali e segni di allarme in pediatria. SIMEUPP 2007
3. Esposito F., Cavaliere P. Il saturimetro o pulsiossimetro Area Pediatrica 1/2007
4. Sinex JE. et al Pulse oximetry :principles and limitation. Am J Emerg Med 1999; 17: 59-67
5. Reich JD, Connolly B, Bradley G, Littman S, Koeppel W, Lewycky P, Liske M. The reliability of a single pulse oximetry reading as a screening test for congenital heart disease in otherwise asymptomatic newborn infants. Pediatr Cardiol. 2008; 29: 885-889.
6. Chang RK, Rodriguez S, Klitzner TS. Screening newborns for congenital heart disease with pulse oximetry: survey of pediatric cardiologists. Pediatr Cardiol. 2009; 30: 20-25.
7. Meberg A, Brüggmann-Pieper S, Due R Jr, Eskedal L, Fagerli I, Farstad T, Frøisland DH, Sannes CH, Johansen OJ, Keljalic J, Markestad T, Nygaard EA, Røsvik A, Silberg IE First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. J Pediatr. 2008 Jun;152(6):761-5.
8. Guidelines for home oxygen in children, BritishThoracic Society ,Home oxygen Guideline development group. Thorax 2009,64,Suppl II
9. Gestione dell'attacco acuto di asma in eta' pediatrica Linea Guida SIP, 3 settembre 2008 www.sip.it
10. Patricia Petaros, Patrizia Salerno, Ingrid Rabach, Egisio Barbi, Oxygen treatment indications, ways of administering and monitoring issues Medico e Bambino 2007;26:291-29

## Contare i globuli bianchi e leggere una formula leucocitaria in ambulatorio: un po' di storia della medicina ancora e sempre attuale

Al di là dell'aspetto puramente suggestivo di poter utilizzare un microscopio in ambulatorio calandosi così nei panni del Medico ricercatore (legendaria figura sempre presente nei pensieri di ognuno di noi), resta la lecita domanda se l'impegno necessario per un suo razionale utilizzo sia giustificabile in un ambulatorio pediatrico ai giorni nostri.

Attraverso il microscopio, posso eseguire con gli opportuni reattivi, una conta leucocitaria, posso leggere una formula, posso analizzare l'urina a fresco o un sedimento urinario (se possiedo anche una centrifuga), posso leggere lo scotch test per la ricerca delle uova di ossiuri, posso confermare la presenza di lendini, ricercare eosinofili nel muco nasale.

Le valutazioni della conta e della formula leucocitaria dovrebbero comunque rappresentare le applicazioni più frequenti di questo strumento diagnostico.

La conoscenza rapida di questi parametri sono utili nel bambino con febbre da causa sconosciuta e stato generale compromesso, nel bambino con sospetta appendicite acuta e in qualsiasi patologia dove possa sospettare una leucocitosi o al contrario una leucopenia.

Le più recenti linee guida relative alla valutazione del bambino febbrile, prevedono la conta leucocitaria come indagine diagnostica utile nella definizione di gravità per ridurre il rischio di trascurare una possibile batteriemia. Nel dossier del Childrens Hospital Medical Center di Cincinnati viene ribadita la necessità di ricorrere a una valutazione della conta leucocitaria nel bambino con stato generale compromesso (sottolineando a margine come una conta assoluta dei neutrofili sia più sensibile e più specifica di una conta leucocitaria generica nella valutazione di una batteriemia pneumococcica comunque percentualmente in declino dopo il miglioramento della copertura vaccinale contro lo pneumococco).

Una conta leucocitaria superiore a 15.000/mmc aumenta il rischio di batteriemia del 3-4% e se superiore a 20.000/mmc aumenta il rischio dall'8 al 10%<sup>1</sup>

Nella linea guida del NICE2 viene sottolineato come sia necessario ricorrere sempre a una conta leucocitaria nel bambino febbrile sotto i tre mesi di vita; nel bambino con più di 3 mesi di vita si ricorra a una conta leucocitaria se sono presenti una o più caratteristiche cliniche dell'area rossa dell'apposita tabella di riferimento relativa ai segni e ai sintomi (Tabella I). Decisioni successive (esecuzione di una puntura lombare o di una radiografia del torace, terapia) vengono modulate nel loro dossier sul valore della conta leucocitaria (Tabella II).

**Tabella I. I segni e sintomi dell'area rossa nella linea guida sul bambino febbrile del**

**NICE indicativi di una situazione a rischio di batteriemia. Per un bambino con più di 3 mesi di età in presenza di uno o più di questi segni e sintomi viene consigliata l'esecuzione di una conta leucocitaria.**

Red - high risk
Pale/mottled/ashen/blue
No response to social cues Appears ill to a healthcare professional Unable to rouse or if roused does not stay awake Weak, high-pitched or continuous cry
Grunting Tachypnea: RR > 60 breaths/minute Moderate or severe chest indrawing
Reduced skin turgor
Age 0-3 months, temperature ≥ 38°C Age 3-6 months, temperature ≥ 39°C
Non-blanching rash Bulging fontanelle Neck stiffness Status epilepticus Focal neurological signs Focal seizures
Bile-stained vomiting

**Tabella II. Strategie relative all'esito della conta leucocitaria in riferimento all'età del bambino nella linea guida del NICE. Da notare come anche una conta < 5.000/mm<sup>3</sup> viene identificata come fattore di rischio.**

Bambini fra 1 e 3 mesi di vita con conta leucocitaria < 5.000 o > 15.000/mm <sup>3</sup>	Puntura lombare Antibiotico terapia parenterale
Bambini di 3 mesi di vita o più con temperatura di 39 o oltre e conta leucocitaria > 20.000/mm <sup>3</sup>	Rx torace

Nell'ambito della valutazione di un bambino con sospetta appendicite acuta, il parametro della conta

leucocitaria presenta alcune luci e alcune zone d'ombra. La linea guida sull'argomento sempre del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*<sup>3</sup> nella sezione relativa agli esami di laboratorio, recita testualmente che nessun esame singolo o in combinazione con altri è risultato predittivo di appendicite acuta nei bambini. Più in dettaglio: la conta leucocitaria è elevata dall'87 al 92% dei pazienti con appendicite acuta. Dobbiamo quindi considerare l'aspetto negativo di quel 8-13% di falsi negativi, bambini cioè con appendicite e conta leucocitaria normale. (Tutti i lavori a conferma di queste affermazioni sono lavori con grado di evidenza D: analisi retrospettive).

Una ricerca recente retrospettiva e prospettica<sup>4</sup> proprio sull'utilità della conta leucocitaria e della granulocitosi con deviazione a sx della formula, nella diagnosi di appendicite nel bambino, conclude che una leucocitosi o lo spostamento a sx della formula possiedono una sensibilità del 79% e insieme una specificità del 94%. Ancora troppi falsi negativi che rendono poco rassicurante un esame negativo per escludere una appendicite, mentre l'alta specificità permette una buona conferma della diagnosi in presenza di leucocitosi e granulocitosi. Sia nel caso del bambino con febbre di causa sconosciuta o del bambino con sospetta appendicite, il fatto di poter disporre di un sistema ambulatoriale che da sangue capillare, con una puntura dal dito (attualmente con i più recenti pungidito veramente indolore) permette di eseguire una conta e una formula leucocitaria, facilita notevolmente anche la ripetibilità dell'esame per verificare incrementi o riduzioni del numero dei leucociti e monitorare quindi più da vicino l'andamento della malattia.

**Come eseguire una conta leucocitaria in ambulatorio**

Il sistema diagnostico Unopette era l'unico sistema in commercio predisposto per eseguire una conta leucocitaria ambulatoriale senza dover ricorrere all'uso della provetta di Thoma Zeiss e del colorante di Turke, attraverso l'utilizzo associato di una camera contaglobuli e di un microscopio. La ditta produttrice ne ha interrotto momentane-

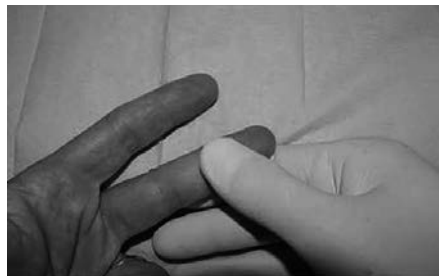
amente la produzione. Attualmente una ditta Italiana produce un sistema analogo chiamato Leuchrom che ha rimpiazzato il vecchio Unopette.

Il sistema è caratterizzato da contenitori di plastica con all'interno del cristallo violetto, colorante in grado di distruggere gli eritrociti e colorare i leucociti per poterli evidenziare e quindi contare all'interno del reticolo della camera contaglobuli. Nella confezione sono compresi i capillari da 10 microlitri necessari per la raccolta dell'esatta quantità di sangue, i contagocce e le lancette monouso per il prelievo capillare.

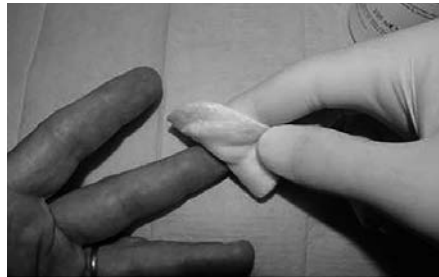
**Figura 1. Prima di eseguire la conta leucocitaria è bene aver preparato tutto l'occorrente: i capillari, il flacone del reattivo, il pungidito indolore caricato con l'apposita lancetta, la pinzetta per maneggiare il capillare da 10 microlitri e, a parte, il cotone e il disinfettante.**



**Figura 2. Il dito andrà massaggiato diverse volte per aumentare il flusso capillare.**



**Figura 3. È consigliabile disinfettare il dito con disinfettante per cute integra**



**Figura 4. una volta scelta la profondità di puntura del pungidito indolore a seconda delle dimensioni del dito del bambino e della quantità di sangue richiesta, si praticherà il prelievo nella zona mediale o laterale del dito stesso.**



**Figura 5. È consigliabile asciugare la prima goccia di sangue.**



**Figura 6. Si raccoglierà il sangue intero appoggiando l'apposito capillare sulla goccia successiva ottenuta spremendo delicatamente il dito.**



**Figura 7. Il capillare andrà riempito completamente e poi se ne asciugherà l'eventuale eccesso all'esterno.**

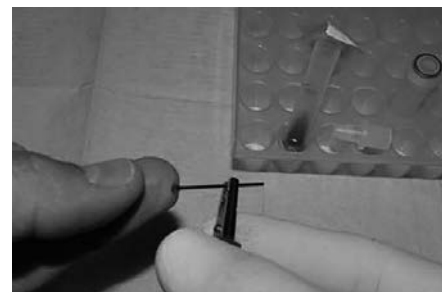


Figura 8. Il capillare andr  inserito all'interno del flacone contenente il reattivo.



Figura 9. Il flacone andr  chiuso con l'apposito contagocce.



Figura 10. Per favorire il passaggio del sangue dal capillare al colorante si agiter  il flacone con lo stesso movimento del polso necessario a azzerare la colonna di mercurio nei vecchi termometri.



Figura 11. Si appogger  quindi una goccia del liquido ottenuto fra vetrino coprioggetto e camera contaglobuli in modo che si riempia il sottile spazio compreso fra le due strutture. A questo punto la camera contaglobuli   pronta per poter essere valutata al microscopio.

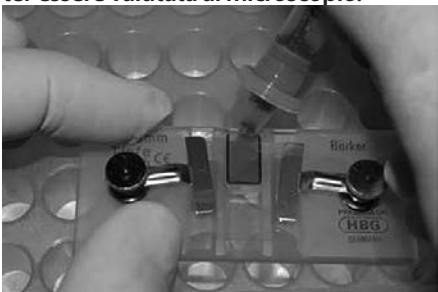


Figura 12. La camera contaglobuli di Burk r. Il vetrino coprioggetto   tenuto in sede dalle 2 apposite alette metalliche. In questo caso la camera presenta 2 reticoli disegnati nella struttura, separati da un incavo che impedisce la commistione del materiale, consentendo quindi 2 letture leucocitarie sullo stesso vetrino.

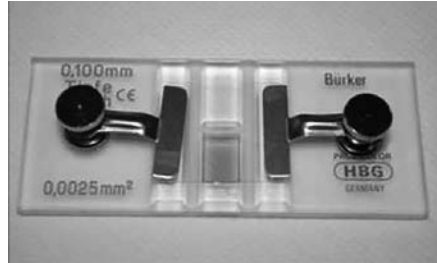
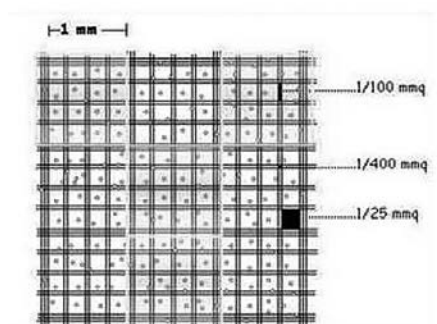


Figura 13. Le caratteristiche tecniche minime per un microscopio ambulatoriale:

1. binoculare per sforzare meno la vista
2. oculari da 10 ingrandimenti
3. almeno 2 obiettivi da 10 e 100 ingrandimenti
4. tavolino traslatore
5. messa a fuoco macro o micrometrica



Figura 14. Il reticolo disegnato nella camera contaglobuli di Burk r.   fondamentalmente suddiviso in nove quadrati grandi delimitati da 3 righe parallele con all'interno quadrati e rettangoli pi  piccoli delimitati da 2 righe parallele. I leucociti appaiono come piccole sfere pi  o meno rifrangenti a seconda della messa a fuoco nel microscopio.



Le letture della conta andr  eseguita a 100 ingrandimenti, prodotto fra i 10 ingrandimenti dell'oculare e quelli dell'obiettivo da 10. A questo ingrandimento si evidenzieranno uno alla volta i nove quadrati che compongono il reticolo della camera di Burk r.

Una buona tecnica di conteggio tiene conto del fatto che la distribuzione casuale delle cellule nella camera durante il suo riempimento quasi mai   uniforme e quindi suggerisce di considerare la media delle cellule contate nei 4 quadrati disposti a Y evidenziati in giallo nella Figura 14 facenti parte dei 9 del reticolo. Il valore ottenuto dovr  essere moltiplicato per 10 per riportarsi a 1 mm<sup>3</sup> e poi moltiplicato per il coefficiente di diluizione del campione.

Se ad esempio le conte nei quattro quadrati disposti a Y sono state rispettivamente di: 40-30-48-34 otterro come media delle cellule/quadrato: 38 nel volume di 0,10 mm<sup>3</sup>. Quindi dovr  moltiplicare tale numero per 10 (porto al mm<sup>3</sup>) e poi di nuovo moltiplichero per 10 o per 20 a seconda del fattore di diluizione (per il Leuchrom dovr  moltiplicare per 20).

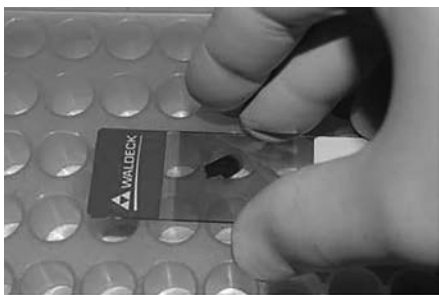
Quindi: 38 per 10 per 20 = 7.600 cellule/mm<sup>3</sup> Non   possibile eseguire una formula leucocitaria in camera contaglobuli se non in modo molto approssimativo e con difficolt ; l'unico dato sul quale basarsi   la dimensione cellulare (differenziazione fra granulociti pi  grandi e linfociti pi  piccoli) ma la visione microscopica non   sufficiente per poter ottenere un dato affidabile.

### Come eseguire una formula leucocitaria in ambulatorio

Attualmente   possibile eseguire in modo semplice e applicabile alla normale attivita pediatrica quotidiana, una formula leucocitaria utilizzando i vetrini precolorati Test-simplerts che permettono una distinzione morfologica colorando le cellule (gli eritrociti rimangono, ma i leucociti vengono evidenziati per la colorazione di nucleo e citoplasma) avendo comunque a disposizione un microscopio. In questo modo   possibile valutare morfologicamente gli eritrociti e i leucociti valutando percentualmente la distinzione fra polinucleati (granulociti neutrofili, basofili e eosinofili) e mononucleati (linfociti, monociti, linfociti attivati) senza pero poter valutare il numero assoluto dei leucociti.

Non e possibile pensare di effettuare in ambulatorio uno striscio tradizionale con l'impiego di diversi coloranti e fissanti da aggiungere in tempi diversi. I vetrini precolorati invece, sono molto semplici da utilizzare e sufficientemente rapidi. Nella confezione sono previsti i vetrini con al centro il colorante essiccato (cresilvioletto) e i vetrini copri oggetto di dimensioni corrispondenti alla zona reattiva.

**Figura 15.** Una volta deposta la goccia di sangue sul vetrino coprioggetto, si capovolge il vetrino stesso per far aderire la goccia alla porzione colorata del vetrino precolorato.

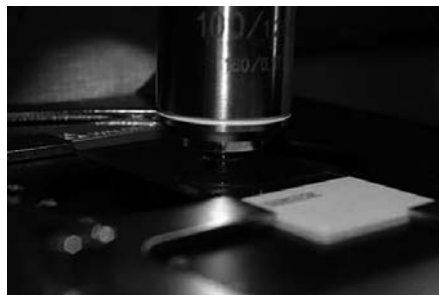


**Figura 16.** Si distribuisce la goccia di sangue in modo uniforme premendo con un qualsiasi oggetto a punta smussa sul copri oggetto, cercando di eliminare gli eccessi. Con l'esperienza si acquisira la valutazione della dimensione ottimale della goccia per ottenere una distribuzione corretta.



Attesi 5 minuti (tempo necessario affinché le cellule incorporino il colorante), il vetrino puo essere letto al microscopio. Si utilizza l'obiettivo da 100 per ottenere 1000 ingrandimenti definitivi (prodotto fra oculare 10 ingrandimenti e obiettivo 100 ingrandimenti = 1000 ingrandimenti) con l'aggiunta di una goccia di olio da immersione da porre fra l'obiettivo e il vetrino.

**Figura 17.** Per la valutazione della formula, l'obiettivo da 100 ingrandimenti deve essere delicatamente posto quasi a contatto del vetrino stesso "centrando" la goccia di olio da immersione.

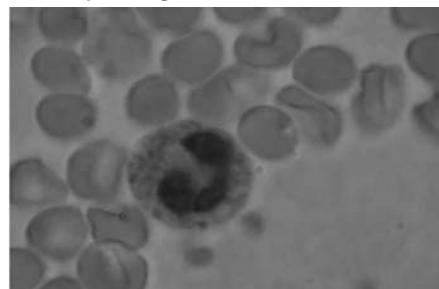


A questo punto si dovranno contare almeno 100 cellule leucocitarie e segnare l'appartenenza alla classe specifica (linfociti, monoliti, eosinofili, granulociti neutrofili e per questi ultimi si valtera il loro stadio di maturazione sulla base delle segmentazioni del nucleo: un aumento dei granulociti neutrofili con nucleo poco segmentato significa tentativo di dismissione in circolo da parte dell'organismo anche delle cellule piu giovani, segno di gravita dell'infezione). Si dovrà analizzare tutta la superficie del vetrino precolorato muovendosi con il tavolino traslatore del microscopio a zig zag, in quanto alla periferia tendono a raccogliersi le cellule piu grandi come i neutrofili e i monociti, mentre al centro quelle piu piccole come i linfociti.

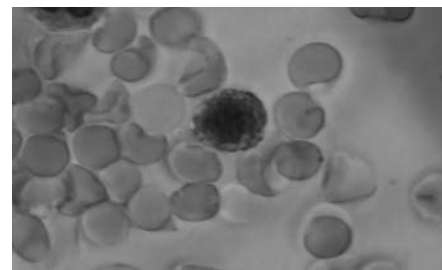
Le variazioni della formula leucocitaria nelle piu frequenti patologie ambulatoriali sono illustrate in Tabella III<sup>5</sup>.

Non e possibile eseguire una conta leucocitaria con i vetrini precolorati non essendoci un reticolo di riferimento, si puo solamente avere una stima indicativa e approssimativa di leucocitosi per campo di osservazione.

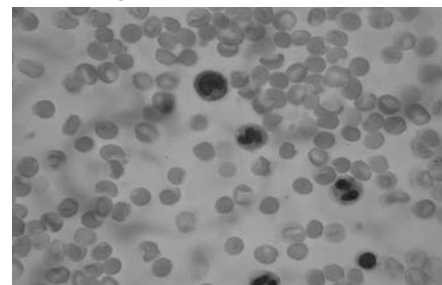
**Figura 18.** Un granulocita neutrofilo con nucleo plurisegmentato.



**Figura 19.** Un granulocita eosinofilo con le caratteristiche granulazioni arancioni. Un aumento percentuale degli eosinofili ematici induce il sospetto diagnostico di costituzione atopica o di parassitosi.



**Figura 20.** In alto un granulocita neutrofilo giovane con nucleo ancora non segmentato insieme a granulociti con nucleo plurisegmentato piu "vecchi". In basso a destra un piccolo linfocito.



**Figura 21.** Linfocita atipico.



**Tabella III.** Comportamento dei leucociti in alcune patologie.<sup>5</sup>

neutrofilia	linfocitosi
Infezione batterica	Pertosse (piccoli linfociti non attivati)
Infezione da HH6 (esantema critico) solo neutrofilia moderata nei primissimi giorni poi neutropenia con linfocitosi relativa	Citomegalovirus (linfociti atipici)
Adenovirus (in grado di innalzare anche il valore di CRP)	Epstein Barr Virus (20-40% di linfociti atipici)
Enterovirus (coxackie ed echovirus)	TBC cronica (se acuta: neutrofilia)
rotavirus	

I vetrini precolorati possono essere utilizzati anche per la valutazione del muco nasale nel sospetto di rinite allergica. Gli eosinofili risultano evidenti per le loro caratteristiche granulazioni arancioni e nidi di tali cellule diffusi nei campi di osservazione identificano una possibile diatesi allergica.

### Conclusioni

Nell'ambito di un possibile futuro sviluppo della Medicina e della Pediatria nel territorio con la creazione di strutture ambulatoriali più evolute ed efficienti, la possibilità di poter disporre di metodi poco cruenti che permettano di ottenere con relativa facilità e poco tempo parametri laboratoristici importanti come la conta e la formula leucocitaria, penso possano essere molto interessanti soprattutto per il Pediatra di famiglia.

Con un minimo di formazione e di impegno, ogni Pediatra può, con una spesa relativa, dotarsi di questi strumenti per migliorare la propria diagnostica ambulatoriale.

Acquisita una certa esperienza, il tempo impiegato per valutare questi parametri

può essere valutato in 5 minuti circa, compatibile con una normale attività ambulatoriale.

Una alternativa può essere rappresentata dai contaglobuli automatici sempre da sangue capillare, gravati da un costo elevato e da una valutazione meccanica che non potrà mai eguagliare una visione microscopica diretta, estremamente suggestiva e positivamente soggettiva.

### Messaggi chiave

1. Un valore di conta e di formula leucocitaria può essere ottenuto ambulatorialmente da pochi microlitri di sangue capillare utilizzando kit standardizzati e certificati per la raccolta, la processazione e la colorazione del campione, in aggiunta a strumenti quali la camera contaglobuli e il microscopio.
2. Conoscere tali parametri ematologici è utile nel bambino con febbre da causa sconosciuta e stato generale compromesso, quando abbiamo un sospetto di appendicite (ma solo per aumentare la probabilità diagnostica in caso di leucocitosi) e in tutta quella serie di patologie in cui la conoscenza

del numero totale dei leucociti e la formula percentuale, possono aiutarci nella formulazione della diagnosi e/o per decidere una terapia.<sup>2</sup>

3. Il tempo necessario per l'esecuzione di questi esami è variabile in funzione dell'esperienza acquisita: in condizioni ottimali in non più di 5 minuti si ottengono la conta e la formula leucocitaria.
4. I due esami possono essere eseguiti singolarmente, ma non è possibile eseguire una formula leucocitaria in camera contaglobuli (se non approssimativa e con difficoltà) e non è possibile eseguire una conta con i vetrini precolorati (se non una stima approssimativa a campo di osservazione).
5. Il potenziamento di una struttura pediatrica ambulatoriale sul territorio comprende anche un miglioramento delle possibilità diagnostiche. Tali procedure devono però essere semplici, poco cruenti, accurate, rapide e non troppo costose. I metodi descritti per la valutazione della conta e della formula leucocitaria rispondono in modo più che sufficiente a tali requisiti.

### Bibliografia

1. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for fever of uncertain source in children in 2 to 36 months of age. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2003 Oct 27. 12 p. [53 references] reviewed August 2006
2. Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years NICE clinical guideline 47 May 2007 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG47NICEGuideline.pdf>
3. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for emergency appendectomy. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2002 Oct. 9 p. [81 references]
4. The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, Ryan DP. *Pediatr Emerg Care.* 2007 Feb;23(2):69-76
5. L'interpretazione dei leucociti nell'esame emocromocitometrico. Russo Mancuso G, La Spina M, Ragusa R, Miraglia V *Area Pediatrica N1* anno 5 Gen 2004 29-38

# Corso - Linee Guida destinazione PDTA

Verga MC,<sup>1</sup> Simeone G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PLS ASL Salerno, Vietri sul Mare; <sup>2</sup> PLS ASL Brindisi, Mesagne

## Ricerca delle evidenze e loro valutazione

La ricerca delle evidenze scientifiche finalizzata a dare risposta ad un quesito clinico è basata sui principi di selezione gerarchica e di saturazione teoretica. Dovrebbe essere condotta almeno in doppio ed in cieco.

In base al **principio di selezione gerarchica**, in primis sono ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS).

Secondo il **principio di saturazione teoretica**, la ricerca può essere interrotta quando si siano trovate evidenze recenti e di buona qualità metodologica potendo trascurare quelle di qualità più bassa. Si cercheranno quindi solo gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e/o considerati rilevanti. Di seguito riportiamo alcuni riferimenti essenziali

### Ricerca delle Linee Guida

- GIMBE** (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*; *BD Linee Guida: NICE, SIGN, National*

*Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG*

- PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

### 3. Società scientifiche

### Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

- GIMBE** (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*; *BD di Revisioni sistematiche*; *Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects*

- PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> *Clinical queries Systematic Reviews e Clinical Study Systematic Reviews, Validation Studies, Review, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, published in the last 10 years, Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months*

### 3. Ricerca della letteratura grigia

- Grey Literature Report. GreyLit** <http://www.greylit.org>.
- OpenGrey** <http://www.opengrey.eu/>
- ClinicalTrials.gov**

## 5. Ricerca manuale

### Analisi delle evidenze scientifiche

L'analisi e la valutazione delle evidenze dovrebbero sempre essere fatte in doppio ed in cieco in base a check list e criteri validati.

Per le Linee Guida possono essere considerati i seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.

Per l'analisi delle Revisioni Sistematiche si utilizza lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).<sup>1</sup>

Per gli Studi Randomizzati si utilizzano i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle *Users' Guide to the Medical Literature*,<sup>2</sup> completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias"<sup>3</sup> Gli studi di accuratezza e di validazione diagnostica sono valutati in base al QUADAS-2.<sup>4</sup>

Per quelli osservazionali si utilizzano le Newcastle Ottawa Scales per gli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional.<sup>5</sup>

### Bibliografia

- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013–20.
- Gordon Guyatt, et al: *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice*. *J Med Libr Assoc.* 2002 October; 90(4): 483
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155:529–536
- [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

## Principi di appropriatezza

Da alcuni anni il SSN deve affrontare problemi di sostenibilità a causa di una cospicua riduzione delle risorse disponibili.<sup>1</sup>

L'esigenza di definire dei percorsi diagnostico-terapeutici scaturisce quindi, da una parte, dai criteri di appropriatezza degli interventi nella pratica clinica e, dall'altra, dalla crescente necessità di integrazione ospedale-territorio nell'ambito di una ormai improcrastinabile riorganizzazione della rete dei servizi ospedalieri e territoriali.

L'Italia è ancora un paese con ottimi standard di assistenza sanitaria<sup>2</sup>, ma sono tuttora presenti, seppure in grado variabile su tutto il territorio nazionale, alcuni problemi relativi alla qualità delle cure, come la variabilità e l'inappropriatezza delle prestazioni e degli interventi.

### L'inappropriatezza coinvolge tutti i livelli assistenziali.

Secondo l'OMS l'onere economico per le prestazioni inutili, che non danno alcun beneficio al paziente, varia dal 20% al 40%<sup>3</sup>

La nostra normativa in materia sanitaria richiama costantemente ai principi di appropriatezza: li ritroviamo nel Patto per la salute, nel Piano Sanitario Nazionale, negli Accordi Collettivi Nazionali ed Accordi Integrativi Regionali dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS).

Occorre sottolineare che l'appropriatezza è solo uno degli elementi della qualità: altre criticità sono state da tempo segnalate in medicina e sono state oggetto di attenta riflessione.

La **governance della qualità** non è ben strutturata né uniforme, esistono disomogeneità nelle prestazioni e negli esiti, il ruolo dell'assistenza primaria e territoriale può essere ampliato (OCSE).

Sono stati sviluppati, inoltre, strumenti e metodi (per esempio quelli della valutazione della qualità e della sicurezza delle cure, dell'EBM o del *technology assessment*), ma poco o nulla è stato fatto per la loro **implementazione nella pratica clinica quotidiana** e per rendere **i professionisti clinici responsabili dell'elaborazione sia**

**dei vari documenti di indirizzo, sia delle politiche aziendali.**<sup>4</sup>

**L'appropriatezza professionale o clinica**<sup>5</sup> si realizza se gli interventi sanitari, alla luce delle prove scientifiche disponibili:

1. sono di provata efficacia, con livelli di evidenza variabili
2. sono prescritti al "paziente giusto, nel momento giusto, per la giusta durata"
3. procurano effetti favorevoli accettabili rispetto ai benefici

**L'appropriatezza organizzativa** si realizza se gli interventi sanitari siano appropria-

ti da un punto di vista dell'organizzazione, cioè siano erogati in condizioni tali da impegnare risorse, "setting" e "professional" adeguati.

La necessità di definire dei PDTA a partire dalle Linee Guida scaturisce proprio dalle esigenze correlate all'appropriatezza organizzativa, perché le raccomandazioni cliniche delle LG possono trovare diversa applicazione in rapporto al contesto ed alle risorse disponibili.

#### **Bibliografia**

1. Botturi D., Rodella S. Appropriatezza. Una guida pratica Volume 3. 2014 Collana "Contributi per il governo clinico" a cura di Roberto Grilli <http://assr.emiliaromagna.it/it/servizi/pubblicazioni/contributi-per-il-governo-clinico/intro>.
2. Ministero della Salute [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1895](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1895)
3. Salvia A. Le verifiche di qualità. Quaderni del Ministero della Salute 2012 <http://www.quadernidellasalute.it/download/press-area/cartella-stampa/14-marzo-aprile-2012/antonino-salvia.pdf>
4. GIMBE. L'appropriatezza nel mirino del SSN. 3° Conferenza nazionale GIMBE. Bologna 2008
5. Gianfranco Domenighetti e Sandra Vernerio. Fare di più non significa fare meglio. <http://www.saluteinternazionale.info/2013/05/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/>

## **Schema generale per la stesura di un PDTA**

Il percorso diagnostico-terapeutico -assistenziale definisce l'iter del paziente dal primo contatto con il mondo sanitario alla diagnosi e terapia, I termini

diagnostico-terapeutico e assistenziale sono utilizzati per definire la presa in carico totale, dalla prevenzione alla riabilitazione della persona che ha un problema di salute

I PDTA devono quindi essere identificati come uno strumento metodologica mente

standardizzato che migliori l'operatività di tutte le strutture definendo:

- gli obiettivi singoli e quelli comuni
- i ruoli di ciascuno
- i tempi di intervento
- gli ambiti di intervento
- i compiti degli operatori



# Radici profonde per l'adulto di domani

Fanos V.

Terapia Intensiva Neonatale, Patologia Neonatale e Nido, Azienda Ospedaliera di Cagliari

Colui che vede le cose sin dall'inizio  
ne ha una migliore conoscenza  
Aristotele

## Introduzione

Il viaggio della nostra vita, dal concepimento al momento della nascita, dalla vita intrauterina (prenatale) a quella extrauterina (postnatale), dall'infanzia all'età adulta, va visto come un *continuum*. In questo senso si può affermare che il feto e il neonato sono padri dell'uomo e non viceversa. Sembra un'affermazione paradossale e provocatoria, ma il feto e il neonato racchiudono le radici profonde dell'adulto di domani.

Fino a non molto tempo fa pensavamo che il neonato fosse un organismo sostanzialmente sano e che si deteriorasse progressivamente e inevitabilmente con il tempo diventando uomo. Oggi riteniamo invece che il feto e neonato alberghino in sé, fin dall'epoca perinatale, la vocazione ad ammalarsi, al di là e oltre l'ereditarietà genetica: è quello che prende il nome di epigenetica. La genetica propone, l'epigenetica dispone. La locandina del Convegno Nazionale SIPPS 2016 riporta l'immagine di un albero con le sue possenti radici. L'albero è la rappresentazione archetipica dell'uomo adulto, cresciuto da radici profonde. L'immagine dell'albero permea profondamente la nostra cultura, basti pensare all'albero della vita e all'albero della conoscenza. Quella che vado a raccontarvi è una storia infinita di alberi, quelli del nostro organismo.

## Il perinatal programming

David Barker ha illustrato l'ipotesi del *perinatal programming*. In accordo con la sua teoria, 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. Barker, focalizzando la sua attenzione

sull'importanza del feto e di ciò che avviene nella vita all'interno dell'utero materno, ha determinato una vera e propria rivoluzione nel pensiero medico.

Quindi è molto importante il concetto di finestra temporale di vulnerabilità. Facciamo un esempio: se somministriamo a ratti femmine gravide del cortisone prima della 16<sup>a</sup> settimana, o dopo la 18<sup>a</sup> settimana di gestazione, non succede nulla a livello dell'apparato cardiocircolatorio del neonato. Se invece si somministra lo stesso cortisone e nella stessa quantità alla 16<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup> settimana, si determinerà nella prole un'ipertensione estremamente grave.

Ogni trimestre della gravidanza è caratterizzato da finestre di vulnerabilità di specifici organi e apparati, come specificato nella Tabella 1, ma se conosceremo meglio la fisiopatologia, potremo immaginare di trasformare queste finestre di vulnerabilità in finestre di opportunità, ad esempio evitando di somministrare farmaci in alcuni periodi specifici della gravidanza.

Primo trimestre	Secondo trimestre	Terzo trimestre
Obesità	Malattie polmonari	Diabete
Dislipidemia	Malattie renali	Depressione
Malattie cardiovascolari		Schizofrenia
Ipertensione		Personalità antisociale
		Autismo
		ADHD (sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività)

Tabella 1. Finestre di vulnerabilità di specifici organi e apparati nei tre trimestri di gravidanza. Da: Fanos V. *Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto*, Hygeia Press, 2015 (con permesso dell'editore).

Un problema che si verifichi nel terzo trimestre di gravidanza può associarsi a gravi ripercussioni neurologiche. Questo non stupisce, visto che la maggior parte

dei neuroni e delle sinapsi si forma nel terzo trimestre della gestazione. Nell'ambito del cervello, le strutture più primitive, che sono quelle sottocorticali, maturano prima rispetto alle strutture più evolute della corteccia. Il cervello a 35 settimane pesa solo 2/3 di quanto peserà al termine della gravidanza. La corteccia cerebrale a 34 settimane è solo la metà circa di quella di un neonato a termine di gravidanza. Nella Figura 1 ho voluto mostrare le differenze tra il cervello di un neonato *late preterm* (tra 34 e 36 settimane di età gestazionale) e quello di un nato a termine. Siamo sufficientemente consapevoli di queste grandi differenze? In particolare, sarebbe opportuno ribadire presso gli ostetrici che la scelta di portare alla luce un neonato *late preterm* deve essere motivata da un'assoluta necessità, altrimenti un terzo del cervello di quel neonato e la metà della corteccia cerebrale matureranno in ambienti inaspettati, inabituali, non previsti, con conseguenze a breve e lungo termine non del tutto note, se non del tutto sconosciute. Si parla di *brain interrupted*, cervello interrotto.

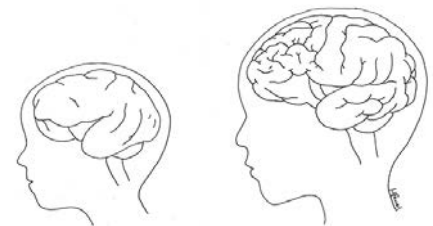


Figura 1. Differenze tra il cervello di un neonato a 8 mesi di gravidanza e quello di un nato a termine. Il cervello a 35 settimane pesa solo 2/3 di quanto peserà al termine della gravidanza. La corteccia cerebrale a 34 settimane è solo la metà circa di quella di un neonato a termine di gravidanza. Da: Fanos V. *Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto*, Hygeia Press, 2015 (con permesso dell'editore).

"Il grembo può essere più importante della casa", scriveva Barker: il periodo più

importante nella vita di un individuo è dunque il tempo trascorso nel grembo materno durante il quale madre e feto si scambiano segnali bidirezionali, come “SMS biologici”.

Sono decisivi i primi 1000 giorni dal concepimento: anche se la vita cronologica inizia dalla nascita, si tratta comunque di 1000 giorni di vita biologica, e la nutrizione in questo periodo ricopre un ruolo strategico. Nella sfera ambientale, l'alimentazione è così importante da poter rivestire un ruolo autonomo (Figura 2) e va sottolineato che sia l'iponutrizione sia l'ipernutrizione sono forme di malnutrizione. Pertanto il ruolo di ostetrico, neonatologo e pediatra sono e saranno sempre più decisivi per il futuro di salute di ciascun individuo.



**Figura 2: Natura (o Genetica) e Ambiente (o Epigenetica) (Nature and Nurture). Nell'ambito dei fattori epigenetici, la nutrizione è talmente importante da costituire un cerchio a parte. Da: Fanos V. *Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto*, Hygeia Press, 2015 (con permesso dell'editore).**

### La placenta, questa sconosciuta

Per capire a fondo i meccanismi epigenetici, dobbiamo spostare la nostra attenzione sempre più precocemente nell'arco temporale e arrivare a livello della placenta, il luogo di comando che regola l'ambiente fetale, la “scatola nera” della gravidanza e, come riporta il titolo di un articolo recente, il centro della malattia cronica dell'universo, a sottolineare il ruolo strategico non solo nella vita fetale ma anche nelle patologie dell'adulto. Nonostante costituisca il sistema di supporto vitale del feto, la placenta è stata incredibilmente molto trascurata come oggetto di studio e sulla placenta si sa ancora troppo poco. È senza dubbio l'organo meno conosciuto. Solo di recente sappiamo che la placenta non è sterile, come immaginato in precedenza, ma che invece possiede

un suo “microbiota”, cioè una popolazione di batteri (in piccola quantità e “buoni”) che verosimilmente servono a educare il sistema immunitario del feto, abituandolo alle difficili battaglie infettive del futuro. Il *perinatal programming* influenza significativamente molti organi e tessuti (come cervello, cuore, rene, polmone, fegato) nel loro sviluppo e nella maturazione e, in ultima analisi, nella loro suscettibilità alle malattie. Ad esempio, il *perinatal programming* del cervello ha permesso di ipotizzare un possibile collegamento di eventi precoci nella vita fetale con i disordini neurodegenerativi nell'adulto, quali l'Alzheimer o la Sindrome di Parkinson. Ancora una volta, non è importante solo la genetica, ma anche l'epigenetica: tutto sembra accadere sulla base di una predisposizione genetica, a cui si sovrappone l'epigenetica intrauterina. Ecco perché la genetica non è il nostro destino, o almeno non lo è necessariamente e comunque non è tutto. La genomica riesce a fare previsioni sul nostro futuro solo su alcuni tratti “semplici” del nostro organismo.

### I misteriosi alberi della vita

L'organismo ha poca fantasia di fronte ad una noxa. Ciò che cambia straordinariamente è lo scenario della “rappresentazione” patologica nei diversi organi e apparati, ma il meccanismo fondamentale alla base dello stato di malattia è di grande semplicità e può esprimersi in due parole: ipodisplasia cellulare (meno cellule, meno funzionanti), riduzione dell'arborizzazione di varie strutture all'interno dei parenchimi (es. connettoma cerebrale, albero bronchiale, budello ureterale, albero biliare etc.), riduzione dell'arborizzazione dell'albero vascolare, vera e propria “autostrada” del nostro organismo. Possiamo chiamare queste strutture, prendendo spunto da un affascinante titolo di Grady, “i misteriosi alberi della vita”.

La placenta è il primo di questi “alberi”: probabilmente, quando è fortemente coinvolta in patologie, specialmente prima della 26ma settimana di gravidanza, essa determina un'influenza negativa sulla formazione di tutti gli altri “alberi” che abbiamo nominato prima. Se chiedessimo a dieci ostetrici se la placenta sia un testimone innocente o intervenga attivamente in ciò che succede nella vita fetale,

novi di essi sceglierebbero “di pancia” la seconda opzione. Studi recenti indicano che il peso e il volume della placenta sono molto importanti per un corretto accrescimento del feto: sia una placenta “troppo piccola”, sia una placenta “troppo grande” sono disfunzionali (*in medio stat virtus*). Una disfunzione placentare è centrale a molte complicazioni gravidiche, quali la pre-eclampsia (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. In particolare non si sa esattamente la causa della preeclampsia, sebbene questa condizione si associ a un'impropria formazione dei vasi sanguigni a livello placentare. L'unico modo di bloccare la preeclampsia è quello di far uscire la placenta, facendo partorire la donna, anche se i neonati nascono pretermine. Oggi sappiamo che i bambini nati da madri pre-eclampatiche presentano problemi, inclusi problemi neurologici, anche a lungo termine.

Alcune malattie neuropsichiatriche originano da precoci e patologiche esposizioni del feto nel grembo materno, quali ad esempio ipossia e ipossia/reossigenazione. Alcuni studi recenti riportano che la placenta, in risposta ad alterate concentrazioni di ossigeno, è capace di rilasciare fattori che possono determinare un danno neuronale. A tal proposito il danno neurologico fetale potrebbe derivare non soltanto per il ridotto apporto cerebrale di ossigeno, ma a causa dell'accumulo nella circolazione fetale di sostanze reattive rilasciate dalla placenta, con effetto negativo a livello delle resistenze vascolari e del metabolismo del cervello.

Un articolo recente si domanda poi se esista un sesso placentare: ancora una volta dobbiamo spostare il cursore della nostra attenzione sempre più precocemente. In pratica sembra vi siano differenze significative nel modo in cui le placente dei maschi, rispetto a quelle delle femmine, rispondano a stimoli ambientali, quali ad esempio le variazioni nutrizionali materne (le femmine sembrano più sensibili). Bisognerebbe in teoria studiare la placenta nella sua traiettoria dinamica dal primo al terzo trimestre. Nella pratica, molti stu-

di sulla placenta sono condotti su placente a termine di gravidanza, perdendo inevitabilmente informazioni utili su un periodo cruciale e sulla dinamicità dei processi evolutivi. È come studiare un cuore dopo che ha finito di pulsare. In ogni 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".

**Da "per nascere son nato" a "per riprodurmi sono nato"**

Per rappresentare l'importanza dell'epigenetica e della nutrizione durante la vita fetale vi porto l'esempio del ritardo di crescita intrauterina (RCIU) che si associa a 4 eventi strategici, riportati di seguito.

1. Il neonato con RCIU assume quello che viene chiamato un "fenotipo risparmiatore", diventando più resistente ad ulteriori cambiamenti negativi che potranno succedere.
2. Il secondo fatto che si verifica è quello più sconvolgente: ciò che succede, lo si trasmette epigeneticamente alla prole! Il genoma rimane sempre uguale, ma le modificazioni epigenetiche vengono trasmesse alle generazioni successive (per 2 o 3 generazioni). Limitarsi allo studio della genomica sembra essere estremamente limitativo: occorre approfondire la conoscenza dell'interazione tra genoma e ambiente.
3. Ciò che accade, avviene per far sì che, dal punto di vista finalistico e teleologico, il feto diventi "eterno", che abbia cioè la possibilità di riprodursi. Il famoso verso di Neruda: "Per nascere son nato", non vale in questo campo, e dobbiamo modificarlo così: "Per riprodurmi son nato". Se il feto vuole sopravvivere deve cambiare, 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. Per raggiungere questo obiettivo, si dovrà modificare la traiettoria metabolica iniziale del feto, pagando "una tassa" a lungo termine, ovvero la sindrome metabolica, quel complesso di condizioni cliniche che comprendono diabete, iperinsulinismo, insufficienza renale cronica, ipertensione, propensione ad accidenti cardiovascolari, ipercolesterolemia, etc.
4. La discrepanza e il disallineamento (*mi-*

*smatching*) tra la nutrizione in un ambiente prenatale "troppo povero" e un ambiente postnatale "troppo ricco" può anticipare ciò che vorremmo invece posticipare il più a lungo possibile: l'espressione della "sindrome metabolica". Infatti, la sindrome metabolica si verifica più frequentemente quando lo stato nutrizionale dei primi momenti della vita (ad esempio, attraverso una "nutrizione aggressiva"), dell'infanzia e dell'età adulta differiscono significativamente da quello sperimentato durante lo sviluppo intrauterino. Una buona nutrizione nelle epoche precoci della vita favorisce il miglioramento dello sviluppo funzionale dei diversi organi, in particolare del cervello, e del sistema immunitario, con una riduzione del rischio di malattie, sia trasmissibili, come le malattie infettive, sia non trasmissibili, come diabete, obesità e la loro associazione, in inglese *diabesity*. Una cattiva nutrizione, invece, si associa ad esiti negativi: l'incremento ponderale eccessivo nel primo anno di vita e/o in epoche precoci dell'infanzia è il più potente elemento predittivo della percentuale di grasso nell'adulto. Sia la iponutrizione sia la ipernutrizione sono esempi di malnutrizione. *Grow now, pay later* ("cresci adesso, paghi successivamente") è lo slogan per ricordare questo concetto. E ancora, *Live fast, dye young*: "vivi velocemente, muori giovane" (oppure "vivi velocemente, muori precocemente", per fare la rima). *Bigger is not always better*: "più grande non significa sempre migliore". I miei Maestri della Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università di Verona ci insegnavano alcuni segreti di pratica clinica. Il Prof. Dino Gaburro diceva sempre che "l'accrescimento del bambino è una marcia e non una corsa". Il Prof. Luciano Tatò suggeriva di usare il latte materno (non finiremo mai di sottolinearne l'unicità e la sua estrema importanza) ed evitare momenti di eccessiva crescita. Il Prof. Giuseppe Zoppi aveva coniato la frase: "Il primo pasto è come il primo respiro".

**Dieci cose da ricordare sulla programmazione prenatale**

Cerco di riassumere in pochi punti (un decalogo) alcuni concetti importanti,  
 1. *Trasformare le finestre di vulnerabilità in*

*finestre di opportunità*: vi sono alcuni periodi critici, durante lo sviluppo nel grembo materno, in cui la presenza di condizioni subottimali rendono vulnerabile il feto. Tali periodi sono diversi per i diversi organi dell'organismo. Conoscendo questi aspetti, si può intervenire monitorando l'alimentazione e il benessere della gestante.

2. *"In my beginning is my end"* (T.S. Eliot): il *perinatal programming* ha effetti permanenti sull'organismo a breve e lungo termine e può modificare la suscettibilità alle malattie e il modo di esprimersi della malattia (*diseasome*).
3. *God save the brain*: il *perinatal programming* determina la struttura permanente di organi importanti, cercando di salvaguardare sempre il cervello, e, in ordine decrescente di importanza, cuore, surrene, rene, e poi tutti gli altri organi.
4. *La placenta non è un innocent bystander*. La placenta non è un testimone innocente, ma svolge un ruolo chiave nella costruzione di un individuo; è un organo di mediazione materno-fetale importantissimo e, per molti versi, ancora misconosciuto.
5. *Per riprodurmi, son nato*: la compensazione al cambiamento di traiettoria metabolica, in caso di problemi prenatali, ha dei costi, come una tassa da pagare per raggiungere la capacità riproduttiva e, con questa, una sorta di immortalità.
6. *Non è tutto oro ciò che riluce*: il *gold standard* di oggi (far crescere il neonato pretermine come se fosse ancora nella pancia della mamma) potrebbe rivelare i suoi limiti e anche rivelarsi un grave errore. Infatti, i tentativi di correggere e rendere reversibili gli effetti del *perinatal programming* possono avere conseguenze non volute, come si è visto a proposito di una nutrizione troppo aggressiva.
7. *Il feto non è un piccolo neonato altamente pretermine*: il feto reagisce in modo diverso alle condizioni subottimali rispetto al neonato e all'adulto. Allo stesso modo, il bambino non è un piccolo adulto, il neonato non è un piccolo bambino, il neonato pretermine non è un piccolo neonato a termine, il neonato altamente pretermine non è un piccolo neonato pretermine.
8. *Siamo tutti diversi*: esiste una straordinaria variabilità interindividuale fetale. I feti

reagiscono in modo molto diverso gli uni dagli altri.

9. *Devi sceglierti i genitori, i nonni e i bisnonni*: gli effetti del *perinatal programming* sono transgenerazionali. Un tempo ci si limitava al paradosso: "devi sceglierti i genitori". Oggi bisogna dire: "devi sceglierti i nonni", poiché è più appropriato pensare a cicli epigenetici di circa cento anni: siamo ciò che erano i nostri bisnonni e influenzeremo le generazioni successive fino ai nostri pronipoti.

10. *Niente pari opportunità*: il *perinatal programming* ha effetti differenti nei maschi e nelle femmine. Non dobbiamo confondere l'ambito sociale con la realtà biologica. Se vogliamo rendere un vero servizio a tutti, maschi e femmine, è necessario impegnarsi seriamente e senza pregiudizi nell'esplorazione della Medicina di genere, nel nostro caso neonatale, prenatale e, come abbiamo già visto, placentare.

### **Miracoli del latte materno**

L'abilità di un certo genotipo di produrre differenti fenotipi in risposta a differenti ambienti è definito plasticità e rappresenta parte dell'adattabilità di un organismo all'ambiente. La nostra plasticità discende da un'inestricabile compenetrazione tra geni e ambienti ed è formidabile. La nutrizione in questo scenario è di straordinaria importanza e così il latte materno, laddove disponibile, nelle prime epoche della vita. È come il software ideale che si confronta con l'hardware per cui è stato pensato. Impronta tutto il resto della vita, mettendo in moto tutta la cascata dei processi metabolici dell'organismo. La cellula epiteliale mammaria è considerata un bioreattore per complesse strutture e attività bioingegneristiche che interagiscono a 360° in tutti i processi fisiologici del bambino: microanatomia e funzione, crescita e sviluppo, fisiologia e metabolismo, colonizzazione e maturazione del microbiota, orientamento e consolidamento immunologico, impostazione e organizzazione del cervello. Possiamo immaginare qualcosa di più individualizzato del latte materno? Certamente no: cambia durante l'allattamento (colostro, latte di transizione, latte maturo), durante la giornata (al mattino il latte è più energetico rispetto alla sera) e, infine, durante la poppata (a fine pasto aumentano

gli grassi che saturano i centri della sazietà). Oggi il futuro della ricerca sul latte materno si gioca sulle 3 M: Metabolomica, Microbiomica e Multipotenti cellule staminali.

#### Metabolomica

Le nuove tecnologie "omiche", segnatamente la metabolomica, scrutano l'orizzonte e ci aiutano a capire e a carpire nuovi segreti del latte materno a ulteriore riprova della sua unicità assoluta.

Abbiamo pubblicato il primo studio di metabolomica del latte materno, presentando gli spettri, sia della fase acquosa sia della fase lipidica, confrontati con quelli di latti formulati indicati e utilizzati in Europa. I latti artificiali contengono alcuni metaboliti "alieni" non presenti nel latte materno e altri in concentrazioni nettamente superiori a quella del latte materno. Non tutti i latti sono uguali. Alcuni sono più indicati per neonati *late preterm*, altri per neonati *Extremely Low Birth Weight*. Abbiamo poi pubblicato la prima review sull'argomento. Dai risultati ottenuti si evidenziano differenze tra latte materno ed artificiale, in particolare per il lattosio, presente in concentrazioni maggiori nel latte materno, ed il galattosio 1-fosfato e maltosio, presenti invece in concentrazioni maggiori nel latte di formula. Tali risultati possono contribuire a determinare l'ideale profilo metabolico del latte formulato per i neonati alle varie età gestazionali.

#### Microbiomica

Fino a non molti anni fa si riteneva che il latte materno fosse privo di contaminazione batterica e questo era considerato uno dei vantaggi del latte materno. Oggi sappiamo invece che nel latte è presente una certa quantità di batteri (microbiota): 50 generi, 200 specie. Essi provengono da fonti interne ed esterne alla mammella. Si parla di MOM (*Milk-Oriented Microbiota*). La composizione del microbiota del latte materno è infatti altamente individualizzata e unica per ciascuna madre e può avere importanti implicazioni per la colonizzazione dell'intestino e per la salute a breve e lungo termine del bambino. Quello che sappiamo è che tali importanti implicazioni per la salute umana avvengono a partire dai primi momenti della vita e dell'evoluzione dell'individuo con una relazione a triangolo: l'ospite (il neonato), il latte materno e il MOM.

#### Multipotenti cellule staminali

Infine oggi sappiamo anche che nel latte materno esistono cellule staminali la cui funzione non è ancora del tutto nota, ma non è difficile ipotizzare che possano innescare l'inizio delle risposte immunitarie dell'organismo neonato. In particolare, si pensa che ne sia ricchissimo il colostro. Pare accertato che le staminali del latte materno oltrepassino la barriera intestinale, ma anche quella cerebrale e migrino per localizzarsi nel cervello e in altri organi e apparati, tra cui sicuramente il timo, il pancreas e il fegato. Il latte di alcune madri pretermine, ma soprattutto IUGR, presenta una quantità di staminali superiore anche di venti volte alla media, con verosimile significato compensatorio. Una volta raggiunto il tessuto neonatale di destinazione, sembrano differenziarsi assimilandosi e integrandosi con i tessuti neonatali. Ad esempio, a livello cerebrale, possono differenziarsi in cellule neuroni, astrociti, oligodendrociti.

### **La sindrome metabolica e il rischio a "V"**

*In medio stat virtus*. Lo abbiamo visto per la placenta. Tutta la letteratura riporta che il rischio di sindrome metabolica è più elevato non solo nei nati con peso "troppo basso" ma anche in quelli nati con "peso troppo alto" rispetto alla media. Anche nostri studi metabolomici urinari alla nascita confermano questo dato, sottolineando l'importanza strategica del mioinositolo, molto elevato nelle urine sia nei nati con peso "troppo basso" sia in quelli nati con "peso troppo alto". Entrambe queste categorie di neonati si presentano al neonatologo con ipoglicemia, a sottolineare che le vie metaboliche/metabolomiche sono comuni. Il mioinositolo, che è un secondo messaggero a livello intracitoplasmatico dell'insulina, deve stare all'interno della cellula: quando fuoriesce, esiste una situazione di distress cellulare diffuso. Pertanto, la mortalità cardiovascolare, l'insufficienza renale cronica, il diabete (nella popolazione generale e in popolazioni predisposte, come gli Indiani Pima), persino l'autismo e l'aggressività sembrano avere un rischio a "V". Questo fatto deve farci riflettere. Un tempo i bambini nati agli estremi di peso non sarebbero sopravvissuti o sarebbero sopravvissuti per poco tempo. Negli ultimi 2-3 decenni siamo diventati capaci di far sopravvivere bambini piccolissimi di peso

o quelli molto pesanti. Qualcosa è cambiato nell'evoluzione dell'uomo: quei bambini sono i primi adulti con caratteristiche di svantaggio iniziale a popolare la superficie terrestre e rappresentano una popolazione unica, che va attentamente seguita.

Il *perinatal programming*, come abbiamo visto, determina modificazioni a lungo termine a livello di tutti gli organi. A titolo esemplificativo, vi porto l'esempio degli effetti negativi a distanza sull'apparato cardiovascolare (Tabella 2).

**La straordinaria variabilità interindividuale**

La capacità di rispondere e di sopravvivere a uno stimolo estremamente forte e acuto come ad esempio l'asfissia, è una proprietà intrinseca del soggetto, pressoché indipendente dall'applicazione o meno dei protocolli assistenziali: alcuni neonati sono fragili e vanno incontro al decesso, altri sono resilienti e sopravvivono, con o senza insufficienza di uno o più organi.

Nessuno si stupisce della grande differenza tra le differenti capacità basali del vincitore dei 100 metri alle olimpiadi o del vincitore della cronoscalata, rispetto a una persona "normale". Il loro metabolismo basale è molto diverso.

La consapevolezza, invece, dell'esistenza di una marcata variabilità interindividuale basale di fronte allo stress, del fatto che questa variabilità aumenta fortemente dopo uno stimolo importante (asfissia, infezione, digiuno etc.) e della sua rilevanza estrema nella pratica clinica è ancora carente nel mondo medico, né deve stupire la sua totale assenza nella società civile e nelle aule dei tribunali. È evidente che questi dati devono essere accompagnati da meditate riflessioni bioetiche, ma pongono quesiti prima ancora clinici, perché verosimilmente alcuni neonati e bambini critici, anziché essere gestiti tutti con lo stesso protocollo (potenzialmente esagerato per alcuni, inadeguato per altri), potrebbero essere salvati con

l'applicazione di trattamenti personalizzati e sartoriali.

**Riflessioni finali**

Stiamo comprendendo, con crescente consapevolezza, la necessità di approfondire maggiormente le nostre conoscenze su quanto avviene nel feto e nei primi mille giorni di vita dal concepimento, dal momento che tale periodo rappresenta una finestra di vulnerabilità/opportunità con ripercussioni significative e permanenti su tutta la vita dell'individuo. *"The womb may be more important than the home"* ha scritto profeticamente David Barker. Il concetto del *perinatal programming* (o *Developmental Origins of Health and Disease*) è ancora poco conosciuto e/o sottostimato rispetto all'importanza che ha realmente. Si pensi che gli specialisti dell'adulto normalmente non pongono ai propri pazienti una domanda essenziale: *"Qual era il vostro peso alla nascita?"*.

Nei prossimi anni, in Medicina sono attesi grandi cambiamenti basati sull'esplosione delle conoscenze: scoperta di nuovi biomarkers, integrazione delle tecnologie "omiche", in particolare metabolomica e microbiomica, medicina delle reti, *big data*, medicina individualizzata, la medicina delle dieci P: personalizzata, prospettica, predittiva, preventiva, precisa, partecipata, paziente-centrica, psico-cognitiva, postgenomica, pubblica.

I miglioramenti nella medicina del futuro scaturiranno da queste nuove traiettorie di ricerca che, coniugando lungimiranza, creatività e pianificazione, potranno colmare il *gap* tra ricerca e pratica clinica per il miglioramento della salute dei nostri bambini e, conseguentemente, di tutta l'umanità.

Possibili conseguenze all'età adulta	Rischi	Suggerimenti diagnostici e gestionali
Aumento del tratto QT dell'ECG in alcuni soggetti	Rischio di aritmia e morte improvvisa	Monitoraggio ECG Evitare i farmaci che aumentano il tratto QT
Ridotta elasticità vascolare	Rischio di ipertensione	Monitoraggio pressione arteriosa
Elevati livelli di ADMA	Rischi di futuri problemi acuti cardiovascolari	Monitoraggio ecocardiografia e pressione arteriosa
Aumento di microalbuminuria e NGAL urinaria, riduzione del volume renale	Rischio di insufficienza renale cronica	Monitoraggio stick urine, albuminuria, creatina e cistatina C nel sangue, ecografia renale

QT: tratto dell'elettrocardiogramma che, se aumentato come tempo rispetto alla normalità, può provocare aritmia e morte improvvisa; ECG: elettrocardiogramma; ADMA: *asymmetric dimethylarginine*, un potente inibitore dell'ossido nitrico con effetti vasocontrittori; NGAL *neutrophil gelatinase associated lipocalin*, un marcatore di danno renale

**Tabella 2. Possibili conseguenze a lungo termine (nell'età adulta) in soggetti nati con peso estremamente basso e suggerimenti diagnostici e gestionali. Da: Fanos V. Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto, Hygeia Press, 2015 (con permesso dell'editore).**

**Bibliografia**

- Questo articolo è ispirato e parzialmente tratto (con il permesso dell'Editore) dal libro: Fanos V. Metabolomica e microbiomica. La medicina individualizzata dal feto all'adulto. Hygeia Press, Quarto S. Elena 2015
- e dai seguenti editoriali (tutti scaricabili gratuitamente dal sito del Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine, www.jpnim.com):
- 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.
- 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.
- 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.
- Farnetani I, Fanos V. David Barker: the revolution that anticipates existence. J Pediatr Neonat Individual Med. 2014;3(1):e030111. doi: 10.7363/030111.
- Fanos V. Metabolomics, milk-oriented microbiota (MOM) and multipotent stem cells: the future of research on breast milk. J Pediatr Neonat Individual Med. 2015;4(1):e040115. doi: 10.7363/040115.
- Fanos V. 10 P Pediatrics: notes for the future. J Pediatr Neonat Individual Med. 2016;5(1):e050101. doi: 10.7363/050101.

# Sviluppo neurocognitivo 2° livello

## Valutazione dei Disturbi Motori e Neurocognitivi attraverso la Semeiotica Clinica e strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato.

Rachele C,<sup>1</sup> Marrocco G,<sup>2</sup> Di Mauro F,<sup>3</sup> Lanzara V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra - Responsabile Nazionale Fimp per l'Area Neuropsichiatria Infantile;* <sup>2</sup> *Neuropsicomotricista;*

<sup>3</sup> *Animatore di Formazione;* <sup>4</sup> *Animatrice di Formazione*

### Corso Base di Primo Livello Valutazione Neuroevolutiva e Segnali di Allarme Psicomotorio nei primi due anni di vita. Come riconoscere indicatori di rischio e segnali di allarme con i Bilanci di Salute

- Prevalenza delle Disabilità Neurocognitive e Ritardo Diagnostico
- Elementi di Semeiotica Neurologica
- Come eseguire un accurato esame psicomotorio
- Valutazione Psicomotoria Semplificata
- Momento interattivo (Casi Clinici e Lavori di Gruppo)
- Ricerca dei Segnali di Allarme Neurocognitivo con i Bilanci di Salute: *Presentazione di un Progetto Nazionale*
  - Il Ritardo Psicomotorio
  - Momento interattivo (Casi Clinici e Lavori di Gruppo)
  - Promozione dello sviluppo psicomotorio
  - Aspetti Abilitativi e Riabilitativi

### Obiettivi educativi dell'attività formativa del Corso Base

Al termine del corso i discenti avranno acquisito:

1. Le conoscenze di base della semeiotica neurologica.
2. Le conoscenze sugli indicatori di rischio ed i segnali di allarme dei Disturbi del Neurosviluppo.
3. Le competenze di base per eseguire un accurato esame neurologico ed una valutazione neuroevolutiva.
4. Le competenze per ricercare i sintomi precoci delle Patologie Neuromotorie.
5. Le competenze di base per definire il percorso diagnostico del Ritardo Psicomotorio.
6. Le conoscenze necessarie per promuovere lo sviluppo Psicomotorio.
7. Le conoscenze di base relative alle

tecniche di abilitazione precoce dei disturbi motori.

8. Le competenze necessarie per avviare un percorso diagnostico e programmare un trattamento tempestivo dei disturbi del neurosviluppo, con particolare riferimento ai bambini nei primi due anni di vita

### Corso Avanzato di Secondo Livello Valutazione dei Disturbi Motori e Neurocognitivi attraverso la Semeiotica Clinica e strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato.

- La Semeiotica Neurologica del neonato e del bambino
- Analisi dei General movements(GMs): valore semeiologico ed implicazioni cliniche
- Riconoscimento dei disturbi motori con l'utilizzo combinato dell'esame neurologico e dei GMs
- Esercitazioni e lavori di gruppo su casi clinici e presentazioni di filmati
- I disturbi della comunicazione e della interazione sociale
- I disturbi del linguaggio: quando pensare ai Disturbi dello spettro autistico e quando ai Disturbi specifici del linguaggio
- Strumenti diagnostici nell'ambulatorio del Pediatra
- Presentazione di una CHAT modificata per la Pediatria di Famiglia
- La diagnosi tempestiva nei Disturbi del Neurosviluppo: Come valorizzare i Bilanci di salute attraverso un nuovo sistema computerizzato.
- Esercitazioni ed Autovalutazione attraverso filmati, questionari, casi didattici e flash di stimolo.
- Tecniche di abilitazione precoce nei disturbi generalizzati dello sviluppo

### Obiettivi educativi dell'attività formativa del Corso Avanzato

Al termine del corso i discenti avranno acquisito:

1. Le conoscenze di base per la valutazione dei *General movements(GMs)*.
2. Le competenze necessarie per identificare le anomalie dei GMs
3. Le competenze necessarie per riconoscere i disturbi motori.
4. le competenze per eseguire le manovre semeiologiche necessarie per differenziare quadri clinici caratterizzati da disturbi del tono e della forza muscolare.
5. Le conoscenze necessarie sui Disturbi dello spettro autistico
6. La capacità di somministrare una *CHAT integrata ai Bilanci di Salute* per identificare tempestivamente indicatori di rischio, segnali di allarme ed atipie comportamentali correlati ai disturbi dello spettro Autistico.
7. Conoscenze e competenze adeguate per l'utilizzo, nella pratica ambulatoriale, degli strumenti diagnostici da utilizzare nei disturbi generalizzati dello sviluppo.
8. Conoscenze sullo sviluppo del linguaggio
9. La capacità di valutare i *Disturbi del Linguaggio (test ELM)* sapendo cogliere quando questi rappresentano indicatori di rischio per lo sviluppo dello spettro autistico.
10. La capacità di definire un percorso diagnostico per l'Autismo ed i Disturbi specifici del Linguaggio, attraverso l'utilizzo della semeiotica clinica e di strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato.
11. Le conoscenze per definire un trattamento abilitativo precoce per i disturbi generalizzati dello sviluppo

**Razionale scientifico del Corso base e del Corso Avanzato di secondo livello**

La prevalenza delle disabilità del Neurosviluppo è sensibilmente aumentata negli ultimi decenni e sfiora oggi il 15%. Ogni Pediatra di Famiglia ha, circa, 100-120 bambini con disturbi neuropsichiatrici. È una vera emergenza sanitaria e sociosanitaria che richiede interventi immediati per evitare che da condizioni disfunzionali si passi, senza un intervento mirato, a disabilità più complesse.

La maggior parte di questi bambini non vengono riconosciuti o lo sono con molto ritardo.

Vi è un ritardo diagnostico(Fig.1) di circa 2 anni per molti di questi disturbi.

Un simile ritardo, privando il bambino di tempestivi interventi abilitativi, è causa di insuccessi terapeutici e di trattamenti assistenziali poco incisivi nel modificare favorevolmente l'evoluzione del disturbo stesso.

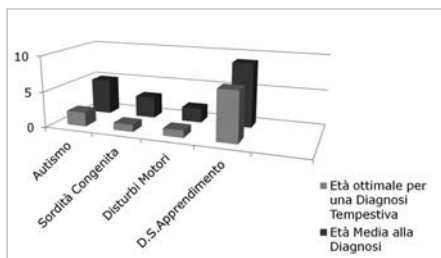


Fig.1 Il ritardo diagnostico

Per l'autismo, ad esempio, sono disponibili strumenti clinici in grado di farci porre un sospetto diagnostico già a 18 mesi di vita; in realtà l'età media di diagnosi a livello nazionale per lo spettro autistico è di circa 5 anni. La difficoltà nella definizione diagnostica delle disabilità neurocognitive, rappresenta una criticità che richiede interventi immediati per favorire lo sviluppo di "attività cliniche qualificanti", necessarie per facilitare percorsi diagnostico assistenziali efficaci. Appare chiara la necessità di una profonda **revisione dei Bilanci di Salute**(Fig. 2-3-4) con l'inserimento di nuovi item e la creazione, all'interno degli stessi, di uno schema di valutazione psicomotoria semplificata capace di rendere la nostra pratica clinica più "sensibile" nell'intercettare, tempestivamente, segnali di allarme e indicatori di rischio.

Per i Bilanci di Salute è necessaria una "Revisione Differenziata", che tenga conto del momento evolutivo del bambino e della specifica sensibilità dei vari Item nel ricono-

simento precoce del rischio. ("Item Cronologici").

La revisione dei bilanci di salute ci consentirà di cogliere più facilmente, non solo i disturbi dello spettro autistico, ma anche i deficit neurosensoriali e motori.

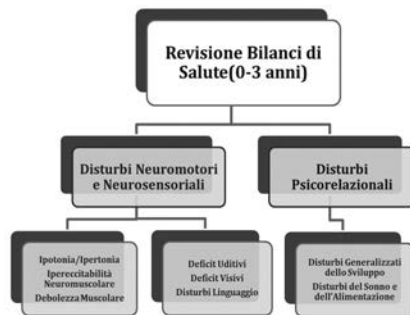


Fig. 2 Revisione dei Bilanci di Salute nella fascia 0-3 anni

Nella fascia 2-5 anni, particolare attenzione andrà posta, durante i corsi, ai disturbi specifici del linguaggio ed ai disturbi del comportamento.



Fig.3 Revisione Bilanci di salute 3-6 anni

Facendo riferimento allo spettro autistico, la presenza dei nuovi item nei diversi bilanci di salute, ci consentirà una valutazione longitudinale di tutti i segnali di allarme e degli indicatori di rischio, dandoci la possibilità di costruire, nel tempo, una chat "che si potenzia", sempre più, nel corso dei primi 18 mesi. La maggiore sensibilità di questa nuova idea di Chat, è determinata, oltre che dalla possibilità di un'osservazione longitudinale, anche dall'utilizzo di un sistema computerizzato in grado di tenere in considerazione non solo le atipie comportamentali, ma anche i dati anamnestici, auxologici, le anomalie motorie e le asimmetrie posturali. In relazione a quanto descritto sull'utilità di una revisione dei bilanci di salute ed in merito al bisogno di utilizzare strumenti clinici

sempre più efficaci nella pratica ambulatoriale del pediatra, verranno descritti, di seguito, gli elementi che caratterizzeranno i contenuti dei due corsi, privilegiando, in particolare, tutti i passaggi in grado di consentire l'acquisizione di specifiche competenze in ambito neuropsicologico per favorire l'identificazione precoce dei disturbi del neuro sviluppo ed avviare un tempestivo trattamento ri-abilitativo.

**Come e perchè eseguire un accurato esame neuromotorio: l'importanza per il Pediatra di Famiglia**

La necessità di acquisire specifiche competenze per consentire al Pediatra di eseguire un accurato esame neuromotorio, nasce dalla consapevolezza che molti disturbi del Neurosviluppo e buona parte delle malattie rare/metaboliche/complesse, possono esordire, sin dai primi mesi di vita, con un ritardo di acquisizione delle competenze neuromotorie.

E' anche utile sapere che i sintomi ed i disturbi neuromotori sono spesso transitori, di breve durata e frequentemente difficili da cogliere.

Le caratteristiche di questi segnali, sebbene possano dare l'idea di un significato non chiaramente patologico, meritano, comunque, grande attenzione clinica in quanto spie, in molti casi, di patologie che possono esprimere, drammaticamente, una sintomatologia conclamata anche tardivamente nel corso dell'età evolutiva.

Per tale motivo, è necessario che il pediatra sia in grado di eseguire un accurato esame neuromotorio e sappia cogliere, nel corso dell'intero arco dell'età evolutiva, tutti gli elementi utili per favorire un'efficace percorso diagnostico.

Durante i corsi sarà presentato un progetto sperimentale che prevede l'utilizzo di un sistema computerizzato capace di far confluire in un "database" alcuni dei dati clinici osservati dal Pediatra nei vari bilanci di salute. Questi dati, seppur apparentemente poco significativi quando presi singolarmente, possono, integrandosi, rappresentare un indicatore di rischio per determinate patologie croniche e generare degli alert che, pur non potendo costituire, da soli, degli elementi di sicuro valore diagnostico, esprimono, comunque, un chiaro significato di richiesta di attenzione nei confronti del bambino.

**La Valutazione Neuroevolutiva**

Mentre un accurato esame neurologico è in grado di fornirci informazioni essenziali sulle competenze neuromotorie raggiunte e può rappresentare, al contempo, un indicatore generico sulla normalità dello sviluppo psicofisico del bambino, la valutazione Neuroevolutiva (Fig.6 e Fig.7) ci consente di definire in maniera più specifica le caratteristiche della traiettoria di sviluppo neuropsicologico del bambino.

Per una valutazione efficace è opportuno valutare i tre assi di sviluppo (neurovegetativo, motorio e psicorelazionale) nel contesto della relazione, soprattutto nei primi mesi di vita.

*“... osservate il bambino in braccio alla mamma, non spogliatelo immediatamente. Chiedete se il bambino dorme bene e si alimenta senza particolari disagi.*

*Talvolta, nei primi mesi di vita, può presentare pianti frequenti, rigurgiti e facili sussulti. Non sempre è reflusso gastroesofageo; molto spesso si tratta di una semplice e transitoria instabilità neurovegetativa. Mentre accogliete i genitori annotando queste brevi informazioni, osservate, ancora per alcuni secondi, la postura, i movimenti ed il controllo del capo del bambino. Sempre con la mamma che lo contiene tra le sue braccia, osservate, anche, la presenza di sguardi, di vocalizzi e scambi vocali e soprattutto valutate la presenza di*

*reciproci contatti corporei; la ricchezza di queste informazioni è tale che durante la visita, di più delle volte, non servirà alcun'altra manovra semeiologica per la valutazione Neuroevolutiva”.*

E' opportuno considerare, inoltre, che nei primi mesi di vita, molti riflessi neonatali che sono destinati ad estinguersi (Moro, la marcia automatica, *grasp*) assumono rilevanza clinica solo se persistono nel tempo.

Rivestono, invece, maggiore importanza le funzioni che andranno perfezionandosi nel tempo, come il controllo assiale antigravitarico (capo e tronco), la capacità di portare gli arti sulla linea mediana e le mani alla bocca, quella di fermarsi per prestare attenzione. Qualora l'osservazione di base sembra evidenziare delle atipie, può essere utile conoscere alcuni elementi di semeiotica neuroevolutiva che di seguito descrivo sinteticamente:

Valutazione della Motricità spontanea (Fig.5)

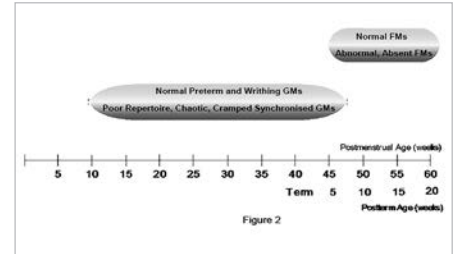
il repertorio di base è caratterizzato da movimenti fluidi, ricchi e variabili che, nelle condizioni patologiche, possono esprimersi sotto forma di movimenti poveri, eccessivi, crampiformi e caotici.

Valutazione della motricità funzionale (Fig.6, Fig.7)

Oltre all'importanza di esaminare il control-

lo assiale durante i primi sei mesi di vita, nel secondo semestre andranno valutate i passaggi posturali, gli spostamenti orizzontali, la verticalizzazione, il cammino autonomo (*gross motor*), e la motricità fine (*fine motor*).

Nella **valutazione Psicorelazione** (Fig.6, Fig 7) vanno inclusi, oltre allo sviluppo cognitivo e psico-affettivo, anche lo sviluppo del linguaggio .



**Fig.5 Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements.**

SINTESI DELLE AREE DI SVILUPPO VALUTATE NELL'ESAME NEUROEVOLUTIVO	
Sistema neurovegetativo	buona, sufficiente, scarsa
Motricità "non funzionale" suo uso funzionale	normale, sospetto, patologico
Modulazione comportamentale	normale, sospetto, patologico
sviluppo psico-relazionale	normale, sospetto, patologico
sviluppo cognitivo	normale, sospetto, patologico
sviluppo comunicazione verbale	normale, sospetto, patologico
Sintonia genitori - bambino	buona, sufficiente, inadeguata

**Fig.6**

3° mese		
<b>Motricità Spontanea</b> Movimenti Fluidi, Complessi e Variabili	<b>Uso funzionale motricità</b> Buon controllo del capo, in prono solleva il capo, arti sulla linea mediana, si guarda le mani, li porta in bocca ,tocca gli oggetti	<b>Psicorelazionale</b> Consolabile. Sorride. Aggancio ed inseguimento visivo,vocalizza e scambi vocali, assenza disturbi del sonno ed alimentazione
6° mese		
<b>Motricità Spontanea</b> Movimenti Fluidi, Complessi e Variabili	<b>Uso funzionale motricità</b> Inizia a controllare il tronco Inizia a rotolare, afferra oggetti e porta alla bocca,medializza arti superiori	<b>Psicorelazionale</b> Consolabile. Modulazione vocale, tende le braccia, esplorazione visiva, uditiva e tattile, Timore per l'estraneo
9° mese		
<b>Motricità Spontanea</b> Movimenti Fluidi, Complessi e Variabili	<b>Uso funzionale motricità</b> Passaggi di posizione Inizia gli spostamenti, afferra bene oggetti, li butta	<b>Psicorelazionale</b> Consolabile. Lallazione, ride, pointing richiestivo. guarda ed ascolta, si volta se chiamato per nome
12°mese		
<b>Motricità Spontanea</b> Movimenti Fluidi, Complessi e Variabili	<b>Uso funzionale motricità</b> Inizia postura eretta, inizia deambulazione con appoggio,prensione fine con pinza superiore, bimanualità e coordinazione	<b>Psicorelazionale</b> Consolabile. Lallazione, parola,pointing richiestivo e dichiarativo, attenzione congiunta,imita gesti familiari,comprende frasi semplici,gioco simbolico
24°mese		
<b>Motricità Spontanea</b> Movimenti Fluidi, Complessi e Variabili	<b>Uso Funzionale Motricità</b> Deambulazione corretta Manipolazione fine buona, linguaggio adeguato	<b>Psicorelazionale</b> interazione sociale, comprensione adeguata, attenzione valida,gioca, si interessa agli altri bambini, È capace di emozioni complesse

**Fig.7 Valutazione Neuroevolutiva**



### La promozione dello sviluppo psicomotorio

I Pediatri di Famiglia hanno un ruolo fondamentale come interlocutori primari dei bisogni del bambino.

Attraverso i bilanci di salute, eseguiti ad età filtro nel corso dei primi anni di vita, il pediatra ha il "privilegio" di conoscere il bambino e la sua famiglia sin dai primi giorni di vita. Si trova nella condizione più favorevole per osservare le prime fasi della sua crescita e sostenere i comportamenti dei genitori utili a promuovere la qualità dello sviluppo psicomotorio, inteso come

un processo unitario ove aspetti motori, sensoriali, comportamentali, cognitivi, e psicorelazionali sono inscindibilmente legati ed interdipendenti. Esplorazione, conoscenza, apprendimento, specie nel primo anno di vita, sono legati "all'utilizzo del repertorio motorio".

Lo sviluppo neuropsicomotorio del neonato avviene intorno al proprio asse corporeo in modo simmetrico ed integrato. La simmetria nella *raccolta* di input provenienti dai due emisferi e relativi alle prime esperienze (percettive/motorie) con l'ambiente circostante garantisce un'ela-

borazione delle informazioni "coerente" ed integrato, promuovendo uno sviluppo dello schema corporeo armonico.

Tale sviluppo, compresa l'estrema ricchezza e variabilità delle funzioni ad esso correlate, sono fortemente condizionati da fattori epigenetici: relazione con i genitori e proposte di stimoli psicomotori offerte in ambito familiare e socio-educativo, gioco ed esperienze da proporre al bambino e da modificare nel tempo per venire incontro alle sue abilità emergenti e consentire il massimo delle sue potenzialità di crescita in ambito neuropsicologico.

## I disordini del neurosviluppo

Carotenuto M.

*Ricercatore confermato; UOC di Neuropsichiatria Infantile; Seconda Università degli Studi di Napoli*

I disordini del neurosviluppo tendono ad essere sempre più frequenti rispetto alle stime di prevalenza del passato, pertanto si impone alla attenzione del neuropsichiatra infantile la necessità di suggerire indicatori

suggestivi e/o sensibili e semplici da individuare da fornire al pediatra di base in modo da individuare i soggetti almeno a rischio. Troppo spesso, infatti, si osserva una eccessiva preoccupazione per certo tipo di

patologia del neurosviluppo, a scapito di altre altrettanto disabilitanti, con il risultato di identificare la patologia neuropsichiatrica infantile solo con l'individuazione e diagnosi di un limitato numero di disturbi.

## Trattamento precoce e intersoggettività nei disturbi dello Spettro autistico

Marrocco G.

*Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, ASL Latina*

L'autismo è un disturbo dello sviluppo, la cui origine neurobiologica è ormai riconosciuta ed i cui criteri diagnostici sono chiaramente definiti. Questi criteri sono oggetto di un consenso internazionale, e l'autismo è definito a partire dall'associazione di anomalie qualitative negli ambiti dell'interazione sociale, da disturbi della comunicazione e da caratteristiche di comportamento rigido e stereotipato.

L'identificazione precoce dell'autismo rappresenta una sfida importante poiché apre delle possibilità di presa a carico ad un'età dove alcuni processi di sviluppo possono ancora venire modificati. Le ricerche che valutano gli effetti di un intervento precoce mostrano che i bambini beneficiari di tali interventi presentano dei progressi significativi sul piano cognitivo, emotivo e sociale. Si riscontra, presso i bambini, un'acce-

lerazione del ritmo di sviluppo con una crescita del quoziente d'intelligenza (QI), dei progressi nel linguaggio, un miglioramento dei comportamenti e una diminuzione dei sintomi del disturbo autistico. Questi progressi sopravvengono in 1 o 2 anni d'intervento precoce e intensivo, e la maggioranza dei bambini presi a carico (73 %) accede ad un linguaggio funzionale alla fine del periodo d'intervento (in generale attorno ai 5 anni). I benefici del trattamento rimangono costanti in seguito.

Da diversi anni la letteratura scientifica internazionale consacrata al tema dell'autismo sottolinea l'importanza di intervenire precocemente con le persone affette da disturbi dello spettro autistico (DSA) al fine di migliorare la loro qualità di vita, presente e futura, e quella delle persone a loro vicine.

L'intervento educativo abilitativo si

avvale della capacità di dare risposte a queste *tre domande fondamentali*:

- Cosa devo fare? (Dove? Con chi?)
- Per quanto tempo devo farlo?
- Che cosa devo fare dopo? (Dove? Con chi?)

Per dare una risposta accessibile ai tre quesiti sopraccitati, si fa ricorso a una strutturazione su tre livelli: compito, attività e intervento. I principi adottati nella preparazione del materiale sono descritti in maniera approfondita da Micheli (2001).

I *compiti* sono concepiti in maniera da fornire direttamente informazioni concrete sulla durata dell'attività e su quello che il bambino è chiamato ad effettuare. In sintesi, partendo dalla valutazione delle abilità del bambino relative al compito proposto, si fa ricorso a un'analisi dettagliata del compito per determinare le varie tappe che il bambino è chiamato

a svolgere. A seguito di questa analisi, il compito viene organizzato in maniera tale da richiedere il minor aiuto possibile da parte dell'adulto affinché il bambino possa esercitare in maniera autonoma le abilità richieste. A questo fine, viene fatto ampio uso di supporti visivi, adeguati al livello di comprensione del bambino. Le *attività*, intese come insieme dei compiti svolti in un locale, sono descritte attraverso uno schema di lavoro, che esplicita la sequenza da seguire, e strutturate in maniera tale da favorire lo svolgimento autonomo. La strutturazione dell'ambiente è finalizzata a fornire elementi concreti sull'attività che viene svolta. *L'intervento* prevede lo svolgimento di varie attività, localizzate nei diversi ambienti e, se necessario, riproposte più volte. Per dare prevedibilità al bambino, con lo scopo di permettergli di anticipare le attività che svolgerà e di spostarsi in maniera autonoma tra i diversi locali, viene insegnato l'uso di un'*agenda della giornata* che descrive il programma previsto in maniera sequenziale. Concretamente, l'agenda è generalmente appesa a una parete e prevede un ordine delle attività dall'alto verso il basso. Ogni attività è rappresentata da un simbolo e viene svolta in un determinato locale. Il tipo di simbolo utilizzato è scelto in funzione delle capacità di astrazione del bambino. Sono utilizzati oggetti concreti, pittogrammi, foto e parole scritte, tenendo conto delle preferenze del bambino. Tenuto conto dell'evoluzione delle competenze del bambino, il tipo di simbolo utilizzato viene modificato. Sintetizzando, lo scopo è che il bambino si diriga autonomamente alla sua agenda, guardi la prima attività e, dopo averla tolta dal programma, vada nel locale dove è previsto lo svolgimento della stessa ed inizi da solo il primo compito.

I contesti nei quali si svolgono gli interventi, oltre allo spazio dedicato all'intervento precoce presso l'ambulatorio sono a domicilio e alla scuola dell'infanzia. Quando il bambino è considerato pronto dagli operatori e dai genitori, avendo acquisito i requisiti ritenuti indispensabili per poter approfittare delle attività e dell'ambiente della scuola dell'infanzia, vengono contattate le istanze scolastiche per pianificare un progetto condiviso di inserimento nella scuola dell'infanzia.

Questi elementi favoriscano in maniera significativa l'efficacia di un inserimento:

- capacità a seguire una sequenza di attività autonomamente;
- possibilità di usufruire di un sistema di comunicazione efficace (linguaggio verbale, lingua dei segni, comunicazione tramite indicazione o consegna di immagini);
- comprensione di supporti visivi;
- conoscenza di alcuni giochi e del rispetto del turno;
- capacità di stare seduto durante le attività che lo richiedono;
- comprensione di alcuni giochi di movimento;
- assenza o frequenza limitata di comportamenti problema.

Vengono utilizzate un'insieme di tecniche: TEACCH, ABA, Denver.

Nell'intervento non viene privilegiato un dato metodo o metodologia a discapito delle altre, ma si cerca di utilizzare le diverse strategie che si sono dimostrate efficaci nel trattamento delle persone affette da disturbi dello spettro autistico (SINPIA, 2005), in funzione dell'ambito sul quale si desidera intervenire e delle abilità presenti nel bambino.

I criteri su cui viene fondato l'uso delle diverse strategie educative è dettato da alcuni fattori, tra cui l'età del bambino, il livello verbale ricettivo ed espressivo, l'obiettivo perseguito e il contesto ambientale e sociale.

Nei bambini non verbali viene favorita l'introduzione di uno strumento di comunicazione alla portata del bambino, in modo da permettergli di comunicare i suoi bisogni e desideri, anche quando il suo livello verbale non gli permette ancora di farlo. In questo modo il bambino può sperimentare con efficacia il potere della comunicazione (Bondy e al., 1994), in modo da essere stimolato ad interagire in maniera sempre più ricca e complessa, emotivamente significativa, con le persone che gli sono vicine. L'uso di immagini nella comunicazione è da considerarsi un ponte per l'emergenza del linguaggio verbale e non un freno al suo sviluppo (Visconti, 2006).

Il centro degli sforzi per l'incremento della comunicazione deve essere lo sviluppo di abilità di comunicazione utili nell'ambien-

te in cui il bambino vive. Lo sviluppo della comunicazione implica continuità tra abilità di relazione sociale reciproca (intersoggettività), comunicazione preverbale e comunicazione verbale; va data quindi appropriata e individualizzata enfasi nel curriculum al tentativo di sviluppare abilità preverbalistiche sociali e comunicative.

- un comunicatore competente è il prodotto dell'interazione nello sviluppo di capacità cognitive, socioaffettive, linguistiche; le decisioni da prendere nel progetto dell'incremento della comunicazione si basano quindi su un accurato profilo di sviluppo dell'individuo in tutte queste aree.
- l'enfasi su interazioni di successo in contesti naturali influenza ogni aspetto del programma, dall'individuazione delle mete alla progettazione dell'intervento.
- anche il partner nella comunicazione, se vuole favorirne l'incremento, ha abilità da imparare: creare opportunità per la comunicazione, attendere l'iniziativa comunicativa, leggere i tentativi di comunicazione, e rispondere in modo da sostenerli. Come applicare questi principi? Cominciando subito un intervento intensivo, appena il bambino con problemi di tipo autistico è portato alla valutazione e alla diagnosi, anche prima che la parola fine sia stata posta al percorso diagnostico. Sappiamo che le difficoltà sociali e comunicative del bambino autistico possono avere alla base difficoltà ancora più di base, come l'attenzione e la modulazione dell'arousal. Questo da un lato ci obbliga a prestare attenzione nell'individualizzare il percorso, dall'altro ci può tranquillizzare perché molti aspetti della vita quotidiana, se ben giocati, possono far parte del curriculum, nella misura in cui vengono incontro agli interessi del bambino, ne facilitino l'attenzione e ne rinforzino l'attivazione. Possiamo insomma contare su un circolo virtuoso. Ma addentriamoci un po' nel potenziale curriculum, per intenderci, "*pre-comunicativo*": la prima cosa da fare è, "tentare di immettere il bambino piccolo nel mondo sociale": aiutarlo a prestare attenzione al volto: umano, ai segnali sociali, tollerare la prossimità, godere dello scambio e del contatto.

l'incremento di abilità di interazione sociale : attenzione congiunta, emozione congiunta, scambio di oggetti e di turni, uso flessibile dello sguardo, è quindi la prima tappa di un percorso verso l'incremento della comunicazione. Un'accurata valutazione di abilità, punti di forza, possibilità in questa area è quindi fondamentale. E' quindi possibile dedicarsi all'insegnamento di abilità in quest'area. Essa, pur con le difficoltà del bambino con autismo, finirà per mescolarsi naturalmente a modalità di comunicazione preverbale.

Il bambino che ha appreso abilità di interazione sociale reciproca infatti potrà per esempio guardare di più in faccia il papà, quando spingerà la mano verso un giocattolo per chiederlo; oppure sorriderà di più quando lo otterrà; presterà più attenzione ai messaggi dell'altro, come gesti o altre indicazioni non verbali. Papà, mamma , operatori troveranno quindi nel raggiungimento delle mete in quest'area un contatto sociale con il bambino che prepara un buon terreno per curare quegli aspetti di natura transazionale che possono preparare un circolo virtuoso per lo sviluppo di abilità comunicative. Per questo è importante lo studio dei suoi interessi ed emozioni, le sue passioni, quello a cui presta spontanea attenzione; lo studio dei suoi gusti e dei suoi bisogni.

Questo complesso profilo sarà indispensabile per comprendere quale sarà per il bambino l'oggetto della relazione sociale e dei messaggi che impareremo a scambiarsi che sarà adatto a lui. E' inutile pretendere di comunicare su oggetti di scarso o nullo interesse per il bambino; non esiste livello *basso*, esiste il livello del bambino: cibo, giochi ripetitivi, acqua, movimenti, luci e colori possono essere nobilissimi oggetti su cui comunicare.

E' importante non trovarsi su un piano di comunicazione totalmente diverso : credere per esempio possibile una comunicazione su un piano simbolico, con significati di empatia mentre in realtà il bambino risponde al *concreto* del contesto.

Altra componente fondamentale del curriculum: l'imitazione. Si può camminare contemporaneamente su tre bi-

nari: quello dell'imitazione spontanea, quello dell'insegnamento dell'imitazione all'interno di attività spontanee di gioco (modellare ad esempio l'imitazione del gesto di battere su un tamburo) , quello di veri e propri training strutturati di imitazione . Imitazione di movimenti e suoni, impostata solamente allo scopo di ottenere l'attenzione del bambino al tuo gesto e al tuo suono, e la replica via via più adeguata del gesto e del suono. Si può seguire in questa attività una progressione dal più facile al più difficile, presente in molti repertori di sviluppo, ma da adattare a ciascun bambino. Poi, secondo il principio ben noto del procedere per piccoli salti verticali e ampi tratti orizzontali, inserire le nuove abilità imitative del bambino dentro attività ludiche e piacevoli: imitare i gesti di canzoni mimate, imitare il gesto che serve per produrre uno spettacolo emozionante, imitare il suono di una filastrocca per ottenerne la conclusione.

Giocare insomma con i gesti e con i suoni e giocare a ripeterli. Se nel frattempo non troviamo nulla di strano nei tentativi di migliorare la motricità fine del bambino, infilando perle, facendo puzzle, ecc., perché non ricordarci di promuovere miglioramenti nelle abilità fini motorie del *sistema fonatorio* del bambino? Soffiare piume e spingere palline da pingpong, spegnere candele, fare bolle di sapone, masticare chewing gum, leccare nutella spalmata intorno alla bocca, fare facce allo specchio... fare suoni strani, ecc..

Altra parte cui dare importanza, proporsi di passare dall'imitazione al gioco simbolico; dapprima semplice e imitativo, poi più complesso. Collegare il piacere che il bambino ha imparato a trarre dai giochi di scambio sociale, di imitazione, di contatto, con il piacere di svolgere queste attività in modo simbolico, e con oggetti e personaggi sempre più mentalizzati. Mentre gran parte del tempo sarà quindi impegnato nel gioco per l'interazione sociale, nell'imitazione, nell'esercizio di abilità fonatorie, ma anche nella vita quotidiana del mangiare, del lavarsi, del passeggiare, del dormire, ecc, nell'insegnamento di abilità motorie fini e grosse e nell'uso di tutto questo

per vivere una bella vita da bambino, sarà automatico inserire nel programma mete specificamente di comunicazione. A questo punto del percorso, per individuare le mete, occorre studiare le diverse *dimensioni* della comunicazione. Non affrettarsi a correre a insegnare *forme* più avanzate a bambini che ancora non hanno apprezzato la *funzione*. L'insegnamento degli scopi della comunicazione e della meravigliosa capacità della comunicazione di influenzare l'ambiente e di rispondere quindi ai miei bisogni (facilmente scoperta dal bambino a sviluppo normale), *precede* l'insegnamento di forme convenzionali e richiede lo studio, l'accettazione, la promozione di forme più primitive o più spontanee.

La fretta e la confusione con cui si cerca di insegnare forme di comunicazione convenzionali a un bambino che ancora è in grado di comunicare solo in modo limitatissimo nell'ambito di pochissime e ristrette richieste o rifiuti è una delle cause più frequenti di frustrazioni e fallimenti. Attenzione! Parliamo di fretta e confusione, non di appropriata programmazione e insegnamento. Credo che oggi si può fare una sintesi tra Schopler, Lovaas, Koegel. Lovaas ci ricorda l'assoluta necessità di training intensivi finalizzati a permettere al bambino di apprendere con condizionamento operante; Koegel ci ricorda l'importanza di scegliere accuratamente i comportamenti da rendere oggetto di training, in modo che questa costosa operazione porti a vantaggi generalizzati al di là del singolo comportamento insegnato ( e qui sono stati indicati i comportamenti intersoggettivi e l'imitazione come "pivotal behaviors"); Schopler, oltre all'adattamento dell'ambiente in funzione di punti di forza, ci suggerisce il metodo dell'organizzazione della situazione per produrre l'atto comunicativo. Gli aspetti organizzativi non sono di poca importanza. Un bimbo piccolo è visto e valutato e, in poco tempo, abbiamo la certezza che di Spettro autistico si tratti. Subito! Cominciare subito! Va creata subito l'alleanza genitori- terapeuta- maestra- bambino, che lavorino sugli stessi principi in stretto accordo. Evitiamo di fare affermazioni assurde come " non si

può fare logopedia" o "occorre psicomotricità". Occorre un immediato intervento psicoeducativo intensivo, su tutte le aree della vita del bambino; occorrono terapisti esperti e formati per l'intervento con il bambino piccolo, che facciano in modo generalista ciò che serve per unire l'arco della vita del bambino. Se poi occorre un esperto di linguaggio sentiremo il parere del logopedista o dello psicomotricista. E' necessario su-

perare queste idiote barriere. Perché ciò che occorre è un ambiente chiaro, organizzato, ben evidenziato intorno a precisi nuclei di attività o interessi; un adulto che non si sostituisce al bambino, confondendolo, ma sa chiedergli azioni che il bambino può svolgere con successo, rimanendo un chiaro punto di riferimento che sa anche togliersi di mezzo e aspettare e contemporaneamente essere un facilitatore che ri-

solve problemi o suggerisce modi per arrivare al successo; tutto ciò va creato a scuola e a casa, ed è il substrato necessario dell'avanzamento in comunicazione. La sfida che abbiamo di fronte, ora che abbiamo imparato tutto questo e abbiamo cominciato ad applicarlo, è quella di trasformare questi concetti in un concreto servizio di trattamento intensivo per tutti i bambini autistici.

#### **Bibliografia**

- Dawson G., A Psychobiological perspective on the early socio-emotional development of children with Autism In: Cicchetti e Toth (eds),
- Rochester Symposium on Developmental Psychopathology, Vol.3., University of Rochester Press, Rochester, NY, 1991
- Micheli E., Autismo. Verso una migliore qualità della vita, Laruffa, Reggio Calabria, 1999
- Schopler E., Implementation of TEACCH philosophy In: Cohen D.J., Volkmar F.R. (eds),
- Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, second edition, John Wiley & Sons, New York, 1997
- Schopler E., Mesibov G., L'educazione strutturata In: Schopler E., Mesibov G. (eds),
- Apprendimento e Cognizione nell'Autismo, Mc Graw-Hill, Milano, 1998
- Watson L.R., Lord C., Schaffer B., Schopler E., La comunicazione spontanea nell'Autismo, Erickson, Trento, 1997
- Xaiz C., Micheli E., Gioco e interazione sociale nell'autismo, Erickson, Trento, 2000
- Wetherby A., Schuler A.L., Prizant B.M., Enhancing language and communication development: theoretical foundations In: Cohen D.J., Volkmar F.R. (eds), Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, second edition, John Wiley & Sons, New York, 1997

## Microbiota, epigenetica e allergia alle proteine del latte vaccino

Berni Canani R.

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia*

L'allergia al latte vaccino (APLV) è l'allergia alimentare più comune nei bambini, con prevalenza stimata attorno al 2-3%. Studi recenti dimostrano una aumentata persistenza e severità dell'APLV. Il numero di bambini che hanno richiesto un accesso in pronto soccorso per anafilassi indotta da APLV è aumentato

del 400% circa negli ultimi 10 anni in Italia. L'eziologia della APLV non è ancora completamente definita. Oltre a fattori genetici in grado di influenzare la comparsa di questa condizione patologica, numerose evidenze scientifiche recenti suggeriscono l'importanza del microbiota intestinale e della dieta del

bambino nella regolazione di meccanismi epigenetici in grado di influenzare sviluppo e funzioni del sistema immunitario. Queste evidenze stanno aprendo nuove prospettive di intervento per la prevenzione ed il trattamento di questa condizione.

# Le trappole cliniche endocrinologiche

Bona G, Monzani A.

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Il profilo ormonale tiroideo (TSH ed ormoni tiroidei) è di frequente esecuzione, ma la sua interpretazione può essere soggetta ad errore, sia in termini di sottostima sia di sovrastima della reale entità di una alterazione. La richiesta di accertamenti sulla funzionalità tiroidea va pertanto effettuata in modo ragionato, al fine di evitare riscontri inappropriati o di insidiosa interpretazione.

Il riscontro di un valore di TSH elevato è spesso motivo di invio all'endocrinologo pediatrico. Tale dato va però in primo luogo interpretato alla luce del valore di FT4: qualora questo sia in range, si configura l'entità dell'ipertireotropinemia isolata, quindi in presenza di eutiroidismo. L'ipertireotropinemia isolata, condizione a cui spesso si fa riferimento anche con i termini di ipotiroidismo subclinico, compensato, latente, preclinico, biochimico, è una condizione caratterizzata da livelli sierici di TSH al di sopra dei limiti di riferimento, in presenza di livelli normali di ormoni tiroidei circolanti, apparentemente in assenza di manifestazioni cliniche.

Si tratta di un disturbo relativamente diffuso, con una prevalenza variabile tra l'1% e il 10% nella popolazione adulta. In età pediatrica, la prevalenza sembra assestarsi su valori di poco inferiori al 2%, benché gli studi epidemiologici su bambini ed adolescenti siano al momento poco numerosi.

Alla base dello sviluppo di una condizione di ipotiroidismo subclinico sono state documentate diverse patologie tiroidee ed extra-tiroidee. Tra le cause più frequenti in età pediatrica, la tiroidite autoimmune giovanile (di Hashimoto), primitiva o secondaria ad altre patologie autoimmuni, la carenza iodica, le tiroiditi subacute, mutazioni del gene che codifica per il recettore del TSH, l'assunzione di farmaci (litio, furosemide, metoclopramide, domperidone, fenilbutazone), l'eccesso iodico (per effetto Wolf-Chaikoff), l'ipertireotropinemia transitoria neonatale. Per quanto riguarda quest'ultima condizione, tradizionalmente con-

siderata benigna, data la sua risoluzione spontanea entro i primi mesi di vita, va precisato che può essere seguita dalla comparsa di ipotiroidismo subclinico nell'infanzia.

Vanno inoltre considerati soggetti particolarmente a rischio in età pediatrica quelli affetti da malattie autoimmuni (diabete insulino-dipendente, malattia celiaca, poliendocrinopatie), con sindromi genetiche predisponenti (Turner, Down, Klinefelter, Williams), o affetti da obesità. In particolare, è stato dimostrato che in soggetti obesi l'ipertireotropinemia regredisce con il calo ponderale.

La diagnosi di ipotiroidismo subclinico è per definizione basata su valutazioni laboratoristiche, dal momento che la maggior parte dei pazienti non presenta segni o sintomi clinicamente obiettabili di disfunzione tiroidea.

Tuttavia, è possibile talora riscontrare gozzo, incremento ponderale, rallentamento della velocità di crescita, anemia, astenia, disturbi del sonno, rallentato sviluppo psicomotorio e cognitivo.

Nell'ipotiroidismo subclinico, come anticipato, la diagnosi è prettamente laboratoristica. Dal momento che la definizione di ipotiroidismo subclinico si basa sul riscontro di livelli aumentati di TSH in presenza di normali livelli di ormoni tiroidei circolanti, è di primaria importanza stabilire quali siano i valori di normalità per il TSH.

La definizione del limite superiore di normalità per il TSH è stata argomento di dibattito in letteratura. Lo studio NHANES III ha esaminato un ampio campione di individui sani di età >12 anni ed ha individuato come range di riferimento per il TSH concentrazioni comprese tra 0.45 e 4.12 mIU/L (2.5°-97.5° percentile). Vi sono d'altra parte studi che suggeriscono di abbassare il cut-off a 2.5 mIU/L, al fine di aumentare la sensibilità del test, supportando questa ipotesi con l'osservazione di un maggiore tasso di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato e una più alta prevalenza di anticorpi an-

ti-tiroidei nei soggetti con TSH >2.5 mIU/L rispetto a quelli con TSH 0.5-2.5 mIU/L. Tuttavia, considerando la pulsatilità della secrezione del TSH e la distribuzione continua della sua concentrazione, le linee guida dell'American Medical Association hanno definito come range di riferimento valori compresi tra 0.45 e 4.5 mIU/L.

In presenza di un riscontro isolato di livelli elevati di TSH, con concentrazione di ormoni tiroidei circolanti in range, nel formulare diagnosi di ipotiroidismo subclinico vanno considerati molteplici fattori causali ed ottemperati i seguenti step diagnostici:

- **anamnesi:** indagare la presenza di familiarità per tireopatie, il riscontro di positività allo screening neonatale per ipotiroidismo, la presenza di eventuali malattie croniche, disturbi autoimmuni o quadri sindromici, di sintomi suggestivi di ridotta funzionalità tiroidea, quali recente insorgenza di stipsi, astenia, ansia, sonnolenza, rallentamento ideomotorio, riduzione della memoria, ridotta tolleranza al freddo;
- **esame obiettivo:** ricercare la presenza di obesità/sovrappeso, ricercare palpatariamente un eventuale quadro di gozzo, o segni suggestivi di ridotta funzionalità tiroidea, quali cute secca, pallida, fredda e ruvida, capelli sottili e fragili, ridotta sudorazione, bradicardia, ridotta velocità di crescita;
- **valutazione laboratoristica:** andrà ripetuto il dosaggio di TSH ed ormoni tiroidei, per confermare l'aumento del primo e la normalità dei secondi; contestualmente, dovrà essere ricercata la presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (Ab anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Ab anti-TG);
- **valutazione strumentale:** l'ecografia tiroidea sarà in grado di valutare le dimensioni, l'ecostruttura della ghiandola (aspetto ipo- o iper-ecogeno) e l'eventuale presenza di noduli nel suo contesto;
- **indagini supplementari:** nel sospetto

di carenza iodica, sarà possibile stimare l'apporto di iodio mediante la misurazione della ioduria, normalizzata per il valore della creatinuria (tale valore è tuttavia poco informativo per il singolo individuo, mentre è in grado di fornire dati sull'apporto iodico a livello di popolazione); per valutare alterazioni a livello del signalling del recettore del TSH, sarà possibile ricercare mutazioni a carico del gene TSH-R.

La necessità di trattare con supplementazione di Levotiroxina una condizione di ipertireotropinemia isolata è stata ampiamente oggetto di dibattito in letteratura. Le motivazioni a favore del trattamento sono rappresentate dalla possibilità di prevenire la progressione verso l'ipotiroidismo conclamato e dal rischio, associato all'ipertireotropinemia, di aterosclerosi e malattie cardiovascolari, associazione peraltro non dimostrata in età pediatrica, di iperlipidemia e di alterazioni neurocomportamentali. Al contrario, la principale motivazione a sfavore del trattamento è il rischio di un'eccessiva soppressione del TSH, con conseguente ipotiroidismo subclinico iatrogeno, a cui nell'adulto sono state dimostrate conseguire alterazioni della frequenza cardiaca ed una ridotta massa

ossea nella donna in menopausa.

In considerazione della storia naturale della malattia e delle conseguenze sia del trattamento sia del non trattamento, pur in assenza di indicazioni specifiche per l'età pediatrica, la terapia è consigliata in presenza di valori di TSH > 10 mIU/L, mentre va riservata a casi selezionati per TSH compreso tra 4.5 e 10 mIU/L, cioè in caso di positività degli anticorpi anti-tiroidei, in pazienti sintomatici o in presenza di condizioni predisponenti quali quadri sindromici comunemente associati a tiroidite o malattie autoimmuni concomitanti.

Altra ragione di preoccupazione è il riscontro di valori elevati di fT3, condizione invece raramente meritevole di attenzione, in quando l'innalzamento di fT3 è spesso riconducibile alla fase di crescita propria dell'età pediatrica ed è espressione di una maggiore conversione periferica di T4 a T3, in condizioni di eutiroidismo. Valori elevati di fT3 caratterizzano anche le condizioni di iperalimentazione e sono pertanto di frequente riscontro nei bambini ed adolescenti sovrappeso o obesi. L'unica condizione in cui il valore di fT3 merita di essere considerato è la sindrome di Refetoff, condizione carat-

terizzata dalla resistenza periferica agli ormoni tiroidei e contraddistinta, dal punto di vista laboratoristico, da elevati livelli sia di fT4 sia di fT3 in presenza di TSH anomalmente non soppresso (normale o elevato). Comunque non è indicato il dosaggio di fT3 per valutare la funzionalità della ghiandola tiroidea in un soggetto asintomatico.

Infine, un errore di sottostima può essere commesso quando, volendo valutare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, si richiede il TSH riflesso al posto di TSH+fT4. La richiesta del TSH riflesso o TSH reflex comporta infatti da parte del laboratorio il dosaggio in prima battuta del solo TSH e, in caso di alterati livelli di TSH, l'approfondimento diagnostico con il dosaggio di ormoni tiroidei e anticorpi anti-tiroidei. Con l'esecuzione del TSH riflesso si rischia però di perdere le diagnosi di ipotiroidismo centrale, in cui il TSH è anomalmente non elevato proprio perché esso stesso causa dei ridotti livelli di ormoni tiroidei circolanti. Nel sospetto di ipotiroidismo in età pediatrica è quindi mandatorio richiedere contestualmente il dosaggio sia di TSH sia di fT4, al fine di valutare alterazioni sia a livello centrale sia periferico.

# Le trappole cliniche reumatologiche

La Torre F.

MD, UO Pediatria, Ospedale "A. Perrino", Brindisi - Centro Regionale di Reumatologia Pediatrica, Regione Puglia

In ambito reumatologico pediatrico, soprattutto nella fase di esordio di alcune malattie, il quadro clinico può presentare diverse "trappole", con sintomi apparentemente riconoscibili in una malattia reumatologica che in realtà rappresentano elementi di esordio di patologie oncoematologiche o di altra natura.

Per tale motivo la corretta conoscenza della diagnostica differenziale diviene molto importante per un Pediatra.

Focalizzerò la mia trattazione principalmente sugli errori diagnostici del bambino con artropatia (artralgie o artrite) o zoppia che possono rappresentare la trappola più frequente in questo ambito. In tale senso dal punto di vista della diagnostica differenziale è possibile suddividere le possibilità diagnostiche in 4 gruppi: cause infettive o reattive, cause oncoematologiche, malattie infiammatorie e malattie non infiammatorie.

Tra le cause infettive o reattive l'infezione da streptococco può rappresentare un'insidia soprattutto se un bambino con artralgie ha un aumento del titolo anti-streptolisinico (TAS). Questo può portare a giudizi diagnostici e comportamenti terapeutici in eccesso o in difetto nei confronti della profilassi. Dallo scorso Maggio 2015 sono stati definitivi i criteri aggiuntivi per la diagnosi di Malattia Reumatica. In tale senso bisogna considerare che in l'Italia tale patologia ha un'incidenza tra 2,2 e 5,5 casi su 100.000 bambini in età scolare. E' ritenuta esse-

re quindi una zona a moderato rischio di infezione e non ha basso rischio. Per tale motivo è possibile considerare criterio maggiore per la diagnosi anche la presenza di Poliartralgie e non è necessaria la presenza di poliartrite come criterio maggiore. Un ulteriore ausilio viene dato sulla definizione di interessamento cardiaco della cardite che non deve necessariamente avere il criterio clinico del soffio di recente insorgenza, ma rispondere alla presenza di alterazioni ecocardiografiche definite dalle suddette raccomandazioni internazionali pubblicate su *Circulation* nel Maggio 2015. Il rischio però diventa oltremodo importante quando viene trattato con profilassi con benzilpenicillina il bambino che presenta artralgie e aumento del TAS senza aumento di indici di flogosi o altri elementi per la diagnosi di Malattia Reumatica. Ecco perché un'attenta valutazione dell'anamnesi e degli esami laboratorio e strumentali potrà aiutare il Pediatra nella corretta diagnosi.

Tra le cause oncoematologiche una trappola reumatologica può essere rappresentata dal bambino con lieve tumefazione, ma associato a dolore durante la giornata o notturno. La sintomatologia può persistere anche per settimane prima di dare evidenti alterazioni ematologiche tipiche di una leucemia. Pertanto l'errore diagnostico di Artrite Idiopatica Giovanile e il relativo trattamento potrebbe poi modificare la prognosi del paziente.

Tra le insidie di natura "infiammatoria" troviamo tutte quelle artropatie con tumefazione articolare che si possono associare a febbre o manifestazioni cutanee e vengono inquadrati in un'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica, quando possono invece celare una Malattia Autoinfiammatoria soprattutto se febbre e artrite sono evidentemente periodiche. Anche in questo caso evitare la trappola della diagnosi più "classica" aiuterà il bambino nel corretto trattamento e riducendo il rischio di amiloidosi a lungo termine che si può associare in molte di queste patologie Autoinfiammatorie se non adeguatamente trattate.

Tra le cause "non infiammatorie" possiamo ritrovare la coxartrite dell'anca che può simulare patologie reumatologiche banali come la coxalgia benigna, celando una patologia ortopedica come il morbo di Perthes. Ma possiamo anche trovare condizioni di artropatia associate a patologie metaboliche "late onset" in cui i sintomi più classici non sono evidenti. Ma zoppia, dolore e artropatia possono essere anche il sintomo guida di disturbi alimentari e vitaminici.

Ecco perché cercherò di delineare quelli che possono essere i "Red Flags" per ciascun gruppo di pazienti che possano aiutare alla diagnosi differenziale e ad acquisire un strumento per cercare di evitare tutte queste "trappole" che in Reumatologia Pediatrica sono all'ordine del giorno.



## Le trappole cliniche infettivologiche

Guarino A, Bruzzese E.

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria - Università Federico II, Napoli

Il sintomo più frequente di infezione in età pediatrica è rappresentato dalla febbre. La febbre associata a uno o più sintomi e/o segni clinici consente nella maggior parte dei casi di orientarsi verso una specifica eziologia. La febbre, soprattutto se di durata superiore ai 4-5 giorni può essere anche segno di altre patologie non necessariamente infettive ma autoimmuni e/ neoplastiche. Generalmente una prima distinzione nell'approccio al bambino con febbre è capire se si tratta di una febbre senza localizzazione o di una febbre di origine sconosciuta. La prima è tipicamente caratterizzata da un esordio acuto, con puntate di iperpiressia più volte nella giornata e che spesso si associa a condizioni cliniche compromesse, laddove la seconda generalmente si presenta ad andamento più subdolo con picchi anche isolati durante la giornata e almeno inizialmente non associata ad altri segni di coinvolgimento d'organo.

Una delle "trappole cliniche" infettivologiche in età pediatrica con conseguenze potenzialmente serie se non diagnosticata in tempo è rappresentata dalla Malattia di Kawasaki (MK). La MK è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, autolimitante, ad eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale, che colpisce prevalentemente lattanti e bambini nella prima infanzia. È caratterizzata da febbre da più di 5 giorni associata a  $\geq 4$  dei seguenti segni o criteri clinici: iperemia congiuntivale bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, anomalie delle estremità, rash e linfadenopatia cervicale. La diagnosi di MK si basa sulla presenza dei suddetti criteri clinici. Non esistono altre caratteristiche cliniche patognomoniche o un test diagnostico specifico. La complicanza più temibile è rappresentata dagli aneurismi coronarici, la cui incidenza viene ridotta dal 15-25% a meno del 5, quando i pazienti sono trattati con immunoglobuline en-

tro il decimo giorno dall'esordio della febbre. In letteratura è segnalato un numero crescente di bambini che presenta rilievo ecocardiografico di alterazioni delle coronarie (dilatazione, aneurismi) senza soddisfare pienamente i criteri diagnostici classici, pertanto è stato coniato il termine di MK incompleta. Forma incompleta si riferisce ai pazienti che, in associazione alla tipica febbre, non presentano il numero sufficiente di criteri diagnostici, pur presentando alterazioni coronariche. Tale forma di MK è più frequente nei bambini al di sotto dei 12 mesi, pertanto dovrebbe essere sospettata in ogni lattante di età < 6 mesi con febbre da più di 7 giorni ed infiammazione sistemica documentata, senza una causa spiegabile. E' quindi facile capire che proprio in questi casi la diagnosi può avvenire in ritardo oppure quando si sono già presentate le complicanze a carico delle coronarie. La diagnosi differenziale comprende diverse patologie infettive prevalentemente virali come le infezioni da adenovirus, enterovirus, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19, HHV 6, che possono presentarsi con febbre e uno o più sintomi presenti anche nella sindrome di Kawasaki ma anche differenti patologie non infettive all'esordio come l'artrite idiopatica giovanile e la panarterite nodosa. Un altro segno clinico di presentazione della MK che può indurre in errore diagnostico è rappresentato da una linfadenopatia laterocervicale che associata ai segni di infiammazione sistemica può essere diagnosticato come linfadenite acuta batterica. In questo caso la non risposta alla terapia antibiotica deve far ipotizzare un'eziologia differente. Nelle forme incomplete la diagnosi è ovviamente chiara quando si evidenzia la dilatazione delle coronarie o addirittura la presenza di aneurismi ma l'obiettivo di una diagnosi precoce è proprio quello di evitare tale complicanza quindi è importante nel forte sospetto clinico ed in presenza di una sintomatologia che

non recede in seguito a terapie specifiche (in particolare terapie antibiotiche nel caso per esempio di un lattante con febbre ed aumento degli indici infiammatori) effettuare un ciclo di immunoglobuline per via endovenosa.

Altra condizione che negli ultimi 10 anni, a causa di un aumento dei casi, può rappresentare una "trappola clinica" per il pediatra è la tubercolosi polmonare. La tubercolosi è un'infezione emergente negli ultimi anni a causa di numerosi fattori. Nei bambini, purtroppo, la diagnosi di tubercolosi non sempre è facile perché i soggetti nei primi anni di vita possono più facilmente, rispetto ad un adulto, avere colture negative, radiografie del torace con reperti equivoci e manifestazioni cliniche atipiche. Nei più piccoli, inoltre, l'infezione tubercolare presenta un maggior rischio di progressione a malattia attiva: nei due anni successivi all'infezione il rischio di sviluppare la malattia è del 15% circa negli adolescenti, del 24% nei bambini tra 1 e 5 anni e del 43% in quelli sotto l'anno di età. La principale localizzazione dell'infezione tubercolare in età pediatrica è rappresentata dalla polmonite tubercolare associata o meno a versamento pleurico. L'andamento clinico è generalmente subdolo con febbre di basso grado piuttosto che febbre elevata, inappetenza e calo ponderale. Manca nella maggior parte dei casi l'impiego respiratorio mentre è più spesso presente una storia di tosse prolungata. Come sottolineato nelle nuove linee guida della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica per la diagnosi di TBC in età pediatrica e adolescenziale è fondamentale un'accurata anamnesi, mirata a indagare l'avvenuta esposizione al *Mycobacterium tuberculosis* e quindi un eventuale contagio per via aerea con un soggetto con TB bacillifera tramite saliva, starnuto o colpo di tosse, o con persone provenienti da aree endemiche. Particolare rilievo è dato, poi, dalla presenza di condizioni mediche asso-

ciate che favoriscono l'immunosoppressione, come la malnutrizione, l'infezione da HIV e la terapia con corticosteroidi o farmaci immunosoppressori. Anche l'esame clinico riveste un ruolo di fondamentale importanza nella diagnosi di TB: devono essere accuratamente valutati i segni e sintomi suggestivi di malattia attiva, quali la tosse cronica, la perdita di peso, l'astenia, la sudorazione profusa, la febbre, il dolore toracico, l'emottisi ed il distress respiratorio. Purtroppo nessuno di questi segni e sintomi consente da solo di fare diagnosi e ancora oggi spesso non si pensa a questa diagnosi. E' quindi fondamentale ricordare che la non risposta clinica e/o radiografica di una polmonite alla terapia classica delle polmoniti di comunità, deve far sospettare un'eziologia tubercolare ed indicare quindi esecuzione dell'intradermoreazione di Mantoux ed eventualmente di test gamma-interferonici, nuovi test disponibili che per l'età pediatrica però vanno

ancora utilizzati secondo una uno schema basato sulle evidenze che tenga in considerazione l'età del paziente e la presenza di una eventuale immunocompromissione. Non è infatti infrequente che una polmonite tubercolare possa inizialmente rispondere ad un trattamento antibiotico ad ampio spettro che non è però in grado di portare a guarigione il processo sia per tipologia di farmaco che per durata della terapia. comunque Altro elemento che deve far sospettare l'eziologia tubercolare è la discrepanza netta tra la severità del reperto polmonare e le condizioni cliniche generali del paziente come anche la presenza di un versamento pleurico abbondante in assenza di segni clinici di distress respiratorio e/o la negatività degli indici infiammatori.

La terza trappola importante in infettologia pediatrica è rappresentata dalle controindicazioni alle vaccinazioni e in particolare dal morbillo. La vaccinazione contro il morbillo non rientra tra le vac-

cinazioni cosiddette obbligatorie, (per quanto questo termine non abbia più nessuna applicabilità), ma l'andamento epidemiale si segnala con diffusione cruenta della malattia in conseguenza di un accumulo di soggetti sensibili poiché non vaccinati. Il Pediatra deve sempre controllare lo stato vaccinale nell'ambito dei suoi compiti istituzionali. Il Pediatra che non ha consigliato la vaccinazione o che l'ha controindicata dovrebbe rispondere nelle sedi istituzionali (Ordine dei Medici) e legali, a meno che non ci sia un rifiuto scritto e "contro parere" da parte dei genitori.

In conclusione è quindi possibile che un pediatra durante la sua attività si trovi di fronte ad una "trappola". Segni e sintomi aspecifici come la febbre, la tosse, la diarrea i dolori addominali nella maggior parte dei casi, sono espressione di patologie banali ma rappresentano anche i sintomi di presentazione di patologie più complesse e a rischio di complicanze se non diagnosticate precocemente.

# Le trappole cliniche neonatologiche

Liguori R.

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale sez. Campania

## Il neuroimaging nella encefalopatia ipossico ischemica del neonato a termine e pretermine

### Introduzione

L'encefalopatia ipossico-ischemica è una delle maggiori cause di morte neonatale e disabilità neurologica nel bambino. L'incidenza stimata è di circa 1-2/1000 nati a termine e fino al 60% nei neonati prematuri di peso inferiore a 1500 grammi [3]. Una percentuale tra il 20 e il 50% dei neonati asfittici che sviluppano una encefalopatia ipossico-ischemica muoiono nel periodo neonatale, dei sopravvissuti circa il 25% presenta handicap neurologici maggiori (paralisi cerebrale, ritardo mentale, disturbi d'apprendimento, epilessia). In generale le lesioni anatomico-patologiche (e conseguenti esiti a distanza) sono differenti nel neonato a termine rispetto al pretermine. Nel primo prevale l'interessamento della sostanza grigia cerebrale (corteccia cerebrale, ippocampo, gangli della base, emisferi cerebellari), nel secondo è interessata prevalentemente la sostanza bianca. I fattori che determinano la differente topografia del danno cerebrale ipossico-ischemico perinatale sono di vario tipo: intrinseca vulnerabilità cellulare o regionale, fattori vascolari, natura e durata dell'insulto, età e maturità del neonato, fattori contingenti come ipoglicemia, sepsi o malnutrizione.

In questa presentazione verranno schematicamente divise le lesioni in base alla loro maggiore frequenza nel neonato a termine o nel pretermine, ma, come sarà più volte sottolineato, si tratta di una divisione puramente didattica in quanto non solo non esistono quadri esclusivi di uno o dell'altro tipo, ma spesso si ha la coesistenza di varie lesioni.

### Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato a termine

Le principali lesioni anatomico-patologiche nel neonato sono: necrosi neuronale selettiva, danno cerebrale parasagittale, necrosi cerebrale ischemica focale e mul-

tifocale e leucomalacia periventricolare. Queste lesioni verranno discusse separatamente benché normalmente non si verifichino isolatamente.

*Neuropatologia Necrosi neuronale selettiva.* - La necrosi neuronale selettiva è la lesione più comunemente osservata nell'encefalopatia ipossico-ischemica del neonato, anche quando non rappresenta la lesione preponderante nel quadro anatomico-patologico. Come espresso dal termine stesso, è il neurone la sede principale del danno. I primi cambiamenti sono delle vacuolazioni determinate dal rigonfiamento dei mitocondri che si notano tra i 5 e i 30 minuti dall'inizio dell'ipossia. Nelle successive 24-48 ore subentrano alterazioni del reticolo endoplasmatico e del nucleo con picnosi o carioressi. Nei 3-5 giorni seguenti si assiste al presentarsi di chiari segni di necrosi e si instaura una astrocitosi. Nelle settimane successive i macrofagi spugnosi eliminano i detriti necrotici e si forma una matrice gliale. Lesioni molto gravi possono esitare in cavità, specie nella corteccia cerebrale. La topografia del danno neuronale dipende per lo più dalla severità e durata dell'insulto e dall'età gestazionale del neonato. Si possono distinguere 4 pattern principali:

1. Danno diffuso
2. Danno alla corteccia cerebrale e ai nuclei della base
3. Danno ai nuclei della base e al tronco encefalico
4. Danno pontosubicolare
5. Danno cerebrale parasagittale

*Diagnosi Clinica.* - Condizioni essenziali per la diagnosi di sofferenza perinatale sono: anamnesi positiva per sofferenza fetale (decelerazioni tardive al cardiocitogramma, liquido amniotico tinto di meconio, acidosi metabolica con  $\text{pH} < 7,1$  e/o  $\text{EB} \leq 10$  mEq/l nelle prime 2 ore di vita) depressione alla nascita con necessità di rianimazione, e sintomi neurologici precoci. Il quadro clinico di un neonato che ha sofferto di ipos-

sia-ischemia dipende dal *timing*, dalla severità e dalla durata dell'insulto e può variare dalla completa normalità fino alla presenza di segni e sintomi nell'immediato *post partum*. La sintomatologia neurologica del neonato a termine asfittico è stata classificata da Sarnat e Sarnat in 3 stadi progressivi di gravità: asfissia lieve (ipereccitabilità, veglia protratta, riflessi vivaci, tono normale o aumentato, midriasi, tachicardia), moderata (apatia, riflessi vivaci, ipotonia, convulsioni, miosi, bradicardia), grave (coma, riduzione o assenza di riflessi, flaccidità, raramente convulsioni, variabilità della dilatazione pupillare, variabilità della frequenza cardiaca). La stadiazione clinica alla nascita o subito dopo è fondamentale per determinare la severità del danno ipossico-ischemico, per iniziare il trattamento più appropriato e per stabilire la prognosi. Anche l'evoluzione, con il passaggio da uno stadio all'altro è un importante indice prognostico.

*Neuroimmagini:* l'ecografia transfontanelare è molto utile nell'individuare le lesioni dei gangli della base, del talamo, la leucomalacia periventricolare, e danni ischemici focali e multifocali, ma non è in grado di rilevare lesioni corticali o del tronco encefalo in quanto spesso molto piccole o comunque troppo periferiche.

D'altro canto la TAC, che pur non essendo eseguibile al letto del paziente, richiede comunque dei tempi relativamente brevi per l'acquisizione delle immagini, fornisce importanti informazioni anche riguardo il danno corticale nella necrosi neuronale selettiva, ma il suo valore è massimo diverse settimane dopo l'insulto.

L'indagine sicuramente più accurata per dovizia di particolari, e più precoce nello stabilire l'entità del danno è la risonanza magnetica nucleare sia tradizionale ma soprattutto con le nuove applicazioni in spettroscopia e diffusione. Queste nuove applicazioni infatti non solo consentono una maggiore sensibilità nell'individua-

zione del danno ma permettono di anticipare l'indagine alle prime ore di vita consentendo di formulare una prognosi tanto accurata quanto precoce. La risonanza magnetica in spettroscopia (1H-MRS) è stata utilizzata per studiare i cambiamenti biochimici associati con il danno cerebrale. In particolare la 1H-MRS può rilevare metaboliti quali: N-acetilspartato (NAA) che rappresenta essenzialmente un marker neuronale; creatina (Cr) e fosfocreatina che sono marker energetici; Colina (Cho) che viene rilasciata a seguito di un danneggiamento delle membrane e lattato (Lac) che si accumula in risposta a metabolismo anaerobico.

### **Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato pretermine**

Il danno cerebrale ipossico-ischemico nel pretermine differisce da quello del neonato a termine da un punto di vista neuropatologico e fisiopatologico in relazione al differente grado di maturazione sia del tessuto cerebrale che del letto vascolare. Nel pretermine le lesioni cerebrali predominanti sono:

1. l'emorragia della zona germinativa,
2. l'emorragia intraventricolare,
3. l'emorragia parenchimale,
4. la leucomalacia periventricolare.

5.  
Nei neonati prematuri una zona di confine tra letti vascolari è localizzata nella sostanza bianca periventricolare adiacente ai margini esterni dei ventricoli laterali. Queste zone sono situate tra 3 e 10 mm dalla parete del ventricolo laterale tra i rami terminali delle arterie "centrifughe" che partono dal plesso corioideo e le arterie "centripete" che originano sulla superficie dell'encefalo. Il numero dei vasi centrifughi cresce con l'età gestazionale, la loro relativa esiguità nel neonato pretermine rende ragione della vulnerabilità di questa zona al danno ischemico. La relativa salvaguardia della corteccia cerebrale nel prematuro potrebbe essere dovuta alla presenza di una ricca rete di anastomosi tra le arterie meningee e le cerebrali anteriore, media e posteriore. Queste anastomosi, particolarmente prominenti nel pretermine, tendono a diminuire con l'età gestazionale fino a una pressoché completa scomparsa a termine di gravidanza.

*Emorragia subependimale.* - Il sanguinamento nelle emorragie intraventricolari generalmente comincia dalla rete capillare della matrice germinativa subependimale, benché nel neonato a termine e in circa il 10% dei neonati pretermine possa originare dal plesso corioideo.

*Emorragia intraventricolare.* - L'emorragia intraventricolare si verifica quando il sangue accumulatosi nell'emorragia della matrice germinativa irrompe nel ventricolo laterale attraverso l'ependima. Il sangue stravasato si spande nel sistema ventricolare, innesca una aracnoidite e se l'emorragia è massiva può formare grossi coaguli all'interno dei ventricoli.

*Emorragia parenchimale.* - E' un sanguinamento che coinvolge anche la sostanza bianca periventricolare e che esita in cisti poroencefalica. Benché si verifichi solo nel 10-15% dei neonati con emorragia è una causa importante di sequele a lungo termine. L'esatta natura dell'emorragia parenchimale non è nota tuttavia sono ipotizzabili almeno due meccanismi.

*Leucomalacia periventricolare.* - La leucomalacia periventricolare è una lesione ischemica che porta alla formazione di aree di necrosi nella sostanza bianca periventricolare. Si può presentare in forma focale o diffusa. Nel primo caso sono coinvolte prevalentemente le regioni adiacenti agli angoli esterni dei ventricoli laterali e la lesione inizia come aree focali di necrosi coagulativa seguite da proliferazione di astrociti e macrofagi e formazione di aree gliotiche o cistiche. Nei casi più gravi le aree cistiche diventano particolarmente evidenti. Nel secondo caso la sostanza bianca è diffusamente ma meno gravemente danneggiata, e tende ad assottigliarsi con secondario ampliamento dei ventricoli laterali, senza esitare in cisti. Poiché l'area coinvolta comprende la sostanza bianca attraverso cui passano le vie discendenti dalla corteccia motoria, ed essendo le vie motorie per gli arti inferiori le più vicine ai ventricoli laterali, ne consegue che l'esito neuromotorio più frequente è la diplegia spastica. er paralisi spastica, deficit visivi e ritardo mentale.

*Diagnosi Clinica.* - L'identificazione clinica

del neonato prematuro asfittico è più difficile rispetto al neonato a termine a causa dell'imaturità funzionale del sistema nervoso centrale, tanto che segni clinici che indicano depressione del sistema nervoso centrale del neonato a termine possono rappresentare il fisiologico livello di maturazione di un pretermine. In particolare tanto più un neonato è prematuro, tanto più sarà ipotensivo, meno vigile e meno saranno sviluppati i riflessi arcaici. Sulla base di scale di valutazione neurologica dei neonati prematuri il clinico può stabilire se il tono muscolare attivo e passivo, gli stati comportamentali, e i riflessi siano o meno adeguati all'età gestazionale, identificando così anche nel pretermine i segni precoci di una encefalopatia ipossico-ischemica.

Prima dell'avvento della tomografia computerizzata e dell'ecografia, la diagnosi dell'emorragia periintraventricolare veniva effettuata sulla base di una serie di segni clinici ritenuti specifici di emorragia. Erano descritti due andamenti clinici: catastrofico e saltatorio. Il primo caratterizzato da un rapido deterioramento delle condizioni generali con ipotensione, apnee, acidosi metabolica, fontanella anteriore tesa, e rapido *exitus*, il secondo in cui ad un repentino peggioramento clinico faceva seguito un miglioramento e il ciclo si ripeteva varie volte nelle 48 ore successive fino al raggiungimento definitivo della stabilità o della morte. Con l'avvento delle neuroimmagini è stato ormai accertato che questi segni non sono specifici di emorragia periintraventricolare e inoltre circa il 50% dei neonati prematuri con emorragia peri-intraventricolare non mostrano affatto segni così eclatanti.

*Neuroimmagini:* nel neonato pretermine l'ecografia cerebrale transfontanellare offre l'incommensurabile vantaggio di poter essere eseguita agevolmente al letto del paziente, di essere in grado di studiare adeguatamente proprio quelle zone ove per ragioni anatomiche si manifesta maggiormente il danno ipossico-ischemico e di usare gli ultrasuoni e non le radiazioni ionizzanti. Alcune limitazioni sono date dalla difficoltà di distinguere piccole emorragie subependimali da emorragie della matrice germinativa, di diagnosticare piccole quantità di sangue nei ventricoli

li laterali, soprattutto se si mantengono di dimensioni normali e dalla qualità dell'immagine ottenibile. La TC può essere utile per distinguere la natura emorragica o ischemica delle lesioni ipercogene adiacenti ai ventricoli laterali ed al terzo ventricolo anche se il tempo di comparsa, soprattutto nel neonato pretermine, ci può essere di aiuto, essendo probabilmente emorragica una lesione che compare nei primi due giorni di vita ed ischemica quella che compare da giorni fino a settimane dopo la nascita.

*Prognosi Emorragia piccola (gradi 1 e 2 secondo Papile).* – Il sanguinamento è solo a carico della matrice germinativa o irrompe anche nei ventricoli occupandone non più del 10% del volume (grado 1) o fino al 50%, senza distenderli. L'*outcome* neurocomportamentale di questi bambini è simile ai pretermine di pari età gestazionale senza emorragia: circa il 10% ha deficit maggiori, prevalentemente una

diplegia spastica. In età prescolare presentano però una minore coordinazione visuo-motoria, pertanto sono più a rischio per disturbi dell'apprendimento in età scolare.

*Emorragia moderata (grado 3 secondo Papile).* - L'emorragia interessa estesamente i ventricoli (più del 50% del volume) causandone la dilatazione. Circa il 40% presenta deficit neurologici maggiori sia motori (diplegia e quadriplegia) che cognitivi. Nelle prime classi elementari circa il 50% ha bisogno di un insegnante di sostegno, e la percentuale sale nelle età successive.

*Emorragia severa (grado 4 secondo Papile).* - L'emorragia interessa il parenchima cerebrale. Circa l'80% manifesta deficit neurologici maggiori. Tra i disturbi motori l'emiparesi controlaterale al lato dell'emorragia è il più frequente.

*Idrocefalo post-emorragico.* - L'*outcome* dei bambini con idrocefalo comunicante che rispondono al trattamento con punture lombari seriate è lo stesso dei bambini con pari grado di emorragia senza dilatazione ventricolare. Quelli con idrocefalo ostruttivo che richiede intervento chirurgico hanno una prognosi meno favorevole, con un rischio circa doppio di deficit maggiori. L'intervento stesso di derivazione ventricoloperitoneale è gravato da una discreta mortalità (5-10%) nel post-operatorio, e tra i sopravvissuti il 70% andrà in contro ad infezioni della valvola o malfunzionamenti. Al momento attuale sembra che le emorragie periintraventricolari di grado moderato-grave siano predittive di *outcome* sfavorevole. Molto probabilmente non è l'emorragia di per sé a causare i danni quanto piuttosto le lesioni macroscopiche (leucomalacia) o microscopiche e funzionali (attualmente non diagnosticabili con le moderne tecniche di neuroimmagini) ad essa associate.

# Le trappole cliniche Rinologiche

Varricchio A, Brunese FP, Varricchio AM.

Associazione Italiana Vie Aeree Superiori (www.aivas.it; e-mail: info@aivas.it)

## Introduzione

E' stato definitivamente dimostrato che le "vie aeree" sono un unico sistema fisiopatologico e che l'origine "nasale" riveste un ruolo fondamentale nella patogenesi di molte malattie respiratorie. Riniti, faringo-laringiti e tracheo-bronchiti sono i quadri clinici, spesso consecutivi, della *sindrome rino-sinuso-bronchiale*.

Il "naso", tecnicamente nominato distretto *rino-sinuso-faringeo* (R.S.F.), rappresenta l'organo più interessante delle vie aeree superiori (V.A.S.). Sulla parete laterale di ogni fossa nasale i tre turbinati disegnano tre importanti "centraline fisiopatologiche": in senso antero-posteriore, il *complesso ostio-meatale* (COM), il *recesso sfeno-etmoidale* (RSE) e il *rino-faringe* (RF). Il COM condiziona lo stato di salute dei tre seni paranasali *anteriori* (frontale, etmoide anteriore e mascellare); il RSE, situato postero-superiormente al COM, a sua volta lo determina per i seni *posteriori* (etmoide posteriore e sfenoide).

Il RF, posto alla fine del distretto R.S.F., è la centralina che merita maggiore attenzione e che purtroppo è difficilmente indagabile senza la moderna video-fibro-endoscopia.

Infatti nel Rinofaringe confluisce il *post-nasal drip*, principale causa delle *rino-otiti* (attraverso la tuba di Eustachio) e delle *rino-laringo-tracheo-bronchiti* discendenti; nel bambino è sede naturale della *tonsilla faringea (adenoide)*; è il luogo del 'microbial bank' dell'organismo umano. (Fig. 1)



La corretta *ventilazione* delle tre "centraline" condiziona la *salute* dell'apparato respiratorio: in esse, infatti, l'aria inspirata viene *climatizzata* ed arricchita di un gas (*ossido nitrico*) capace di *disinfettare* e *dilatare* il tratto *bronco-polmonare*. La loro *ostruzione*, invece, rappresenta la prima tappa delle *flogosi rino-sinuso-faringee*, e a loro volta, delle *vie aeree medio-inferiori* (V.A.M./V.A.I.).

Le *infiammazioni*, spesso, sono complicate da *infezioni*:

1) Le *infezioni acute* sono per la maggior parte *virali*: ad esse si sovrappone, in alcuni casi, una *proliferazione batterica* che prende origine dal 'microbial bank' rinofaringeo.

I batteri possono invadere COM e/o RSE, determinano una *rino-sinusite*, rispettivamente *anteriore* e/o *posteriore*; oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere l'orecchio medio causando un'*otite media*. Spesso rino-sinusite ed otite media coesistono nello stesso paziente e vengono sintetizzate nel neologismo *rino-sino-otite*.

2) Le *infezioni ricorrenti e/o croniche*, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle infezioni acute, alla cui origine ci sono cause *sistemiche* e/o *locali*, quali:

- **Sistemiche**: allergia, immunodeficienze, discinesie ciliari.
- **Locali**, di pertinenza chirurgica: deviazioni settali, turbinati ipertrofici, ipertrofia adeno-tonsillare, poliposi nasale.

Tra le cause non chirurgiche di *ricorrenza locale* meritano di essere menzionati i "biofilm batterici", modalità strategica di sopravvivenza dei batteri, capaci di produrre uno *scudo gelatinoso (biofilm)*, resistente all'azione degli antibiotici, capace di rilasciare, ad intermittenza, numerose colonie di neo-batteri responsabili della ricorrenza dell'infezione. Vari studi hanno dimostrato che i biofilm batterici occupano il 95% del Rinofaringe di bambini affetti da *infezioni respiratorie ricorrenti (IRR)*: risulta chiaro

perché nel trattamento delle IRR obiettivo primario sia l'eliminazione di eventuali biofilm rinofaringei.

In sintesi, l'*ostruzione nasale* rappresenta il momento iniziale delle *flogosi acute* rino-sino-otitiche, che, se non curate, possono complicare in *infezioni acute*. A loro volta le infezioni possono assumere il carattere di *ricorrenza* per *cause sistemiche* e/o *locali*, tra cui meritano particolare attenzione i *biofilm batterici rinofaringei*.

## Diagnosi clinica e strumentale

Tali premesse anatomico-funzionali chiariscono i due aspetti sostanziali della gestione delle malattie respiratorie.

In merito alla diagnosi non si può prescindere dalla triade rappresentata da video-endoscopia, analisi allergologica e analisi microbiologica.

Nella pratica clinica è sempre utile raccogliere un'attenta anamnesi per evidenziare la possibile diatesi atopica del paziente, per indagare sull'esistenza di coesistenti manifestazioni allergiche (dermatite atopica, eczema, bronchiti asmatiche ricorrenti, etc.) e stabilire l'età di insorgenza dei sintomi, la loro durata ed un'eventuale associazione con altre manifestazioni cliniche.

In merito agli esami strumentali non si può prescindere dall'indagine video-fibro-endoscopica. Tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili, con la possibilità di osservare direttamente i tre siti: (COM, RSE e RF).

La nostra Scuola, anche in ambito pediatrico, preferisce l'utilizzo di ottiche rigide, con diverso campo visivo (0°/30°/90°) e differente diametro (da 2,7 a 4 mm), ritenendole più maneggevoli e meglio accettate dai pazienti; mentre adoperiamo le ottiche flessibili solo in età neonatale e in pazienti non collaboranti.

Soprattutto nelle forme ricorrenti e croniche, qualora ne sussistano i presupposti clinico-anamnestici, sarà sempre utile un inquadramento allergologico, mediante l'esecuzione dei tests cutanei (prick test) orientati verso gli aeroallergeni (acari della polvere, pollini, muffe). Le prove cutanee

saranno eventualmente supportati dal dosaggio delle IgE totali e specifiche in caso di discordanza tra anamnesi, storia clinica e risultato del prick test e in condizioni particolari (dermografismo, dermatite o orticaria in atto, assunzione di farmaci capaci di interferire con la risposta cutanea). L'inquadramento allegologico deve essere opportunamente integrato con lo studio della citologia della mucosa nasale per la ricerca di eosinofili, neutrofilo e mastociti, per valutare se è presente un'inflammazio-ne tipicamente allergica o non.

Solo dopo una corretta diagnosi clinico-endoscopico-strumentale e in concomitanza di un insuccesso terapeutico o di complicanze acute, o in previsione di un approccio chirurgico, è legittimato il ricorso alle tecniche di immagine radiologica. Ricordiamo che se la TC è in grado di studiare esaurientemente il sistema interfaccia aria-osso, la RMN è di estrema utilità nella definizione di patologie interessanti i tessuti molli.

In caso di congestione nasale cronica, oltre ai sintomi respiratori specifici (dispnea nasale, rinolalia, iposmia), è necessario esaminare e valutare con un esame polisomnografico, in previsione di un'eventuale correzione chirurgica, le alterazioni del sonno (dal russamento semplice fino alla O.S.A.S.), responsabili di disturbi comportamentali, notturni (sonno interrotto, enuresi) e/o diurni (sonnolenza, cefalee, apatia, aggressività, incapacità di concentrazione).

**Trappole rinofaringee**

In merito al RF è indispensabile considerare le possibili diagnosi differenziali che possono interessare l'età pediatrica.

In caso di ostruzione monolaterale, è bene ricordarsi sempre di indagarne il motivo etiologico. La monolateralità, infatti è sempre un elemento di allerta che va sempre approfondito a partire da una corretta diagnostica a fibre ottiche.

Tra le possibili cause di ostruzione monolaterale annoveriamo:

1. Un'atresia coanale monolaterale: caratteristica e l'assenza completa di passaggio dell'aria con il tipico ristagno in canna non sollevabile con l'elevazione del velo pendulo.
2. La presenza di un polipo antro-coanale: tipico della seconda infanzia, con una dispnea inspiratoria in posizione clinostatica.

3. Un polipo fibro-angiomasoagli: della sola sfera maschile, associato a frequenti epistassi, monolaterali (mai eseguire una biopsia per le drammatiche complicanze emorragiche secondarie).

**Terapia topica**

1. La terapia, sia delle patologie delle V.A.S. che delle V.A.M./V.A.I., deve mirare sia alla cura dell'organo colpito che alla risoluzione della sua *patogenesi rinogena*, spesso sottesa in modo subdolo, con 3 precisi obiettivi, quali:

- *Dis-ostruire* le tre centraline (COM, RSE e RF) ripristinandone la ventilazione e la clearance muco-ciliare.
- *Dis-infiammare* la mucosa nasale soprattutto nelle tre centraline.
- *Dis-infettare* il distretto R.S..F rimuovendo eventuali biofilm batterici dal RF.

La *terapia inalatoria*, che si integra perfettamente con la terapia sistemica, risponde perfettamente ai tre obiettivi sopraindicati. Inoltre, come ogni metodica topica, offre i seguenti vantaggi:

- Elevata concentrazione del farmaco nella sede della patologia a fronte di:
  - o Ridotte dosi terapeutiche.
  - o Minore concentrazione sistemica.
- Rapidità d'azione.
- Riduzione degli effetti collaterali.
- Dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastro-enterico e dalla funzionalità epato-renale (aspetto molto rilevante in età pediatrica).

Migliore distribuzione nelle vie aeree delle molecole nebulizzate rispetto alla loro somministrazione sistemica (rapporto di 6:1 tra aerosol ed infusione endovenosa). Purtroppo, la **terapia inalatoria** è tutt'ora eseguita con approssimativo empirismo, senza che si rispettino i suoi tre punti cardine:

1. Giusta indicazione terapeutica.
2. Corretta tecnica inalatoria.
3. Farmaci idonei alla nebulizzazione.

È doveroso ribadire che, in caso di infezione batterica con coinvolgimento dei seni para-nasali (Rino-Sinusite Anteriore e Posteriore Purulenta Acuta; Otite Media Purulenta Acuta) o della tonsilla palatina (SBEA), la **terapia inalatoria** va **sempre associata** alla **terapia antibiotica sistemica** per il rag-

giungimento della guarigione completa. È fondamentale ricordare, a proposito delle Rino-Sinusiti, che ad oggi non esiste alcuna tecnica inalatoria nasale che permetta a qualsiasi farmaco di raggiungere i seni para-nasali, dato che la loro clearance muco-ciliare è *rino-centripeta* (dal seno verso il naso e mai viceversa!).

Analizziamo singolarmente i tre punti cardine della **Terapia Inalatoria** in merito alle **V.A.S.**

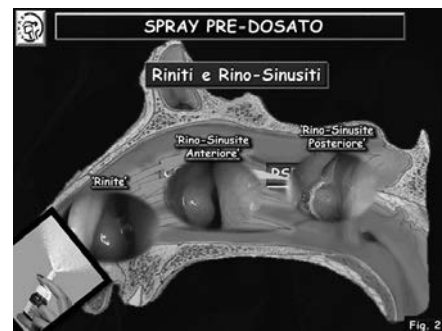
L'**Indicazione terapeutica** è precisa: possono essere trattate tutte le *flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti* interessanti il distretto R.S.F. e alcune tonsille del NALT (detto anche "anello del Waldeyer"): le tonsille del rinofaringe (Adenoidi e Tubariche), che essendo rivestite da epitelio "*respiratorio*" sono le sole sensibili alla terapia inalatoria a differenza delle tonsille dell'orofaringe (Palatine e Linguale) rivestite dall'epitelio pluristratificato tipico dell'apparato digerente.

L'effetto della terapia inalatoria è strettamente correlato al device utilizzato e al diametro delle sue "bolle aerosoliche": il *Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (D.A.M.M.)*, da cui dipende la loro deposizione nell'*apparato respiratorio*.

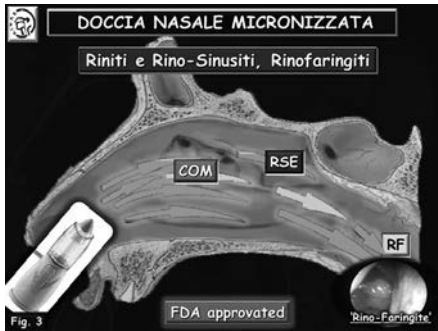
Nel 2000 la European Respiratory Society, stabilendo che **non esiste** un device aerosolico capace di medicare contemporaneamente l'intero apparato respiratorio, ha sancito la nascita della **Terapia Inalatoria Distrettuale** basata su:

- *device endonasali* specifici per le V.A.S., con un D.A.M.M. superiore ai 10 micron;
- *device rino/oro-buccali* idonei alla V.A.M./V.A.I., con un D.A.M.M. inferiore a 10 micron e maggiore di 2.

Per le **V.A.S.** i device gold standard sono: o *Spray predosato*, specifico per il trattamento di COM e RSE, idoneo al trattamento di *riniti* e *rino-sinusiti anteriori e posteriori*. (Fig.2)



o *Doccia nasale micronizzata*, che medica sia COM/RSE che lo strategico RF, quindi specifico nel medicare le *rino-faringiti*. (Fig.3)



In sintesi lo spray predosato e l'ampolla doccia nasale micronizzata sono gli unici device inalatori adatti alle V.A.S. Riteniamo opportuno chiarire perché non sono adatte alle V.A.S. le seguenti tecniche inalatorie:

- *goccia endonasale*: non avendo il potere di dispersione delle "bolle aerosoliche" per gravità scivola lungo il pavimento nasale per poi essere, pericolosamente deglutita, senza avere alcuna azione terapeutica locale, ma con la possibilità di essere assorbita per via sistemica con i potenziali effetti collaterali.
- *terminale ad y*: pur essendo endonasale, avendo un D.A.M.M. minore di 10 micron depone le sue micelle nel tratto laringo-tracheale.
- *mascherina oro-facciale*: tecnica "gold-standard" per le vie VAM/VAI, ma inutile per le V.A.S. (pur essendo il terminale più usato in pediatria per le flogosi delle V.A.S.!).

Prima di affrontare l'ultimo punto sui farmaci idonei alla nebulizzazione è doveroso precisare la netta differenza che, nei trattamenti topici nasali, esiste tra l'**Irrigazione** e l'**Aerosol-Terapia**.

Infatti, l'*irrigazione nasale* non mutando l'aspetto fisico della soluzione utilizzata può **solo** "lavare" il distretto rino-sinuso-faringeo (come le gocce), a differenza dell'*aerosol-terapia* che, per il potere di dispersione delle proprie bolle, è la **sola tecnica** in grado di "medicare" il complicato volume nasale.

Quindi, mentre l'*irrigazione lava*, grazie all'**effetto meccanico** e alla **stimolazione** del **trasporto muco-ciliare**, l'*aerosol*

*medica*: va anche precisato che l'una non esclude l'altra tecnica potendo perfettamente sinergizzare (Fig.4).



### FARMACI ADATTI ALLA NEBULIZZAZIONE

Riteniamo interessante segnalare le molecole farmacologiche più frequentemente nebulizzate in rapporto all'obiettivo terapeutico da perseguire.

- Per la semplice ostruzione nasale le **soluzioni saline ipertoniche** (3% di NaCl) rappresentano un valido presidio (relegando le saline isotoniche alle sole irrigazioni).
- In caso di ostruzione acuta, dato che i **vasocostrittori** sono stati proibiti prima dei 12 anni di età, la ricerca sta valutando con attenzione gli effetti di **decongestionanti osmotici** (cucurbitacine) capaci di decongestionare COM, RSE e RF (utili nelle Rino-Sinusiti e nelle Rino-Otiti).
- In caso di rinite allergica (IgE-mediata o cellulo-mediata) o di rino-sinusite acuta o cronica iperplastica (poliposi nasale) l'uso dei **corticosteroidi nasali** è considerata l'opzione terapeutica d'eccellenza. Tale classe di farmaci risulta molto utile anche nel trattamento dell'iperattività mucosale dei turbinati e dell'ipertrofia della tonsilla adenoidea.
- Nelle riniti virali recentemente alcuni lavori hanno dimostrato l'efficacia del **resveratrolo topico nasale** (che in vitro inibirebbe la replicazione del Rhinovirus).
- Recentemente è stato rivalutato l'utilizzo dei **mucolitici** per l'azione litica nei confronti di eventuali biofilm del RF in associazione con l'**antibiotico topico** per eradicare negli strati più profondi i patogeni responsabili di ricorrenza batterica.
- In caso di infezioni superficiali batte-

riche del RF è ormai riconosciuta l'efficacia dell'**uso topico degli antibiotici** (Tobramicina al 3% o Tiamfenicolo 250 mg.) che ha mostrato un'evidente bio-equivalenza con l'antibiotico sistemico.

Meritano un accenno due recenti novità farmacologiche:

- a) L'**Acido ialuronico**, ad alto peso molecolare, capace di regolare come un vero "regista" le complesse funzioni della mucosa nasale: idratandola, attivandone la clearance, stimolandone l'azione muco-regolatrice e favorendone il "repair" e il "remodelling" quando risulti stressata dagli insulti flogistici o chirurgici.
- b) La **Batterioterapia Nasale**, con l'introduzione topica di batteri saprofiti in grado di antagonizzare i patogeni del "Microbial Bank" del RF: la prospettiva di regolare il Microbiota Nasale offre, nel trattamento delle IRR, possibilità terapeutiche molto interessanti di cui aspettiamo la legittimazione dai prossimi lavori scientifici.

### Conclusioni

La funzionalità del distretto rino-sinuso-faringeo, e in modo particolare dei tre siti COM, RSE e RF, vere "centraline fisiopatologiche" respiratorie, è fondamentale per la salute di tutto l'albero respiratorio. L'ostruzione nasale, rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi aeree, a cui spesso si sovrappongono infezioni batteriche provenienti dal "Microbial Bank" rino-faringeo.

La terapia, sia delle patologie delle V.A.S. che delle V.A.M./V.A.I., deve mirare sia alla cura dell'organo colpito che alla risoluzione della sua *patogenesi rinogena*, spesso sottesa in modo subdolo, con 3 precisi obiettivi, quali:

- *Dis-ostruire* le tre centraline (COM, RSE e RF) ripristinandone la ventilazione e la clearance muco-ciliare.
- *Dis-infiammare* la mucosa nasale soprattutto nelle tre centraline.
- *Dis-infettare* il distretto R.S..F rimuovendo eventuali biofilm batterici dal RF.

La *terapia inalatoria*, che si integra perfettamente con la terapia sistemica, risponde perfettamente ai tre obiettivi sopraindicati.



**Bibliografia**

1. Wigand ME et al. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy*. Nov 1978; 10 (4): 255-60.
2. Varricchio A., Ciprandi G. et al. The nose and paranasal sinuses. *IJIP*: vol.23,n°1,1-3,2010.
3. Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988; 105: 172-80.
4. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (6 Pt 1): 971-9.
5. Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 872-8.
6. Djiupesland PG, Chatkin JM, Qian W et al. Nitric oxide in nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 19-32.
7. Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 872-8.
8. Brook I, Shah K, Jackson W. 2000. Microbiology of healthy and diseased adenoids. *Laryngoscope*. 110 (6): 994-9.
9. Diot P, Bonfil P et al. Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France. *Eur. Resp. Rev.* 10: 72; 206-209.
10. Varricchio A., Barillari U., Segreto M., Pucci S. The correct inhalation therapy of upper respiratory tract. *It J Allergol Clin Immunol* 2004;14:111-116.
11. G. Ciprandi, A. Varricchio, M. Capasso et al.. Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy.. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007;20(1):121-31.
12. G. Ciprandi, A. Varricchio, M. Capasso et al.. Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence. *European Journal of Inflammation*. 2007;5(3):1721-7.
13. Varricchio A, Ciprandi G et al. Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, (3):625-9. 2009.
14. Marchisio P. et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 Jul; 25(3):721-730
15. Esposito S., Principi N. - Rinosinusite acuta e subacuta in età pediatrica Linee guida SIP 2008- Area Pediatrica 2008;3;23-28).
16. Di Bernardino A, Varricchio A and Teti L. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Respiratory Drug Delivery* 2004; IX: 315-318.
17. G. Ciprandi, A. Varricchio, M. Capasso et al.. Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy.. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007;20(1):121-31.
18. Varricchio A, Tricarico D, De Lucia A, Utili R, Tripodi MF, Miraglia Del Giudice M, Capasso M, Sabatino G, Sgarrella M, Marseglia GL, Ciprandi G.. Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2006; 19 (1): 131-40.
19. Randall D. Wolcott; Garth D. Ehrlich. Biofilms and Chronic Infections. *JAMA* 2008;299(22):2682-4.
20. Coticchia J. et al.: Rhinosinusitis and biofilm in pediatric age. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2007;133:110-4.
21. Varricchio A. et al. Inhaled Hyaluronic acid as ancillary treatments children with bacterial acute rhinopharyngitis *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014 Jul-Sep;28(3):537-43.
22. King D<sup>1</sup>, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 20;4:CD006821.
23. Adappa ND, Wei CC, Palmer JN. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:53-7.
24. Blake Papsin, Alison McTavish Saline nasal irrigation: its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician* 2003;49:168-173.

# Latte materno: un sistema biologico inimitabile

Davanzo R,<sup>1,2</sup> Figliuolo C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neonatologia & TIN, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste; <sup>2</sup> Pediatria & Neonatologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Meglio di ogni altra caratteristica della riproduzione, la lattazione (ossia la produzione di latte materno) caratterizza il genere dei mammiferi e quindi anche della specie umana. Esistono mammiferi bizzarri come l'armadillo, che fanno le uova piuttosto che partorire figli vivi, ma che sono accomunati agli altri mammiferi dal fatto che allattano al seno la prole.

I mammiferi esistono sulla terra da quasi 220 milioni di anni e la selezione naturale ha avuto quindi tutto il tempo per consentire che le loro ghiandole mammarie sviluppassero la produzione di un liquido altamente specializzato ed individualizzato, nutritivo e allo stesso tempo di spiccato valore biologico.

Il latte materno è vivo (contiene cellule materne), inimitabile nella sua capacità di difendere il bambino, specie-specifico e quindi molto diverso dai latti di mucca o di asina o di capra comunemente proposti per sostituirlo. È liquido biologico a spiccata biodiversità, variando di composizione non solo in base alla dieta materna, ma anche in base ad altre variabili, in particolare alla durata della gravidanza. In questo modo i prematuri (che rappresentano il 6-10% di tutti i nati) hanno a disposizione un latte materno più ricco di proteine, particolarmente adatto alle loro peculiari esigenze nutrizionali. Considerati gli enormi benefici che il latte umano ha in particolare per i prematuri, è emersa la problematica di come affrontare al meglio le situazioni in cui il latte materno viene a mancare o è carente. Per i prematuri ospedalizzati l'alternativa nutrizionale è data dal latte umano prodotto da altre donne, donato e processato (anche mediante pastorizzazione) nelle cosiddette banche del latte umano, il cui uso è stato di recente regolamentato dalle autorità governative italiane.

Per tutti questi motivi il latte umano rappresenta per l'Organizzazione Mondiale della Sanità e per l'UNICEF il riferimento nutrizionale principe fino al 6° mese di

vita compiuto quando si aggiungeranno gli alimenti semi-solidi e solidi tipici dello svezzamento e più in generale dell'alimentazione dell'adulto.

Nel XX secolo, una serie di fattori quali la disponibilità di latti artificiali ormai igienicamente adeguati, alcuni sostanziali cambiamenti socio-culturali (come il massiccio ingresso delle donne nel mondo del lavoro) e un'erronea convinzione che il latte artificiale fosse vantaggioso per le donne, hanno limitato il fenomeno dell'allattamento al seno, con una rapidità, che non si era mai verificata in precedenza nella storia dell'umanità.

Una serie di studi scientifici pubblicati negli ultimi 40 anni ha tuttavia sottolineato come la sostituzione di un'alimentazione al seno con una artificiale al biberon riduca in realtà la salute materno-infantile ed aumenti i costi sanitari per curare una popolazione meno sana. Il bambino risulta meno protetto dalle infezioni e dalle allergie, più soggetto alla morte in culla, a certi tumori come linfomi e leucemie, all'obesità, meno brillante nel suo sviluppo intellettuale e nelle sue performance scolastiche. Dal canto suo la madre che non allatta vede aumentare il rischio di cancro al seno ed alle ovaie.

Si comprende bene quindi come le Agenzie internazionali che si occupano di salute quali OMS ed UNICEF, i governi nazionali e regionali, accreditate società scientifiche di nutrizione e di pediatria (in Europa l'ESPGHAN, negli USA l'American Academy of Pediatrics), siano intervenuti decisamente in particolare negli ultimi 20 anni per un recupero dell'allattamento al seno. I dati statistici documentano come questi interventi siano stati efficaci e che l'allattamento al seno sia in recupero a livello internazionale, pur nell'ambito di una grossa disomogeneità fra paesi e regioni diverse.

Questa recente parabola sociale e nutri-

zionale ci porta a ritenere come il latte materno rientri a pieno diritto nell'elenco degli alimenti la cui produzione va preservata nel futuro sia a livello individuale (sostegno e incoraggiamento alla donna che allatta per contrastare l'abbandono della pratica), che a livello della società (protezione legislativa).

È affascinante considerare come il latte materno sia vero e proprio *slow food*, il primo che l'essere umano incontra nel suo lungo percorso alimentare. Veicolando nutrienti e sapori della dieta materna, l'allattamento al seno implica una rilevante esperienza di educazione del gusto già prima della differenziazione alimentare tipica dello svezzamento.

In un mondo in cui le risorse alimentari vanno rispettate, il latte materno rappresenta l'alimento sostenibile per eccellenza, consumato dal bambino proprio sul luogo di produzione (la mammella), in equilibrio con l'ecosistema. Il ricorso al latte artificiale come alternativa al latte umano offre un alimento di qualità inferiore, con maggior impiego di risorse ambientali dall'allevamento di mucche da latte, allo sfruttamento in eccesso di pascoli, ai processi di inscatolamento o imbottigliamento del prodotto in polvere o liquido. La produzione di latte da parte della madre vede invece solo leggermente aumentati i suoi bisogni nutrizionali per far fronte alla lattazione. L'efficienza di produzione è quindi la massima possibile, col minor spreco.

Le conoscenze, le competenze alla base dell'allattamento materno meritano di essere quindi mantenute nel tempo, trasmesse attraverso le generazioni. L'allattamento al seno è patrimonio nutrizionale da salvaguardare. Fondamentale è quindi il ruolo dell'educazione all'allattamento al seno nella società, nella scuola, con i mass-media. Il modello culturale, che ispira l'allattamento al seno e il rapporto intimo fra madre e bambino porta in sé valori di tolleranza, variabilità-flessibilità, rispetto, interazione fra individui.

In sintesi, il latte materno è per il neonato e il bambino l'alimento normale e naturale, sano, universalmente accessibile. Il suo consumo è transculturale e accomuna nel globo individui appartenenti a culture e società molto diverse fra loro. Dando all'individuo le stesse

opportunità nutrizionali e di salute, rappresenta una forma di alimentazione equa, un passo significativo nella lotta globale sia alla malnutrizione per difetto che a quella per eccesso. E' compito di questa nostra generazione di medici (pediatri, nutrizionisti,

esperti di salute pubblica) trasmettere come precisa eredità concettuale per le future generazioni il messaggio che l'allattamento al seno non solo rappresenta una norma naturale, ma anche un intervento globale di sostenibilità, eco-compatibilità, equità.

**Bibliografia**

1. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, McGuire MK. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Adv Nutr.* 2014 Sep;5(5):571-3.
2. Cattaneo A, Ronfani L, Burmaz T, Quintero-Romero S, Macaluso, Di Mario S. Infant feeding and cost of health care: a cohort study. *Acta Paediatr.* 2006 May; 95(5):540-6.
3. Cetin I, Assandro P, Massari M, Sagone A, Gennaretti R, Donzelli G, Knowles A, Monasta L, Davanzo R; Working Group On Breastfeeding, Italian Society Of Perinatal Medicine And Task Force On Breastfeeding, Ministry Of Health, Italy. Breastfeeding during Pregnancy: Position Paper of the Italian Society of Perinatal Medicine and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. *J Hum Lact.* 2014;30:20-2
4. Cova MA1, Stacul F, Quaranta R, Guastalla P, Salvatori G, Banderali G, Fonda C, David V, Gregori M, Zuppa AA, Davanzo R. Radiological contrast media in the breastfeeding woman: a position paper of the Italian Society of Radiology (SIRM), the Italian Society of Paediatrics (SIP), the Italian Society of Neonatology (SIN) and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. *Eur Radiol.* 2014 Aug;24(8):2012-22.
5. Davanzo R, Bua J, De Cunto A, Farina ML, De Ponti F, Clavenna A, Mandrella S, Sagone A, Clementi M. Advising Mothers on the Use of Medications during Breastfeeding: A Need for a Positive Attitude. *J Hum Lact.* 2016 Feb;32(1):15-9. doi: 10.1177/0890334415595513. Epub 2015 Jul 14.
6. Hassiotou F, Hartmann PE. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells. *Adv Nutr.* 2014 Nov 14;5(6):770-8. doi: 10.3945/an.114.006924. Print 2014 Nov. Review.
7. Hosseini SM, Talaei-Khozani T, Sani M, Owranji B. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurol Res Int.* 2014;2014:807896. doi: 10.1155/2014/807896. Epub 2014 Nov 25.
8. Davanzo R, Romagnoli C, Corsello G. Position Statement on Breastfeeding from the Italian Pediatric Societies. *Ital J Pediatr.* 2015 Oct 24;41:80. doi: 10.1186/s13052-015-0191-x. Review.
9. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Jun 7. pii: S1744-165X(16)30015-4. doi: 10.1016/j.siny.2016.05.001. [Epub ahead of print] Review.
10. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012 Mar; 129(3):e827-41. Epub 2012 Feb 27
11. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 2014 Apr 24;6(4):1711-24. doi: 10.3390/nu6041711. Review.

# L'alimentazione del neonato pretermine e del neonato SGA

Agosti M.

Direttore Dipartimento Materno-Infantile; Direttore U.O. Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria Verbanò

Garantire una nutrizione adeguata a rispondere alle esigenze di crescita e metabolismo in una fase molto precoce dello sviluppo, in condizioni di prematurità anche estrema rappresenta una sfida ancora aperta anche in relazione alle conseguenze che ogni atto nutrizionale può sortire sull'outcome a distanza. Le evidenze scientifiche non sempre forniscono risposte dirimenti su un argomento che sottende numerose variabili spesso interagenti fra di loro e alle volte strettamente interdipendenti, al pari delle condizioni di malattia che originano dalla stessa prematurità, talora in stretta relazione con lo stato nutrizionale di questi neonati. Determinare pertanto la strategia nutrizionale più adeguata diventa spesso impegnativo, sia in una fase di criticità che in una fase di stabilità clinica, nonché dopo la dimissione, specie se poi pensato in funzione di un successivo outcome non solo a breve termine ma anche a distanza, in corrispondenza di una maggiore incidenza di patologia di tipo metabolico/endocrino dell'età adulta. Il grado di prematurità più o meno grave e i conseguenti quadri di patologia che, durante la fase di ospedalizzazione, interferi-

scono pesantemente con la crescita di questi neonati determinano un *ritardo di crescita extrauterino* (EUGR) tanto più rilevante quanto più grave risulta la prematurità nonché quanto più clinicamente impattanti sono state le patologie sviluppatesi nella fase di ospedalizzazione (infezioni, broncodisplasia, enterocolite necrotizzante, ecc). Alla dimissione quindi si configura uno scenario ancora in divenire riguardo il destino metabolico e accrescitivo della maggior parte dei nati con peso <1500g (very low birth weight, VLBW). Una condizione di questo tipo può fortemente condizionare il corretto sviluppo neurologico del neonato nonché la possibilità di sviluppare in età adulta quell' esteso gruppo di malattie note come "non communicable diseases" quali diabete, ipertensione, cardiopatie etc. Per questo emerge la necessità di formulare, anche dopo la dimissione, un supporto nutrizionale che tenga conto dei loro principali fabbisogni al fine di assicurare il loro corretto sviluppo e uno stato di salute duraturo nel tempo. Il bisogno di recuperare il ritardo accumulato, noto come "catch-up growth" si è visto essere fondamentale per lo sviluppo non solo somatico, ma soprattutto

neurologico di questi bambini. Infatti tanto maggiore e prolungato è l'accumulo di questo ritardo, tanto maggiore sarà l'incidenza e la gravità di deficit neurocomportamentali. Il latte materno rimane il "gold standard" della nutrizione anche in questa fase, eventualmente fortificato per sostenere le richieste metaboliche necessarie a sostenere il "catch-up growth". In caso di carenza del latte materno le formule proposte sono le "post-discharge formula" (PDF), con degli apporti intermedi (energia: ca 75 Kcal/100ml, proteine: 1.8 g/100 ml) fra una formula per pretermine e una "starting", con migliorati apporti di calcio e fosforo, anch'essi spesso "arricchiti" con LC-PUFA, lattoferrina. Queste formule, anche se non del tutto confermate negli effetti previsti su crescita e metabolismo, risultano al momento di ragionevole utilizzo dopo la dimissione. Resta comunque da rimarcare che, anche in questa fase, il monitoraggio di alcuni indici dello stato nutrizionale (urea, stato marziale, etc.), insieme alla crescita, devono far parte di un puntuale sistema di follow-up di questi bambini, in maniera da rendere quantomai "personalizzato" l'intervento nutrizionale.

# Alimentazione complementare con EBM

Verduci E, Lassandro C, Mariani B, Banderali G.

Clinica Pediatrica Dipartimento di Scienze della Salute Ospedale San Paolo Università degli Studi di Milano

## Metodologia Revisione letteratura

In base al criterio di selezione gerarchica sono state ricercate in primis le sintesi di evidenze, linee guida (lg) evidence-based e revisioni Sistematiche (rS). La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle rS e con quelli considerati rilevanti.

### Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (gruppo Italiano di Medicina Basata sulle evidenze); getting evidence; Bd linee guida: nIcE, SIgn, national guideline Clearinghouse, CMA Infobase, nz guideline group, Prodigy, Pnlg
2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
3. Società scientifiche:
  - WHO** (World Health Organization) -Organizzazione Mondiale della Sanità-
  - ESPGHAN** (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
  - EFSA** (L'European Food Safety Authority)

### American Academy of Pediatrics

### Ricerca delle Revisioni Sistematiche

1. GIMBE (gruppo Italiano di Medicina Basata sulle evidenze); getting evidence; Bd di revisioni sistematiche: Cochrane library, CdSr – Cochrane database of Systematic reviews, dare – data-base of abstract of review of effects
2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Clinical queries Systematic reviews.
3. Ricerca manuale

### Ricerca degli studi primari

1. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Clinical queries
2. Ricerca della letteratura grigia
  - a. grey literature report. greylit <http://www.greylit.org>.
  - b. opengrey <http://www.opengrey.eu/>
4. ClinicalTrials.gov
5. Ricerca manuale

Introduzione: i “complementary foods” o alimenti complementari

Il termine “complementary foods” indica tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti.

L'introduzione dei “complementary foods” è una fase cruciale nella storia nutrizionale del bambino. Rappresenta, infatti, il periodo di transizione da una alimentazione esclusivamente latte ad una dieta contenente altri alimenti, diversi dal latte.

Si tratta di un momento molto delicato della crescita, nel quale si passa da un'alimentazione “dipendente” ad una “indipendente”.

Progressivamente il latte materno da solo diventa insufficiente a soddisfare le richieste fisiologiche di macro e micronutrienti del bambino in crescita, soprattutto per quanto riguarda l'assunzione di energia e di proteine, l'apporto di ferro, zinco e di alcune vitamine liposolubili come la vitamina A e la vitamina D.

Non esiste un'epoca precisa e uguale per tutti i lattanti, in cui iniziare il divezzamento: il *timing* corretto per l'introduzione dei primi cibi diversi dal latte dipende da numerose variabili individuali, tra cui, soprattutto, le esigenze nutrizionali, lo sviluppo neurofisiologico e anatomo-funzionale e il contesto socioculturale.

La scelta, quindi, del momento in cui iniziare il divezzamento dipende non solo dalle diverse esigenze nutrizionali del lattante ma anche dalla “maturità neurologica” del lattante stesso e anche del suo interesse verso alimenti differenti dal latte.

## Quando divezzare

Il *timing* del divezzamento dovrebbe essere individualizzato; tuttavia si cerca di identificare limiti condivisibili a livello di popolazione.

Le diverse Società scientifiche internazionali si esprimono in modo abbastanza concorde sul *timing* per l'inizio del divezzamento:

1. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita, come pratica di salute pubblica per tutta la popolazione mondiale, per raggiungere crescita e sviluppo ottimali; introdurre,

quindi, alimenti diversi dal latte solo dopo i 6 mesi, per soddisfare i fabbisogni nutrizionali. Il WHO, inoltre, raccomanda di proseguire l'allattamento al seno fino a 2 anni di vita o, anche oltre, se la mamma e il bambino lo desiderano; [[http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/)]

2. Secondo la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), l'allattamento esclusivo al seno è un obiettivo desiderabile fino ai primi 6 mesi circa; il *complementary feeding* non dovrebbe essere intrapreso né prima della 17<sup>a</sup> settimana di vita, né oltre la 26<sup>a</sup> settimana di vita.
3. L'European Food Safety Authority (EFSA) raccomanda l'inizio del divezzamento tra le 17 e le 26 settimane di vita, laddove non sia possibile attendere i 6 mesi; infatti, secondo l'EFSA, il latte materno è sufficiente a soddisfare le esigenze nutrizionali nella maggior parte dei lattanti sino ai 6 mesi. Solo una percentuale inferiore di lattanti richiede una più precoce introduzione di *complementary feeding* per garantire una crescita e uno sviluppo ottimali.
4. L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'introduzione dei “complementary foods” non prima dei 4 mesi compiuti e indica comunque di proseguire l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di età del bambino.

L'introduzione precoce o ritardata non sembra avere un forte impatto sulla velocità di crescita del bambino sia staturale che ponderale; tuttavia la letteratura fornisce evidenze che un ritardato divezzamento, oltre i sei mesi, negli allattati al seno può risultare in un rallentamento della velocità di crescita staturale-ponderale e che l'introduzione di cibi solidi fin dai 3-4 mesi può accelerare la velocità di crescita ed avere effetti a lungo termine con incrementato rischio di sviluppare obesità, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari in età adulta. Sulla base delle attuali conoscenze si può concludere, in linea generale, che sia desiderabile attendere l'età di 6 mesi per intro-

durre alimenti differenti dal latte materno, raccomandando indirettamente l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita. Importante comunque non introdurre alimenti complementari prima dei 4 mesi compiuti o ritardarli dopo i 6 mesi; è altresì consigliabile di iniziare a diversificare mentre si sta ancora allattando. A livello individuale, va comunque "personalizzato" il timing di introduzione di alimenti complementari valutando il contesto familiare, il rapporto mamma-bambino, le esigenze specifiche della mamma e la valutazione della crescita del lattante. Eventualmente, quindi, l'introduzione del complementary feeding può avvenire prima (tra i 4 e i 6 mesi), ma mai prima del 4° mese compiuto.

#### Introduzione di "complementary foods" e insorgenza di allergie

In passato una precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica, soprattutto nella manifestazione di eczema. Oggigiorno si sta osservando un cambiamento di tale paradigma.

Infatti, il concetto di induzione di tolleranza orale si sta diffondendo con l'intento di studiare se l'introduzione di "complementary foods" dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa portare ad una riduzione della prevalenza di allergia alimentare.

Nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali il GINI study, il LISA study, lo studio KOALA study. La strategia di ritardare l'introduzione di cibi solidi oltre i 6 mesi non sembra, quindi, conferire benefici protettivi come già dimostrato anche da precedenti studi. Un recente lavoro ribadisce che non vi è alcun motivo nel ritardare oltre i 6 mesi di vita l'introduzione di alimenti solidi, sia nel bambino con rischio di atopìa (ossia con un parente di primo grado allergico) che in quello senza alcun rischio; consigliabile, invece, è iniziare a diversificare mentre il lattante assume ancora latte materno. L'introduzione di alimenti solidi in un "periodo finestra", un tempo identificato tra la 17<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup> settimana di vita, per l'introduzione della tolleranza è ad oggi ancora sotto studio.

#### Cibi potenzialmente allergizzanti: latte vaccino, uova, pesce, frutta secca.

Due trial clinici randomizzati, caso-controllo, hanno evidenziato che la precoce esposizione alle proteine del latte vaccino nei primissimi giorni di vita non è associata ad un aumentato rischio di allergia alimentare. Tuttavia in uno degli studi i criteri diagnostici per allergia alimentare non erano documentati dal challenge, mentre nell'altro i sintomi riportati non erano specifici e dati sull'allergia alimentare non sono stati riportati. In un altro trial randomizzato e in un precedente studio di coorte è stato mostrato un aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso di assunzione di tali proteine nei primi giorni, soprattutto in bambini a rischio atopico.

Per quanto riguarda l'introduzione dell'uovo, uno studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di allergia in caso di introduzione più tardiva (>9 mesi), anche dopo correzione per fattori di confondimento.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi clinici randomizzati, al fine di dare una risposta conclusiva sull'efficacia preventiva e la sicurezza della precoce somministrazione di alimenti allergizzanti. Purtroppo si tratta di studi gravati da importanti problemi metodologici.

Nello studio della Prescott del 2013 (precoce esposizione all'uovo) la numerosità campionaria finale corrisponde a meno della metà rispetto a quella calcolata a priori (87 vs 206). Questo a causa dell'impossibilità (finanziaria) di arruolare nuovi pazienti. La differenza sull'incidenza di allergia all'uovo e sullo SCORAD di dermatite atopica tra il gruppo che introduceva l'uovo a 4 mesi ed il gruppo controllo non è statisticamente significativa, ma questo risultato potrebbe essere inficiato proprio dalla bassa numerosità finale.

Lo studio LEAP (precoce esposizione alle arachidi) è stato condotto su pazienti considerati a rischio perché affetti da dermatite atopica e/o allergia all'uovo. Sono tuttavia esclusi coloro che presentavano uno SPT per arachide > 4 mm, teoricamente più a rischio, ed il timing d'introduzione considerato "precoce" è compreso tra 4 e 11 mesi. L'ultimo studio, EAT study, (precoce esposizione, al 3° mese, di 6 alimenti allergizzanti), è gravato da una serie di bias tra cui i più importanti sono la bassissima compliance

all'intervento (meno del 40%) ed un protocollo che non consente la corretta registrazione di tutti i casi di allergia. Per questi motivi non possiamo considerarne attendibili i risultati.

Per quanto riguarda l'introduzione di pesce ed uovo, le attuali raccomandazioni nutrizionali a livello internazionale nella popolazione generale sono quelle di non ritardare l'introduzione di pesce e uovo dopo i 9 mesi, e di promuoverne attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo dovrebbe essere un aspetto rilevante da sottolineare alla luce non solo dal punto di vista allergologico ma anche da quello nutrizionale: l'introduzione di questi alimenti, insieme all'allattamento al seno può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati ad un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA in particolare DHA rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio.

Le recenti raccomandazioni di American Academy of Pediatrics (AAP), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) e European Food Safety Authority (EFSA) sottolineano l'assenza di evidenza scientifica nel ritardare l'introduzione di alimenti solidi (anche quelli tradizionalmente considerati maggiormente allergizzanti, quali pesce, uovo e frutta secca) per la prevenzione di malattia allergica; analogamente, anticiparne in modo eccessivo l'assunzione (prima dei 4 mesi di vita) non sembra avere un effetto protettivo. In conclusione una volta iniziata l'introduzione di *complementary foods* non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio

#### Introduzione di "complementary foods" e malattia celiaca

Il rischio di sviluppo di celiachia dipende da fattori genetici, immunologici e ambientali. Una revisione sistematica ed una meta-analisi di studi retrospettivi qualificati pubblicati tra il 1966 e il 2004 hanno dimostrato che l'allattamento al seno durante

l'introduzione del glutine e l'aumento della durata dell'allattamento al seno sono stati entrambi associati ad un ridotto rischio di sviluppare la malattia celiaca nei bambini. Non è chiaro tuttavia da questi studi se l'allattamento al seno ritardi l'insorgenza dei sintomi o se fornisca una protezione permanente contro la malattia. È stato riportato che sia la precoce (< 4 mesi) che la tardiva (> 7 mesi) introduzione di cereali contenenti glutine sono associati ad un aumento del rischio di sviluppo della malattia celiaca.

Ivarson e coll. 2000 hanno studiato l'epidemiologia di questa malattia nella popolazione svedese ed hanno rilevato che il rischio di sviluppo di celiachia era più basso nei bambini sotto i 2 anni se erano ancora allattati al seno al momento dell'introduzione del glutine. Una diminuzione del rischio di sviluppare la malattia celiaca è stata osservata anche nel caso di proseguimento dell'allattamento al seno dopo l'introduzione del glutine. Il rischio aumentava invece quando il glutine era introdotto in grandi quantità.

Nel 2014 sono stati pubblicati due lavori in cui è stato valutato il rischio di celiachia. Un primo lavoro ha dimostrato che l'introduzione di glutine in soggetti a rischio (cioè con almeno un parente di primo grado affetto) si associa ad un rischio di sviluppare malattia celiaca pressochè sovrapponibile nel lungo termine, indipendentemente dall'età (ossia che venga proposto al lattante a 6 mesi o a 12 mesi). Secondo questo studio, ritardare oltre l'anno di età l'introduzione del glutine non ha effetti sull'insorgenza di malattia celiaca in soggetti geneticamente predisposti: se nel breve termine, infatti, l'incidenza di celiachia è maggiore nei soggetti che hanno introdotto precocemente il glutine, nel lungo termine le differenze non sono significative. Solo l'età della diagnosi sembrerebbe essere significativamente inferiore in chi ha introdotto più precocemente il glutine. In tal senso, quindi, il ritardo nell'introduzione del glutine in soggetti geneticamente predisposti potrebbe ritardare l'esordio della malattia, con vantaggi per la salute del bambino; questo aspetto tuttavia rimane discusso. Il lavoro di Vriezinga e colleghi ha sottolineato che anche l'esposizione precoce (< 16 settimane di vita) al glutine in soggetti a

rischio, con lo scopo di "indurre tolleranza", in realtà non influenza in modo significativo il rischio di celiachia e, pertanto, non deve essere raccomandato. Una meta-analisi recentemente pubblicata ha concluso che le attuali modalità di alimentazione del lattante (nello specifico, allattamento al seno e timing dell'introduzione di glutine) non sembrano influenzare il rischio di sviluppare malattia celiaca; infatti, è emerso che né l'allattamento al seno (esclusivo o complementato) né l'introduzione del glutine mentre il lattante sta ancora assumendo latte materno riducono il rischio di sviluppare malattia celiaca durante l'infanzia. Secondo tale meta-analisi pertanto, è necessario rivalutare con occhio critico le precedenti indicazioni (ESPGHAN, EFSA 2008) che raccomandavano di evitare sia una precoce (< 4 mesi di età) che una tardiva ( $\geq 7$  mesi) introduzione di alimenti contenenti glutine nella dieta del lattante. L'allattamento al seno deve essere comunque raccomandato, ma non nell'ottica di prevenire malattie immunomediate. Al momento, invece, non si possono dare indicazioni specifiche riguardo la quantità di glutine che si può introdurre senza incrementare il rischio di malattia celiaca, in quanto gli studi sino ad ora condotti non forniscono risultati univoci. Al contrario, invece, né la dieta materna durante la gravidanza e l'allattamento né il tipo di cereale contenente glutine sembrano influenzare il rischio di diventare celiaci.

In conclusione né il timing di introduzione né la quantità di glutine sembrano avere un effetto sul rischio di sviluppo di celiachia, per cui gli alimenti contenenti glutine possono essere introdotti in qualsiasi momento dopo il 6<sup>o</sup> mese di vita. Per quanto un chiaro effetto protettivo dell'allattamento al seno non sia, ad oggi, dimostrato, l'allattamento al seno deve essere comunque incoraggiato, per tutti i possibili effetti benefici, anche durante l'introduzione del *complementary feeding*.

*Introduzione di "complementary foods":  
attenzione a sale, zucchero e bevande zuccherate*

Un punto cruciale che si sta osservando sempre di più è l'elevata diffusione del consumo di bevande zuccherate, di zuccheri semplici in generale e di sale, anche nel bambino.

La preferenza per alimenti dolci e per alimenti salati è innata: il dolce, infatti, assicura l'intake di energia (soprattutto quando le risorse di cibo sono scarse), mentre il sale consente di mantenere il bilancio elettrolitico. Il problema si verifica quando vi è un'iperalimentazione. Per quanto riguarda gli zuccheri, quelli coinvolti sono i monosaccaridi (glucosio e fruttosio) e disaccaridi (saccarosio) aggiunti ad alimenti e bevande, oltre agli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta. Questi alimenti sono molto spesso presenti nell'alimentazione dei bambini, sia negli spuntini che nei fuori pasto, con possibili effetti avversi per la salute. Un lavoro ha dimostrato che i lattanti assumono frequentemente, già dai primi mesi di vita, bevande differenti dal latte, definite *energy providing liquids* (EPL), come per esempio tè, tisane, succhi di frutta, acque zuccherate, etc. Questo si verifica sia nei lattanti allattati al seno (all'età di 4 mesi, 13%) che nei lattanti alimentati con formula (all'età di 4 mesi, 43%). Questa abitudine è rischiosa: oltre a non apportare alcun beneficio nutrizionale, l'assunzione di queste bevande si associa ad un maggiore rischio di ridurre l'assunzione di latte che, comunque, deve rimanere la modalità di alimentazione esclusiva del lattante, possibilmente per i primi 6 mesi di vita. Inoltre, la precoce introduzione di tali bevande si associa ad un successivo maggiore intake di alimenti solidi (con conseguente maggiore intake calorico) nelle epoche successive.

In molti studi (anche se non tutti), l'assunzione di bevande zuccherate si associa allo sviluppo di obesità in età pediatrica, in virtù del loro elevato contenuto calorico. Le meta-analisi suggeriscono che il consumo di bevande zuccherate si associa ad un aumentato rischio di diabete, sindrome metabolica e di patologie cardiovascolari. La riduzione del consumo di queste bevande si associa, invece, a una riduzione dell'incremento ponderale. L'ESPGHAN, pertanto, raccomanda di promuovere l'assunzione di acqua quale unica fonte di liquidi per il bambino. Analoghe conclusioni sono tratte da un lavoro pubblicato su Pediatrics nel 2014. In particolare, viene sottolineato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano bevande zuccherate rispetto a coloro che non hanno questa abitudine

(17% vs 8.6%). I bambini tra i 10 e i 12 mesi che consumano tali prodotti più di 3 volte alla settimana hanno un odd ratio per obesità doppio rispetto a coloro che non le assumono.

In conclusione è altamente raccomandato ridurre, sia negli adulti che nei bambini, l'assunzione giornaliera di zuccheri al di sotto del 10% dell'intake energetico totale. Quindi a parte il latte, l'unica bevanda che dovrebbe essere offerta al lattante (in particolare modo nella delicata fascia di età 6-12 mesi) è quindi l'acqua con un'assunzione adeguata di 800 ml al giorno (LARN 2014). Per quanto riguarda l'assunzione di sale, va ricordato che il suo consumo, che purtroppo spesso inizia già dal divezzamento, è particolarmente dannoso. Infatti, oltre a favorire l'instaurarsi di alterazioni a carico delle pareti vasali che, alla lunga, favoriranno conclamate patologie cardiovascolari, l'assunzione di cibi troppo sapidi acquisita in tenera età sarà poi difficile da eliminare. È importante sapere che la principale fonte di assunzione del sodio nella dieta italiana è data dal cloruro di sodio (sale) aggiunto nei prodotti trasformati di tipo artigianale, industriale (almeno il 50% dell'assunzione totale) e poi da quello aggiunto in cucina e/o a tavola (circa il 35%). I cereali e derivati, tra cui il pane, rappresentano una delle fonti più rilevanti di sodio aggiunto nei prodotti trasformati. Elevate quote derivano anche dai gruppi carne/uova/pesce (31%) e latte e derivati (21%), a causa del sale aggiunto rispettivamente nelle carni e pesci conservati e nei formaggi. I contributi sia della frutta (3%) che delle verdure e ortaggi (2%) sono invece molto bassi ([www.sinu.it](http://www.sinu.it). Comunicato stampa WASH 2015)

Inoltre, un più elevato consumo di cibi salati si associa abitualmente a un maggior consumo di bevande zuccherate gasate che, come precedentemente detto, predispone a obesità. Inoltre, l'elevato consumo di prodotti contenenti sodio favorisce l'infiammazione, non solo nel paziente adulto, ma anche nell'adolescente: sono stati, infatti, riscontrati maggiori livelli di TNF $\alpha$  e leptina, indipendentemente dall'intake calorico giornaliero e dall'assunzione di bevande zuccherate. L'eccessivo consumo di sale e l'adiposità in eccesso si associano a valori pressori più elevati già in giovanissima età e preludono ad ulteriori significativi incrementi nell'età adulta, sino allo

sviluppo di franca ipertensione. Il consumo abituale di sodio si associa ad un aumento della pressione sistolica e ad un aumentato rischio di pre-ipertensione arteriosa e di franca ipertensione, soprattutto nei soggetti con eccesso ponderale.

Al momento, sono poche le raccomandazioni riguardanti l'intake di sodio nei bambini di età inferiore ai 2 anni. L'Institute of Medicine e la World Health Organization raccomanda, in linea generale, di limitare l'apporto di sale per ridurre il rischio di patologie cardiovascolari. Questo concetto è importante anche perché è noto che il consumo di sodio in età adulta è strettamente correlato al consumo di sodio in età infantile.

L'assunzione adeguata di sodio (AI) nel secondo semestre di vita è pari a 0.4 g/die (LARN 2014).

Un recentissimo lavoro ha dimostrato che molti alimenti consumati dai bambini (come, ad esempio, snacks, merendine, succhi di frutta, etc) sono potenzialmente pericolosi per il loro contenuto di sale e di zucchero. Compito del Pediatra, quindi, deve essere quello di aiutare il genitore nella scelta dei giusti alimenti per il bambino, insegnando, per esempio, a leggere le etichette. Fondamentale è la prevenzione: è necessario limitare snacks salati, dolci, bevande zuccherate.

#### Introduzione di "complementary foods": Richieste energetiche e di macronutrienti

Il fabbisogno energetico giornaliero durante il divezzamento è pari a 70-75 kcal/kg/die, suddiviso tra i diversi macronutrienti (carboidrati, proteine e lipidi) [LARN 2014, EFSA 2013].

Secondo le recenti indicazioni dei LARN e dell'EFSA, l'apporto di energia derivante dai macronutrienti dovrebbe derivare per il 45-60% dai carboidrati, per il 40% dai lipidi e solo per il 10% circa dalle proteine. Tra i carboidrati, vengono consigliati quelli a

basso indice glicemico e, soprattutto, viene fortemente raccomandata la limitazione di zuccheri semplici. Per quanto riguarda i lipidi, è raccomandata la limitazione dei grassi saturi, preferendo così grassi monoinsaturi e polinsaturi, contenuti principalmente in alimenti vegetali e nel pesce. Per quanto riguarda l'apporto di LC-PUFA, ne viene raccomandato un intake quotidiano pari a 250 mg, in particolare di 100 mg di DHA.

#### Fabbisogni proteici primissima infanzia e adiposity rebound

Un elemento importante della nuova edizione dei LARN 2014 è rappresentato dalla riduzione, in tutte le fasce di età del fabbisogno proteico, rispetto a quanto raccomandato precedentemente (LARN 1996). Difatti i valori relativi all'assunzione raccomandata per la popolazione passano da 15-19 g/die a 11 g/die nel secondo semestre di vita, da 13-23 g/die a 14 g/die nella fascia di età compresa tra 1-3 anni e da 21-28 a 19 g/die tra i 4 e i 6 anni.

Questa riduzione riguarda anche, e soprattutto, la primissima infanzia: nel secondo semestre di vita, difatti, i fabbisogni proteici si riducono passando da 1,87 g/kg a 1,32 g/kg mentre nel primo e nel secondo anno di vita si riducono da 1,48 g/die a 1,00 g/die (Tabella 1).

I potenziali effetti negativi associati ad apporti elevati di proteine in età pediatrica sono un argomento ancora oggi ampiamente dibattuto. Tuttavia, alcuni studi di coorte hanno dimostrato un'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive. Sulla base di un recente documento dell'EFSA (2012) si ritiene sicura un'assunzione di proteine doppia rispetto al fabbisogno; infatti tali apporti si osservano frequentemente nella dieta dei paesi in-

**Tabella 1. Fabbisogno proteico in bambini di 6-24 mesi: confronto LARN 1996-LARN 2014**

Età	LARN, 1996 (Livello di Sicurezza "corretto") g/kg peso corporeo	LARN, 2014 (Assunzione Raccomandata per la popolazione) – PRI g/kg peso corporeo
6 mesi	1,87	1,32
12 mesi	1,87	1,32
18 mesi	1,48	1,00
24 mesi	1,48	1,00



dustrializzati senza evidenti conseguenze negative per lo stato di salute. Ciò significa che nella pianificazione dietetica il PRI può essere considerato il punto di partenza e, nel caso delle proteine, può essere effettivamente raddoppiato senza superare però il 15% dell'energia totale.

D'altra parte invece tra i 6-24 mesi di vita, per valori al di sopra del 15% dell'energia derivante da proteine, sembra si possano innescare dei meccanismi in grado di predisporre il bambino verso un'adiposità rebound precoce e lo sviluppo di eccesso ponderale in età scolare (Agostoni et al., 2005).

La maggior evidenza di tale associazione deriva dal Progetto Childhood Obesity Project (CHOP). Partendo dall'ipotesi che un elevato e precoce apporto di proteine sia in grado di aumentare in modo sensibile il rischio di sviluppo di obesità, un progetto finanziato dalla Comunità Europea CHOP di intervento in doppio cieco in più di 1.000 lattanti in 5 Paesi Europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio).

Il progetto è caratterizzato dallo studio di 500 neonati allattati al seno, gruppo di riferimento, e 500 neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei 2 gruppi degli alimentati con formula a differente assunzione proteica, formule a più alta (High Protein (HP): 2,9 g/100 Kcal, 1,9 g/dl) o a più bassa concentrazione (Low Protein (LP): 1,77g/100 Kcal, 1,2 g/dl) di proteine, rappresentanti rispettivamente il limite massimo e minimo delle raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità Europea (DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE del 22 dicembre 2006).

Le differenti formule sono state fornite per il primo anno di vita (periodo di intervento), mentre è previsto un follow-up dei soggetti reclutati (valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età di 11 anni di vita.

A 6 anni il rischio di obesità, difatti, è risultato 2,43 volte più elevato nel gruppo allattato con formula ad elevato contenuto proteico rispetto ai bambini alimentati con formula a basso contenuto proteico. Va tuttavia osservato che l'effetto è spiegato in gran parte dalle differenze di indice

di massa corporea nel quartile superiore della sua distribuzione, ad indicare un possibile rapporto causa-effetto in presenza di un background genetico.

Questi risultati di contribuiranno a migliorare le indicazioni per una corretta alimentazione, volta a prevenire, più che a curare, patologie cronico-degenerative, fin dalla primissima infanzia, con un'attenzione particolare all'assunzione di proteine.

Introduzione dei "complementary foods": quale latte

Si raccomanda la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei "complementary foods". Le formule per lattanti o quelle di proseguimento potrebbero essere usate in aggiunta o al posto del latte materno qualora la madre non potesse allattare o non avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte.

La scelta del latte formulato deve basarsi principalmente sulle qualità in termini di apporto di macronutrienti. Il bambino di 7 mesi allattato al seno assume 13 g/die di proteine, pari al 7,5% dell'energia totale e pertanto all'interno dell'intervallo di sicurezza. In caso di mancanza di latte materno, per ottenere il medesimo risultato nel lattante con formula è necessario scegliere accuratamente il latte da offrire, preferendo una formula a basso apporto proteico che consente di rientrare nei limiti di assunzione proteica consigliati. Lo stesso discorso vale per un lattante di 12 mesi, il cui fabbisogno proteico è di pari a 14 g/die.

Il timing di introduzione del latte vaccino è invece molto controverso in letteratura. La maggior parte dei paesi raccomanda almeno non prima dei 12 mesi di vita. Uno dei principali motivi, oltre all'eccessivo apporto proteico, di ritardo nell'introduzione di latte vaccino risiede nel suo scarso contenuto di ferro. Alcuni dati suggeriscono che la precoce introduzione di latte vaccino può provocare microscopici sanguinamenti intestinali, ma limitati tra i 6 ed i 9 mesi di vita (38% a 6, 29% a 9 mesi, 7% a 12 mesi).

**Conclusioni**

In conclusione, poiché esistono periodi critici dello sviluppo del bambino in cui l'intervento nutrizionale può condiziona-

re la salute dell'adulto, un'introduzione adeguata dei "complementary foods" può contribuire a sviluppare scelte alimentari equilibrate che si manterranno poi negli anni successivi fino all'età adulta. I genitori e il pediatra hanno una grande responsabilità nell'indirizzare le scelte alimentari, la loro dovrà essere un'alleanza finalizzata alla salute dell'adulto.

**Emerging points**

Sebbene siano necessari ulteriori studi che chiariscano gli effetti dei singoli alimenti o dei nutrienti (in particolare micronutrienti) su crescita, sviluppo neurologico e risposte metaboliche, è possibile identificare alcune raccomandazioni:

- *L'allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi di vita è un obiettivo desiderabile;*
- *l'introduzione dei "complementary foods" non dovrebbe essere iniziato prima delle 17 settimane di vita e comunque dovrebbe iniziare entro le 26 settimane;*
- *la dieta deve essere bilanciata nell'apporto dei macronutrienti evitando un eccesso di proteine;*
- *evitare o ritardare l'introduzione di alimenti allergizzanti, come pesce o uova, non si è dimostrato efficace nella riduzione delle allergie, sia nei lattanti considerati ad aumentato rischio, sia in quelli non considerati tali;*
- *durante il periodo dell'introduzione dei "complementary foods", oltre il 90% del fabbisogno di ferro dell'allattato al seno deve derivare dagli alimenti introdotti con il divezzamento, che dovrebbero fornire ferro di adeguata biodisponibilità (es carne, pesce);*
- *nel caso di mancanza del latte materno, scegliere latti formula a basso contenuto di proteine per ridurre il rischio di obesità e sovrappeso nel bambino;*
- *il latte vaccino è una fonte povera di ferro e non dovrebbe essere introdotto prima dei 12 mesi di vita;*
- *In soggetti geneticamente non predisposti (forse anche gli altri?) introdurre il glutine in qualsiasi momento dopo il 6 mese;*
- *non salare gli alimenti introdotti con il divezzamento;*
- *evitare il consumo di succhi di frutta e bevande contenenti zucchero;*
- *promuovere l'assunzione di acqua.*
-

**Bibliografia consigliata**

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastr Nutr* 2008; 46: 99-110.
- Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding?. *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65: 1-2.
- Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, Amarri S, Bottau P, Cavagni G, Corradini B, Landi L, Laroni L, Marani M, Osti IM, Povesi-Dascola C, Caffarelli C, Valeriani L, Agostoni C. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015; 41:36
- Baker SS, Baker RD. Early exposure to dietary sugar and salt. *Pediatrics*. 2015; 135:550-551
- Du Toit G, Sayre PH. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016 Apr 14;374:1435-1443
- EFSA NDA Panel, European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. : European Food Safety Authority, J 2009; 7: 1423.
- Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014; 371:1295-1303.
- Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West Ce et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-392
- Perkin MR, Logan K Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016;374:1733-1743.
- Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and celiac disease – update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:1038-1054
- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014; 371:1304-1315.
- Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1041-1051.
- WHO, World Health Organization. Breastfeeding. Internet: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/2>.
- WHO, World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Internet: [http://www.who.int/nutrition/topics/global\\_strategy/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/topics/global_strategy/en/index.html)
- WHO, World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: WHO, 2008. Internet: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf).
- Ziegler EE. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. *Nutrition Reviews* 2011; 69(Suppl. 1):S37–S42.

## Alimentazione complementare con EBM

Careddu D.

*Segretario Nazionale FIMP - Pediatra di Famiglia – Novara*

Le ricette dedicate all'alimentazione complementare nel primo anno di vita, vogliono rappresentare, dal punto di vista pratico, un aiuto per le neo mamme, con particolare attenzione sia verso l'utilizzo di prodotti freschi stagionali che verso il rispetto delle raccomandazioni nutrizionali riportate nei LARN. Ciò è di grande importanza ai fini della prevenzione, contribuendo, a ridurre il rischio di obesità e delle malattie correlate negli adulti di domani. L'eccesso calorico oltre, in genere, ad un netto sbilanciamento degli apporti

raccomandati di macronutrienti (prevalenza di zuccheri a rapido assorbimento, sovraccarico proteico, scarsa quantità di fibre alimentari), è infatti una costante nell'alimentazione fai-da-te. Le proposte realizzate sono basate su un modello di alimentazione non restrittivo che prevede l'introduzione di tutti gli alimenti secondo uno schema libero, purché nel rispetto dei fabbisogni del bambino e bilanciato, sia dal punto di vista energetico che della distribuzione dei macro e micro nutrienti. Per favorire l'utilizzo pratico, le schede

riportano la valutazione nutrizionale non solo della singola pappa, ma di tutto l'introito giornaliero, tenendo conto anche dei pasti di latte. Sempre in quest'ottica, è stato approntato un calcolatore di facile utilizzo che, dalla composizione degli alimenti per 100 gr di parte edibile e dalle quantità in grammi contenute nel pasto, consente di avere automaticamente i valori in grammi ed in percentuali, sia delle Kcal che dei singoli nutrienti assunti, nonché di fare rapidamente eventuali aggiustamenti.

# Latti speciali

Miniello VL, Diaferio L, Maddalena Y, Palladino V, Rizzo V, Zaza P.

Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica - Università di Bari "Aldo Moro"

Si definiscono alimenti a fini medici speciali (AFMS) i prodotti dietetici appositamente formulati per soggetti che presentano esigenze nutrizionali particolari e specifiche, transitorie o permanenti. Una formula destinata all'alimentazione esclusiva del lattante può essere considerata "speciale" solo se la sua composizione deve necessariamente discostarsi, per effettive e giustificate esigenze di adattamento nutrizionale, dai criteri di composizione standard previsti dalla Direttiva 2006/141/CE. Le "Linee Guida sugli alimenti a fini medici speciali AFMS", pubblicate nel 2012 dal Ministero della Salute, esprimono la definizione normativa attraverso 3 criteri (Tabella 1).

1. Prodotto alimentare espressamente elaborato o formulato e destinato alla gestione dietetica di pazienti, compresi i lattanti, da utilizzare "sotto controllo medico ( <i>medical supervision</i> )"
2. Prodotto destinato all'alimentazione completa o parziale di pazienti con capacità limitata, disturbata o alterata di assumere, digerire, assorbire, metabolizzare o eliminare alimenti comuni o determinate sostanze nutrienti in essi contenute o metaboliti, oppure con altre esigenze nutrizionali determinate da condizioni cliniche
3. Prodotto la cui gestione dietetica ( <i>dietary management</i> ) non può essere effettuata esclusivamente con la modifica della normale dieta

**Tab 1. Alimenti a fini medici speciali (AFMS) DEFINIZIONE NORMATIVA**

Rispetto ai latti con formulazione standard di nutrienti, quelli speciali sono "prodotti completi dal punto di vista nutrizionale ma con una formulazione in nutrienti adattata a una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico" (Direttiva 1999/21/CE).

Nell'ambito dei latti speciali rientrano le seguenti categorie:

- formule per la prevenzione (allergia alle proteine del latte vaccino);
- formule per la terapia:
  - formule per reazioni avverse immunologiche ad alimenti (allergie);
  - formule per reazioni avverse non immunologiche ad alimenti (intolleranze);

- formule per i disturbi gastro-intestinali funzionali;
- formule per specifiche malattie metaboliche (per esempio alimenti speciali senza specifici aminoacidi);
- formule destinate a lattanti pretermine e/o di basso peso alla dimissione.

## Formule idrolizzate

Nell'ambito della prevenzione primaria in lattanti ad alto rischio di sviluppare allergia (almeno un consanguineo di primo grado affetto da patologia atopica), numerosi studi prospettici hanno valutato la valenza delle **formule a idrolisi proteica** sia estensiva (alimenti a fini medici speciali) che parziale (alimenti per lattanti, secondo la Direttiva 2006/141/CE).

Per la prevenzione delle allergie gran parte delle raccomandazioni sull'utilizzo degli idrolisati parziali (*partially Hydrolysed Formulas*, pHF o HA) o estensivi (*extensively Hydrolysed Formulas*, eHF) HA (pHF) fanno riferimento allo studio GINI, un RCT (*Randomized Controlled Trial*) condotto su 2.252 bambini reclutati dal 1995 al 1998 e seguiti per 10 anni. I risultati sono stati pubblicati man mano che proseguivano i vari follow-up (2003, 2007, 2008, 2012 e 2013). Nel 2016 sono stati pubblicati i dati della coorte a 11 e 15 anni di età con bias inaccettabili: diagnosi di rinite, asma genitori, spirometria eseguita solo dal 40% dei partecipanti originari, valori elevati di perdita al follow-up (*drop-out*). A fronte di tali lacune e di innegabili distorsioni nel report, i risultati sono sempre stati non statisticamente significativi per tutte le patologie tranne che per la dermatite atopica, per la quale solo la formula estensivamente idrolisata di caseina presentava efficacia preventiva, ma con un numero necessario da trattare per ottenere l'esito (NNT, *number needed to treat*) decisamente elevato (>10). Pertanto, i risultati non possono essere considerati validi e accettati, né possono rappresentare un riferimento per eventuali raccomandazioni.

Nel 2014 la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) ha realizzato la Consensus "Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie". In riferimento ai quesiti 3 e 4 della Consensus ("Nei lattanti a rischio si deve fare la prevenzione con formule idrolizzate spinte o parziali vs alimento per lattanti al fine di prevenire la malattia allergica?") il Panel di esperti SIPPS conclude "l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono, attualmente, di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estensivamente idrolizzate nelle malattie allergiche e quindi di definire specifiche raccomandazioni per i pazienti a rischio".

In caso di allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) e di impossibilità ad allattare al seno si rende necessaria una formula sostitutiva del latte vaccino, nutrizionalmente adeguata per consentire una crescita ottimale e allo stesso tempo l'ipoallergenicità.

Attualmente sono disponibili sul mercato le seguenti formule per il trattamento dell'APLV:

- formule a base di idrolisati spinti di caseina o di sieroproteine del latte vaccino;
- formule vegetali a base di proteine isolate della soia;
- formule vegetali a base di proteine idrolizzate del riso;
- miscele di aminoacidi.

Secondo le Linee Guida dell'ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition), in accordo con le raccomandazioni DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) patrocinata dalla WAO (World Allergy Organization), le formule idrolizzate estensive rappresentano il trattamento di prima scelta nell'APLV di grado lieve-moderato.

Le formule con allergenicità moderatamente ridotta (parzialmente idrolizzate o HA) non rispondono a tali requisiti e pertanto non possono essere utilizzate nel trattamento della APLV.

È opportuno segnalare che la composi-

zione di alcune formule pubblicizzate in Italia come "ipoallergeniche" corrisponde a quella di lattici parzialmente idrolisati (formule HA).

L'utilizzo di **formule con proteine isolate della soia** è controverso. L'indicazione attuale è l'impiego della soia come fonte proteica alternativa nelle forme di APLV IgE-mediate senza compromissione gastrointestinale e ritardo di crescita (svantaggi nutrizionali quali basso assorbimento di minerali e di elementi). Tali formule non sono considerate ipoallergeniche in quanto l'incidenza di allergia alla soia è comparabile a quella delle proteine vaccine. Sono difatti riportate reazioni avverse alla soia nel 10-35% di soggetti affetti da APLV. Le formule a base di soia costituirebbero una seconda opzione in lattanti con età superiore ai 6 mesi affetti da allergia IgE-mediata.

Sono disponibili sul mercato **formule a base di proteine idrolizzate del riso** addizionate con L-lisina e L-treonina per adeguare la composizione di aminoacidi a quella normata da direttive Comunitarie. Le raccomandazioni ESPGHAN e le Linee Guida DRACMA presentano riserve sul loro utilizzo per la necessità di eseguire studi di popolazione che possano confermare ipoallergenicità e adeguatezza nutrizionale.

In considerazione del costo elevato e della scarsa palatabilità, l'utilizzo delle **formule elementari a base di miscele di aminoacidi** (AAF) va riservato a casi selezionati: allergie alimentari multiple, forme severe di eczema atopico (trial di esclusione di 2-4 settimane) e di APLV (precedente shock anafilattico, enterocolite indotta da proteine alimentari ed esofagite eosinofila) e malattie metaboliche. Un'altra indicazione all'uso di AAF è rappresentata da reazioni allergiche alle formule estesamente idrolizzate.

Le formule idrolizzate vengono commercializzate e proposte per alcuni disordini funzionali gastro-intestinali (DFGI) del lattante (stipsi funzionale, coliche del lattante, rigurgito infantile, malattia da reflusso gastro-esofageo). I DFGI del lattante sono considerati in alcune Linee Guida possibili, anche se rare, manifestazioni di allergia alimentare non IgE-mediate e come tali da trattare con formule idrolizzate.

La relazione tra **stipsi** e allergie alimentari, in particolare al latte vaccino, è riportata nella Consensus congiunta ESPGHAN/NASPGHAN del 2014, sulla base però di alcuni studi gravati da bassa qualità metodologica e bias di selezione. La Consensus SIPPS conclude: "Le evidenze scientifiche non sono sufficienti per raccomandare le formule idrolizzate nei bambini con stipsi funzionale. Solo nei casi di stipsi refrattaria e sospetta APLV può essere giustificato un trial di esclusione di 2-4 settimane con formule estesamente idrolizzate, a cui deve seguire, in caso di miglioramento clinico, il test di provocazione orale per la conferma diagnostica".

Il **rigurgito**, fenomeno frequente quanto fisiologico, è il ritorno retrogrado e involontario di contenuto gastrico in faringe o fuori dalla bocca. In assenza di segni di allarme (concomitante broncospasmo, ritardo di crescita, alvo dispeptico, spiccata irrequietezza e irritabilità) non è giustificato porre il sospetto di APLV e pertanto prescrivere un idrolisato spinto. Nelle Linee Guida ESPGHAN una potenziale diagnosi di APLV viene indicata se sono presenti rigurgiti frequenti associati ad altri sintomi, non spiegabili da altre cause, che coinvolgano almeno due organi differenti.

In ogni caso, la diagnosi di APLV deve essere confermata o esclusa da una dieta di eliminazione (iniziale per 2-4 settimane) e, nei casi con significativo miglioramento clinico, dal successivo TPO.

Le **coliche del lattante** costituiscono la causa del 10-20% di tutte le visite pediatriche nei primi 4 mesi di vita. Le Linee Guida DRACMA 2010 suggeriscono un trial di esclusione delle PLV (raccomandazione debole) ma ritengono che il pianto del lattante con coliche sia in realtà un fenomeno fisiologico percepito come eccessivo dai genitori. I risultati relativi all'utilizzo di formule parzialmente ed estesamente idrolizzate, pur derivando da studi di bassa qualità metodologica e condotti su soggetti nei quali la diagnosi di APLV non era confermata né esclusa, sembrano presentare complessivamente una certa efficacia. In ogni caso, a oggi le evidenze non sono abbastanza robuste da giustificare specifiche raccomandazioni dietetiche nelle coliche funzionali.

### **Formule per reazioni avverse non immunologiche ad alimenti (intolleranze)**

Le formule prive di lattosio sono indicate per il trattamento delle varie forme di ipolattasia (congenita, primaria e secondaria), della galattosemia e della gastroenterite acuta di grado medio-severo.

Le Linee Guida dell'ESPGHAN sulla gestione e il trattamento della gastroenterite acuta raccomandano l'utilizzo del latte delattosato solo in bambini ospedalizzati con età inferiore a 5 anni, mentre non è suggerito l'uso di tali formule nel trattamento della diarrea acuta.

Formule a basso contenuto di lattosio sono utilizzate nelle coliche infantili, benché non vi siano solide evidenze relative alla loro efficacia.

### **Formule per il trattamento dei disordini funzionali gastro-intestinali (DFGI) del lattante**

Come il termine sta a indicare, le formule anti-rigurgito (AR) sono indicate per il rigurgito, ma nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), sebbene non siano in grado di ridurre l'indice di reflusso ma solo il numero di rigurgiti e il discomfort.

Le legittime raccomandazioni sull'utilizzo di formule AR rispetto ad alimenti ispessiti a preparazione domestica sono riconducibili alla buona tolleranza e adesione alla composizione nutrizionale delle formule per lattanti, normata da Direttive e regolamenti Comunitari. L'uso di ispessenti artigianali può tra l'altro comportare un eccessivo intake calorico in una fase della vita particolarmente cruciale per il programming metabolico.

Esistono diverse formule "anti-rigurgito" che si differenziano per tipo di ispessente (fibre o amidi), profilo proteico (prevalenza di caseina o siero-proteine, grado di idrolisi), quantità di lattosio e supplementi (oligosaccaridi prebiotici,  $\beta$ -palmitato).

La viscosità ideale di una formula AR dovrebbe essere bassa al momento della preparazione (e pertanto facile da somministrare con le normali tettarelle) e aumentare progressivamente dopo l'ingestione, fino a raggiungere valori elevati nello stomaco.

La riduzione del numero di episodi di rigurgito comporta un indubbio vantaggio sia

per i genitori (qualità della vita) sia per il lattante (riduzione delle perdite di nutrienti). Le Linee Guida congiunte ESPGHAN/NA-SPGHAN, confermate da quelle prodotte dall'AAP (*American Academy of Pediatrics*), indicano l'utilizzo delle formule ispessite in caso di persistenza dei rigurgiti dopo rassicurazione dei genitori e razionalizzazione del volume/numero delle poppate in base alle esigenze caloriche.

In caso di mancato miglioramento o ritardo di crescita, deve essere preso in esame un breve trial (2-4 settimane) di allattamento con formule estesamente idrolisate.

Numerose Linee Guida considerano difatti il rigurgito persistente nell'ambito dei sintomi di presentazione di APLV, la cui prevalenza risulta difficile da determinare per la negatività dei test allergologici (trattandosi quasi sempre di forme non-IgE-mediate).

La diagnosi di stipsi funzionale è innanzitutto clinica. In assenza di sintomi o segni di allarme (*red flags*) non è necessario sottoporre il paziente a ulteriori accertamenti di laboratorio e/o

strumentali. I lattanti alimentati al seno o con formule estesamente idrolisate presentano una frequenza evacuativa aumentata rispetto ai lattanti alimentati con formule standard o a base di soia.

Le formule standard e parzialmente idrolisate, supplementate con oligosaccaridi non digeribili (prebiotici) e/o palmitato in posizione  $\beta$ , sembrano offrire alcuni vantaggi. Per ottenere l'effetto anti-stipsi alcune formule vengono supplementare

con oligosaccaridi non digeribili (fibre) quali frutto-oligosaccaridi (FOS) a catena medio-lunga (long chain, lc) e trans galatto-oligosaccaridi (GOS) a catena corta (short chain, sc), in quantità definite dalla Direttiva Comunitaria 2006/141 (FOS + GOS  $\leq 0,8$  g/100 ml). I risultati di studi eseguiti per valutare l'efficacia di una miscela di sc-GOS/lcFOS (con rapporto 9:1) in lattanti pretermine e a termine sono positivi per quanto riguarda la consistenza delle feci e l'incremento di lattobacilli e bifidobatteri (azione prebiotica). I dati sulla frequenza delle evacuazioni sono però discordanti e non clinicamente rilevanti. Alcune formule commercializzate con il claim AS (anti-stipsi) contengono quantità di magnesio più elevate. Il magnesio, infatti, aumenta la velocità del transito ileale attraverso diversi meccanismi: aumento della secrezione intraluminale per effetto osmotico, stimolo della colecistochinina, aumentato rilascio di ossido nitrico.

A oggi non sono disponibili dati che confermino l'efficacia delle formule parzialmente idrolisate non supplementate. Quelle estesamente idrolisate inducono l'incremento della frequenza evacuativa, ma non è ancora definito il loro utilizzo nei bambini senza sospetto o diagnosi di APLV.

**Formule destinate a lattanti pretermine e/o di basso peso alla dimissione**

Il Comitato per la nutrizione dell'AAP ha

definito quale dieta ottimale per il neonato di basso peso un regime alimentare che garantisca una crescita simile a quella del feto durante il terzo trimestre di vita intrauterina, senza sottoporre a stress i sistemi metabolici ed escretori.

I neonati con peso alla nascita molto basso (*Extremely Low Birth Weight*, ELBW <1.000 g) e i neonati dimessi con peso <2.000g necessitano di formule differenti dal punto di vista compositivo da quelle destinate al lattante nato a termine: formula per pretermine e formula *post-discharge*" (formula post-dimissione, PDF). La composizione di tale alimento presenta caratteristiche simili alla formula standard per lattanti, ma viene "arricchita" in proteine, vitamine e minerali per ottemperare alle maggiori richieste metaboliche.

Il pretermine che presenta alla dimissione un peso adeguato all'età dovrebbe essere allattato al seno quando possibile. Il pretermine che alla dimissione mostra un peso e una crescita al di sotto della norma, se alimentato al seno deve essere supportato (fortificazione del latte materno o PDF). Non conoscendo il reale potenziale di crescita di questi neonati, appare comunque opportuno continuare con una PDF fino a quando non si raggiunga una dieta bilanciata nei suoi nutrienti più importanti e/o non venga recuperato il deficit auxologico post-natale.

**Bibliografia Essenziale**

- Miniello VL, Diaferio L. Latti speciali. Dalla clinica alla formula. Sintesi Infomedica Editore, 2016.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013; 11: 3408.
- Direttiva 2006/141/CE della Commissione del 22 dicembre 2006 riguardante gli alimenti per lattanti e gli alimenti di proseguimento e recante abrogazione della direttiva 1999/21/CE.
- Regolamento (UE) N. 609/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 giugno 2013 relativo agli alimenti destinati ai lattanti e ai bambini nella prima infanzia, agli alimenti a fini medici speciali e ai sostituti dell'intera razione alimentare giornaliera per il controllo del peso.
- Regolamento delegato (UE) 2016/128 della Commissione del 25 settembre 2015 che integra il regolamento (UE) n. 609/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni specifiche in materia di composizione e di informazione per gli alimenti destinati a fini medici speciali.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000; 106: 346-9.
- Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:189-90.
- Di Mauro G, Bernardini R, Miniello VL, et al. Consensus SIPPS 2014. Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana. Pediatria Preventiva & Sociale 2014; 4: 1- 49.
- Muraro A, Miniello V.L., Armenio L. Latti speciali nella terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino. In : G. Faldella, P.L. Giorgi, V.L. Miniello, G.P. Salvioli. Nutrizione e patologie del bambino. Il Pensiero Scientifico Editore 2007; 185-192.
- Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352: i974.
- Nwaro BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69: 992-1007.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014; 69: 1008-1025.
- Luyt D, Ball H. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014; 44: 642-72.

- Muraro A, Agache I, Clark A, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy*. 2014; 69: 1046-57.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 221-9.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3: 57-161.
- Høst A, Halken S. Hypoallergenic formulas: when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy*. 2004; 78: S45-52.
- NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAD-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-58.
- Vandenplas Y De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein. *Allergy Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014; 17:1-5.
- Francavilla R, Calasso M, Miniello VL, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 420-7.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69: 1026-45.
- Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 456-63.
- Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 352-61.
- Miniello VL, Moro GE, Tarantino M, et al. Soy-based formulas and phyto-oestrogens: a safety profile. *Acta Paediatr*. 2003; 91: S93-100.
- Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr*. 2014; 111: 1340-60.
- Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*. 2016; 8: 3.
- Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*. 2015; 7: 7285-9.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb.
- Di Mauro G, Staiano A, Miniello VL, et al. Consensus SIPPS 2015. I disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2015; 3: 262-330
- Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J*. 2015; 8: 37.
- Vandenplas Y. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatrica* 2015; 104: 449-57.

## Choosing Wisely: la filosofia di un metodo

Landi M.

Pediatria di gruppo – Asl To1 - Torino

La storia di "Choosing Wisely" "Scegliere Consapevolmente" inizia nel 2002 negli Stati Uniti da parte della Fondazione ABIM (American Board of Internal Medicine Foundation), della Fondazione dell'ACP (American College of Physicians) e dalla Federazione Europea di Medicina Interna, con la "Carta della Professionalità Medica per il nuovo millennio".

Questo documento ha come suoi principi fondamentali il benessere del paziente, la sua autonomia e la giustizia sociale. In particolare la Carta sottolinea l'impegno ad una equa distribuzione di risorse limitate e chiama in causa i medici perché si assumano la responsabilità dell'allocazione appropriata delle risorse e dell'evitare scrupolosamente test e procedure superflue, dato che "fornire servizi non necessari non solo espone i pazienti a rischi e costi evitabili ma anche riduce le risorse disponibili per gli altri.

In Italia il movimento viene promosso dal 2010 da "Slow Medicine" che sposa le stesse finalità.

Il progetto si basa **sull'assunzione di responsabilità dei medici e degli altri professionisti sanitari nelle scelte di**

**cura e sulla partecipazione dei pazienti e dei cittadini**, e viene attuato attraverso:

- **le raccomandazioni** di Società Scientifiche e Associazioni Professionali italiane su esami diagnostici, trattamenti e procedure che, secondo le conoscenze scientifiche disponibili, **non apportano benefici significativi** alla maggior parte dei pazienti ai quali sono prescritti, ma possono, al contrario, **esporli a rischi**;
- **il miglioramento del dialogo e della relazione dei medici e degli altri professionisti con i pazienti e i cittadini, perché possano essere effettuate scelte informate e condivise**, nell'ambito di un rapporto di fiducia;
- una diffusa informazione e formazione dei medici e degli altri professionisti sanitari;
- la messa a punto di materiale informativo per i cittadini e i pazienti;
- un'ampia condivisione con i cittadini, i pazienti e le loro rappresentanze.

L'argomento è di particolare attualità: basti pensare al decreto appropriatezza prescrittiva al centro di dibattiti politico/sanitari.

L'aspetto di condivisione del percorso tra politica, operatori sanitari e pazienti è fondamentale: l'obiettivo finale è certamente un risparmio delle risorse, ma questo risparmio deve avvenire in modo consapevole e ragionato e non deve essere percepito dal paziente come un taglio delle prestazioni e dal medico come una limitazione del suo operato.

Le cinque raccomandazioni rappresentano infatti un percorso ragionato al "non fare" ad evitare cioè quello che non solo è inutile e dispendioso ma anche potenzialmente dannoso per paziente, anche in termini di qualità di vita.

Sono pertanto differenti dalle Linee Guida o dai PDTA in cui si traccia un percorso ragionato per arrivare ad una diagnosi attraverso step successivi.

Il movimento è relativamente giovane, soprattutto al di fuori del mondo anglosassone, ma merita di essere valutato, implementato e condiviso.

Pertanto in medicina, il motto "primum non nocere" rimane di attualità e può essere migliorato in "fai sì che i benefici apportati siano sempre superiori ai possibili danni arrecati".

# Choosing Wisely: la filosofia di un metodo - scegliere consapevolmente in: Nutrizione

## Ovvero le cose da fare ma soprattutto da non fare in NUTRIZIONE PEDIATRICA

Verduci E, Banderali G.

*Clinica Pediatrica Dipartimento di Scienze della Salute Ospedale San Paolo Università degli Studi di Milano.*

### **NON introdurre il latte vaccino prima dell'anno di vita in caso di assenza di latte materno**

Le società scientifiche nazionali e internazionali raccomandano di non introdurre il latte vaccino prima dei 12 mesi di vita. I principali motivi risiedono nell'eccessivo apporto proteico con conseguente incremento del rischio di sviluppare obesità e complicanze ad essa associate, nell'eccessivo carico di soluti renale, e nello scarso contenuto di ferro. Infatti sembra essere presente una associazione positiva tra elevata assunzione proteica (ossia apporti superiori al 15% dell'energia totale) nei primi anni di vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità nelle epoche successive [Michaelsen KF et al. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014;99:718S-722S.]. Inoltre tra i fattori nutrizionali noti per incrementare il rischio di sideropenia nel lattante vi è l'assunzione precoce (prima dei 12 mesi di vita) di latte vaccino, che espone a rischio di microscopici sanguinamenti gastrointestinali (38% a 6, 29% a 9 mesi, 7% a 12 mesi) [Decsi T et al. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:22-28; Ziegler EE. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. *Nutrition Reviews* 2011; 69 (Suppl. 1):S37-S42].

Dopo il primo anno di vita l'assunzione di latte vaccino non dovrebbe superare i 200-400 ml al giorno (che comporterebbe un intake proteico % per energia superiore al 15%) per non andare incontro ad un rischio di eccesso proteico e di anemia sideropenica [Koletzko B et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr* 2016;103:303-304; Decsi T et al. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:22-28;

Akkermans MD et al. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *JPGN* 2016;62: 635-642].

### **NON restringere l'apporto di lipidi nei primi anni di vita.**

Evidenze recenti hanno mostrato che un ridotto apporto di lipidi nelle prime epoche della vita potrebbe condizionare sfavorevolmente il metabolismo, causando una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disordini metabolici nelle epoche successive della vita, in coincidenza con l'aumento dell'assunzione di grassi con l'alimentazione. Infatti una dieta povera di grassi precocemente sembrerebbe condizionare l'insorgenza di resistenza all'azione della leptina, ormone anoressizzante, in età adulta. A differenza delle proteine, quindi, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotizzare sfavorevoli indici di adiposità; al contrario, essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta). [Agostoni C et al. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:775-780; Rolland-Cachera MF et al. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. *Int J Obes* 2013;37:1116-1122]. Di conseguenza è importante notare che i LARN 2014 [LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014] raccomandano un apporto lipidico pari al 40% dell'energia nel secondo semestre di vita e del 35-40% fino a 3 anni. La riduzione della quota lipidica a livelli del 20-35% per energia viene raccomandata a partire dai 4 anni di vita.

### **NON aggiungere sale**

Il consumo di sale (cloruro di sodio) è particolarmente dannoso per la salute. Esso, infatti, favorisce l'infiammazione e l'instaurarsi di alterazioni a carico delle pareti vasali che, alla lunga, favoriranno conclamate patologie cardiovascolari. Inoltre, un più elevato consumo di cibi salati si associa abitualmente a un maggior consumo di bevande zuccherate gasate che predispone a obesità. Inoltre l'eccessivo consumo di sale e l'adiposità in eccesso si associano a valori di pressione sistolica più elevati già in giovanissima età e preludono ad ulteriori significativi incrementi nell'età adulta, sino allo sviluppo di franca ipertensione [Baker SS et al. Early exposure to dietary sugar and salt. *Pediatrics* 2015; 135:550-551].

I LARN 2014 [LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014] indicano come obiettivi nutrizionali per la prevenzione un'assunzione massima di sale pari a: 2.2 gr/die tra 1-3 anni, 3.0 gr/die tra 4-6 anni, 3.7 gr/die tra 7-10 anni e 5.0 gr/die sopra i 10 anni. Una recente indagine condotta su bambini e adolescenti italiani ha mostrato assunzioni di sale eccessive per l'età [progetti Ccm "Minisal-GIRCSI" e "Meno sale più salute" [www.sinu.it](http://www.sinu.it)].

Inoltre si ricorda che la principale fonte di sale nella dieta italiana è rappresentata dai prodotti trasformati di tipo artigianale, industriale (almeno il 50% dell'assunzione totale) e poi da quello aggiunto in cucina e/o a tavola (circa il 35%). I cereali e derivati, tra cui il pane, rappresentano una delle fonti più rilevanti di sodio aggiunto nei prodotti trasformati. Elevate quote derivano anche dai gruppi carne/uova/pesce (31%) e latte e derivati (21%), a causa del sale aggiunto rispettivamente nelle carni e pesci conservati e nei for-



maggi. I contributi sia della frutta (3%) che delle verdure e ortaggi (2%) sono invece molto bassi [www.sinu.it. Comunicato stampa WASH 2015].

**NON consumare bevande zuccherate**

I nuovi LARN 2014 [LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014] e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [Sugar intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available online on WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int))] raccomandano di limitare l'assunzione di zuccheri semplici ad un massimo del 10% dell'energia totale (escludendo gli zuccheri naturalmente presenti in frutta fresca, vegetali e latte) quali gli zuccheri aggiunti ad alimenti e bevande, e gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta. Un recente studio ha dimostrato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano più di 3 volte alla settimana bevande zuccherate nel primo anno di vita rispetto a chi non li assume [Pan L et al. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics*. 2014; 134:S29-S35]. Inoltre uno studio europeo condotto su adolescenti ha evidenziato un'associazione tra preferenza per soft drink e bevande zuccherate e alterazioni del metabolismo glucidico [Rey-Lopez GP et al. Food and drink intake during television viewing in adolescents: the HELENA study. *Public Health Nutr*. 2011;14:1563-1569]. L'ESPGHAN, pertanto, raccomanda di promuovere l'assunzione di acqua quale unica fonte di liquidi per il bambino [ESPGHAN Committee on Nutrition. Role of

dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2012; 6:662-669].

**NON saltare la prima colazione**

Bisogna ricordare che dopo il digiuno notturno, la colazione fornisce il carburante per affrontare le attività della mattinata e dell'intera giornata. Nei bambini una colazione adeguata è associata ad un miglioramento delle performance cognitive, che comprendono memoria, attenzione, e comprensione durante la lettura e l'ascolto. La performance è migliore non solo immediatamente dopo la colazione ma anche durante le ore successive [Edefonti V et al. The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:626-656.] ed è migliore quando vengono assunti cereali a basso indice glicemico [Ingwersen J et al. A low glycaemic index breakfast cereal preferentially prevents children's cognitive performance from declining throughout the morning. *Appetite*. 2007;49:240-244.] Inoltre una revisione sistematica ha dimostrato che bambini e adolescenti che consumano regolarmente la prima colazione sono meno predisposti al sovrappeso e all'obesità [Szajewska H et al. Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50:113-119.; Giovannini M et al. Breakfast: a good habit, not a repetitive custom. *J Int Med Res*. 2008;36:613-624]. La prima colazione può contribuire anche al controllo dei fattori di rischio di alcune malattie croniche (specie le cardiovascolari), perché, tra le altre cose, può

influenzare, sia direttamente che indirettamente, la composizione della dieta in generale [Marangoni F et al. A consensus document on the role of breakfast in the attainment and maintenance of health and wellness. *Acta Biomed* 2009; 80:166-171; Giovannini M et al. Breakfast: a good habit, not a repetitive custom. *J Int Med Res*. 2008;36:613-624]. Difatti, come osservato recentemente dallo studio multicentrico europeo IDEFICS (Identificazione e prevenzione degli effetti indotti dalla dieta e dallo stile di vita sulla salute dei bambini esiste una forte associazione negativa tra la frequenza di consumo della colazione e i fattori di rischio cardiovascolare [Papoutsou S et al. No breakfast at home: association with cardiovascular disease risk factors in childhood. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:829-834.]. Anche lo studio multicentrico europeo HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in adolescence), ha mostrato che gli adolescenti che effettuano la prima colazione hanno minore massa grassa corporea e un migliore profilo cardiovascolare migliore [Moreno LA et al. Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Adv Nutr*. 2014;5:615S-623S.]

Le linee guida italiane per una corretta alimentazione suggeriscono di assumere con la prima colazione circa il 15-20% delle calorie giornaliere (il 15% se la colazione è abbinata ad uno spuntino di metà mattina, il 20% in caso contrario). La prima colazione per essere considerata adeguata dovrà comprendere ciascuno dei tre gruppi alimentari:

- latticini (latte, yogurt)
- cereali (preferire a basso indice glicemico)
- frutta

# Antibiotico-terapia

Chiappini E, Camposampiero C.

SODc Malattie Infettive Pediatriche, AOU Meyer, Firenze

L'introduzione degli antibiotici nella pratica clinica, insieme al miglioramento delle condizioni igieniche e di nutrizione della popolazione ed allo sviluppo di vaccini efficaci e sicuri, ha determinato un'importante riduzione nell'incidenza e nella morbilità delle malattie infettive. Oggi tuttavia, l'abuso di questi farmaci, utilizzati spesso in modo inappropriato, anche in situazioni cliniche nelle quali non sono necessari, quali le infezioni virali, ha portato da un lato ad un significativo incremento delle spesa sanitaria e dall'altro all'emergenza e alla diffusione delle resistenze batteriche. Il largo impiego degli antibiotici nell'uomo è, tuttavia, solamente uno dei fattori che contribuiscono alla selezione e diffusione di microorganismi resistenti. Ogni anno nel mondo vengono prodotte fra le cento e le duecentomila tonnellate di antibiotici. Di questi la grande maggioranza è utilizzata in medicina veterinaria, in agricoltura o nell'industria alimentare, conducendo anche ad una massiccia contaminazione con antibiotici di terreni e acque.

Alla base dell'eccessiva utilizzazione di antibiotici in pediatria vi sono vari fattori, tra i quali la difficoltà, in molti casi, nel raggiungere una diagnosi microbiologica dell'infezione. Altre cause di eccessiva prescrizione sono rappresentate dalle pressioni da parte dei genitori, dal dilagare della medicina "difensiva" ed, in parte, dalla scarsa aderenza dei pediatri e dei medici di medicina generale alle raccomandazioni delle linee guida esistenti. Come emerso dal rapporto *Antimicrobial resistance surveillance in Europe dell'European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), l'Italia risulta tra i Paesi europei con i livelli più elevati di antibiotico-resistenza per molteplici specie. I dati dell'ultimo rapporto su "L'uso dei farmaci in Italia" realizzato da l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) confermano l'elevato uso di antibiotici. Persiste un gradiente Nord-Sud: si passa da realtà come la Liguria (16,2 dosi giornaliere ogni mille abitanti) e la Provincia

Autonoma di Bolzano (14,4 dosi giornaliere ogni mille abitanti), a con consumi più elevati in alcune regioni del Meridione quali la Campania (32,7 dosi giornaliere ogni mille abitanti), la Puglia (30,3) e la Calabria (28,4). Secondo il rapporto, globalmente, la situazione in Italia sembrerebbe in miglioramento nel tempo. Anche i consumi, nello stesso lasso di tempo, sono diminuiti: nel 2010 la spesa era pari a 14,5 euro pro-capite, mentre nel 2015 è passata a 10,8 euro, con una variazione media annua del -5,7%. Nel 2010 ogni mille abitanti venivano prescritte 24,6 dosi di antibiotici, mentre nel 2015 ne sono state erogate 23,0 dosi. La variazione media annua dei consumi è stata pari al -1,3%. In un recente studio, pubblicato su *BMC Pediatrics*, sono state analizzate le prescrizioni ambulatoriali degli antibiotici sistemici in bambini in Danimarca, Italia (Emilia Romagna), Germania, Paesi Bassi e Regno Unito per gli anni 2005-2008. È emerso che il tasso di prescrizione annuale era maggiore in Italia, con 957,2 prescrizioni per 1000 anni-persona, seguito dalla Germania (560,8), Regno Unito (555,2), Danimarca (481,0) e Paesi Bassi (294,2). Come atteso, la fascia di età con maggiori prescrizioni di antibiotici è stata quella tra gli 0 e i 4 anni, mentre minori prescrizioni si registrano nella fascia d'età tra 10 e 14 anni. In tutti i Paesi analizzati, ad eccezione della Danimarca, le penicilline ad ampio spettro rappresentano il più grande sottogruppo di antibiotici sistemici prescritti, con percentuali comprese tra il 23,8% in Germania e il 57,4% in Italia. In Danimarca e in Olanda la prescrizione di cefalosporine è stata molto bassa, al contrario le cefalosporine di seconda e terza generazione sono state tra le più prescritte in Germania e in Italia. L'utilizzo di macrolidi aumenta con l'aumentare dell'età e rappresenta il 20,7% del consumo totale in Italia, 20,3% in Germania, 16,0% nei Paesi Bassi, 12,5% nel Regno Unito e del 13,5% in Danimarca. In generale, i tassi annuali di prescrizione di antibiotici ed i picchi stagionali in Italia sono stati più di

tre volte superiori a quelli dei Paesi Bassi (il paese che ha registrato i più bassi tassi di prescrizione) e comunque nettamente superiori a quelli della Germania, il secondo paese per utilizzo di antibiotici. Nell'articolo gli autori ipotizzano che l'elevata prescrizione di antibiotici negli ambulatori pediatrici in Italia potrebbe essere correlata alle differenze storiche, culturali e sociali rispetto agli altri Paesi. Al fine di contenere il fenomeno in Italia, come in altri Paesi occidentali, sono aumentate le campagne di sensibilizzazione sia da parte di Società Scientifiche che di Enti Istituzionali. Fra le misure dimostrate si più efficaci per migliorare il trattamento di un'infezione in ambito ospedaliero vi è l'attivazione di un team multidisciplinare specificamente destinato alla gestione della terapia antiinfettiva (*antimicrobial stewardship*). I risultati ottenuti dimostrano che questa strategia conduce ad un miglioramento per quanto riguarda la scelta dei farmaci più appropriati, della via di somministrazione e della durata della terapia e permette di correggere i frequenti errori di dosaggio. Interventi simili, opportunamente adattati, talora anche con l'impiego di software *ad hoc*, sono risultati efficaci anche sul territorio. Campagne come quella "*choosing wisely*" sono ormai diffuse in tutto il mondo per lanciare messaggi prioritari, chiari ed efficaci e contenere il fenomeno in ambito ospedaliero così come sul territorio. In un recente studio sono stati analizzati i messaggi inclusi nelle campagne *choosing wisely* in tutto il mondo: circa l'8% di tutti i messaggi era relativo alla diagnosi, trattamento o prevenzione delle malattie infettive. I messaggi ricorrenti erano relativi all'uso inappropriato di antibiotici nel trattamento delle infezioni delle vie aeree superiori e nella batteriuria asintomatica. Oltre alla formazione dei medici, molto importante appare anche l'educazione dei pazienti e delle famiglie. Un recente studio condotto in sette Paesi europei, tra cui l'Italia (includente oltre 9.000 soggetti), ha evidenziato che il 9% degli italiani

intervistati dichiarava di utilizzare antibiotici senza prescrizione medica. Fra le strategie per ottimizzare l'impiego degli antibiotici è pertanto fondamentale la comunicazione alle famiglie. Ai genitori dovrebbero essere fornite sempre le regole da seguire per un utilizzo responsabile di tali farmaci: assumere antibiotici soltanto su prescrizione medica; usarli solamente nelle infezioni causate da batteri; una volta iniziata, portare a termine la terapia antibiotica, come da prescrizione medica; rispettare rigorosamente il dosaggio di antibiotico prescritto dal medico; non dimenticare o saltare una somministrazione.

**Quale terapia per le infezioni delle vie aeree superiori?**

Le infezioni delle vie aeree superiori rappresentano una delle patologie di più frequente riscontro in pediatria. Nonostante il fatto che oltre la metà di tutte le prescrizioni antibiotiche ambulatoriali nel bambino sia riconducibile ad una infezione delle vie aeree superiori, tali condizioni sono a prevalente eziologia virale. In un recente studio pubblicato statunitense il numero delle prescrizioni antimicrobiche per le infezioni delle vie aeree superiori risultava essere il doppio rispetto al tasso atteso basato sulla prevalenza batterica di tali infezioni: 11,4 milioni di prescrizioni antibiotiche all'anno sarebbero pertanto evitabili. La faringotonsillite acuta è associata ad infezione da Streptococco β-emolitico di gruppo A solo nel 15-30% dei casi. Solamente in questa evenienza, di fatto, è indicata una terapia antibiotica, al fine di prevenire le complicanze sistemiche a distanza, come la malattia reumatica. Le linee guida italiane consigliano l'antibiotico solamente nei casi confermati microbiologicamente con un test rapido. Il farmaco di prima scelta rimane l'amoxicillina, da somministrare per 10 giorni; viene sconsigliato il ricorso ai macrolidi per l'alta prevalenza di ceppi di resistenti. L'otite media acuta è sostenuta in oltre l'80% dei casi da *Streptococcus pneumoniae* (40%), *Haemophilus influenzae* (30%) e *Moraxella catarrhalis* (15%). Negli ultimi anni, l'estesa introduzione del vaccino antipneumococcico 13-valente ha portato ad una significativa riduzione delle forme imputabili ai ceppi vaccinali;

sono però aumentate le forme da *Haemophilus* spp. Poiché, nonostante l'etiologia prevalentemente batterica, l'infezione guarisce spesso senza complicanze o reliquati anche senza terapia antibiotica, viene oggi consigliata una strategia "wait and see" in bambini con sintomatologia lieve e garanzie, anche familiari, che il paziente venga seguito in modo adeguato. La vigile attesa può essere applicata nei bambini di età superiore a 2 anni con otite media acuta mono o bilaterale, senza sintomatologia grave o a quelli di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, con forma monolaterale e non grave. In casi lievi (in assenza di otorrea, episodi ricorrenti o particolari fattori di rischio per resistenze batteriche) qualora si ritenga opportuno l'uso di antibiotici, quelli consigliati sono amoxicillina o cefaclor. Nelle forme gravi, con otorrea o ricorrenti, sono indicati invece amoxicillina + acido clavulanico o con cefuroxime axetil o cefpodoxime proxetil. La durata raccomandata della terapia è di 10 giorni per i casi a rischio di complicanze (bambini < 2 anni di età o con otorrea); può essere ridotta a 5 giorni in quelli con più di 2 anni, ove non sussista un particolare rischio di esito sfavorevole. La rinosinusite batterica acuta riconosce un'etiologia simile a quella delle otiti medie: i patogeni più frequentemente isolati sono infatti *Streptococcus pneumoniae* (30%), *Haemophilus influenzae* (20%) e *Moraxella catarrhalis* (20%); sono rare (4%) le forme sostenute da *Streptococcus pyogenes*. Il trattamento antibiotico nelle forme lievi ha lo scopo di favorire una più rapida risoluzione dell'infezione, e quindi della sintomatologia, ed è rappresentato principalmente dall'amoxicillina. Tuttavia, nei casi con fattori di rischio per germi con resistenze agli antibiotici (ad esempio presenza di concomitanti patologie sistemiche o locali, trattamenti antibiotici nei 3 mesi precedenti, cure ospedaliere), la prima scelta è rappresentata da amoxicillina + acido clavulanico o cefalosporine orali di III generazione (cefuroxime axetil, cefaclor). Il trattamento antibiotico è invece imprescindibile nelle forme gravi (caratterizzate da febbre elevata, compromissione dello stato generale, marcata rinorrea purulenta, tosse persistente, edema orbitario, cefalea) ed ha lo scopo di eradicare l'infezione e di prevenirne le complicanze;

le forme senza complicanze in atto possono essere trattate con amoxicillina + acido clavulanico per os, mentre le restanti richiedono un trattamento per via endovenosa (amoxicillina + acido clavulanico, ampicillina-sulbactam, ceftriaxone).

**Le infezioni da Staphylococcus aureus**

Il problema delle resistenze riguarda tutti i batteri, tuttavia, tra quelle che negli ultimi anni hanno maggiormente complicato la terapia dei pazienti pediatrici vi sono le resistenze di *Staphylococcus aureus* (SA). Lo SA rappresenta una frequente causa di infezioni in età pediatrica, sia nosocomiali che comunitarie, determinando da lievi forme cutanee fino a gravi infezioni sistemiche. Dagli anni '90 *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), in precedenza patogeno esclusivamente nosocomiale, ha iniziato a diffondersi nell'ambiente comunitario in molte parti del mondo. Contemporaneamente sono aumentati i ceppi comunitari, sia meticillino-sensibili sia meticillino-resistenti, produttori di leucocidina di Panton-Valentine (PVL), associati ad infezioni gravi, quali ascessi cutanei ricorrenti, sottocutanei o in sedi profonde, polmoniti e fasciti necrotizzanti ed osteomieliti ematogene. Le infezioni della cute e dei tessuti molli (*skin and soft tissue infections* o SSTI) sono le infezioni batteriche più comuni nei bambini e SA ne rappresenta una delle principali cause. Il 30% delle SSTI da SA è caratterizzato da recidive, soprattutto grazie alla capacità del microrganismo di eludere la risposta immunitaria dell'ospite. In letteratura, le foruncolosi ricorrenti da SA sono state correlate alla produzione di PVL, fattore che determinerebbe anche un quadro clinico più grave ed una maggior contagiosità; a questo si aggiungono fattori di rischio, quali le condizioni di immunodeficienza, le malattie della pelle, familiari portatori di SA, frequentazione di comunità (ad esempio negli atleti), la colonizzazione nasale, ascellare o perineale da SA, l'obesità e la scarsa igiene personale. La prevalenza di MRSA è stabile o in diminuzione in molti Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Irlanda, Spagna e Regno Unito); nonostante questo, la prevalenza di MRSA resta ancora superiore al 25% in 8 dei 28 Paesi europei analizzati, in

particolare nell'Europa meridionale e nell'Europa dell'Est. In Italia, la prevalenza di MRSA sul totale dei ceppi isolati nel 2012, era del 35%.

La scelta dell'antibiotico, la dose, la via di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dal sito d'infezione, dalla risposta del paziente al trattamento e dalla sensibilità del microrganismo.

Il trattamento iniziale empirico in Europa, dove la frequenza di infezione da MRSA è bassa, per infezioni stafilococciche senza pericolo di vita e senza segni di sepsi, prevede oxacillina o nafcillina in prima linea, con l'aggiunta di vancomicina e/o gentamicina per infezioni severe. I farmaci di scelta nelle infezioni da MSSA sono le penicilline penicillinasi-resistenti (oxacillina o nafcillina), in alternativa si può usare cefazolina, clindamicina o vancomicina (quest'ultima nei pazienti allergici a penicilline e cefalosporine). Il farmaco di prima scelta nelle infezioni di comunità e nosocomiali da MRSA è la vancomicina per via endovenosa; essa continua a mostrare attività contro più dell'89% dei ceppi di CA-MRSA isolati nei bambini anche se la

risposta alle dosi standard di 40 mg/kg/die non è più efficace come in passato.

Nel trattamento empirico di infezioni potenzialmente letali nelle quali si sospetti un contagio ospedaliero da ceppi MRSA è indicato iniziare una terapia con vancomicina in attesa dei risultati dell'antibiogramma. Nei pazienti con precedenti infezioni da MRSA o trattati con vancomicina senza successo o con possibile infezione da VISA si inizia con vancomicina, linezolid o trimetoprim-sulfametossazolo, con o senza gentamicina e/o rifampicina. La penetrazione tissutale di vancomicina è molto variabile (limitata soprattutto nel tessuto osseo, nel liquido di rivestimento epiteliale del polmone e nel liquido cefalorachidiano) e dipende dal grado di infiammazione. La durata della terapia dipende dalla gravità e dalla sede di infezione: di solito è di quattro settimane per endocardite, osteomielite, polmonite necrotizzante o infezione disseminata. Dopo trattamento parenterale iniziale e miglioramento clinico, si può continuare con una terapia orale (tranne nei casi di endocardite e infezioni del sistema nervoso centrale). E' necessario drenare

eventuali ascessi e rimuovere eventuali corpi estranei perché l'antibioticoterapia abbia successo.

Le infezioni cutanee lievi come l'impetigine o eczemi, ulcere, lacerazioni secondariamente infettate possono risolversi con mupirocina unguento topico 2%, mentre il trattamento primario degli ascessi è rappresentato dall'incisione e dal drenaggio; nei bambini ospedalizzati con infezioni di cute e tessuti molli complicate sono raccomandate clindamicina o vancomicina ev. La clindamicina è un antibiotico batteriostatico, a differenza della vancomicina che è battericida, ma penetra meglio negli ascessi e nel tessuto osseo e dà il vantaggio di poter proseguire la terapia endovenosa con somministrazione per os dello stesso farmaco (sebbene la soluzione orale non sia molto ben tollerata); essendo batteriostatica non è raccomandata nelle infezioni endovascolari, quali l'endocardite e la tromboflebite settica. L'utilizzo di farmaci di nuova generazione, come la tigeciclina e la daptomicina, resta limitato in casi estremamente selezionati, in quanto non sono licenziati per l'uso pediatrico.

#### **Bibliografia essenziale**

- Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:231-4.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N et al. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012;34:1442-58.
- Esposito S, Principi N. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. *J Chemother* 2008;20:147-57.
- Jung N, Lehmann C, Fätkenheuer G. The "Choosing Wisely": initiative in infectious diseases. *Infection* 2016;44:283-90.
- Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics* 2014;134:e956-65.
- Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1209-16.
- Zeng L, Zhang L. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One* 2014;9:e87711.

# Choosing Wisely: la filosofia di un metodo - scegliere consapevolmente in: Disordini funzionali gastrointestinali

Staiano A.

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria - Università degli Studi di Napoli Federico II*

I Disordini Funzionali Gastrointestinali (DFGI) comprendono diverse entità cliniche caratterizzate da sintomi gastrointestinali, cronici o ricorrenti, non correlati a patologia organica, biochimica o strutturale. I DFGI in età pediatrica sono associati a significativa morbilità e rappresentano oltre il 50% delle consultazioni nella pratica gastroenterologica pediatrica.

In un recente studio epidemiologico è stata valutata la prevalenza mondiale del dolore addominale correlato a DFGI che risulta essere del 13.5%; in particolare, la sindrome del colon irritabile (SCI) rappresenta il disordine funzionale più frequente. I tassi di prevalenza più elevati sono stati registrati in Sud America (16.8%) e Asia (16.5%) a confronto con l'Europa (10.5%) (1). Nei lattanti van Tilburg ha dimostrato che, in base ai criteri di Roma III, i DFGI hanno una prevalenza del 27%; il rigurgito risulta essere il disordine più frequente nei lattanti e la stipsi funzionale nei bambini piccoli (2).

Nonostante i recenti progressi nelle nostre conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base di alcuni DFGI, l'eziopatogenesi di tali disordini non è stata ancora completamente chiarita, poiché non esiste nessun marker specifico per porre diagnosi di DFGI; si tratta certamente di disordini multifattoriali nei quali l'insorgenza della sintomatologia è secondaria all'azione di fattori genetici, fattori ambientali (es. influenze familiari, infezioni gastrointestinali, etc.), alterazioni della motilità gastrointestinale ed iperalgesia viscerale. Inoltre, in alcuni pazienti è stata dimostrata la presenza di un'attivazione del sistema immunitario, con alterazione del profilo delle citochine infiammatorie. Un ruolo chiave è certamente svolto dall'iperalgia viscerale: la presenza di quest'alterazione è stata dimostrata in bambini affetti da dolore addominale ricorrente (DAR) e SCI, in cui è stata evidenziata inoltre l'esistenza di associazione tra sito dell'iperalgia e fenotipo sintomatologico. Infatti, i soggetti affetti da DFGI

presentano un'aumentata sensibilità nei confronti di stimoli nocivi (*iperalgia viscerale*) e/o non nocivi (*allodinia*), verosimilmente secondaria ad un'alterata risposta da parte dei meccanismi recettoriali intestinali (3).

È importante sottolineare anche che, sia in bambini affetti da SCI che nei loro genitori, è stata identificata un'incrementata frequenza di ansia, depressione e disturbi da somatizzazione, e che nei bambini ed adolescenti affetti da SCI esiste una correlazione significativa tra iperalgesia viscerale ed instabilità emotiva (4). Anche le infezioni intestinali sono state dimostrate essere una causa di DFGI nell'adulto. Numerosi studi negli ultimi anni hanno esaminato il possibile legame tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi gastrointestinali nei bambini (5-6).

Quindi, fattori ambientali possono agire su un background genetico per l'insorgenza di questi disordini. Pertanto, i DFGI possono essere considerati il risultato di un'interazione tra fattori psicosociali ed alterata fisiologia intestinale.

I DFGI causano un grande onere economico per le famiglie dei pazienti oltre che per il sistema sanitario. Più della metà dei costi totali annui per la SCI e per il dolore addominale funzionale sono dovuti all'utilizzo di assistenza sanitaria ospedaliera ed ambulatoriale (7).

Inoltre i DFGI compromettono la qualità di vita; confrontando, infatti, i punteggi della qualità di vita tra i bambini con DFGI e patologie organiche gastrointestinali in un recente studio, è stato dimostrato che i pazienti con un DFGI manifestano punteggi inferiori rispetto a coloro che presentano una malattia gastrointestinale organica (8).

Nel corso degli anni è emersa la necessità di standardizzare i criteri diagnostici dei DFGI, limitando al minimo il ricorso ad indagini strumentali e trasformando l'iter diagnostico da una diagnosi di esclusione ad una diagnosi "in positivo". I primi criteri per la diagnosi dei DFGI in età pediatrica

sono stati discussi ed approvati da un'apposita commissione di esperti che si è riunita a Roma nel 1997 con l'obiettivo di creare un sistema di classificazione dei diversi DFGI e stilare dei criteri diagnostici basati sui sintomi clinici. Tenendo conto poi dell'avanzare della ricerca scientifica e dello sviluppo di nuovi questionari diagnostici, la commissione per i DFGI in età pediatrica si è nuovamente riunita in due successive occasioni. A Marzo 2016 sono stati pubblicati i Criteri di Roma IV per la diagnosi dei DFGI in età pediatrica, suddivisi in una versione per lattanti e bambini nella prima infanzia, e in una versione per i bambini nella seconda infanzia e adolescenti (3-9).

Nei DFGI spesso la severità dei sintomi è tale da rendere difficilmente accettabile la diagnosi di un disordine non correlato a patologia organica. Ciò determina una tendenza alla continua ricerca di una causa fisica che si traduce nell'attuazione di un "medical shopping" da parte delle famiglie.

Il progetto lanciato da Slow Medicine segue quella che era stata la proposta di Howard Brody nel 2010 sul *New England Journal of Medicine* e che ha preso forma negli USA con *Choosing Wisely*.

L'individuazione da parte dei professionisti di una lista di esami diagnostici e trattamenti dei quali non è dimostrato il beneficio per molti pazienti e che a volte possono procurare più danno che beneficio, oltre a rappresentare un concreto passo verso un utilizzo più appropriato delle risorse, lancia all'opinione pubblica il forte messaggio che in sanità a volte è meglio fare meno, e che non sempre il medico che prescrive più esami e prestazioni è il medico più competente.

In tale contesto, i DFGI in età pediatrica rappresentano un gruppo di patologie che sono particolarmente suscettibili di interventi diagnostico-terapeutici inappropriati, fonte di ingiustificato incremento della spesa sanitaria, nonché frequente causa di peggioramento dei sintomi, in

relazione alla frustrazione derivante da tentativi terapeutici ripetuti e poco efficaci.

Il reflusso gastroesofageo (RGE), in particolare, rappresenta una condizione molto comunemente affrontata con interventi diagnostici e terapeutici inappropriati e non fondati su evidenze scientifiche consolidate. L'ecografia della giunzione esofago-gastrica occupa un posto di primo piano tra i test diagnostici non raccomandati da linee guida internazionali, ma pur prescritti frequentemente nella pratica clinica da molti pediatri. Tale indagine, sebbene non invasiva, espone infatti ad una importante sovrastima del RGE ed è quindi fonte spesso di trattamenti non necessari. A qualsiasi età le indagini diagnostiche volte a documentare la presenza di un reflusso gastro-esofageo patologico e la sua correlazione con la sintomatologia clinica, nonché a porre l'indicazione al trattamento sono la esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in caso di sintomi tipici e la ph-impedenzometria in caso di sintomatologia atipica (10).

Altro tipico comportamento ad alto rischio di inappropriata gestione

della malattia da RGE è la prescrizione di inibitori di pompa protonica in pazienti non in grado di definire la sintomatologia dispeptica (generalmente <8 anni), specie se lattanti. Le raccomandazioni internazionali prevedono, infatti, che la prescrizione di terapia acido-soppressiva in questa fascia d'età sia subordinata alla documentazione di un RGE patologico mediante ph-impedenzometria (sintomi atipici) o di un danno esofageo riconducibile ad esposizione acida mediante EGDS (sintomi tipici) (10).

Mentre il RGE viene spesso trattato senza effettuare le indagini diagnostiche necessarie, i pazienti con SCI sono spesso indagati mediante indagini invasive, in primis la colonscopia, spesso non necessarie. I criteri di Roma per i DFGI, infatti, come detto in precedenza, consentono oggi una diagnosi "in positivo" della SCI, rendendo non più necessarie le numerose ed invasive indagini diagnostiche volte ad escludere patologie organiche (3).

Nell'ambito dei comportamenti prescrittivi inappropriati in pazienti con DFGI, un errore comune, fonte spesso d'inadeguata risposta clinica, è la somministrazione

di terapia con rammollitori fecali nella stipsi cronica funzionale per un periodo troppo breve. Tale terapia, infatti, oltre a richiedere un dosaggio adeguato al peso corporeo ed alle caratteristiche dell'alvo, prevede una durata minima di tre mesi e può spesso protrarsi per periodi ben più lunghi finché una risposta clinica stabile non sia raggiunta (11).

In conclusione possiamo affermare che nel sistema sanitario la qualità non aumenta i costi ma anzi li riduce; attraverso il coinvolgimento dei professionisti è possibile anche in Italia migliorare la qualità e la sicurezza dei servizi sanitari attraverso la riduzione di pratiche (esami diagnostici e trattamenti) che, secondo le conoscenze scientifiche disponibili, non apportano benefici significativi ai pazienti ai quali sono generalmente prescritte, ma possono, al contrario, esporli a rischi. Anche per i DFGI in età pediatrica, aderendo a tale progetto, ci si può attendere di ridurre gli alti costi del servizio sanitario non attraverso tagli lineari, ma intervenendo sulle cause più eclatanti di spreco nello stesso interesse dei piccoli pazienti.

#### Bibliografia

1. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0126982.
2. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr* 2015;166:684-9.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5.
4. Iovino P, Tremolterra F, Boccia G et al. Irritable bowel syndrome in childhood: visceral hypersensitivity and psychosocial aspects. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:940-74.
5. Saps M, Pensabene L, Di Martino L et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr* 2008;152:812-6.
6. Pensabene L, Talarico V, Concolino D et al. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr* 2015;166:903-7.
7. Hoekman DR, Rutten JM, Vlieger AM, Benninga MA, Dijkgraaf MG. Annual Costs of Care for Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, and Functional Abdominal Pain Syndrome. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):1103-8.e2
8. Varni JW, Bendo CB, Nurko S et al. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr* 2015;166:85-90.
9. Benninga MA, Faure C, Hyman PE et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00182-7.
10. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):498-547.
11. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Feb;58(2):258-74.

# Corso pratico di Cardiologia

De Luca F.

U.O. Cardiologia Pediatrica, Ospedale Santo Bambino, AOU Vittorio Emanuele, Catania

## Elettrocardiogramma (ECG)

Il razionale della conoscenza dell'ECG pediatrico nasce dalla necessità di avere un supporto semplice, rapido e a basso costo, per orientare nel sospetto di patologia cardiaca. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di tecniche di *imaging*, dotate di notevole sensibilità e specificità, ha determinato una crescente perdita di interesse verso lo studio di questa metodica diagnostica, col risultato di esautorare sempre più il Pediatra dai percorsi diagnostici di una importante fetta di patologia infantile.

L'ECG rimane tuttavia un importante esame di riferimento per la sua capacità di descrivere condizioni fisiopatologiche peculiari nelle cardiopatie congenite e non solo.

L'ECG infatti, oltre a rilevare alterazioni del ritmo e della conduzione (tachi-bradiaritmie, blocchi atrio-ventricolari e intraventricolari), fornisce informazioni utilissime sulla presenza di ipertrofie, sovraccarichi di volume e/o pressione, ischemie, disonie etc.

Le caratteristiche di un ECG sono specifiche ed **età-dipendenti**, in quanto si modificano in modo continuo dalla nascita e per tutti i primi anni di vita, sino all'età adulta.

Nella tabella sono riassunte le principali condizioni in cui è utile richiedere un elettrocardiogramma.

## Quando il pediatra deve richiedere un ECG?

1. Nel sospetto di turbe del ritmo cardiaco
2. Per il monitoraggio di aritmie già diagnosticate e/o in trattamento
3. Nel sospetto di cardiopatia congenita
4. In caso di ipertensione arteriosa
5. In caso di dolore toracico scatenato o aggravato da attività fisica, o accompagnato da sintomi quali palpitazioni o vertigini
6. In presenza di reperti anomali

all'esame cardiaco o alla radiografia del torace

7. In caso di anamnesi familiare positiva per cardiomiopatia, sindrome del QT lungo/corto, sindrome di Brugada, sindrome da preeccitazione ventricolare, morte improvvisa
8. In caso di lipotimia o sincope (primo esame da eseguire secondo le linee guida!)
9. In caso di segni di sofferenza cardiaca in acuto (miocarditi, pericarditi, malattia reumatica)
10. In caso di sofferenza ischemica secondaria a origine anomala delle coronarie o a malattia di Kawasaki
11. Nei soggetti in terapia con farmaci chemioterapici o ormone della crescita
12. In caso di disonie gravi

## Cosa registra un ECG?

L'ECG registra i potenziali elettrici originati dalle cellule del muscolo cardiaco, e si ottiene mediante l'applicazione di quattro elettrodi sugli arti (derivazioni periferiche), e sei sulla superficie del torace (derivazioni precordiali).

L'attività elettrica delle cellule miocardiche è generata dal succedersi di correnti ioniche (Na, K, Ca, Cl) attraverso la membrana cellulare, le quali determinano la depolarizzazione e la ripolarizzazione della stessa.

Di regola, l'impulso elettrico del cuore nasce da un piccolo agglomerato di cellule specifiche di conduzione (il nodo del seno o nodo seno-atriale), situato sul tetto dell'atrio destro e costituito da cellule particolarmente evolute, dotate di depolarizzazione spontanea (cellule *pacemaker*), da qui, per contiguità, l'impulso si diffonde ad entrambi gli atri, provocandone l'attivazione e la conseguente contrazione, dando origine così a quella che, sull'ECG di superficie, viene identificata come **onda P**.

Completata l'attivazione atriale, il fron-

te di eccitazione raggiunge il nodo atrio-ventricolare (NAV), situato nella giunzione atrio-ventricolare, dove subisce un fisiologico rallentamento causato dalla disposizione di tipo labirintico delle fibrocellule che lo compongono. Questa funzione di *relais*, peculiare del NAV, ha lo scopo di fare contrarre i ventricoli in lieve ritardo rispetto agli atri e di mantenere, in caso di esagerato automatismo atriale, una risposta ventricolare accettabile. Il tempo che intercorre tra l'inizio della attivazione atriale e l'inizio dell'attivazione ventricolare, 120-160 msec, viene indentificato sull'ECG come **intervallo PR**.

Una volta superato il NAV, la depolarizzazione si propaga ai ventricoli attraverso il fascio di HIS, le branche destra e sinistra del fascio stesso e le fibre del Purkinje dando origine al **complesso QRS**.

La successiva fase di ripolarizzazione ventricolare, più lenta, è espressa dal **tratto ST-T**. (Fig. 1 e 2).

## L'analisi dell'ECG prevede la valutazione dei seguenti parametri principali (Fig 1):

- **ritmo**: definisce l'origine e la regolarità della sequenza degli impulsi;
- **frequenza cardiaca**: il numero dei battiti per minuto; di norma dipende dagli impulsi generati dal nodo del seno e, in condizioni basali, varia nelle diverse fasce d'età (Tab 1);
- **intervallo PR**: dall'inizio della P all'inizio del QRS (ogni quadrato piccolo in orizzontale corrisponde a 0.04 sec);
- **intervallo QT**: si misura dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda T
- **asse elettrico di P e QRS**: la direzione del vettore dell'onda P e del QRS rispetto al piano frontale (si calcola solo nelle derivazioni periferiche);
- **atrio destro**: (onda P più evidente in D2);
- **atrio sinistro**: (onda P più evidente in D2 e V1);

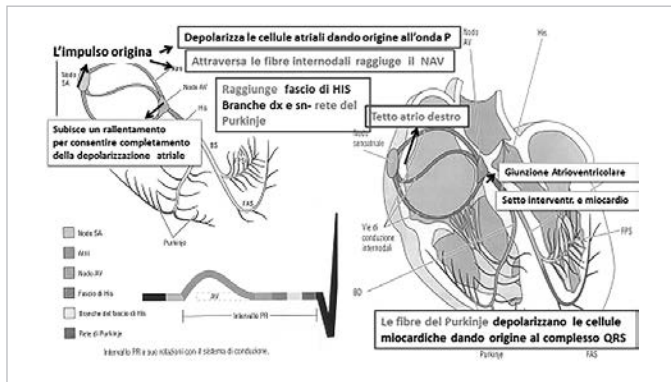


Fig 1: elettrofisiologia normale

- **ventricolo destro:** (V3R e V1) (ciascun quadrato piccolo in verticale corrisponde a 1 mm)
- **ventricolo sinistro:** (V5 e V6)
- **tratto ST e onda T:** esprime la ripolarizzazione ventricolare

Quando il nodo SA scarica ad una frequenza inferiore o superiore alle frequenze considerate fisiologiche per l'età, si parla, rispettivamente, di bradicardia e tachicardia sinusale.

Se viene meno l'attività di segnapassi del nodo SA, altre aree del cuore (segnapassi ectopici) possono vicariare la funzione del nodo del seno scaricando ad una frequenza differente a seconda della loro collocazione, che decrescerà a mano a mano che si proceda dagli atri verso i ventricoli, quindi da gruppi cellulari più nobili verso focolai con caratteristiche di conduzione meno specifiche.

- Focolaio ectopico atriale: 60-80/min
  - Focolaio ectopico giunzionale: 40-60/min
  - Focolaio ectopico ventricolare: 30-40/min
- Una tecnica molto semplice e rapida per misurare "ad occhio" la frequenza cardiaca in un tracciato ECG, consiste nel localizzare una onda R che cade a livello di una linea marcata in neretto e successivamente attribuire agli spazi che la separano dalla successiva onda R, marcati anche dalle linee in neretto (quadrantini grandi), la seguente sequenza di frequenze: 300 – 150 – 100 – 75 – 60 – 50 – 40 (Fig 3)



Fig 3: calcolo rapido della frequenza cardiaca

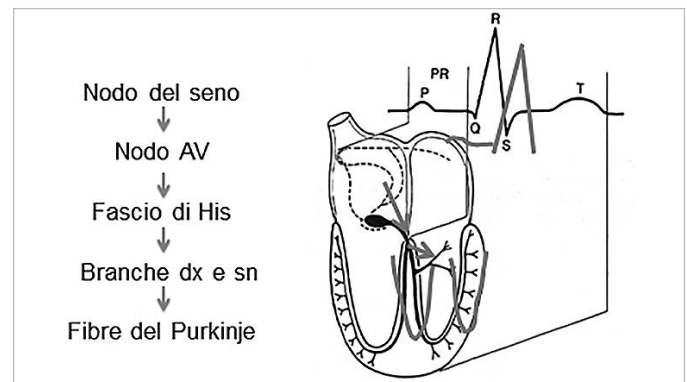


Fig 2: lo schema raffigura la normale sequenza delle vie di conduzione

### Si esegue quindi l'analisi in dettaglio delle onde e dei tratti:

- **onda P:** rappresenta la depolarizzazione atriale. La prima componente è dovuta alla depolarizzazione dell'atrio destro (sede da cui parte l'impulso), la seconda a quella dell'atrio sinistro. Fortemente indicativo di un ingrandimento atriale destro è l'aumento di ampiezza (altezza) dell'onda P in II derivazione (DII). Un ingrandimento atriale sinistro è caratterizzato, invece, da un prolungamento della seconda porzione dell'onda P (aumento della durata), meglio riscontrabile nelle derivazioni precordiali sinistre (V5-V6);
- **l'intervallo PR:** misura il tempo di conduzione atrio-ventricolare; va dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS e rappresenta il tempo impiegato dall'impulso elettrico per raggiungere dagli atri, il miocardio ventricolare. L'intervallo PR aumenta con l'età. Un PR corto si osserva o in presenza di una via accessoria, come nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, nella quale l'onda di depolarizzazione bypassa il nodo atrio-ventricolare, o quando la velocità di conduzione è aumentata, come nelle glicogenosi. Un intervallo PR allungato, rispetto ai valori normali per l'età, indica una conduzione ritardata attraverso il nodo atrio-ventricolare: può non avere significato clinico, oppure essere provocato da una condizione patologica (cardite, eccesso digitale, BAV);

- **il complesso QRS:** rappresenta la depolarizzazione ventricolare. A differenza di quanto avviene negli atri, l'attivazione ventricolare destra e sinistra procede contemporaneamente e dura 60-80 msec. L'ampiezza o del QRS è influenzata dalla massa ventricolare e le caratteristiche del complesso si modificano con l'età: nel neonato e nel lattante il ventricolo destro ha uno spessore maggiore del ventricolo sinistro, per cui all'ECG si osserva una "prevalenza destra", cioè un'onda R alta nelle precordiali destre (V1-V3) e un asse elettrico deviato a destra (>120°). All'età di 6 mesi il ventricolo sinistro ha uno spessore all'incirca doppio del destro e a 6 anni il rapporto è di 2,5:1, come nell'adulto: prevalenza sinistra, onda R alta nelle precordiali sinistre (V5-V6) e asse elettrico tra 90° e 30°. Deviazioni dell'asse elettrico, rispetto ai parametri normali per età, possono essere dovute ad anomalia di posizione del cuore, ipertrofie ventricolari e disturbi di conduzione intraventricolare;
- **l'intervallo QT:** rappresenta il tempo necessario per la depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e si misura dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T. Poiché il limite massimo di normalità varia con la frequenza cardiaca, il QT misurato è **funzione** della frequenza. Esso può essere prolungato, in caso di squilibri elettrolitici (ipopotassiemia e ipocalcemia) o di alterazioni geneticamente determinate di canali ionici (**sindrome del QT lungo congenito**). Si tratta di una condizione di instabilità elettrica che predispone al rischio di aritmie ventricolari, anche ma-



ligne. Alcuni farmaci possono allungare il tratto QT, il loro uso richiede cautela;

- il **segmento ST e l'onda T**: esprimono la ripolarizzazione ventricolare e possono essere alterati da condizioni quali: stati d'ansia o iperventilazione, alterazioni metaboliche o elettrolitiche, effetti farmacologici (digitale), miocardite, pericardite, sovraccarico pressorio, ischemia miocardica (Fig 4).

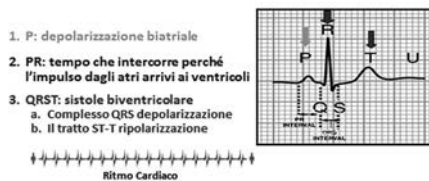


Fig 4: rappresentazione grafica della sequenza elettrica

Età	Battiti cardiaci per minuto	
	Nel sonno - da sveglio	Esercizio, febbre
Neonato	100-180	Max 220
Da 1 settimana a 3 mesi	100-220	Max 220
Da 3 mesi a 2 anni	80-150	Max 200
Da 2 a 10 anni	70-110	Max 190
Da 10 anni all'età adulta	55-90	Max 180

Tab 1: frequenza cardiaca normale nei lattanti e nei bambini

Le principali anomalie del ritmo cardiaco possono essere *smascherate* verificando i seguenti elementi:

- **Distanza e sequenza costante tra uno stesso tipo di onda.**
- **Presenza di una onda P efficace e di normale morfologia prima di ogni QRS.**  
Una assenza di onda P indica l'esistenza di un segnapassi ectopico localizzato distalmente rispetto all'atrio.  
Una morfologia variabile dell'onda P denota, invece, la scarica di impulsi provenienti da focolai atriali diversi (segnapassi migrante).
- **Presenza di un complesso QRS, di normale morfologia, dopo ogni onda P.**  
La presenza di un QRS *troppo* distante dall'onda P, indica che l'impulso atriale non viene condotto ai ventricoli.  
Una morfologia anomala del complesso QRS, attesa per quella derivazione, individua una attivazione ventricolare

proveniente da un focolaio ectopico, che non segue, quindi, la normale via di conduzione ventricolare.

Si genera in questo caso un BEV (Battito Ectopico Ventricolare), caratterizzato da un complesso QRS di maggiore ampiezza e durata (Fig 5).



Fig 5: un complesso QRS slargato e con forma bizzarra rispetto ai precedenti, è tipico di un BEV

### La sindrome del QT lungo (LQTS)

La sindrome del QT lungo è una patologia ereditaria, su base genetica, con prevalenza stimata di 1 su 2.500 nati vivi. Esiste una forma autosomica dominante ed una autosomica recessiva, associata a sordità congenita.

Comporta un aumentato rischio di morte improvvisa soprattutto durante esercizio fisico. Il rischio è variabile in base al tipo di gene interessato.

L'intervallo QT, che calcola, come detto, la durata di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare, viene misurato dall'inizio del QRS al termine della T, la sua durata è funzione della frequenza, pertanto, viene misurato mediante la **formula di Bazett**  $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ . Le derivazioni che meglio si prestano alla misurazione sono II-V5-V6. L'intervallo QT è allungato quando il QTc è maggiore di 460 msec nei bambini, di 460 msec nelle donne, di 450 msec negli uomini.

L'anomalia elettrica alla base della LQTS, deriva da una mutazione genica che altera il funzionamento dei canali (canalopatia) che regolano le correnti in uscita del K: sia la corrente lenta (IKs), che quella rapida (IKr).

In maniera diversa, ognuna di queste mutazioni produce un ritardo della ripolarizzazione ventricolare.

Sono state identificate molteplici mutazioni geniche, ad oggi dieci, designate da LQT1 a LQT10, e ognuna è associata a un'anomalia di un canale ionico specifico che regola il potenziale cardiaco. Le mutazioni geniche più frequenti sono: LQT1 43%, LQT2 45%, LQT3 7%. È importante conoscere il tipo di mutazione genica, sia per un più specifico trattamento, sia per

una migliore stratificazione del rischio aritmico (a rischio maggiore di morte improvvisa sono i pazienti portatori della mutazione LQT1 e LQT2, indipendentemente dal sesso).

L'alterazione ecografica si manifesta prevalentemente in età pediatrica, ma può esordire anche dopo la pubertà. Nel periodo neonatale un allungamento dell'intervallo QTc, sino a 480 msec, è relativamente comune nei primi giorni di vita, in particolare nei neonati asfittici. Solo quando il QTc rimane costantemente allungato dopo i primi 20 giorni di vita, si può sospettare la presenza di una LQTS.

La diagnosi di LQT è ecografica, una volta escluse tutte le cause secondarie di allungamento del QT.

Tra le cause secondarie, la più frequente è quella indotta da farmaci (è possibile consultare l'elenco dei farmaci da evitare in caso di LQTS sul sito <https://credible-meds.org/pdftemp/pdf/DrugsToAvoidList.pdf>), a seguire la presenza di disonie (ipokaliemia, ipocalcemia) e cardiopatia ischemica.

Bisogna comunque fare attenzione a non porre diagnosi di LQTS solo sulla scorta di un QTc ai limiti superiori: un soggetto asintomatico, con QTc *borderline*, normale morfologia dell'onda T, storia familiare negativa per la sindrome o per morte improvvisa, è molto probabile che non abbia una LQTS.

Per i casi limite sono stati proposti dei **"criteri minimi per la diagnosi del QT lungo"**, che tengono conto, oltre che delle alterazioni ecografiche, anche della storia clinica personale e familiare. Applicando questi criteri, esiste una elevata probabilità di avere la mutazione per LQTS quando si raggiunge uno score  $\geq 3.5$  punti (Tab 2). Partendo dal presupposto che non esiste una cura specifica per la LQTS, le scelte terapeutiche più appropriate, in grado di ridurre drasticamente il rischio di morte improvvisa, sono nell'ordine: la terapia medica con beta-bloccante, l'impianto di defibrillatore, la denervazione simpatica sinistra.

Il cardine della terapia della LQTS è costituito dai beta-bloccanti. I più utilizzati sono propranololo, nadololo e metoprololo. Devono iniziare la terapia tutti i pazienti con: QTc allungato all'ecg (una volta esclusa ogni altra causa) e conferma

genetica; un genitore affetto da LQTS confermata dalla genetica; genotipo positivo, indipendentemente del prolungamento del QTc all'elettrocardiogramma.

I beta bloccanti forniscono una protezione "aspecifica" dalle aritmie (non modificano il QT). Si ritiene che assunti correttamente, siano efficaci nella prevenzione dei sintomi, almeno nella maggioranza dei casi.

Per prevenire la morte improvvisa può essere quindi necessario, l'impianto di un defibrillatore (ICD).

L'impianto di ICD è raccomandato, in prevenzione primaria, nei pazienti con familiarità positiva per morte improvvisa giovanile e nei pazienti che non tollerano la terapia; in prevenzione secondaria, dopo un episodio di arresto cardiaco resuscitato. L'impianto di ICD è raccomandato, anche nei pazienti con sincopi ricorrenti e/o con aritmie ventricolari nonostante terapia farmacologica.

### La sindrome di Brugada (SB)

Si tratta di una malattia aritmogena ereditaria, che comporta un aumentato rischio **per sincope e morte improvvisa** in persone giovani, con cuore strutturalmente sano. I maschi manifestano la malattia più frequentemente delle femmine. Raramente la sindrome di Brugada si presenta in età pediatrica.

La malattia, a trasmissione autosomica dominante, ha una prevalenza stimata di 5 su 10.000. La probabilità di trasmettere la patologia è del 50% ad ogni gravidanza. Il principale gene causa della SB, è l'SCN5A che codifica, all'interno delle cellule cardiache, per il canale del sodio.

La SB è prodotta da un malfunzionamento dei canali ionici (canalopatia), che determina una disomogenea ripolarizzazione elettrica tra endocardio ed epicardio. Data l'origine genetica della sindrome, **indagare la storia familiare** è fondamentale. I pazienti con SB possono avere storia familiare positiva per morte improvvisa giovanile (< ai 30 anni) per cause non identificate. Il quadro elettrocardiografico presenta un quadro peculiare, rappresentato da BBD completo o incompleto e da soprasslivellamento del tratto ST nelle precordiali destre (V1 e V2).

**Caratteristica di questa malattia è l'estrema variabilità di presentazione clinica ed elettrocardiografica.**

Infatti, l'elettrocardiogramma del paziente affetto può variare, anche all'interno di una stessa giornata, passando da momenti in cui il tracciato è sostanzialmente normale ad altri, in cui può essere francamente patologico. I pazienti affetti da SB possono essere totalmente asintomatici, oppure manifestare i sintomi della malattia (episo-

di di sincopa non preceduta da prodromi, aritmie ventricolari).

I sintomi si manifestano più facilmente a riposo, nella fase di recupero dall'esercizio o durante il sonno (in Asia, dove la malattia è più diffusa, essa viene descritta proprio come "morte improvvisa nel sonno").

L'esercizio fisico o l'attivazione adrenergica non costituiscono fattori favorenti le aritmie nella SB. È stato ipotizzato che il sistema nervoso autonomo rappresenti uno dei fattori modulanti la sintomatologia della SB.

Anche la febbre elevata potrebbe essere un fattore precipitante, in grado di scatenare gli episodi aritmici.

Una volta posto il sospetto diagnostico di SB all'ECG, si deve procedere ad altri accertamenti, tra cui l'ecocardiogramma (per escludere cardiomiopatie di base) e l'ecg holter. In casi dubbi, può essere necessario ricorrere ad una stimolazione farmacologica con un test alla flecainide o all'aymalina, per smascherare il quadro ecg tipico.

La scelta del trattamento dipende dal livello di rischio del paziente (quadro ecografico, anamnesi personale e familiare) e può variare dal semplice follow up clinico, nei casi con stratificazione del rischio basso, all'impianto di defibrillatore, nei soggetti a rischio aritmico più elevato.

Criteri diagnostici LQTS		Punti	
<b>Caratteristiche ECGrafiche</b> <sup>1</sup>	QTc <sup>2</sup>	>480 msec	<b>3</b>
		460-479 msec	<b>2</b>
		450-459 msec	<b>1</b>
	Torsione di punta <sup>3</sup>		<b>2</b>
	Alternanza dell'onda T <sup>4</sup>		<b>1</b>
	Onda T notched in 3 derivazione		<b>1</b>
	Frequenza cardiaca bassa per età <sup>5</sup>		<b>0.5</b>
<b>Anamnesi</b>	Sincopa	Con stress	<b>2</b>
		Senza stress	<b>1</b>
	Sordità congenita		<b>0.5</b>
<b>Storia familiare</b> <sup>6</sup>	Familiarità per LQTS nota		<b>1</b>
	Morte improvvisa inspiegabile in un parente stretto < 30 anni		<b>0.5</b>

**Tabella 2**

- 1 in assenza di farmaci o patologie che possono influire sulle caratteristiche elettrocardiografiche
- 2 QTc calcolato secondo formula di Bazet
- 3 mutualmente esclusive
- 4 marker d'instabilità elettrica: alternanza battito a battito dell'onda T in polarità o ampiezza, presente a riposo per brevi momenti o più comunemente durante stress emotivo o fisico
- 5 frequenza cardiaca a riposo inferiore al 2° percentile per l'età
- 6 lo stesso familiare non può essere considerato in entrambi i criteri

**≤ 1 punto = probabilità bassa; 1-3 punti = probabilità intermedia; ≥ 3.5 punti = probabilità elevata**

### Bibliografia

1. Jerome Liebman: The normal electrocardiogram in the newborn and neonatal period and its progression, Journal of Electrocardiology 43, 524-529, 2010
2. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, JACC Vol. 49, No. 10, 2007
3. David S. Spar, Eric S. Silver, Allan J. Hordof: Relation of the Utility of Exercise Testing for Risk Assessment in Pediatric Patients With Ventricular Preexcitation to Pathway Location, Am J Cardiol 109:1011-1014, 2012
4. Peter J. Schwartz, Michael J. Ackerman, Alfred L. George: Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies, J Am Coll Cardiol 62:169-80, 2013
5. Dan M. Roden: Long-QT Syndrome, N Engl J Med 358:169-76, 2008
6. Michael J. Ackerman: Long QT Syndrome and Sports Participation, JACC VOL. 1: 71-73, 2015
7. Andrea Sarkozy, Gaetano Paparella, Josep Brugada, Pedro Brugada: The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome, International Journal of Cardiology 167: 2700, 2013

# Infezioni respiratorie ricorrenti... asma e BPCO.

## Ruolo della prevenzione in pediatria con immunostimolanti

Marchisio P.

UOSD Pediatria ad Alta Intensità di Cura Università degli Studi di Milano Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Le infezioni respiratorie presentano la massima incidenza in età pediatrica e in particolare nei primi anni di vita. In base all'età, nella letteratura internazionale viene definito con IRR un bambino di età inferiore ai 3 anni che presenta almeno 8 IVAS/anno, un bambino di età uguale o superiore ai 3 anni che presenta almeno 6 IVAS/anno e, indipendentemente dall'età, un bambino con 2 IVAS, inclusa la polmonite di comunità (CAP)/anno, in assenza di una patologia di base che possa giustificare la ricorrenza di infezioni.

Nell'80% dei casi gli agenti eziologici delle IRR sono rappresentati dai virus, in particolare virus respiratorio sinciziale, virus influenzali e parainfluenzali, adenovirus e rhinovirus. Altre importanti cause sono i batteri quali lo *Streptococcus pneumoniae*, che rappresenta il principale agente eziologico della CAP, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*.

Le IRR comportano conseguenze per il bambino (malessere fisico nelle fasi acute di malattia, alterata qualità di vita per la medicalizzazione, disturbo dell'evoluzione psicologica), un uso inappropriato di antibiotici che si traduce in aumento delle resistenze ed effetti collaterali, un uso inappropriato di altri farmaci quali mucolitici, steroidi e terapie alternative (CAM), costi sociali ed economici (consulti di specialisti, accessi in PS, frequenti ospedalizzazioni, malessere psicologico della famiglia, assenze da scuola e perdita di lavoro dei genitori).

Il primo passo da valutare nel tentativo di contenere l'impatto delle IRR è rappresentato dai fattori di rischio, un lungo elenco in cui, a fattori già identificati negli anni '90 (frequenza di asilo nido, scuola materna, abitudine al fumo dei conviventi, presenza in famiglia di fratelli più grandi, microinquinamento domestico e residenza in aree ad eleva-

ta industrializzazione), si sono aggiunti, negli ultimi anni, fattori come socializzazione precoce, prematurità, basso peso alla nascita, sesso maschile, riduzione dell'allattamento materno, fumo in gravidanza, presenza di muffe/umidità nelle abitazioni, allergia/atopia, omissione di vaccinazioni e, secondo recenti studi, bassi livelli di vitamina D.

L'esposizione ai fattori di rischio del bambino, che per l'immatrità del suo sistema immunitario presenta una aumentata suscettibilità alle infezioni, favorisce lo sviluppo di infezioni virali che, a loro volta, da un lato favoriscono la comparsa di patologia batteriche (otite media acuta e CAP) e dall'altro determinano un immunodeficit secondario transitorio della durata da 2 a 4 settimane, che dovrebbero essere di convalescenza. La riesposizione del bambino ai fattori di rischio prima di questo intervallo fa sì che il ciclo si perpetui.

Peraltro, fattori di rischio quali età, sesso maschile, allergia, stagione, predisposizione genetica, fratelli più grandi non sono modificabili.

Le IRR rappresentano, pertanto, un problema di elevata complessità, che va affrontato riconoscendo che questi bambini presentano deficit immunitari minori, transitori, e cercando di integrare le nuove conoscenze nella pratica clinica quotidiana.

Uno studio (*Chinese Journal of Biochemical Pharmacology* 2012; 23), che ha confrontato l'effetto di pidotimod e aminopeptide splenico su sintomi e livelli di citochine Th1/Th2 in bambini con IRR, ha dimostrato una significativa riduzione di IL-4 e un significativo aumento di IFN- $\gamma$  ( $p < 0,01$  vs basale e vs gruppo controllo) nel gruppo trattato con pidotimod. In bambini con polmonite refrattaria da *Mycoplasma pneumoniae* uno studio cinese (*YanYong-Dong et al, J Clin Pediatr* 2008; 26) ha dimostrato che

il trattamento con Pidotimod 400 mg x 2 x 1 mese e 400 mg/die per 1 mese ha determinato un significativo ( $p < 0,05$ ) aumento della percentuale di CD3, CD4 e del rapporto CD4/CD8.

Per quanto riguarda gli studi su bambini italiani, due sono gli studi meritevoli e recenti. Nello studio del gruppo del Prof. Marsiglia di Pavia, prospettico, randomizzato controllato, a gruppi paralleli, su 102 bambini con IRR (età media circa 5 anni), è stato documentato l'effetto protettivo di pidotimod (1 flaconcino/die da 400 mg per 60 giorni) nel ridurre la frequenza di infezioni delle alte e basse vie respiratorie in età pediatrica e nel diminuire i giorni di assenza scolastica (*Licari A et al, Minerva Pediatrica* 2014; 66: 363). Nello studio coordinato dal Prof. Zuccotti di Milano, invece, pidotimod è stato somministrato a bambini sani di 3 anni, senza alcun fattore di rischio per infezioni ricorrenti, prima dell'ingresso in comunità. Uno schema di somministrazione pari a 400 mg 2 volte al giorno per 10 giorni al mese da ottobre ad aprile, pur in una popolazione limitata numericamente, si è evidenziata una riduzione delle infezioni respiratorie del 22% e un decremento dell'utilizzo di antibiotici del 44% (*Mameli C et al, Pharmacol Res.* 2015 Jul;97:79).

Per quanto riguarda la CAP, bisogna ricordare che si tratta di una delle più comuni malattie dell'età pediatrica, seconda causa di morte nei bambini che vivono nei Paesi in via di sviluppo e una delle più frequenti ragioni di richiesta di assistenza ospedaliera nei Paesi industrializzati (in Europa si calcolano 2,5 milioni di casi con ricoveri nel 3-18% dei casi). Il gruppo della Prof.ssa Esposito ha analizzato gli effetti immunomodulatori di pidotimod in aggiunta alla terapia antibiotica in bambini affetti da CAP (*Esposito S et al, J Transl Med.* 2015;13:288). Sono stati inclu-

si in questo studio pilota, monocentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato, 20 bambini ricoverati per CAP nell'inverno 2013-2014. Il protocollo dello studio ha previsto la randomizzazione al trattamento con sola terapia antibiotica (Amoxicillina + Acido clavulanico 80 mg/kg/die per os in 3 somministrazioni/die in associazione a claritromicina 15 mg/kg/die in 2 somministrazioni/die per os per 10-14 giorni) o con terapia antibiotica + pidotimod (400 mg per 2 volte/die per os per 10 giorni). Al basale e dopo 3,

5 e 21 giorni sono state effettuate prelievi per le valutazioni immunologiche. I risultati dimostrano che pidotimod è in grado di esercitare un effetto immunomodulatore nel bambino con polmonite in fase acuta di malattia. In particolare, pidotimod: (a) induce la maturazione delle cellule dendritiche: (b) up-regola l'espressione dei TLR e (c), stimola la produzione di IL-12 e TNF- $\alpha$ , attivando una risposta immune prevalentemente Th1. L'effetto immunomodulatore si mantiene nel tempo, ponendo quindi le basi

per superare il periodo di immunodeficit transitorio per episodio acuto e per ridurre il rischio di recidive.

In conclusione si può affermare che l'impatto delle IRR in età pediatrica indica la necessità di un intervento preventivo basato sul contenimento dei fattori di rischio, peraltro non sempre e non tutti modificabili, e sull'utilizzo di prodotti standardizzati adatti alla nostra popolazione, con solide evidenze di immunostimolazione derivate da studi specifici in pazienti pediatrici.

# La gestione dell'enuresi

Del Gado R,<sup>1</sup> Montaldo P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professore di Pediatria Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup> Dirigente - UOC Laboratori Centrali di Analisi

## Introduzione

L'enuresi é una forma di incontinenza urinaria intermittente che colpisce il 15-20% dei bambini di 5-6 aa, il 10% dei bambini tra i 7 e i 12 aa e il 2% di adolescenti ed adulti. Fino ad alcuni anni orsono si pensava che il fenomeno fosse solo notturno per cui si riteneva inutile soffermarsi sulle caratteristiche minzionali diurne del bambino affetto. Gli studi che si sono susseguiti, anche quelli italiani, hanno consentito di meglio classificare e quindi diagnosticare l'enuresi.

E' ormai pratica comune parlare oltre che di enuresi primaria (tipica, cioè del bambino che non é mai riuscito ad essere asciutto di notte) secondaria (appannaggio, cioè di quel bambino che dopo un periodo di acquisizione della continenza notturna per un periodo non inferiore a sei mesi riprende a bagnare il letto) anche di una forma di enuresi monosintomatica (EM) e di una forma di enuresi non monosintomatica (ENM). Il piccolo con EM é quello che bagna il letto solo di notte che presenta, quindi una poliuria notturna indotta dal mancato picco notturno di produzione dell'ormone antidiuretico (ADH) che invece si verifica nei soggetti che non hanno questo problema. Il bambino con ENM é quello che oltre a bagnare il letto di notte, e più volte, presenta fenomeni anche diurni: n. di minzioni/die oltre 8, incontinenza urinaria evidenziata da perdite urinarie (da qualche goccia ad una minzione completa), accovacciamento, saltelli sulle gambe, mossa dell'inchino. Tutto ciò é sotteso, in linea di massima da una condizione di "iperattività vescicale": in altri termini si tratta di una vescica "funzionalmente" piccola che quindi non riesce ad essere "abitata" da più di 50-60 cc di urine per minzione.

## Inquadramento clinico

Per iniziare il "care" del bambino enuretico, é necessario valutare il suo grado di

maturazione, l'impatto del sintomo sul suo livello di autostima, la limitazione imposta dal problema alla sua vita di relazione, il tipo di enuresi di cui soffre, la sua motivazione e quella dei familiari. In accordo con l'ICCS (International Children's Continence Society) si raccomanda di considerare l'enuresi dopo i 5aa, epoca in cui i bambini hanno in genere completato il raggiungimento del controllo minzionale e si accingono all'ingresso nella scuola elementare.

L'inquadramento clinico prevede le seguenti fondamentali tappe: anamnesi familiare e personale, anamnesi minzionale diurna e notturna, esame obiettivo: é bene subito precisare che questo tipo di approccio, se fatto con calma e tempo a disposizione, consente sempre o quasi di farsi un'idea più o meno precisa del tipo di enuresi di fronte al quale ci troviamo.

L'anamnesi familiare ci potrà far scoprire la eventuale familiarità del problema: uno o entrambi i genitori, un fratello, una sorella o altri parenti ne hanno sofferto. Si potrà anche scoprire che una mamma oggi nicturica, é stata enuretica da bambina.

Particolare attenzione va dedicata, oltre che all'anamnesi personale a quella minzionale: come e per quali tempi si é svolto il "toilette training". Aver tolto troppo presto il panno di notte, atteggiamenti punitivi possono innescare perversi meccanismi di attivazione del piano perineale allo scopo di ritardare la minzione. Vanno escluse la presenza di stipsi, encopresi, disordini del sonno (apnee notturne e/o parasonnie), iperattività, difficoltà di apprendimento, pregresse infezioni delle vie urinarie, vulvo-vaginiti.

L'anamnesi minzionale diurna sarà rivolta a capire la eventuale presenza di quei fenomeni già accennati in introduzione (n. minzioni, episodi di incontinenza, manovre varie ritardanti la minzione).

L'anamnesi minzionale notturna indagherà l'entità del fenomeno sia in senso quantitativo (peso panno) che temporale (quante notti bagnate/mese), se si verifica più di un episodio per notte e in quale momento della notte.

L'esame obiettivo, oltre che generale deve riguardare in particolare la regione lombo-sacrale anche alla ricerca di segnali di eventuale spina bifida occulta: é utile subito precisare a tal proposito che l'esame radiologico del rachide sacrale, oltre che dannoso, non é di alcuna utilità sul piano diagnostico.

## Approccio diagnostico

Tappa fondamentale dell'approccio diagnostico é rappresentato dalla compilazione da parte dei genitori con la collaborazione attiva del bambino del Diario Minzionale, strumento prezioso che ci consente di avere tutte quelle informazioni che abbiamo già ricordato: numero delle minzioni/die, volumi vuotati/minzione confrontati poi con la capacità vescicale attesa 30+(età in anni x30)ml. Per quel che riguarda la poliuria notturna alla base della EM va intesa come volume urinario emesso durante la notte che eccede il 130% della capacità vescicale attesa per l'età (esclusa l'ultima minzione serale e inclusa la prima mattutina). La raccolta del diario va eseguita per un minimo di tre giorni.

In generale non sono indicati altri esami se non un "banale" esame delle urine un'urinocoltura e, se c'è un centro vicino la flussimetria urinaria, prima e non invasiva parte dell'esame urodinamico. Può essere utile in alcuni casi, specie nei non responders alla terapia, valutare il rapporto Ca/creatinina urinaria. Nei casi di ENM é di fondamentale importanza eseguire una ecografia vescicale a pieno riempimento e dopo svotamento per valutare l'ispessimento della parete vescicale che é spia di iperattività detrusoriale.

**Terapia**

Nelle forme di EM (un singolo episodio notturno, capacità vescicale normale) il farmaco di elezione è rappresentato dalla desmopressina sub-linguale, analogo sintetico dell'ADH. L'efficacia e la sicurezza sono ampiamente documentati in letteratura internazionale e si verificano eventuali effetti collaterali solo in presenza di ingiustificati sovradosaggi del farmaco. Il dosaggio è assolutamente "sartoriale": si può iniziare con 120 microgrammi /die fino ad ottenere una riduzione delle notti bagnate pari almeno al 50% in 30-60 giorni. Se ciò non avviene si può aumentare al doppio (240 microgrammi) senza timori di effetti collaterali. Il farmaco non va MAI sospeso di colpo ma al successo completo o parziale deve seguire un lento decalage.

Nei casi, invece, di ENM (capacità vescicale inferiore alla norma, più di un episodio notturno, disturbi minzionali diurni) si può fare ricorso ai parasimpaticolitici che sono in grado di controllare l'iperattività vescicale. Il farmaco utilizzato è l'ossibutinina alla dose di 0,2-0,3 mg/kg/die in due somministrazioni per tempi medio-lunghi. L'uso di queste molecole va, però, a nostro avviso, riservato a centri specializzati non perché siano pericolosi ma soprattutto perché il bambino merita un maggiore approfondimento e una più completa personalizzazione dell'approccio e della terapia.

**Conclusioni**

Negli ultimi decenni si è assistito ad un intenso sviluppo di studi rigorosi ed affidabili sul pianeta enuresi che hanno

consentito di fare giustizia delle teorie "psicologistiche" volte, nei decenni scorsi, a spiegare un fenomeno che si è invece rivelato molto più complesso e di difficile inquadramento. Gli studi hanno consentito da una parte di chiarire la natura spesso ereditaria del problema, dall'altro dato indicazioni su basi etiopatogenetiche che hanno consentito un approccio razionale e ragionato ad un problema che, però, affligge ancora molti bambini, molte famiglie. Il nostro ruolo di pediatri, anche in veste preventiva, è soprattutto quello di tirar fuori i casi ancora sommersi o non ancora emersi, prenderli in carico e dare loro una speranza di risoluzione. Il sentirsi presi in carico e considerati senza sentirsi dire "passerà" è già di per sé terapeutico.

# Ostruzione nasale: isotonica, ipertonica, acido ialuronico e altro

Gelardi M.

U.O.S di Rinologia - Policlinico Universitario - Bari

L'utilizzo delle irrigazioni nasali viene fortemente raccomandato nelle rino-patie ostruttive del bambino sia per migliorare la sintomatologia cronica naso-sinusale sia per idratare e detergere le cavità naso-sinusal favorendo la guarigione.

E' ormai evidente l'efficacia del trattamento con irrigazioni nasali le quali sono in grado di favorire il ripristino della normale clearance muco-ciliare riattivando un efficace battito ciliare. L'azione meccanica delle irrigazioni determina inoltre l'allontanamento degli allergeni, la disgregazione dei biofilm<sup>1</sup>, la riduzione dei mediatori dell'infiammazione, la riduzione della carica batterica, oltre a preparare il naso a ricevere il trattamento topico.<sup>2</sup>

In numerosi lavori viene enfatizzato l'effetto delle irrigazioni nasali sul miglioramento dei sintomi nei pazienti affetti da rino-patie, sia infettive che vasomotorie. In particolare, risultano essere più efficaci le irrigazioni saline rispetto agli spray salini, così come confermato da Pynnonen et al.<sup>3</sup> che hanno dimostrato che le irrigazioni saline a bassa pressione e alto volume influiscono positivamente sulla qualità della vita se comparati ai pazienti trattati con spray salini.

E' inoltre ampiamente dimostrato che, nella comparazione tra soluzione saline isotoniche e ipertoniche, entrambe migliorano la clearance muco-ciliare e l'ostruzione nasale.<sup>4</sup>

Perciò, attualmente, le soluzioni saline ipertoniche vengono consigliate per il loro effetto sulla riduzione dell'edema, per aumento della pressione osmotica che incrementa il trasporto di acqua attraverso l'epitelio nasale e migliora la clearance muco-ciliare. Tuttavia, da un'attenta disamina della letteratura, emergono lavori contrastanti circa l'utilizzo delle irrigazioni nasali. Talbot et al.<sup>5</sup>, per esempio, hanno descritto un miglioramento del tempo di clearance muco-ciliare con l'utilizzo di soluzioni saline al 3%, mentre Homer et al.<sup>6</sup> non hanno riscontrato alcuna differenza tra soluzioni al 3% e allo 0,9%; Suslu et al. hanno descritto notevoli benefici su clearance muco-ciliare e decongestione nasale dopo chirurgia con l'utilizzo di soluzioni saline ipertoniche tamponate.<sup>7</sup>

Tuttavia è evidente che le soluzioni ipertoniche, se non tamponate, determinano un aumento del bruciore e dell'irritazione rispetto alle isotoniche, limitandone l'utilizzo in alcuni pazienti.<sup>8</sup>

Per quanto riguarda il ripristino della clearance muco-ciliare nel post-operatorio, non va dimenticato l'effetto dell'acido ialuronico somministrato sotto forma di irrigazione nasale. In particolare, in un nostro studio del 2013, è stato valutato l'effetto del sodio ialuronato 9 mg nebulizzato sotto forma di doccia nasale in soluzione fisiologica, per un mese, dopo chirurgia funzionale endoscopica. Tale studio ha evidenziato un miglioramento dell'ostruzione nasale, della rinorrea, e del tempo di trasporto muco-ciliare.<sup>9</sup>

Allo stesso modo, in uno studio su 46 pazienti sottoposti a Chirurgia Funzionale Endoscopica Sinusale (FESS), Macchi et al.<sup>10</sup> hanno dimostrato un significativo miglioramento dell'ostruzione nasale e della motilità ciliare utilizzando 9 mg di sodio ialuronato addizionato a soluzione salina rispetto alla sola soluzione fisiologica.

Infine, da pochi anni, sono stati introdotti in commercio dei preparati a base di T-Lysial® per il ripristino della integrità mucosa dopo chirurgia nasale; gli effetti studiati supportano ancora una volta l'efficacia della molecola nel coadiuvare i processi riparativi nasali post-chirurgia.<sup>11</sup>

## Bibliografia

1. Gelardi M<sup>1</sup>, Mezzoli A et al. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2009 Apr-Jun;23(2):79-84.
2. Harvey R1, Hannan SA et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006394
3. Pynnonen MA, Mukerji SS, et al. Nasal saline for chronic sino- nasal symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1115-1120.
4. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:815-821.
5. Talbot AR, Herr TM, et al. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline. *Laryngoscope* 1997; 107:500-503
6. Homer JJ, Dowley AC, et al. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol* 2000; 25:558-560
7. Süslü N1, Bajin MD et al. Effects of buffered 2.3%, buffered 0.9%, and non-buffered 0.9% irrigation solutions on nasal mucosa after septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 May;266(5):685-9
8. Keojampa KB, Nguyen MH, et al. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:679-682
9. Gelardi M, Guglielmi AV, et al. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013 May;45(3):103-8.
10. Macchi A, Terranova P, et al. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013 Jan-Mar;26(1):137-45.
11. Gelardi M, Taliante S, et al. Intranasal T-LysYal® as adjunctive therapy for patients after functional endoscopic sinus surgery. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Jan-Mar;30(1):277-84

# La Low Dose Medicine nelle IRR. Risultati della ricerca pre-clinica

Bernasconi S,<sup>1</sup> Tagliacarne C,<sup>2</sup> Marseglia GL.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Membro Onorario Corpo Accademico Università di Chieti-Pescara; <sup>2</sup> Clinica Pediatrica Università di Pavia

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) rappresentano un evento patologico frequente (incidenza di circa il 6% nei bambini sotto i 6 anni, in crescita inversamente proporzionale all'età, fino al 25% sotto i 2 anni) per bambini ed una fonte di preoccupazione per i genitori. A questi aspetti vanno aggiunti i costi socio-sanitari elevati legati soprattutto alla quantità di farmaci prescritti e, talvolta, per l'uso improprio che ne deriva, specialmente riguardo all'uso degli antibiotici.

Nella maggior parte dei casi di IRR si rilevano infezioni di modesta gravità e di prevalente origine virale che si verificano in presenza di fattori predisponenti sia legati al bambino (anatomia) che all'ambiente in cui vive. Le infezioni virali, inoltre, possono essere responsabili di fenomeni di depressione del sistema immunitario (immunodepressione post-infettiva).

L'approccio terapeutico in caso di IRR, oltre ad essere centrato sull'individuazione/prevenzione dei fattori di rischio e su accurata anamnesi ed esami clinici, deve tenere conto che la prescrizione di farmaci immunostimolanti e soprattutto di antibiotici, deve essere effettuata in modo ragionato. La natura virale della maggior parte delle IRR indica nella possibilità di sovrapposizione batterica che complicherà l'infezione il campo principale di effettiva utilità della terapia antibiotica, tenendo ben presente che l'uso ingiustificato degli antibiotici concorre a selezionare ceppi batterici resistenti.

Nella ricerca di nuove e più efficaci terapie per l'IRR ha costituito una sostanziale novità la nascita della *P.N.E.I.* e successivamente della *Low Dose Medicine*.

## P.N.E.I. e Low Dose Medicine

La *Low Dose Medicine* (LDM) nasce dall'incontro tra Biologia Molecolare e Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (P.N.E.I.), e si è sviluppata grazie ai risultati della Ricerca nel campo della farmacologia dei bassi dosaggi.

La *Low Dose Medicine* prende le mosse da un'idea originale in campo medico: *riportare alle condizioni fisiologiche di partenza*

*un organismo ammalato attraverso l'utilizzo delle stesse molecole biologiche presenti normalmente nell'organismo e che, in condizioni di salute, ne controllano e guidano le funzioni.*

Si tratta, appunto, di molecole molto conosciute e studiate dalla Biologia Molecolare, che le definisce, non a caso, *signaling (messenger) molecules*, cioè sostanze in grado di portare alle diverse cellule dell'organismo le "giuste istruzioni" per il loro corretto funzionamento.

Sono i neuropeptidi, gli ormoni, le citochine.

A queste si affiancano i fattori di crescita, fondamentali molecole di regolazione e stimolo tissutale.

A partire dai primi anni '70, la Ricerca nel campo della Fisiologia e della Biologia Molecolare ha evidenziato il ruolo cruciale delle *signaling molecules* in tutti i processi fisiologici e patologici. E' riconosciuto a queste sostanze un ruolo decisivo nel determinismo dello stato di salute o di malattia ed è oggi acclarato che ogni patologia sia l'espressione di mutate concentrazioni, in eccesso o in difetto, di queste sostanze; tutta la ricerca mondiale in campo medico sta indirizzandosi verso lo studio delle *signaling molecules*, da cui dipende il destino in senso positivo (guarigione) o negativo (malattia) di molte condizioni patologiche, e sulla possibilità del loro utilizzo a scopo terapeutico.

Di pari passo con le acquisizioni sulle *signaling molecules*, negli ultimi anni si è assistito, in campo medico, al progressivo abbandono della concezione separazionistica e scotomizzata delle funzioni biologiche dell'organismo, per lasciare il posto ad una visione più unitaria, in conformità con i principi ispiratori della Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (P.N.E.I.) (1-4).

L'approccio P.N.E.I. rappresenta un vero cambiamento di paradigma in Medicina: da una concezione strettamente biomedica e specialistica della salute e della malattia si passa ad una visione profondamente interdisciplinare.

Il principale elemento unificante del paradigma P.N.E.I. si esplicita nel *cross-talk* tra i sistemi psico-neuro-endocrino ed il sistema immunitario.

Questo complesso *cross-talk* è mediato da una rete complessa di *signaling molecules* (citochine, ormoni, neuropeptidi e fattori di crescita), veicolo delle informazioni biologiche necessarie per la regolazione complessa ed efficace delle risposte cellulari. Un alterato *cross-talk*, causato da uno squilibrio nella concentrazione (in eccesso o in difetto) di specifiche *signaling molecules*, è fondamentale, per esempio, nelle malattie infiammatorie, allergiche e autoimmuni; ripristinare la concentrazione fisiologica di molecole messaggere diviene il passaggio necessario per il recupero dell'equilibrio omeostatico fisiologico. In condizioni di omeostasi (corrispondente allo stato di salute) infatti, le concentrazioni di queste molecole nella matrice extra-cellulare (ECM) sono comprese in un intervallo fisiologico specifico (nanogrammi-picogrammi) (5-6) e le malattie possono essere considerate come espressione, conseguenza di mutate concentrazioni di queste fondamentali molecole.

Proprio l'uso di molecole biologiche che controllano e guidano le funzioni cellulari, allo scopo di ripristinare le originarie condizioni fisiologiche, è il *core* della *Low Dose Medicine*.

Le *signaling molecules* utilizzate in LDM vengono somministrate per via orale e la loro attività è sistemica (lavorano su complessi *pathways* intercellulari). La letteratura scientifica riporta che le citochine somministrate per via orale sono efficaci nel modulare la risposta immunitaria (7-9) e un possibile meccanismo d'azione coinvolge le cellule M a livello dell'epitelio intestinale: le molecole messaggere, dal lume intestinale, sono sequestrate dalle cellule M e presentate alle cellule T del sistema immunitario, all'interno delle placche del Peyer (10), per indurre un'adeguata risposta immunitaria.



Un punto critico relativo alla somministrazione orale di *signaling molecules* (e di peptidi in generale) riguarda la loro bassa bio-disponibilità (tipicamente al di sotto del 1-2%); si impone, dunque, la necessità di un efficace *drug delivery system* per poter incrementare questo parametro chiave. L'utilizzo di bassi dosaggi fisiologici (nanogrammi-picogrammi), somministrati *per os*, in LDM è reso possibile dall'applicazione della tecnologia farmaceutica denominata SKA (*Sequential Kinetic Activation* – Attivazione Cinetica Sequenziale), un particolare e sofisticato *drug delivery system*, basato su principi di Fisica Quantistica ("release activity": capacità della sostanza base di rilasciare nel mezzo acquoso la propria attività farmacologica) (11), che consente alle nano-concentrazioni di essere attive anche al di sotto di quella che attualmente è considerata la dose minima efficace, con effetti terapeutici comparabili a quelli indotti dagli alti dosaggi.

Il meccanismo d'azione delle *low dose SKA* di citochine, ormoni, neuropeptidi e fattori di crescita consiste nella sensibilizzazione di alcune unità di recettori

cellulari (o plasmatici) in virtù della loro bassa concentrazione [praticamente il medesimo range di concentrazione al quale essi sono attivi in condizioni fisiologiche e cioè tra  $10^{-6}$  molare (microgrammi) per gli ormoni (5) e  $10^{-12}$  molare (picogrammi) per le altre *signaling molecules* (6). Questa sensibilizzazione recettoriale consente l'innescamento di una serie di reazioni a catena (sistemi complessi) ed il riavvio delle funzioni biologiche dell'intero *network* P.N.E.I. portando al sistema l'informazione capace di indurre meccanismi di auto-regolazione.

**Low Dose Medicine e trattamento delle IRR**

Tra i nuovi trattamenti della IRR, la *Low Dose Medicine* sembra rappresentare un possibile strumento terapeutico. Un recente studio in vitro condotto presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia ha mostrato incoraggianti risultati.

L'osservazione è stata compiuta su PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) di 15 volontari adulti sani e su AMCs (*Adenoidal Mononuclear Cells*) derivanti da un'uguale numero di pazienti pediatriche sottoposte

ad adenoidectomia trattate con Citomix (Guna S.p.a. Milano, Italia), farmaco della *Low Dose Medicine*.

I risultati hanno evidenziato l'efficacia del trattamento attraverso la stimolazione del sistema immunitario innato (incremento dell'attività citotossica delle cellule NK) e l'induzione del rilascio di citochine immunomodulanti e di immunoglobuline (IgA, IgG, IgM).

A questi dati si aggiunge l'assenza di effetti avversi: nessuna alterazione della proliferazione delle cellule immunitarie è stata rilevata sperimentalmente.

**Prospettive future**

Questi dati preliminari evidenziano la possibilità di sviluppare una terapia immunomodulante, efficace e sicura, basata su principi e strumenti della *Low Dose Medicine*, per il trattamento delle IRR pediatriche: nell'autunno 2016 è stato avviato lo studio clinico prospettico randomizzato con controllo attivo sul medesimo preparato ad azione immunomodulante nel controllo delle infezioni respiratorie ricorrenti in una popolazione pediatrica.

**Bibliografia**

1. Ader R, Cohen N, Felten DL. Brain, behavior, and immunity. *Brain Behav Immun* 1987;1(1):1-6.
2. Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:561-602.
3. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 1993;44:53-85.
4. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995;345(8942):99-103.
5. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33(3):378-455.
6. Biancotto A, Wank A, Perl S, Cook W, Olnes MJ, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One* 2013;8(12):e76091.
7. Burnett AF, Biju PG, Lui H, Hauer-Jensen M. Oral interleukin 11 as a countermeasure to lethal total-body irradiation in a murine model. *Radiat Res* 2013;180(6):595-602.
8. Hanson ML, Hixon JA, Li W, Felber BK, Anver MR, et al. Delivery of IL-27 recombinant bacteria attenuates immune colitis in mice. *Gastroenterology* 2014;146(1):210-21.
9. Forster K, Goethel A, Chan CW, Zanello G, Streutker C, et al. An oral CD3-specific antibody suppresses T-cell-induced colitis and alters cytokine responses to T-cell activation in mice. *Gastroenterology* 2012;143(5):1298-307.
10. Yun Y, Cho YW, Park K. Nanoparticles for oral delivery: targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65(6):822-32.
11. O. I. Epstein. Release-Activity: A Long Way from Phenomenon to New Drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012;154(1):54-8.

# Approccio ragionato alla febbre nel bambino

Miraglia del Giudice M.

*Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica Seconda Università di Napoli*

La temperatura corporea viene mantenuta costante ad opera dei centri termoregolatori situati nella regione ipotalamica, comunque variano le condizioni della temperatura ambientale, attraverso un meccanismo di dilatazione dei capillari cutanei e secrezione sudorale.

I sensori della temperatura sono rappresentati dai recettori cutanei, terminazioni nervose sensibili al caldo e al freddo e quindi alla T° esterna, e dai recettori ipotalamici, sensibili alla temperatura del sangue afferente e quindi alla T° interna. La temperatura corporea è regolata dall'enzima specifico mPGES-1. L'mPGES-1 segnala uno stato infiammatorio in corso determinando la produzione delle prostaglandine E2, che legandosi a particolari recettori situati su profonde strutture neurali innescano il meccanismo della febbre.

L'organismo è in grado di diminuire la T° corporea mediante evaporazione attraverso la sudorazione o la perpiratio oppure mediante vasodilatazione periferica. Ovviamente l'organismo può mettere in atto anche meccanismi in grado di aumentare la temperatura, attraverso l'attività muscolare che è in grado di fornire circa 40 % della produzione di calore a riposo e aumenta con l'esercizio fisico e i brividi. Anche il metabolismo basale è in grado di fornire circa 30 % della produzione di calore a riposo. Infine la vasocostrizione periferica mantiene la T° degli organi interni.

L'aumento anomalo della temperatura corporea si verifica come risposta a diverse sostanze dette pirogeni. I pirogeni endogeni (per es. IL-1 e TNF-alfa) sono prodotti direttamente da diverse cellule quali neutrofilo e macrofagi in corso di infiammazione. La secrezione di pirogeni endogeni determina l'attivazione dei neuroni dell'area pre-ottica con rilascio di PGE2 che innalza la soglia di regolazione termica

## Come si misura la febbre

La febbre si misura mediante il termometro elettronico, non dopo esercizi o cibo, in sede ascellare, inguinale o rettale. La T° ascellare è inferiore di circa 0.5°C rispetto alla T° bucale o rettale. La febbre si accompagna quasi costantemente ad un aumento della frequenza cardiaca di circa 10 battiti al minuto oltre la frequenza di base, per ogni grado di temperatura al di sopra dei 37°C

## A cosa serve la febbre

La febbre rappresenta un meccanismo di difesa dell'organismo e presenta quindi alcuni aspetti positivi: i) Alcuni microrganismi muoiono a temperature elevate (spirochete > 41°C; pneumococchi 40°C); ii) La funzionalità dei leucociti è fortemente aumentata (mobilità per esempio) con l'aumento della temperatura; iii) L'efficacia del TNF nell'uccidere le cellule tumorali è aumentata; iiiii) La febbre aumenta la produzione di heat shock proteins (HSPs) che proteggono proteine cellulari dal danno. Esistono tuttavia anche aspetti negativi, ad esempio l'ipertermia determina un quadro di malessere generale (astenia, disidratazione). Esiste poi l'iperpiressia maligna, complicanza rara (1:14.000) e spesso mortale (70%) di un'anestesia generale a base di alotano e derivati, usati per via ventilatoria. L'iperpiressia maligna ha un'eziologia ereditaria (autosomica dominante). Il gene responsabile sul cromosoma 19 sembra sia quello che codifica il recettore della rianodina, che controlla i canali del calcio nel reticolo endoplasmatico. Dal punto di vista clinico, in seguito alla somministrazione di alotano, piuttosto che verificarsi rilassamento si ha una contrazione muscolare generalizzata. E' possibile prevedere l'iperpiressia maligna attraverso il riscontro di CPK elevata anche se in realta' l'unico test diagnostico e' quello di contrazione muscolare in vitro (dopo prelievo biotico) e si basa sulla contrazione

delle fibre muscolari dopo aggiunta di alotano e caffeina o mediante la ricerca del gene alterato.

## Principali cause di febbre

Le principali cause di febbre sono rappresentate dalle infezioni ma anche da alcune malattie autoimmuni (LES, collagenopatie ecc), neoplasie, malattie neurologiche (febbre centrale o ipotalamica), ipertiroidismo, sindromi febbrili ereditarie (sindrome da Iper-IgD ecc)

Le infezioni rappresentano la principale causa di febbre. Le infezioni possono essere acute o croniche, batteriche, virali, micotiche o parassitarie. L'andamento della febbre può essere caratteristico di alcuni tipi di infezione. La febbre intermittente o periodica (quotidiana, terzana, quartana) è caratterizzata da accessi febbrili intervallati da periodi di temperatura normale a ricorrenza costante. A seconda del periodo di proliferazione del protozoo e alla sua ciclica emissione nel sangue si ha una febbre quotidiana, terzana (*Plasmodium vivax*- febbre il primo giorno, apiressia il secondo e febbre il terzo) o quartana (*Plasmodium malariae* - febbre il primo giorno, apiressia per due giorni e febbre il quarto).

## La febbre in età pediatrica

La febbre è il motivo più frequente di preoccupazione per le famiglie e di consultazione per il pediatra. E' anche la causa più frequente, in età pediatrica, di accesso ai servizi di pronto soccorso. Circa il 50% dei bambini giungono al pronto soccorso per il problema "febbre". In una casistica di un "pronto soccorso" negli USA le principali cause di febbre erano rappresentate, in ordine di frequenza da: otite media (37%), malattia non specifica (25.5%), broncopneumite (15.5%), sepsi (6.1%), malattie virali esantematiche (5.8%), meningiti virali (3.6%), gastro-enteriti (1.8%), laringiti (1.5%), meningiti batteriche (1.2%) e infezioni delle vie urinarie (0.6%)

LA FEBBRE TRATTARE O NON TRATTARE? Sicuramente la defervescenza farmacologica migliora le condizioni generali del bambino ma d'altra parte abbiamo visto come l'aumento della temperatura corporea è in grado di ridurre la virulenza di alcuni patogeni e stimolare la risposta immunologica attraverso la produzione di heat shock proteins (HSPs) che proteggono dal danno cellulare. Il trattamento della febbre può anche occultare una sintomatologia poco chiara ritardando la diagnosi. Infine, non dobbiamo dimenticare che l'uso di antipiretici non abbrevia la durata dell'episodio infettivo né previene le recidive.

I principali farmaci utilizzabili per il trattamento della febbre sono l'ibuprofene e Paracetamolo. L'ibuprofene è un derivato dall'acido propionico che presenta una spiccata attività antipiretica, analgesica e antiflogistica. Il paracetamolo è un derivato sintetico di

p-aminofenolo, ha attività antipiretica e analgesica ma scarsa attività antiinfiammatoria è rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico con picco di concentrazione dopo 30-60 minuti con una emivita plasmatica media di 2.5 h. Viene metabolizzato dal fegato. Entrambi i farmaci sono parimenti raccomandati nelle linee guida Nazionali ed Internazionali. L'ibuprofene agisce rapidamente in 15 minuti, con una azione maggiore del paracetamolo nelle prime 4 ore dalla somministrazione e una durata di azione superiore rispetto al paracetamolo fino a 8 ore. Entrambi i farmaci sono sicuri nel bambino, quando impiegati a dosaggi terapeutici, senza sostanziali differenze di incidenza di eventi avversi. In particolare, l'ibuprofene sembrerebbe essere più maneggevole del paracetamolo in quanto sono necessarie dosi di ibuprofene pari a 13,3 volte il massimo dosaggio raccomandato per avere ef-

fetti tossici mentre per il paracetamolo si possono manifestare effetti tossici già a dosi pari a 3 volte la dose massima raccomandata. Anche per quanto riguarda la tollerabilità gastrica, l'ibuprofene presenta un basso rischio di eventi gastrointestinali ai dosaggi terapeutici raccomandati motivo per il quale può essere assunto a digiuno.

### In conclusione

I farmaci antipiretici non dovrebbero essere impiegati routinariamente nella gestione del bambino febbrile, ma essere limitati ai casi con evidente malessere generale del bambino. La strategia terapeutica deve basarsi sulla corretta identificazione del principio attivo e della formulazione più adatta alle esigenze del bambino. Per ottenere una buona compliance alla terapia, è fondamentale, fornire ai genitori indicazioni chiare in merito alla formulazione prescritta ed al dosaggio raccomandato.

### Bibliografia

- Chiappini et al. Approprietezza prescrittiva dell'ibuprofene nelle varie fasi dell'età evolutiva. *Riflessioni Universo pediatria* Anno XI - Suppl. 1 al n° 2 - Luglio 2016 ISSN 2039-8344
- De Martino M, Principi N et al. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria. *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria* (2012)
- Raffaelli, G. et al.(2016). Fever and Pain Management in Childhood: Healthcare Providers' and Parents' Adherence to Current Recommendations. *Int J Environ Res Public Health*, 13(5)
- Southey ER et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(9): 2207-2222

# La Salute di Mano in Mano - Il sorriso di bocca in bocca

Pinto L, Liguori R, Di Mauro G.

SIPPS Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Il tema dell'igiene delle mani ha superato i confini dell'assistenza ospedaliera ed è diventato di pubblico interesse: il lavaggio delle mani viene considerato alla stregua di un vaccino "fai-da-te"<sup>1</sup>, che può ridurre significativamente l'incidenza delle infezioni<sup>2</sup>, ed in particolare di quelle gastrointestinali e respiratorie<sup>3</sup> che hanno un forte impatto economico sulla famiglia e sulla comunità in termini di assenza dal lavoro e dalla scuola e di spese sanitarie.

Occorre quindi promuovere l'igiene delle mani non solo negli ospedali e nelle altre strutture assistenziali, ma anche nelle famiglie, fornendo informazioni sulle modalità di trasmissione delle infezioni, sul ruolo delle mani come principale vettore per la loro diffusione, e sui vantaggi che derivano dalla osservanza dell'igiene delle mani nella vita quotidiana.

Per questi motivi la SIPPS, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale ha costituito un Gruppo di Lavoro per promuovere l'igiene delle mani nell'ambito delle famiglie, al fine di ridurre le infezioni "domestiche". Nel 2011, in collaborazione con la Casa Editrice Scientifica Editeam e l'A.Ge., Associazione Italiana Genitori, ha dato vita ad una campagna per promuovere l'igiene delle mani nelle scuole primarie, "La salute di mano in mano"<sup>4</sup>.

L'incidenza delle malattie infettive trasmissibili è infatti significativamente elevata fra gli alunni delle scuole dell'infanzia ed ele-

mentari. La malattia di un bambino, oltre a causare assenze dalla scuola<sup>5</sup>, comporta il rischio che l'infezione venga trasmessa ai compagni di classe, agli insegnanti ed ai familiari<sup>6</sup>, con importanti conseguenze, spesso non percepite, per la sua famiglia: se un bambino si ammala, i genitori possono essere infatti costretti ad assentarsi dal lavoro per assisterlo o a pagare un'altra persona per farlo assistere<sup>7,8</sup>. Nelle scuole in cui viene promossa l'igiene delle mani le assenze per malattia si riducono significativamente<sup>9,10,11,12,13</sup>; inoltre, l'educazione sanitaria offerta agli scolari può pervenire alle famiglie, ed indurle ad adottare nella propria casa le procedure dell'igiene delle mani che sono state insegnate ai loro figli. Il progetto "La salute di mano in mano" ha coinvolto in questi anni circa 20.000 studenti e 1.000 insegnanti delle Scuole Primarie di varie regioni.

Inizialmente nelle scuole selezionate si sono svolte riunioni in cui esperti della SIPPS hanno fornito agli insegnanti un'ampia informazione sull'igiene delle mani, per metterli in grado di trasmetterla ai loro allievi con il supporto di materiale didattico (opuscoli, poster, giochi da tavolo) appositamente elaborato dalla Casa Editrice Scientifica Editeam.

Dal 2013 è stato adottato un modello diverso che ha riscosso un grande favore da parte dei bambini: l'esperto parlava direttamente con loro, intrattenendoli con imma-

gini e di filmati didattici di tipo umoristico, ed, all'inizio ed al termine dell'incontro, con un filmato in cui i bambini del coro di Nomadelfia cantavano e mimavano una coinvolgente canzoncina sull'igiene delle mani: alla fine i bambini della scuola chiedevano quasi sempre il bis e cantavano insieme ai piccoli attori dello schermo.

Sotto la guida degli insegnanti, gli alunni si sono dedicati nei giorni successivi alla elaborazione di un interessante materiale sull'igiene delle mani (disegni, poster, canzoncine, etc.), con cui hanno partecipato il 15 ottobre al Concorso bandito dalla SIPPS e da Editeam, con il supporto dell'A.Ge., in occasione della "Giornata Mondiale della Pulizia delle mani", indetta dall'ONU e dall'Unicef con l'obiettivo di promuovere la pratica dell'igiene delle mani nelle scuole e nella comunità.

L'inserimento della "La salute di mano in mano" nel macro-progetto di salute globale per le famiglie "Regaliamo futuro", approvato dal Ministero della Salute, offre l'opportunità di attuare su scala molto più ampia questa iniziativa, che tende a ridurre nella scuola e nelle case il peso delle malattie infettive trasmissibili, indipendentemente dalla disponibilità di vaccini atte prevenirle.

*Un saggio precetto della Scuola Medica Salernitana: **Si fore vis sanus, abluè saepe manus** (Se vuoi star sano, lava spesso la mano (le mani))*

## Bibliografia

- Centers for Diseases Control and Prevention Handwashing : Clean Hands Save Lives <http://www.cdc.gov/handwashing/>
- Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, Painter J, Billhimer W, Altaf A, Hoekstra RM. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366, 225-33.
- Willmott M, Nicholson A, Busse H, MacArthur GJ, Brookes S, Campbell R. Effectiveness of hand hygiene interventions in reducing illness absence among children in educational settings: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101:42-50.
- Pinto L, Liguori R, Di Mauro G, Sala M, Spagnuolo MI, Carbone MT, Pullano F, Politi R, Boccagna F, Trapani A, Scialdone A. "La salute di mano in mano": un progetto per promuovere l'igiene delle mani nella scuola! Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS, Milano, 15-17 settembre 2011
- Weitzman M, Klerman LV, Lamb G, Menary J, Alpert JJ: School absence: a problem for the pediatrician. *Pediatrics*. 1982, 69: 739-746
- Nafstad P, Hagen JA, Botten G, Jaakkola JJ. Lower respiratory tract infections among Norwegian infants with siblings in day care. *Am J Public Health*. 1996 ;86:1456-9.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342:225-31.
- Neuzil, K. M., Hohlbein, C., & Zhu, Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch. Ped. Adol. Med.*, 2002, 156, 986-991.
- Lau CH, Springston EE, Sohn MW, Mason I, Gadola E, Damitz M, Gupta RS. Hand hygiene instruction decreases illness-related absenteeism in elementary schools: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2012 ;12:52.
- Nandrup-Bus I. Comparative studies of hand disinfection and handwashing procedures as tested by pupils in intervention programs. *Am J Infect Control*. 2011;39:450-5.
- Azor-Martínez E, Gonzalez-Jimenez Y, Seijas-Vazquez ML, Cobos-Carrascosa E, Santisteban-Martínez J, Martínez-López JM, Jimenez-Noguera E, Galan-Requena Mdel M, Garrido-Fernández P, Strizzi JM, Gimenez-Sanchez F. The impact of common infections on school absenteeism during an academic year. *Am J Infect Control*. 2014 ;42:632-7.
- Azor-Martínez E, Cobos-Carrascosa E, Gimenez-Sanchez F, Martínez-López JM, Garrido-Fernández P, Santisteban-Martínez J, Seijas-Vazquez ML, Campos-Fernandez MA, Bonillo-Perales A. Effectiveness of a multifactorial handwashing program to reduce school absenteeism due to acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e34-9.
- Lee RL, Leung C, Tong WK, Chen H, Lee PH. Comparative efficacy of a simplified handwashing program for improvement in hand hygiene and reduction of school absenteeism among children with intellectual disability. *Am J Infect Control*. 2015; 43:907-12.

# Mangiar bene conviene

Cupertino V,<sup>1</sup> Salari P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Responsabile della Pediatria di Comunità, DS Valle Crati, ASP Cosenza; <sup>2</sup> Responsabile del Gruppo di sostegno alla genitorialità SIPPS, Milano

La Campagna "Mangiar bene conviene" attivata dal Network GPS (Genitori, Pediatra, Scuola) è un patto educativo per promuovere e sostenere i principi di una corretta alimentazione e di uno stile di vita sano e responsabile.

Nell'anno scolastico 2015-2016, sono 20.000 i bambini che, sotto la guida degli insegnanti e con l'aiuto dei kit didattici realizzati, affrontano in classe diversi aspetti relativi a una dieta equilibrata: la diversificazione, la qualità, la scelta di prodotti sani e che rispettino l'ambiente, senza dimenticare l'importanza del movimento. Ma non solo. L'iniziativa si rivolge anche ai genitori dei piccoli protagonisti, coinvolti in incontri di informazione e sensibilizzazione mirati a spiegare loro l'importanza di seguire stili di vita salutari anche tra le mura domestiche. Varietà e quantità sono le parole chiave: nessun alimento è bandito dalla tavola, ma trova una propria collocazione nel rispetto delle sue prerogative nutrizionali. Questo

è il "segreto" per vivere in salute, come suggerisce anche la Dieta Mediterranea, il modello alimentare made in Italy che prevede un consumo equilibrato di tutti gli alimenti (verdura, frutta, olio di oliva, cereali, carni rosse e bianche, pesce, formaggi e dolci).

Novità assoluta di questa edizione, sono quindi i seminari di informazione dedicati ai genitori ed agli insegnanti, che dallo scorso mese di marzo si stanno replicando nelle scuole delle nostre regioni, a cura dei pediatri operativi nel Network GPS. Gli incontri, sempre molto partecipati, si stanno replicando a grande richiesta in Lombardia, Emilia Romagna, Marche, Campania, Puglia, Sicilia e Calabria.

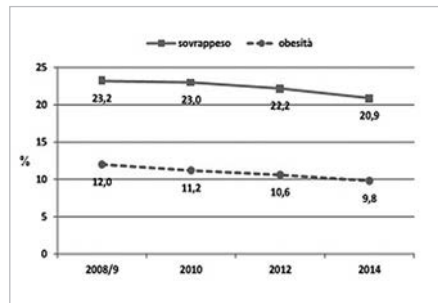
## L'esperienza in Calabria: la realtà nel territorio di Cosenza

Proprio in Calabria "Mangiar bene conviene" si sta sviluppando nel territorio dell'ASP di Cosenza dal 2012 ad oggi, parallelamente al monitoraggio del Body Mass Index, Circonferenza Vita e stili di vita dei bambini.

Se i bambini Italiani occupano i primi posti in Europa per sovrappeso ed obesità, le regioni meridionali hanno le più alte percentuali di bambini in eccesso ponderale. Questo esprimono i dati del 2014 di Okkio alla salute e della Regione Europea dell'OMS (COSI 2010 - *Childhood Obesity Surveillance Initiative*) sui bambini di 8-9 anni.

Va sottolineato che, seppure in lieve diminuzione rispetto al passato, dopo l'andamento esponenziale degli ultimi decenni (la prevalenza era quasi triplicata dagli anni 80 in poi) i dati sull'obesità, riferiti all'universo dei bambini, restano preoccupanti.

## Trend Nazionale Okkio alla salute



## Okkio alla salute 2014 Calabria

	Bambini sovrappeso	Bambini obesi	Bambini con eccesso ponderale
BMI 2014 (età 8-9 anni)	24,6 %	16,2 %	40,8 %

Il campione calabrese in questo studio presenta il 40,8% di bambini in eccesso ponderale (16,2% francamente obesi).

Il monitoraggio effettuato dalla Pediatria di Comunità del DS Valle Crati su undici Paesi della Provincia di Cosenza mostra percentuali di eccesso ponderale preoccupanti e stili di vita che vanno migliorati.

Nei follow up si registra un lieve decremento dei bambini francamente obesi ma un aumento dei bambini sovrappeso, condizione che comporta comunque un aumentato rischio metabolico. Restano sostanzialmente invariati i normopeso.

**ASP Cosenza - Pediatria di Comunità - DS Valle Crati**

	Bambini sovrappeso	Bambini obesi	Bambini con eccesso ponderale
BMI 2005 b. 8-9 anni	22,92 %	16,84 %	39,76 %
BMI 2009 b. 12-13 anni Follow up	27,2 %	10,30 %	37,50 %

	Bambini sovrappeso	Bambini obesi	Bambini con eccesso ponderale
BMI 2012 b. 8-9 anni	23,44 %	14,26 %	37,7 %
BMI 2014 b. 10-11 anni Follow up	28,93 %	11,16 %	40,09 %

Emerge complessivamente che due bambini su cinque sono in eccesso ponderale e dunque poco meno della metà.

Negli anni sono stati rilevati anche le abitudini alimentari dei nostri bambini, l'attività motoria, il tempo trascorso davanti alla TV ed ai videogiochi, che hanno mostrato abitudini scorrette.

Lo sviluppo di sistemi di sorveglianza è alla base delle strategie in materia di prevenzione.

Siamo in presenza di un fenomeno complesso che richiede l'attivazione di importanti risorse e la messa a punto di strategie soprattutto di tipo preventivo con azione combinata e coordinata. L'impatto dell'obesità e le conseguenti ripercussioni sulla salute sottolineano la priorità e la necessità di contrastare tempestivamente tale fenomeno.

Il profondo cambiamento degli stili di vita ha travolto le mediterranee sane abitudini alimentari calabresi sconvolgendo inesorabilmente anche l'universo dei bambini.

## L'operatività di "Mangiar bene conviene"

Al fine di contrastare questa tendenza il "Network GPS" ha messo in campo "Mangiar bene Conviene" con i suoi strumenti ludico-motivazionali.

Il modulo didattico 2015-2016 ha coinvolto nel territorio dell'ASP di Cosenza otto Istituti Scolastici.

In Calabria sono oltre 2000 gli alunni che

hanno accolto la volpe Roddy, il simpatico testimonial ideato per veicolare i messaggi educazionali in veste ludica allo scopo di coinvolgere i bambini orientandoli verso "scelte furbe".

In relazione alla finalità generale di valorizzare la scuola come agenzia promotrice di salute è opportuno puntualizzare:

• **Gli obiettivi specifici:**

- Sensibilizzare i bambini ad un modello di comportamento salutare, ad uno stile di vita sano, rispettoso del proprio sé, infondere la "cultura" della corretta alimentazione come utile mezzo di prevenzione e fonte di beneficio. Possibilmente non con una lezione noiosa ma un'opportunità di svago, in cui i bambini possano mettere in gioco tutto il proprio entusiasmo e sviluppare un proprio senso critico.
- Stimolare la capacità critica dei bambini nei confronti dei temi pubblicitari, allo scopo di favorire scelte autonome e consapevoli.
- Promuovere il consumo consapevole del cibo facendo conoscere stagionalità e provenienza, rafforzando il concetto del rispetto ambientale.
- Promuovere la riscoperta delle tradizioni locali che favorisca il consumo dei prodotti della propria terra (ricaduta sul sistema a "Chilometro zero") che possono essere consumati freschi e con il rispetto della stagionalità.
- Incentivare anche il consumo dell'acqua come bevanda essenziale all'organismo umano, valorizzando le acque regionali oggettivamente tra le migliori nel panorama Nazionale.

• **L'obiettivo finale:**

- Rendere consapevoli e spontanee le scelte salutari (*empowerment*) in modo che le rinunce non siano vissute come sacrifici bensì come orientamenti sani e consapevoli per evitare inutili eccessi nonché costruire e preservare, giorno per giorno, la propria salute.

Per ultimo ma non da ultimo, un bambino coinvolto e convinto è portatore di nuovi messaggi in famiglia (bambini ambasciatori di stili di vita corretti).

**I materiali**

Il Gruppo editoriale Editeam ha realizzato un importante strumento, un numero speciale di "Informabimbi", tabloid per l'infanzia che, oltre ad illustrare i rudimenti della nutrizione, propone la costruzione di una "Piramide della Salute" a quattro facce:

1. quella settimanale, che suggerisce la frequenza consigliata dei vari gruppi alimentari;
2. quella giornaliera, per sottolineare la giusta proporzione calorica tra i pasti della giornata;
3. quella "dell'attività motoria"
4. e, novità assoluta,
5. la piramide psico-comportamentale, che richiama l'attenzione anche al contesto in cui vengono consumati i pasti.

**Le fasi di sviluppo**

- Il primo passo per gli interventi nelle scuole è consistito nell'arruolamento delle classi attraverso i Dirigenti e attraverso incontri con le Insegnanti.
- Sono state arruolate 8 Istituti Scolastici della Provincia di Cosenza (Scuola Primaria classi III,IV,V).
- Le insegnanti sono state coinvolte in modo attivo.
- Ad ogni bambino è stato consegnato un kit Didattico su cui hanno lavorato con i compagni e la Maestra ed in ogni classe è stato affisso il Poster della volpe. I bambini delle classi terze, quarte e quinte hanno ricevuto la visita della Volpe Roddy in un incontro col Pediatra in presenza degli insegnanti.
- Oltre 2000 bambini hanno costruito la piramide e sviluppato il progetto con le insegnanti, facendo partecipi delle attività anche i genitori.
- Questi ultimi sono stati coinvolti insieme agli insegnanti in 5 incontri col Pediatra, svolti da Febbraio ad Aprile.
- Sono state monitorate le aderenze all'at-

tività progettuale anche sulla base del coinvolgimento dei docenti e sulla sensibilizzazione e partecipazione di genitori.

- A fine anno i bambini hanno elaborato dei lavori sia singolarmente che in gruppo, dando sfogo alla fantasia, ispirandosi ai temi trattati: hanno prodotto disegni, cartelloni, piramidi giganti, opuscoli di ricette tipiche, filastrocche, musica Rap. Le realizzazioni didattiche partecipano ad un concorso promosso dal network GPS.

**Considerazioni conclusive**

La scuola rappresenta un setting privilegiato per promuovere la salute. All'interno di essa si può realizzare una felice sinergia tra i soggetti che a vario titolo si occupano del benessere del bambino sul piano fisico, psichico e sociale (come da indicazione dell'OMS).

È il contesto in cui il bambino confronta davvero se stesso al di fuori dell'ambito protetto e non riproducibile della famiglia e rappresenta, nel suo ruolo istituzionale di educazione non solo culturale, un luogo privilegiato per le modifiche di comportamenti negativi in un'età (6-11 anni), quella della scuola Primaria, in cui le scelte vanno ancora guidate.

La scuola, dunque, rappresenta ancora il luogo ideale dove i bambini possono imparare a sviluppare le abilità (*life skills*) verso un comportamento adattivo e positivo che li renda capaci di affrontare efficacemente le richieste e le sfide della vita quotidiana e dotarli di buoni strumenti formativi. Ecco perché proprio nella scuola si può portare un'azione preventiva, distanziandola da quella fortemente clinica erogata all'interno dei Servizi Sanitari e degli Ambulatori Medici.

Promuovere stili di vita sani diventa il compito principale del Pediatra che vuole fare prevenzione nel contesto ideale in cui stringere alleanze educative. Il docente è la figura principale ed ha a disposizione il metodo pedagogico in grado di toccare il sapere, il saper fare e il saper essere.

## Adolescenza a rischio? Non lasciamoli soli!

Golisano F.

*Direttore Responsabile "Conoscere per Crescere", Editeam Gruppo Editoriale*

I dati più recenti raccolti dalla Società Italiana di Pediatria su un campione di 2.107 studenti e studentesse di terza media (età 11-13 anni) evidenziano uno scenario poco confortante se si pensa che, se da un lato l'adolescenza, per cause sociali, tende spesso a protrarsi sconfinando in quella che un tempo era definita l'età adulta, dall'altro vede la progressiva anticipazione di numerosi comportamenti ad alto rischio, tra i quali la dipendenza e l'uso improprio di internet ed il consumo di droghe ed alcol. L'errore più clamoroso e imperdonabile che potremmo commettere è dunque lasciare soli questi ragazzi, sacrificandoli all'indifferenza di un mondo che sembra oggi obbedire alle sole logiche del mercato e continua spesso adoperare tagli indiscriminati alla spesa pubblica, prendendosi poca cura delle nuove generazioni che sono il vero investimento per il futuro di tutti. C'è quindi bisogno

di unire le forze di genitori, educatori, pediatri, istituzioni per tutelare il loro benessere psicofisico, preservare l'ambiente e agire tempestivamente sulle numerose insidie che mettono talvolta a repentaglio la qualità della vita dei ragazzi di oggi. Perché gli adolescenti di oggi non sono solo, anche se fanno notizia, quelli del cyberbullismo, dei cori razzisti negli stadi o delle violenze del branco. Sono soprattutto, invece, quelli che credono nell'amicizia e nella solidarietà, quelli che rivendicano l'insindacabile diritto a una scuola all'avanguardia e in grado di assicurare loro una formazione adeguata al mondo del lavoro. Sono talvolta anche quelli che, nella propria ingenua inesperienza, sono convinti di non avere nulla da imparare su sessualità e affettività e si sentono onnipotenti, nonché invulnerabili, ad esempio, alle malattie sessualmente trasmissibili ed alle gravidanze indesiderate. Sono quelli

di una generazione di giovanissimi tecnologicamente avanzati e disinvolti, eppure fragili, impacciati nelle relazioni interpersonali dirette, smarriti in un mondo che non incute loro fiducia, spesso muti e impietriti nel silenzio dei loro bisogni inespressi. Sono quelli che cercano sempre di più al di fuori della famiglia le risposte ai propri dubbi e i modelli comportamentali a cui ispirarsi. Sono loro quelli da non lasciare soli.

E' questo il rationale che ci ha spinti a realizzare una campagna educativa per la salvaguardia della salute psicofisica dei nostri adolescenti, dal titolo "Adolescenza a Rischio? Non lasciamoli soli!" che grazie all'impegno di pediatri, operatori di salute, educatori ed insegnanti si sta diffondendo in tutte le regioni italiane per testimoniare un impegno ed una presenza forte nella vita dei nostri ragazzi e supportare i genitori nel loro insostituibile ruolo.

### BOX:

- Il 93% utilizza lo smartphone per accedere a internet.
- Il 56,6% chatta la sera dopo cena e circa il 40% continua a farlo fino a tardi, in una fascia oraria che interferisce con il sonno.
- Il 15% dichiara di aver postato un proprio "selfie" provocante e il 48% di avere amici e compagni che postano selfie provocanti.
- Almeno il 13% ha praticato gioco d'azzardo online.
- Il 28,3% fuma, il 7% fa uso di cannabis e il 56% dichiara di avere amici che ne fanno uso.
- Il 13% assume cocaina e il 16,3% altri tipi di droghe.
- Il 45,4% consuma occasionalmente vino, il 50% birra e il 23% liquori.
- Circa il 40% non pratica sport o lo pratica per un tempo inferiore alle due ore settimanali.

# Diamo voce alle emozioni

Santoro ML,<sup>1</sup> Manti D,<sup>2</sup> Pallara O,<sup>3</sup> Leo F,<sup>4</sup> Serrati AR,<sup>4</sup> Colangelo M.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pediatra di famiglia; <sup>2</sup>Psicologa; <sup>3</sup>Psicoterapeuta; <sup>4</sup>Pedagogista; <sup>5</sup>Studentessa di medicina Università degli studi di Padova

Il progetto "Diamo voce alle emozioni" ha l'obiettivo di fornire al bambino l'ABC delle emozioni supportandolo nel riconoscimento e gestione delle stesse. Riconoscendo le proprie emozioni, infatti, il bambino sarà in grado di individuarle anche negli altri e sarà in grado di sviluppare una capacità empatica, una potente forma di comunicazione interpersonale che consiste nella capacità di mettersi nei panni degli altri e percepire il loro vissuto emotivo. Si pongono, così, le basi di un'autentica socialità che porta a relazioni durature di cooperazione, solidarietà ed amicizia.

Il Progetto è stato svolto in 10 plessi scolastici della Provincia di Lecce e su segnalazione dei dirigenti.

L'intervento è stato implementato nelle tre fasce d'età: scuola dell'infanzia, scuola primaria e scuola media per un totale di 573 bambini.

Gli incontri della durata di circa 30 minuti prevedevano per la scuola dell'infanzia e scuola primaria il racconto di una storia attraverso il teatrino delle marionette con successiva discussione e disegno libero.

La marionetta è, infatti, un oggetto educativo in quanto permette di mettere in scena emozioni e pensieri che vengono esplorati e condivisi positivamente nella relazione genitore-figlio.

Per la scuola media, invece, gli incontri prevedevano il racconto di una storia attraverso lo psicodramma che è un metodo d'approccio che consente alla persona di esprimere, attraverso la messa in atto sulla scena, le diverse dimensioni della sua vita e di stabilire collegamenti costruttivi tra di esse.

Gli obiettivi del progetto sono stati pienamente raggiunti, sia i bambini più piccoli che i ragazzi sono stati in grado di esperire e riconoscere i propri stati emotivi riuscendo a comprendere in maniera empatica anche le emozioni altrui.

Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che le emozioni maggiormente manifestate da tutto il campione sono state la sorpresa e la gioia; specificatamente:

- nella fascia d'età 3-5 anni le suddette emozioni sono state una costante. Solo il momento finale ha visto la comparsa di noia e paura;

- nella fascia d'età 6-10 anni la paura si è evidenziata solo nella fase finale e in alcuni bambini la noia ha accompagnato l'intera rappresentazione;
- nella fascia d'età 11-13 anni, oltre alla sorpresa e alla gioia, si nota un'alta percentuale d'imbarazzo tra i ragazzi.

L'obiettivo che ci siamo posti sulla base dell'esperienza e dei risultati raggiunti è quello innanzitutto di valutare la manifestazione e riconoscimento delle emozioni nel progredire dell'età e dell'esperienza scolastica, con la possibilità di intervenire concretamente, qualora dovessero insorgere problematiche di natura emotiva, attraverso un intervento multidisciplinare che coinvolga anche genitori e insegnanti.

È auspicabile anche un corso di formazione diretto agli operatori scolastici nello stesso contesto scolastico con un supporto alla genitorialità, in un'ottica multidisciplinare e con l'ausilio di sussidi didattici che aiutino sia gli insegnanti che i genitori a interagire in maniera continuativa con i bambini.



# Lo sbarco dei Mille

Mottola A.

Coordinatrice del progetto *Regaliamo Futuro*

L'Istituto Comprensivo "Giuseppe Garibaldi" ha sede a Vairano Patenora (CE) ed opera su due comuni:

**Vairano Patenora e Caianello** che si trovano alle estreme propaggini orientali del massiccio vulcanico di Roccamonfina. Sono un importante nodo stradale che collega la Campania alle limitrofe regioni del Lazio, Abruzzo e Molise.

L'assetto socio-culturale dell'Istituto è eterogeneo soprattutto in seguito al considerevole processo migratorio che ha interessato l'Alto Casertano negli ultimi tempi (che si attesta intorno al 4,4% della popolazione a fronte del 3,3% registrato in Campania)

Tale diversificazione sociale e culturale costituisce un indicatore determinante per le scelte di miglioramento del Piano Triennale dell'Offerta Formativa (PTOF) in cui è delineata l'identità culturale e progettuale della Scuola.

L'Istituto ha sede nella terra dell'Unità d'Italia poiché, a Taverna della Catena, sita a Vairano Scalo il 26 ottobre 1860 è avvenuto lo storico incontro tra Giuseppe Garibaldi e Vittorio Emanuele II, passato alla storia con il nome di "Incontro di Teano".

In riferimento sia al suddetto fatto storico sia al numero degli alunni che sono circa mille, il progetto realizzato nell'Istituto G.Garibaldi, lo scorso anno, si intitola: Lo sbarco dei Mille!

Il macro progetto **REGALIAMO FUTURO** si è inserito nella mission elaborata dalla nostra Scuola perché **la promozione della salute, dello sviluppo delle competenze psico-sociali e della crescita nelle varie fasi dell'età evolutiva dall'infanzia all'adolescenza** sono gli obiettivi prioritari della politica scolastica .

Esso ha consentito di **ampliare** le relazioni con le famiglie per favorire la partecipazione dei genitori a processi formativi degli alunni attraverso patti di corresponsabilità ed, altresì, **intensificare** i rapporti con i servizi sanitari

e sociali per promuovere l'educazione a una sana alimentazione e a corretti stili di vita.

Regaliamo Futuro, come ha affermato il dott. Di Mauro, presidente della SIPPS, è una sfida lanciata alla società per la promozione e la tutela della salute in età pediatrica e adolescenziale, in un contesto organizzativo RETE INTEGRATE DI SEVIZI in cui la persona, con le sue richieste socio-culturali-sanitarie, è posta al centro dell'attenzione.

La Società italiana di Pediatria ha interceduto il bisogno socio-sanitario dei Genitori, dei Pediatri e della Scuola e ha risposto concretamente con campagne educative promosse sull'intero territorio nazionale dal Network GPS che si concretizzano in un'alleanza tra le varie agenzie formative per la promozione della salute.

**Primum movens** del progetto è stata la rivista "**Conoscere per crescere**" del gruppo editoriale EDITEAM, concretezza di una società scientifica selezionata, che ha offerto strumenti e competenze, ha proposto attività che gli insegnanti del nostro Istituto hanno utilizzato con un proprio stile pedagogico e didattico.

Essa è stata distribuita gratuitamente, a scadenza quadrimestrale, a tutti gli alunni iscritti affinché potesse essere portata a casa e letta dai genitori, dopo aver discusso le problematiche scientifico-sanitarie più interessanti in classe .

**La nostra Scuola ha svolto tre progetti:**

**Scuola dell'Infanzia**

*La salute di mano in mano*, per promuovere l'igiene delle mani e prevenire la trasmissione delle malattie infettive;

**Scuola Primaria**

*Mangiar bene conviene*, la campagna

nutrizionale dei pediatri italiani;

**Scuola secondaria di primo grado**

Adolescenti a rischio? Non lasciamoli soli per sensibilizzare genitori ed educatori sui reali rischi psico-fisici degli adolescenti e per favorire un dialogo costruttivo con i ragazzi

Questi gli obiettivi del progetto:

1. Percorsi di conoscenza per la prevenzione e la crescita sana degli alunni
2. Orientamento delle famiglie verso corretti stili alimentari e di vita
3. Formazione di una nuova generazione di consumatori attenti agli sprechi e consapevoli che le proprie scelte non soltanto non potranno preservare lo stato di salute, ma influenzeranno le logiche dei mercati e le tecnologie produttive del futuro
4. Educazione sentimentale degli adolescenti e tutela del loro sviluppo corporeo e psico-affettivo.

**Come hanno risposto i tre ordini di scuola**

**Scuola dell'Infanzia**

Ad ogni classe è stata consegnata una cartellina contenente un vademecum sull'igiene delle mani per i docenti con materiale didattico e ludico per gli alunni per avvicinarli all'igiene delle mani attraverso giochi di società ( tra cui "Manopoli", cruciverba, giochi enigmistici, schede didattiche e poster..) appositamente ideati per stimolarli a operare piacevolmente e per sensibilizzarli a questo tema.

I bambini hanno realizzato nei laboratori ludico-creativi materiale visivo e/o descrittivo sull'igiene delle mani che è stato portato a casa per coinvolgere ed interessare anche i genitori su questa interessante problematica. Il percorso ha tenuto conto delle fasi dello svi-

luppo cognitivo e della competenza semantica che caratterizza l'età dei discenti a cui il progetto è stato proposto.

### **Scuola Primaria**

Gli alunni della Scuola Primaria, sotto la guida dei loro insegnanti e con l'aiuto dei kit didattici realizzati all'uopo dal Gruppo Editoriale Editeam, hanno affrontato in classe diversi aspetti relativi alla Dieta Mediterranea. Essi si sono soffermati sui benefici di alcuni prodotti tipici di Vairano Patenora e di Caianello: un'attività importante per valorizzare le tradizioni locali e, soprattutto, sensibilizzare i più piccoli al consumo consapevole dei prodotti della loro terra.

La merenda a scuola è stata un'importante occasione ludico-ricreativa, un momento di condivisione per "imparare facendo e divertendosi" Learning by doing, mangiando il pane, il pomodoro e la mozzarella; oppure assaggiando e/o odorando la frutta e la verdura.

Sono state proposte un'ampia gamma di attività didattiche che gli insegnanti hanno selezionato per stimolare un corretto rapporto del bambino con il cibo.

Le schede didattiche hanno spiegato e documentato i benefici e i problemi che possono essere associati ad una buona o cattiva alimentazione, con particolare attenzione al consumo di frutta, ortaggi e legumi. Sono state presentate tutte in bianco e nero perché potessero essere colorate ed utilizzate in classe, come supporto per attività didattica, oppure a casa, come momento di riflessione sulle esperienze svolte, coinvolgendo anche i genitori. A lavoro ultimato, riunite nel quaderno degli esercizi, le schede hanno costituito una valida documentazione del percorso svolto.

L'apparato didattico è stato flessibile e ha proposto attività differenziate e ben graduate: invenzione di brevi narrazioni, storie, filastrocche opportunamente guidati dalla volpe Roddy, ma anche compiti più impegnativi dei laboratori scientifici che hanno richiesto lo studio della composizione degli

alimenti e la lettura di grafici e tabelle, consolidando le competenze trasversali riguardanti l'area dei linguaggi e le altre aree disciplinari.

### **La Scuola secondaria di primo grado**

La tematica su cui la Scuola Secondaria di I grado si è soffermata è stato il cyberbullismo poiché si sono registrati vari casi inerenti a questo problema.

Con l'evolversi delle tecnologie, l'espansione della comunicazione elettronica e on line e la sua diffusione tra i preadolescenti e gli adolescenti, il bullismo ha assunto le forme subdole e pericolose del cyberbullismo che richiedono la messa a punto di nuovi e più efficaci strumenti di contrasto.

Il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) è impegnato da anni sul fronte della prevenzione di questo fenomeno e ha messo a disposizione delle scuole varie risorse per contrastare ogni forma di violenza, non ultima la normativa del 2015 sulle "Linee di orientamento per azioni di prevenzioni e di contrasto al bullismo e al cyberbullismo"

Un valido aiuto nella progettualità relativa alla sicurezza informatica è stato il giornale "Adolescenti a rischio? Non lasciamoli soli" in quanto ha consentito ai docenti di attivare strategie di intervento utili per arginare comportamenti a rischio determinati, in molti casi, da condizioni di disagio sociale non ascrivibili solo al contesto educativo scolastico.

La progettualità relativa alla sicurezza informatica ha operato su più livelli complementari e paralleli:

- Attività finalizzate alla prevenzione e al contrasto del bullismo e del cyberdullismo, nell'ambito delle tematiche afferenti a Cittadinanza e Costituzione per tradurre i "saperi" in comportamenti consapevoli e corretti
- Somministrazione del questionario elaborato dalla Seconda Università degli Studi di Napoli con l'Ufficio Scolastico Regionale per conoscere meglio la vita dei ragazzi a scuola per la rilevazione del fenomeno
- Visione del video Tabby

- Conversazioni e scambio di opinioni e idee sul fenomeno
- Incontro con i genitori degli alunni per istruirli sul comportamento da adottare con i propri figli per arginare il problema.
- Stimolare una comunicazione efficace tra genitori e figli ed educarli ad un rapporto di confidenza e conoscenza reciproca basato anche sull'espressione dei sentimenti
- Attività di laboratorio sul cyberbullismo: svolgimento di relazioni, temi argomentativi, lettere ad una professoressa dibattiti sulla tematica e riflessioni emerse.
- Incontro con la neuropsichiatra infantile sulle "Emozioni"
- Aggiornamento del Regolamento d'Istituto con una sezione dedicata all'utilizzo a scuola di computer, smartphone e altri dispositivi elettronici
- Comunicazione agli alunni e alle loro famiglie sulle sanzioni previste dal Regolamento di Istituto nei casi di bullismo e navigazione a rischio

### **Incontro con gli esperti del settore sanitario**

La dott.ssa Franca Serino, nutrizionista in servizio presso la ASL di Teano distretto 14, il giorno 26/05/2016, presso la nostra scuola, ha incontrato i genitori per coinvolgere la famiglia ad una sana alimentazione.

I punti trattati sono stati i seguenti:

1. Pubblicazione dei dati tratti dallo studio "Okkio alla salute" e commento degli stessi con i genitori degli alunni: Percentuali dell'obesità infantile in Campania è il 49% composto dal 28% di bambini in sovrappeso e il 21% di bambini obesi, rispetto alla media italiana del 36% composta da 24% di soggetti in sovrappeso e il 12% di soggetti obesi.
2. Solo un bambino su 10 fa attività fisica in modo adeguato all'età, tra le madri dei bambini in sovrappeso/obesi, ben 4 su 10 non ritengono che il proprio figlio abbia un peso eccessivo rispetto all'altezza e sottovalutano la quantità di cibo che

- assumono
3. L'alimentazione, nei suoi aspetti qualitativi e quantitativi costituisce uno dei più importanti determinanti dello stato di salute.
  4. Le abitudini alimentari, poiché, si instaurano precocemente è necessario intervenire in modo mirato in età scolare per contrastare lo sviluppo di comportamenti errati e sfavorevoli per la salute, coinvolgendo in modo particolare le famiglie.
  5. Le attuali conoscenze scientifiche evidenziano la correlazione tra stili di vita scorretti e sviluppo di sovrappeso-obesità in età infantile/adulta nonché l'insorgenza di numerose patologie cronico degenerative tra le quali malattie cardiovascolari, tumori, diabete. Il diabete tipo due in particolare allarma per la sua insorgenza già in età giovanile.
  6. Migliorare lo stile di vita dei bambini attraverso la promozione dell'attività fisica limitando a max due ore l'uso di televisione, pc e altri strumenti video. Il gioco nella fascia d'età 6-10 anni resta il miglior alleato per stimolare il movimento
  7. L'alimentazione del bambino, come di tutta la famiglia, deve avere come riferimento la dieta mediterranea con consumo giornaliero di cereali, cinque porzioni di frutta e verdura ogni giorno, le fonti proteiche devono essere rappresentate soprattutto da legumi, pesce, carne bianca limitando a una o due volte a settimana i formaggi e le uova, limitando l'uso di carne rossa, utilizzare per il condimento l'olio extravergine d'oliva
  8. Stimolare l'abitudine alla prima colazione, che rappresenta un pieno di energia per iniziare la giornata. Una prima colazione adeguata è associata ad un miglioramento della capacità di memorizzazione, del livello di attenzione, della capacità di risoluzione dei problemi matematici; il miglioramento di tali parametri di performance non riguarda solo il periodo immediatamente successivo all'assunzione della colazione, ma si estende alle ore successive. Inoltre studi recenti sottolineano come una prima colazione sia in

grado di migliorare parametri metabolici correlati essenzialmente al rischio cardiovascolare, ma anche allo stato di salute e benessere generale dell'individuo. Ne deriva, tra l'altro, un maggiore senso di sazietà e l'assunzione di una minore quantità di calorie nei pasti successivi.

9. Migliorare la scelta e la varietà della merenda a scuola che non deve superare 150 kcal e contenere meno di 5 g di grassi

Rispetto dell'anonimato e della Privacy L'iniziativa mira ad avere dati riferiti alla popolazione ed evita di rilevare dati identificativi dei singoli alunni, che vengono esaminati dalla nutrizionista per dare un effettivo sostegno alle famiglie

#### **Incontro con gli esperti del settore sanitario**

La neuropsichiatra infantile, la dot.ssa Ida Distinto, ha incontrato il giorno 30/5/2016 i ragazzi delle classi terze per parlare delle " Emozioni " ed ha esaminato, a campione, i questionari somministrati .

Nei 21 questionari selezionati di cui 11 svolti da ragazze e 10 da ragazzi, è emerso come dato rilevante l'uniformità delle risposte quasi come ad un compito scolastico copiato o svolto in gruppo.

Le femmine hanno risposto a tutti i quesiti, i maschi ne hanno tralasciati alcuni. Per entrambi i sessi la risposta relativa a quanti amici avessero in classe è per tutti due o tre, raramente molti, qualcuno solo uno, ciò dimostra quanto settoriale e difficile sia questa età! Ad eccezione di due casi, nessuno ha dichiarato di aver subito prepotenze come spiegato nella prefazione del questionario.

Chi denuncia gli insulti, le parolacce e qualche furto dichiara che è avvenuto in aula e che gli insegnanti ne hanno parlato con loro, con altri insegnanti e con i loro genitori.

I prepotenti dichiarati tali sono tre o quattro e lo sono soprattutto per divertimento e soddisfazione.

Le vittime provano rabbia, paura , soli-

tudine e tristezza secondo tutti. Qualcuno aiuta la vittima , ma i più dichiarano che in quest'anno scolastico non ci sono stati in classe episodi di prepotenza.

C'è chi lascia capire che nessuno fa niente e sembra veramente confuso e deluso:

*"Nella mia esperienza questa è la vittima reale od immaginaria".*

In molte domande emergono incongruenze forse perché impreparati ad immaginare i sentimenti delle vittime e dei carnefici poiché secondo la mia esperienza **il bullismo è un gioco di cui non vogliono conoscere le conseguenze!**

*È stata una bella esperienza ed ha convalidato il dato che gli adolescenti non vogliono raccontarsi troppo, ma che pur non volendo , mostrano con il loro comportamento i vortici che agitano il loro cuore.*

#### **Conclusioni**

Il progetto dura tre anni, quest'anno è stato per la nostra scuola una fase pilota, finalizzata ad acquisire meglio i bisogni formativi dell'utenza; una fase di definizione di metodologie e strumenti con relativa attuazione nel contesto della nostra singola realtà locale.

#### **Per il prossimo anno Proposte e finalità**

- 1) Devono essere previsti con ocularità modelli operativi che garantiscano una forte integrazione fra la nostra scuola e specialisti in pediatria, nutrizionisti e di medicina psicosociale

- 2) Il Consultorio Familiare dovrà continuare a rivestire un ruolo primario nella promozione e tutela della salute nelle varie fasi dell'età evolutiva nonché delle problematiche familiari con particolare riferimento alle condizioni sociali più deboli

Nell'augurare un migliore successo per il Nostro futuro lavoro, auspico una fattiva collaborazione delle tre agenzie educative per affrontare insieme, nel

nome dell'**UNITÀ**, le problematiche che attendono ancora una concreta risposta.

Si ringrazia

- Il presidente della Società Italiana di Pediatria, dott. Giuseppe Di Mauro
- Il gruppo Editoriale EDITEAM, dott.

ssa Franca Golisano

- Il Dirigente Scolastico prof.ssa Maria Rosaria Iavarone dell'Istituto Comprensivo G.Garibaldi di Vairano Patenora
- La dott.ssa Franca Serino, nutrizionista presso la ASL 14 di Teano
- La dott.ssa Ida Distinto, neuropsi-

chiatra infantile presso la ASL di Teano

- Tutti i docenti, i genitori e gli alunni della Scuola dell'Infanzia, della Scuola Primaria e della Scuola Secondaria di primo grado
- Il tecnico informatico prof. Nicola Palmieri

**“Ogni mattina il mondo è un foglio di carta bianco  
e attende che i bambini,  
attratti dalla sua luminosità,  
vengano a impregnarlo dei loro colori.”  
(Fabrizio Caramagna)**

# Ipertensione arteriosa

Malgieri G, Pecoraro C.

Dipartimento di Emergenza e Accettazione, S.C. Di Nefrologia e Dialisi - A.O. Santobono-Pausilpon, Napoli

## Obiettivi

- Conoscere la definizione di ipertensione in età pediatrica
- Conoscere le differenze con l'ipertensione dell'adulto
- Conoscere il management della crisi ipertensiva del bambino

## Introduzione

L'ipertensione Arteriosa in pediatria può essere il segno di una sottostante patologia o rappresentare l'inizio precoce di una ipertensione Essenziale.

Non è rara avendo una prevalenza stimata tra l'1% e il 2%, comparata al 25-35% della forma dell'adulto e al 60-70% dai 70 aa in su.

Nell'ultimo ventennio si sta assistendo ad un notevole incremento della prevalenza nei bambini in età scolare fino al 4-5%.

## Definizione di ipertensione arteriosa

In Pediatria **l'ipertensione Arteriosa** è definita da una Pressione Arteriosa Sistolica e/o Diastolica che è  $\geq 95^\circ$  percentile per età, sesso ed altezza in tre distinte occasioni.

L'ipertensione Arteriosa è considerata **Significativa** se la PAS e/o la PAD sono comprese tra il  $95^\circ$  ed il  $99^\circ$  percentile per età, sesso ed altezza.

L'ipertensione Arteriosa è considerata **Severa** se la PAS e/o la PAD sono  $\geq 99^\circ$  percentile.

Si definisce **Preiperteso** (normale-alta o Border line) un bambino con una Pressione Arteriosa Sistolica e/o Diastolica che sia compresa tra il  $90^\circ$  ed il  $95^\circ$  percentile per età, sesso ed altezza.

Il termine "Ipertensione da Camice Bianco" (White Coat Hypertension) definisce una condizione clinica nella quale il paziente ha una Pressione Arteriosa  $> 95^\circ$  percentile quando misurata in ambiente medico (Ospedale, clinica, ambulatorio).

Il Fourth Report del National High Blood Pressure Education Program Working Group in Children and Adolescents ha

determinato i centili di normalità della PA riferiti al sesso, all'età e alla statura.

Tali percentili sono riportati in Tabella 3 e 4 e sono scaricabili dal sito [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org)

Le Tabelle vanno usate nel seguente modo:

- assegnare il percentile di altezza secondo il sesso;
- misurare la PA;
- selezionare sul lato sinistro l'età del paziente;
- seguire orizzontalmente la linea dell'età selezionata fino all'intersezione della linea con il percentile dell'altezza (colonna verticale);
- scorrere la colonna verticale per trovare il  $50^\circ$ , il  $90^\circ$ , il  $95^\circ$ , il  $99^\circ$  percentile di PA.

## Metodologia Di Misurazione Della Pa In Eta' Pediatrica

- I bambini sotto i 3 anni, richiedono la misurazione della Pressione Arteriosa in particolari circostanze (Tabella 1).
- I bambini sopra i 3 anni devono controllare la PA una volta all'anno.
- La misurazione deve essere effettuata in maniera corretta: paziente a riposo da almeno cinque minuti, preferendo il braccio destro; il metodo preferito è l'auscultatorio con l'utilizzo di uno sfigmomanometro sul braccio destro e lo stetoscopio posizionato

prossimalmente e medialmente alla fossa cubitale distalmente al margine inferiore della cuffia ad ascoltare la pulsazione dell'Arteria Brachiale.

- La lunghezza della cuffia deve coprire almeno i due terzi della lunghezza del braccio e almeno l'80% della sua circonferenza. Tabella 2.
- La PAS è rappresentata dal I tono di Korotkoff; la PAD è rappresentata dalla scomparsa del battito (V tono di Korotkoff).

Storia di prematurità, VLBW, altre complicanze neonatali che richiedono cure in terapia intensiva
Malattie cardiovascolari congenite
Infezioni delle Vie Urinarie Ricorrenti
Uromalformazioni
Proteinuria e/o microematuria
Malattie renali conosciute
Storia familiare di malattie renali congenite
Trapianto d'organo
Trapianto di midollo osseo
Treatmento con Farmaci ipertensivanti
Malattie sistemiche che si associano ad Ipertensione Arteriosa (NF, ST, LES, etc.)
Condizioni che si associano ad aumento della Pressione Intracranica

**Tabella 1 - Condizioni nelle quali è richiesto il controllo della PA in bambini con età < 3aa**

ETA'	LARGHEZZA	LUNGHEZZA	MAX CIRCONFERENZA
		DEL BRACCIO (cm)	
NEONATO	4	8	10
INFANTE	6	12	15
BAMBINO	9	18	22
ADULTO (taglia piccola)	10	24	26
ADULTO	13	30	34
ADULTO (taglia grande)	16	38	34

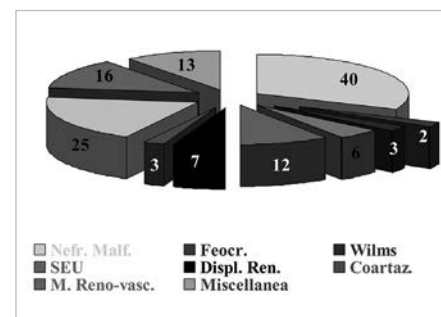
**Tabella 2 Dimensioni raccomandate per i bracciali**



FARMACO	CLASSE	DOSE	INIZIO D'AZIONE
Nifedipina	Calcio antagonista	0.25 – 0.5 mg/kg per os	15-30 min.
Nitroprussiato di sodio	Vasodilatatore (arteriolare e venoso)	0.5 – 8 µg/kg/min e. v.	Immediato
Labetalolo	α/β bloccante	0.2 – 1.0 mg/kg/dose e. v. 0.25 – 3.0 mg/kg/h mantenimento	5 min.
Esmololo	β – bloccante cardioselettivo	50 - 300 µg/kg/min e.v.	5 min.
Diazossido	Vasodilatatore (arteriolare)	1 – 5 mg/dose e. v. in bolo oppure 0.25 – 5.0 µg/kg/min di infusione	1-3 min.
Hydralazina	Vasodilatatore (arteriolare)	Bolo: 0.15 - 0.6 mg/kg/dose e.v. 0.75 - 5.0 µg/kg/min di infusione	30 min.
Nicardipina	Calcio-antagonista	1-3 µg/kg/min	Pochi minuti

Tabella 6. Farmaci in uso nella crisi ipertensiva

**Eziologia delle emergenze ipertensive nel ns reparto nel periodo 2001/2006**



**SCELTA DEL FARMACO ANTIIPERTENSIVO IN ACCORDO CON L'EZILOGIA**

Condizione clinica	Farmaco di scelta
Encefalopatia ipertensiva	diazossido, nitroprussiato, Labetalolo
Glomerulonefrite acuta	diuretici, nifedipina, idralazina, Diazossido
Emorragia intracranica	labetalolo, captopril
Feocromocitoma	fentolamina, labetalolo
I. Nefrovascolare	captopril
Post-chirurgico	labetalolo, nitroprussiato, Diazossido
Steroidi	captopril, nifedipina

# Sindrome emolitico-uremica (SEU)

Pecoraro C.

Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli

Giusy Ranucci G,<sup>1</sup> Tornincasa C,<sup>2</sup> Gragnaniello C,<sup>2</sup> Bruno V,<sup>3</sup> Saravo MT,<sup>4</sup> Ferretti A,<sup>5</sup> Malgieri G.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dottoranda e Specializzanda in Pediatria, Università di Napoli Federico II; <sup>2</sup>Specializzanda in Pediatria, Università di Napoli Federico II; <sup>3</sup>Specializzanda in Pediatria, Ospedale Santobono di Napoli; <sup>4</sup>Dirigente Nefrologo, S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli; <sup>5</sup>Dirigente Nefrologo, S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli

## Introduzione

Le microangiopatie trombotiche rappresentano un'emergenza medica (1). In quest'ambito la sindrome emolitico-uremica è caratterizzata dalla triade anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e insufficienza renale acuta (2,3,4,5). La forma tipica (90-95%) insorge a seguito di infezione da E.coli produttore di Shiga tossine (2) o più raramente dopo altre infezioni batteriche come lo *Streptococcus pneumoniae* (4). Il 5-10% dei casi sono forme atipiche, causate da disregolazione del complemento (4,5). È più frequente nei bambini al di sotto dei 5 anni: l'incidenza nella popolazione generale è di 1-2 casi/100000, nei bambini al di sotto dei 5 anni è di 6,1 casi/100000 (4). La prevalenza della SEU atipica è di 7 bambini/1000000 (5). Il rischio di sviluppare SEU dopo infezione da E.coli produttore di Shiga tossina (O157:H7) è del 15% nel bambino <10 anni (2). Possibili fattori di rischio comprendono l'uso di antibiotici e antidiarroidici (2,3). I pz con forma tipica presentano 5-13 giorni prima dell'esordio della SEU (2) sintomi gastrointestinali quali diarrea, che diventa ematica dopo 2-3 giorni (3), dolore addominale, nausea e vomito (6). Classicamente esordisce con i sintomi dell'anemia (astenia e pallore) o con manifestazioni neurologiche (irritabilità, letargia, confusione, stroke e convulsioni), poi compare trombocitopenia, segni di emolisi e infine può comparire insufficienza renale (2). Il decorso clinico è variabile e va da forme che richiedono pochi giorni di ospedalizzazione a situazioni complesse gestite in unità intensive con danno multiorgano. Criteri diagnostici comprendono, oltre che la presenza di anemia, piastrinopenia e aumento dei livelli di creatinina, l'esclusione di altre cause di coagulopatia (2), in particolare sepsi ed altre microangiopatie trombotiche (CID, porpora trombotica trombocitope-

nica). Oltre al monitoraggio dei parametri ematochimici (emocromo per la presenza di anemia, piastrinopenia e spesso leucocitosi, striscio periferico per la presenza di schistociti, aptoglobina ridotta, azotemia e creatininemia aumentate, elettroliti, test di Coombs negativo eccetto nelle forme secondarie a pneumococco e coagulazione normale, bilirubina e LDH che sono aumentati) (6), è importante cercare E coli produttore di Shiga tossine nelle feci e fare uno screening con dosaggio dei fattori del complemento (bassi livelli di C3 con normali livelli di C4 e alti livelli dei fattori attivati del complemento come C3b, C3c, C3d), ricerca di mutazioni, anticorpi contro il fattore H nel sospetto di forme atipiche (4,5). Inoltre è importante misurare l'attività di ADAMTS13, per escludere la porpora trombotica trombocitopenica. L'esame delle urine può mostrare ematuria e proteinuria (6). Lesioni istologiche caratteristiche sono ispessimento delle arteriole e capillari, rigonfiamento dell'endotelio e accumulo sottoendoteliale di proteine e detriti cellulari. Il trattamento prevede:

1. Terapia di supporto: controllo del bilancio di liquidi ed elettroliti, trasfusione di emazie concentrate, controllo dell'ipertensione, supporto nutrizionale, dialisi in caso di insufficienza renale (2). Nelle forme atipiche la prima linea è considerata l'infusione di plasma o plasma exchange. Le Ig ev migliorano i sintomi neurologici nei pazienti con SEU tipica
2. L'Eculizumab è un anticorpo monoclonale anti C5 che inibisce la formazione del complesso terminale del complemento. È giudicato ed efficace nelle forme atipiche di SEU. È stato utilizzato anche nelle forme tipiche.
3. Può essere necessario il trapianto di rene in alcune forme di SEU atipica (4): non è raccomandato nei pazienti con mutazioni dei fattori del complemento

H e I per l'elevato rischio di recidiva (si può considerare il trapianto rene-fegato). I pazienti con mutazioni di CD46 e non altre mutazioni possono essere informati del basso rischio di recidiva su rene trapiantato, mentre i pazienti con mutazione del C3 o del fattore B hanno un alto rischio. Nei pazienti con anticorpi anti fattore H si dovrebbe fare un trattamento per ridurre il titolo anticorpale prima del trapianto (5)

Possibili complicanze sono: insufficienza renale acuta e cronica, ipertensione, ematuria, proteinuria (6), complicanze neurologiche (irritabilità, letargia, confusione, stroke trombotico o emorragico, convulsioni, coma) (2,6), insufficienza cardiaca acuta con edema polmonare (2), perforazione intestinale (2), pancreatite che può provocare diabete (6), iperkaliemia e iperfosfatemia (2). La SEU tipica è associata a una mortalità del 3-5% e il 5% ha sequele permanenti, quali insufficienza renale terminale e danni neurologici permanenti (3). Le forme atipiche hanno una mortalità del 25% e un rischio del 50% di progressione all'insufficienza renale terminale (4,5).

Nella popolazione adulta sono state descritte un alto tasso di complicanze neurologiche in fase acuta, comprese tra il 48%-100% a seconda del setting analizzato. Nel lungo termine descritto un declino della funzione cognitiva (soprattutto della memoria) in un sottogruppo di pazienti che risulta reversibile solo nella metà di questi (7). In tal caso l'outcome non viene correlato ai parametri clinici e laboratoristici della fase acuta.

Studi di popolazione sulla SEU in età pediatrica sono carenti. Si postula che nei bambini la gravità della malattia acuta è associata a peggiore prognosi a lungo termine, tuttavia mancano studi di popolazione che supportino questa tesi.



Uno studio recentemente pubblicato su una grande casistica pediatrica identifica come probabili fattori prognostici negativi: leucocitosi, i livelli di ematocrito e la storia recente d'infezioni respiratorie (8). Dubbi ci sono sull'ipotesi ormai datata di un possibile ruolo prognostico negativo dell'età inferiore ai 2 anni, l'anuria precoce e la gravità dei prodromi gastrointestinali (2). In età pediatrica sequele neurologiche sono descritte solo nel 4% della popolazione, ma nel 50% dei pazienti con iniziale sintomatologia neurologica (9). Come sottolineato recentemente mancano e sono necessari studi di popolazione che definiscano l'epidemiologia e la storia naturale della SEU in età pediatrica (10). Informazioni sulle manifestazioni, la frequenza delle complicanze e l'outcome delle SEU potrebbero aiutare nella gestione delle cure e nell'informazione alle famiglie dei rischi. Inoltre l'identificazione di fattori presenti all'esordio che potrebbero essere predittivi di complicanze nel corso dell'ospedalizzazione potrebbero orientare nella fase del triage ad identificare i pazienti ad alto rischio da inviare in un centro di cure terziarie per garantire il massimo livello di cure e monitoraggio.

Endpoint primari dello studio sono:

- Caratterizzare la popolazione pediatrica affetta da SEU afferente negli ultimi 10 anni ad un Centro di Nefrologia di terzo livello
- Definire la storia naturale della popolazione pediatrica affetta da SEU
- Valutare l'esistenza di marcatori anamnestici, clinici e laboratoristici che correlino con la severità del decorso
- Mappare i sierotipi di E.Coli responsabili di SEU tipiche in età pediatrica sia attraverso l'analisi diretta delle tossine fecali che i test sierologici per la ricerca di anticorpi specifici, con l'obiettivo anche di definire il valore diagnostico dei due test

**Metodi**

Si tratta di uno studio di tipo osservazionale, non interventistico, volto ad analizzare i dati demografici, clinici, laboratoristici, diagnostici e terapeutici dei casi pediatrici di Sindrome Uremico Emolitica diagnosticati negli ultimi 10 anni (2005-2015) presso la Nefrologia Pediatrica

dell'Ospedale Santobono. Questo studio è reso possibile dalla disponibilità di dati collezionati dal 1993 su 109 bambini affetti da SEU e seguiti con una sorveglianza attiva in follow-up di 3.8 anni (1-10 anni). Nell'arco temporale preso in considerazione per l'analisi preliminare sono stati diagnosticati 43 casi di SEU in età pediatrica. Nell'analisi in oggetto sono stati inclusi i 32 casi di cui era disponibile tutta la documentazione clinica, laboratoristica, diagnostica, genetica e terapeutica. Il follow-up mediano della popolazione oggetto di studio era di 3.8 anni (range 1-10 anni)

Un caso confermato di SEU era definito dalla presenza in un bambino (<18 anni) di: anemia emolitica e frammentazione dei globuli rossi (schistociti allo striscio periferico); trombocitopenia (piastrine <150.000/mcL); insufficienza renale acuta (calcolando la clearance della creatinina stimata secondo la formula di Schwartz). Venivano collezionati i dati che comprendevano: 1) dati anagrafici e demografici; 2) comorbidità pregresse; 3) comorbidità nelle 4 settimane precedenti la diagnosi di SEU; 4) quadro clinico all'esordio comprensivo di temperatura corporea, BMI, pressione arteriosa e diuresi (in ml/24 h); 5) parametri laboratoristici all'esordio; 6) dati microbiologici; 7) dosaggio all'esordio di ADAMTS13; 8) imaging praticato durante il ricovero (ecografia addome, ecocardio, eventuale TAC/RMN encefalo); 9) dati su eventuale trattamento dialitico e durata; 10) numero di eventuali trasfusioni di emazie; 11) dati sulle complicanze eventuali registrate nel corso dell'ospedalizzazione; 12) eventuale trattamento con eculizumab; 13) eventuale plasmateresi; 14) eventuale reidratazione per via parenterale; 15) altre terapie praticate nel corso dell'ospedalizzazione (antibiotici, cortisonici, albumina, antiepilettici, gastroprotettori, eritropoietina, resine del potassio, ipouricemizzanti, vitamina D, calcio, immunoglobuline); 16) durata dell'ospedalizzazione; 17) analisi genetica; 18) laboratorio prima della dimissione; 19) durata del follow-up; 20) dati clinici all'ultima valutazione (comprensivi di BMI, pressione arteriosa); 21) dati laboratoristici all'ultima valutazione; 22) terapie all'ultima valutazione; 23) esiti. La presenza di VTEC veniva valutata sulla coltura delle feci sia valutando

l'abilità di produrre la verotossina che ricercando la presenza dei geni VT1, VT3, intimina ed enteroemolisina. In aggiunta è stato utilizzato un test sierologico di tipo ELISA volto a ricercare gli anticorpi contro i sierogruppi di E. Coli O26, O103, O104, O111, O121, O145 e O157.

Mediante l'analisi univariata valutavamo le differenze tra i pazienti con decorso severo (necessità di ricovero in una unità intensiva, complicanze neurologiche, complicanze addominali -peritonite, pancreatite-, versamento cardiaco, necessità di ventilazione meccanica, necessità di dialisi, necessità di plasmateresi) e pazienti senza decorso severo, attraverso il test di Wilcoxon rank-sum per le variabili continue (quantitative) ed il test di Fisher per le variabili categoriali (qualitative). Per quantificare l'effetto delle associazioni univariate veniva calcolato l'odds ratio per tutte le variabili. Un'analisi inferenziale ci permetteva di identificare il profilo clinico dei pazienti a rischio di esiti.

Tale studio ha la possibilità di essere ampliato sull'intera casistica disponibile presso il nostro Centro di 109 pazienti, grazie alla possibilità di ampliare lo studio genetico agli altri pazienti che non l'hanno praticato. Inoltre i risultati ottenuti potranno essere confermati anche sulla casistica raccolta nell'ambito del registro nazionale della SEU.

**Risultati**

L'età mediana dei 32 pazienti valutati era di 4.1 anni (range 9 mesi-12.7 anni) e 18 (56%) erano femmine. Undici (34%) bambini venivano ricoverati inizialmente in un'Unità di terapia intensiva. Dei 32 casi selezionati, 24 avevano evidenza microbiologica di infezione da E.Coli (in 9 positività solo della ricerca anticorpale e assenza agli esami colturali di verotossina); dei 24 pazienti con esami microbiologici positivi, 5 erano studiati geneticamente per la precocità dell'esordio ed in 1 coesisteva anche una mutazione del gene CFH e C3. I sierogruppi di E. Coli erano così rappresentati: 12 di tipo O157(50%); 6 di tipo 026 (25%); 4 di tipo 0111 (15%); 1 di tipo O145 (3 %); 2 di tipo 103 (7%). Quattro dei casi con esami microbiologici negativi mostravano un quadro di polmonite ed in 1 si riscontravano anticorpi per pneumococco sulle urine; in 2 dei 4

(50%) coesisteva presenza di mutazione genetica del CFH. Dei 4 casi che mostravano esami microbiologici negativi e assenza di un reperto di polmonite, solo 1 aveva una mutazione genetica causale del fattore H. In 5 dei 32 pazienti veniva valutato il C5b9 endoteliale tramite prelievo ematico che documentava in tutti i casi elevati livelli del fattore. In tutti i pazienti veniva testata l'attività di ADAMTS13 che risultava nella norma.

La provenienza era per 27 pazienti la regione Campania, così distribuita nelle varie province: 11 Salerno (40%), 8 Napoli (30%), 4 Avellino (15%), 4 Caserta (15%).

Solo 4 dei 32 pazienti (12%) avevano comorbidità preesistenti: in 1 infezioni delle vie urinarie ricorrenti, 1 ipotiroidismo, 1 storia di sepsi, 1 tetraparesi spastica. Trenta (94%) pazienti avevano una storia di diarrea nei 7 giorni precedenti il ricovero, in 8 (27%) con sangue nelle feci.

La durata media dell'ospedalizzazione di 23 giorni (range 8-60), significativamente inferiore nei pazienti che non necessitavano di dialisi ( $p < 0.05$ ).

All'esordio tutti avevano insufficienza renale acuta, in 20 (62%) associata ad anuria. Nel gruppo dei pazienti anurici risultava maggiore la prevalenza di complicanze neurologiche (9/18- 50% nei pazienti anurici versus 1/14 -7% nei pazienti con diuresi conservata parzialmente o in toto). L'anuria

non correlava con alcun esame di laboratorio all'ingresso, al di fuori dei parametri renali. La durata media dell'insufficienza renale acuta era di 25.5 giorni (range 2-180 giorni). Diciassette dei 32 pazienti (53%) necessitavano di un trattamento dialitico durante l'ospedalizzazione della durata media di 7.5 giorni (range 3-29 giorni). Quattro dei pazienti dializzati (23.5%) necessitavano di proseguire il trattamento dialitico oltre l'ospedalizzazione.

Le problematiche cardiologiche identificate comprendevano: tachicardia in 27/32 (84%) pazienti correlata all'anemia, scollamento pericardico in 13/32 (40%) pazienti ed in un solo paziente (3%) un versamento pericardico secondario alla microangiopatia. Nove pazienti (31%) erano febbrili, ma la presenza di febbre non correlava con il rischio di complicanze, né con la prognosi. Tutti i pazienti mostravano all'ecografia renale un reperto di iperecogenicità della corticale. In 8 casi (25%) veniva segnalato un ispessimento dell'ansa ileale e/o versamento in addome e/o edema dei tessuti mesenteriali.

Sul totale dei pazienti 28 (87%) necessitavano di trasfusione di emazie. Solo in un caso (3%) era necessaria la plasmaferesi. In sedici pazienti (50%) si praticava un programma di reidratazione parenterale. Un solo paziente (3%) riceveva trattamento con eculizumab con successo.

All'analisi univariata, i seguenti fattori risultavano associati ad un decorso complicato: anuria all'esordio, sesso femminile, ALT, LDH, livelli di C3. (vedi tabella 1), numero di trasfusioni di emazie ricevute.

Alla fine del follow-up esiti erano presenti in 7 pazienti (21%): 5 (15%) avevano ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico, 5 (15%) proteinuria, 1 (3%) diabete mellito non insulino-dipendente e 1 (3%) iperenzimemia pancreatica.

## Discussione

La SEU può avere un decorso alquanto variabile in età pediatrica con casi scervi da complicanze che richiedono una breve ospedalizzazione a casi con un decorso severo e con esiti a lungo termine.

Utile al momento della diagnosi poter disporre di dati che orientino verso un decorso più o meno severo del paziente, anche allo scopo di definire al meglio la sua collocazione.

In questo studio pilota emerge come potenziali fattori predittori di un decorso severo siano: il sesso femminile, l'anuria all'esordio, i livelli di ALT, i livelli di LDH, i livelli di C3. La presenza di anuria all'esordio inoltre correla fortemente con il rischio di complicanze neurologiche. I pazienti con decorso severo hanno una richiesta significativamente maggiore di trasfusioni di emazie concentrate, probabilmente a causa della

	<b>PAZIENTI CON DECORSO SEVERO</b>	<b>PAZIENTI SENZA DECORSO SEVERO</b>	<b>P</b>
Numero pazienti (%)	20 (62%)	12 (38%)	
Età media all'esordio in anni (range)	3.9 (8 mesi-7.7 anni)	5.3 anni (1-12.6)	NS
Sesso F (%)	12 (60%)	5 (41%)	<b>0.03 *</b>
N pazienti con storia di diarrea con sangue (%)	4 (20%)	4 (33%)	NS
<b>N pazienti con anuria (%)</b>	<b>14 (70%)</b>	<b>4 (30%)</b>	<b>0.012 *</b>
Febbre durante l'ospedalizzazione	6 (30%)	3 (25%)	NS
Livelli medi di AST (+/- DS) UI/L	152,4 ± 39,36	70,27 ± 10,57	NS
<b>Livelli medi di ALT (+/-DS) UI/L</b>	<b>101,7 ± 17,43</b>	<b>33,40 ± 6,975</b>	<b>0,0117 *</b>
Livelli medi di glicemia (+/-DS) mg/dl	98,85 ± 6,228	92,92 ± 6,078, n=12	NS
Livelli medi di amilasi (+/-DS) UI/L	105,4 ± 31,43	104,0 ± 31,09, n=10	NS
Livelli medi di bilirubina totale (+/- DS) mg/dl	1.955 ± 0.5012	1,189 ± 0,4825	NS
<b>Livelli medi di LDH (+/-DS) UI/L UI/L</b>	<b>4608 ± 432,7</b>	<b>2786 ± 326,7</b>	<b>0,006 *</b>
Livelli medi di colesterolo totale (+/- DS) mg/dl	164,3 ± 8,703	169,2 ± 14,80	NS
Livelli medi di trigliceridi (+/-DS) mg/dl	370,9 ± 51,39	247,5 ± 31,15	NS
Livelli medi di piastrine (+/-DS)/mCL	95350 ± 21703	46583 ± 8838	NS
Livelli medi di emoglobina (+/-DS) mg/dl	8,390 ± 0,4861	7,442 ± 0,4290,	NS
Livelli medi di leucociti (+/-DS)	13476 ± 2079	13084 ± 1257	NS
<b>Livelli medi di C3 (+/- DS)</b>	<b>0,8988 ± 0,07469</b>	<b>1,108 ± 0,05219</b>	<b>0,04 *</b>
Livelli medi di C4 (+/+DS)	0,1988 ± 0,02650	0,2582 ± 0,04807	NS

\* $p < 0.05$  (statisticamente significativo)

**Tabella 1. Associazione tra candidati predittori e decorso severo di se**

maggior durata della fase acuta. I livelli di trigliceridi e di AST mostrano livelli maggiori nei pazienti con decorso severo, ma la differenza tra i due gruppi non raggiunge la significatività statistica. Allo stesso tempo l'età dei pazienti è inferiore nel gruppo con decorso severo, ma anche in questo non si raggiunge la significatività statistica. Il grado di insufficienza renale non sembra influenzare la prognosi nel lungo termine, ma influenza la durata dell'ospedalizzazione. Il nostro studio conferma che l'esame ecografico nei pazienti affetti da SEU si associa all'ipercogenicità renale. E' stato precedentemente documentato infatti che in pazienti con diarrea sanguinolenta l'ecografia fatta in fase precoce può suggerire il possibile sviluppo di SEU proprio per il riscontro precoce di ipercogenicità renale in questo gruppo di pazienti (11). Nella nostra popolazione abbiamo anche evidenziato come un quarto della popolazione mostri all'ecografia dell'addome

ispessimento delle anse intestinali e/o versamento addominale e/o ispessimento della matrice.

Ai fini diagnostici risulta utile il dato che la ricerca sierologica di anticorpi per E. Coli consente di fare diagnosi di SEU tipica in una buona parte dei pazienti con ricerca della tossina sulle feci negativa. Pertanto da ciò può scaturire la raccomandazione che nella definizione diagnostica del bambino con SEU alla ricerca della tossina sulle feci vada sempre affiancata l'indagine sierologica per la ricerca degli anticorpi.

Dall'analisi emerge infine che l'assetto genetico dei pazienti con SEU andrebbe valutato probabilmente in maniera estensiva in età pediatrica, considerato il riscontro di mutazioni anche in pazienti con diagnosi di SEU tipica.

Utile confermare questi dati su una casistica più ampia per poter anche definire i cut-off dei fattori predittori e quindi costruire uno score prognostico valido.

**Si conosce**

- La SEU è un'entità rara ma rappresenta un'emergenza medica e la causa principale di insufficienza renale acuta in età pediatrica
- Sono necessari studi di popolazione per l'età pediatrica che caratterizzino il quadro d'esordio, la storia naturale ed identifichino fattori predittori di decorso severo

**Cosa si apporta di nuovo**

Fattori predittivi di decorso severo della SEU sono: il sesso femminile, l'anuria all'esordio, ALT, LDH, C3. L'anuria risulta correlata fortemente con il rischio di complicanze neurologiche. Nuovi tool diagnostici specifici utili nella definizione diagnostica sono: la ricerca sierologica di anticorpi per E.Coli ed il dosaggio del C5B9endoteliale. Utile anche il reperto ecografico di ipercogenicità renale ed alterazioni delle anse intestinali nell'orientamento diagnostico.

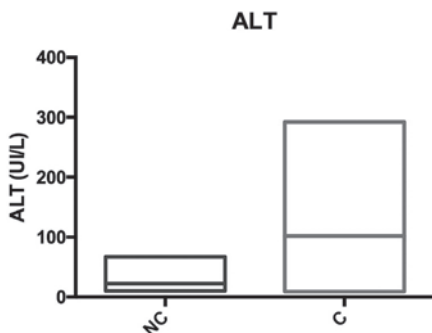


Figura 1. ALT nei pazienti con decorso complicate (C) e decorso non complicato (NC)

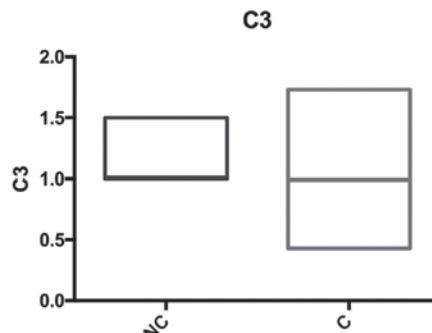


Figura 2 C3 nei pazienti con decorso complicate (C) e decorso non complicato (NC)

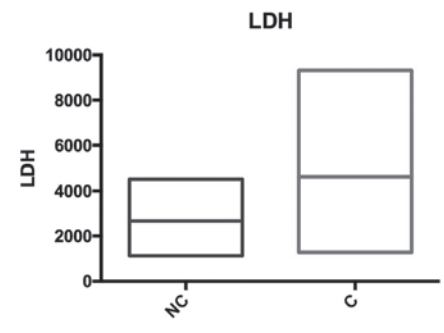


Figura 3. LDH nei pazienti con decorso complicate (C) e decorso non complicato (NC)

**Bibliografia**

1. Kappler S, Ronan-Bentle S., Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am* 2014;32:649-71
2. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1073-86.
3. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:364-8.
4. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 22;361:1676-87.
5. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Good, Working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uremic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148:37-47.
6. Razaq S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. *Am Fam Physician*. 2006;74:991-6.
7. Schuppner R, Maehlmann J, Dirks M et al. Neurologic Sequelae in Adults after E.Coli 104 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(6):e2337
8. Mody RK, Weidong G, Griffin P, et al. Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in United States Children: Clinical Spectrum and Predictors of In-Hospital Death. *J Pediatr* 2015;166:1022-9
9. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, et al. Need for long-term follow-up in E.Coli associated Hemolytic uremic syndrome die to late-emerging sequelae. *Clin Infect* 2012;54:1413-1421
10. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2015;24.
11. Glastein M, Miller E, Garcia-Bournissen F, et al. Timing and utility of ultrasound in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: 7-year experience of a large tertiary care hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49:418-21

# Vitamine ed altri integratori

Agosti M.

*Direttore Dipartimento Materno-Infantile; Direttore U.O. Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria Verbanò*

Sin dai primi giorni di vita, o comunque dal primo mese, è importante somministrare la **vitamina D**, sostanza che il nostro organismo non è in grado di produrre da solo così da facilitare l'assorbimento del calcio. È consigliata per tutti i neonati, alimentati al seno o con formula adattata, nonostante ed indipendentemente dal fatto che la produzione di vitamina D sia stimolata anche dal sole, e dato che si consiglia di evitare ai piccoli pazienti l'esposizione al sole. La somministrazione di vitamina D è consigliata in genere almeno sino al primo anno di vita, sebbene stia emergendo l'utilità di prolungare l'assunzione sino al compimento del secondo anno di età.

La **vitamina K** è necessaria per la coagulazione del sangue e serve ai neonati per prevenire due forme di malattia emorragica: una forma precoce, che potrebbe manifestarsi subito dopo la nascita, e una tardiva, che potrebbe comparire sino al 3° mese di vita. Viene somministrata di routine al momento della nascita a tutti i neonati, per prevenire la malattia emorragica precoce, mentre per prevenire la malattia emorragica tardiva, quantunque sia evenienza molto rara, è consigliabile suggerire la profilassi quotidiana per tutti i lattanti allattati al seno sino al 3° mese di vita (il latte in formula è già la supplemen-

tato in vitamina K).

Il **DHA** può contribuire al normale sviluppo delle capacità visive e cerebrali nel feto, nei neonati e nei bambini. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha incluso il DHA fra i nutrienti indispensabili durante la gravidanza e l'allattamento. Viene attualmente raccomandato che un fabbisogno giornaliero raccomandato di 100 milligrammi.

La **Luteina**, insieme ad un suo isomero Zeaxantina, è presente in maniera elettiva nella retina, nella macula lutea (da cui prende il nome) e nel cristallino. Le attività ascritte alla Luteina e alla Zeaxantina sono molteplici e tra queste le principali comprendono l'azione antiossidante, antiradicalica e di protezione delle strutture oculari dalle radiazioni luminose nocive.

L'organismo non è in grado di sintetizzare Luteina e Zeaxantina, dunque vengono assunte solo attraverso gli alimenti. Esse passano la barriera placentare, sono inoltre presenti in concentrazioni superiori rispetto a quelle di altri carotenoidi, nel latte materno ed in particolare nel colostro. Sono inoltre presenti a livello del cordone ombelicale e diversi studi hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra i livelli di Luteina nel plasma della madre e del neonato subito dopo la nascita. I bambini allattati con latte di for-

mula hanno in media livelli plasmatici di Luteina più bassi dei bambini nutriti con latte materno.

Il **fluoro**, rendendo i denti più resistenti all'aggressione cariogena, contribuisce alla prevenzione della carie. E' attualmente consigliata la somministrazione a tutti i piccoli dal 6° mese e sino al 3° anno di vita. Dopo tale età si può utilizzare dentifrici con fluoro (vi sono formulazioni in commercio con minime quantità di fluoro per evitare il rischio di assunzione eccessiva).

Il **ferro** è un oligoelemento fondamentale per la prevenzione dell'anemia; sino ai 5-6 mesi di vita il latte, materno (o suo sostituto) è sufficiente per garantire l'apporto di ferro di cui l'organismo ha bisogno.

Lo **zinco** può influenzare lo sviluppo neuronale e cognitivo, in particolare del prematuro, migliorando la funzionalità del sistema immunitario.

Se il bambino in età prescolare e scolare va incontro a infezioni ricidivanti può necessitare di un'integrazione di zinco e ferro. Tali minerali infatti vengono consumati dall'organismo durante i processi infettivi. In caso di infezioni ricorrenti, può essere utile anche un'integrazione di vitamina C, B6, B12 e acido folico utili a migliorare le capacità difensive dell'organismo.

# Bambini che si ammalano spesso

Bergamini M.

*Pediatra di Libera Scelta, Azienda Sanitaria Locale di Ferrara*

Le infezioni respiratorie (IR) rappresentano una causa importante di morbilità e mortalità in età pediatrica, gravata per questo da un elevato impatto economico e medico-sociale.

Ancora oggi non esiste in letteratura una definizione condivisa di quello che si intende per Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) in età pediatrica, anche se convenzionalmente si reputa valida la seguente classificazione: 1) almeno 6 IR durante un anno; 2) almeno 1 IR/mese da Settembre ad Aprile che coinvolga le Alte Vie Aeree; 3) almeno 3 IR che coinvolgano le Basse Vie Aeree, indipendentemente dal periodo [1].

L'idea di prevenire l'insorgenza delle IRR limitando la frequenza delle comunità non trova quasi mai una possibilità pratica di applicazione, pertanto nei bambini in cui sia possibile escludere clinicamente la presenza di fattori di rischio per condizioni che diminuiscono le difese immunitarie locali o sistemiche spesso il pediatra deve considerare l'ipotesi di intervenire farmacologicamente. Un'indagine compiuta nel 2010 tra i pediatri di libera scelta italiani ha riportato che il 54% di essi, pur in assenza di consolidati criteri diagnostici e terapeutici per le IRR, prescrive o ha prescritto per questa condizione clinica almeno una volta in passato un Immunomodulatore a scopo preventivo [2].

In considerazione del notevole carico lavorativo e prescrittivo determinato dalle IR e dalle IRR nell'ambito delle Cure Primarie in Pediatria, nonché delle scarse conoscenze scientifiche sugli Immunomodulatori (IM), è stato pubblicato nel 2015 a cura della Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica un lavoro di revisione critica semi-sistematica in chiave EBM sulle migliori evidenze al riguardo dell'efficacia clinica degli IM nella prevenzione e nella terapia delle IR nel bambino [3].

La famiglia estremamente eterogenea degli IM consta di un numero considerevole di sostanze sia di origine naturale che di origine sintetica, che vanno dalle Molecole di sintesi ai Probiotici, Prebiotici, Simbiotici, ai Lisati ed estratti batterici, agli Oligoelementi, alle Vitamine, alle sostanze vegetali,

ai prodotti omeopatici.

Con questo contributo si vogliono riassumere ed aggiornare i risultati della suddetta revisione in merito all'efficacia di alcuni IM nella prevenzione delle IRR del bambino nei Paesi industrializzati, tralasciando la notevole mole di letteratura riguardante in particolar modo l'utilizzo di Vitamine e Oligoelementi nella prevenzione e nella cura delle IR nei Paesi in via di sviluppo.

**Molecole di sintesi:** il Pidotimod è un dipeptide dell'acido tiazolidincarbossilico con dimostrata attività sia sull'immunità naturale che su quella adattativa (aumento della produzione di IgA secretorie, potenziamento della fagocitosi e del killing batterico da parte dei macrofagi alveolari e dei neutrofili, stimolo della secrezione del fattore chemiotattico dei macrofagi MCP-1 e del

TNF- $\alpha$ , azione mitogena diretta sulle cellule T, in particolare sui linfociti CD4+ e uno stimolo

sulla produzione di IFN- $\gamma$ ) e per il quale recentemente è stata descritta un'attività di up-regolazione di numerosi geni dell'immunità innata e adattativa in bambini con sindrome di Down [4].

Le prove di efficacia derivanti dai primi lavori su questo farmaco pubblicati negli anni '90 erano da considerarsi molto deboli, a causa dell'insufficiente qualità metodologica dei lavori stessi (**tabella IIIc della ref. 3**). Recentemente sono stati pubblicati tre nuovi studi clinici di intervento, randomizzati [5,6,7]; lo studio italiano di Mameli et al. [7] risulta qualitativamente il migliore, pur non essendo definiti i criteri di inclusione dei 57 pazienti di 3 anni di età che ricevevano 400 mg di Pidotimod oppure placebo per 6 cicli di 10 giorni al mese durante i mesi autunno-invernali. Il mancato raggiungimento della prevista numerosità campionaria può aver impedito la dimostrazione di un'efficacia significativa del farmaco nella prevenzione delle IRR. I risultati parzialmente a favore dell'intervento ottenuti negli altri due studi, di qualità metodologica evidentemente scarsa, non possono essere considerati validi.

**Lisati batterici:** i due prodotti di maggior importanza all'interno di questa categoria sono sicuramente l'**OM-85** (BronchoMunal, Ommunal, BronchoVaxom), un lisato batterico ottenuto per lisi alcalina mediante l'utilizzo di sostanze chimiche in grado di determinare la parziale o totale denaturazione delle proteine dotate di minore antigenicità, e il **D53** (Ribomunyl, Immucytal), un'associazione di estratti di membrana di *Klebsiella pneumoniae* e complessi proteici ribosomiali, provenienti da quattro ceppi batterici (*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. piogenes* e *H. influenzae*).

La revisione critica SIAIP include ed analizza sei trials randomizzati [8-13] qualitativamente accettabili (**tabella Vf della ref. 3**) nei quali fu valutata l'efficacia dell'OM-85: in sintesi, le prove di efficacia nella prevenzione delle IRR del bambino provengono da RCT di qualità metodologica relativamente buona (ma in uno di questi la perdita al follow-up fu superiore al 20% [8]). Tali prove appaiono però contraddittorie, in particolare se si confrontano i risultati poco brillanti dei due lavori europei [11,12] con quelli decisamente buoni dei tre lavori messicani (riduzione media di circa 2 IR/6 mesi o di circa 3 IR/12 mesi).

Dal lavoro israeliano di Razi [13] risulta invece dimostrata un'interessante efficacia preventiva nei confronti del wheezing prescolare, analoga all'efficacia preventiva sulle singole IRR (poco più di 2 in 12 mesi); da segnalare tuttavia che non sono stati pubblicati al momento studi che abbiano confermato i risultati dello studio di Razi e colleghi.

Nel 2014 Esposito e colleghi hanno pubblicato un trial randomizzato [14] avente lo scopo di determinare le modificazioni immunologiche indotte dalla somministrazione di OM-85 nel periodo immediatamente successivo rispetto ad una vaccinazione antiinfluenzale con vaccino inattivato in bambini dai 3 ai 5 anni; il gruppo di controllo riceveva soltanto la vaccinazione. In questo lavoro, le Infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie diagnosticate dai medici nel corso dell'anno di follow-up, rappresentarono solo un outcome secondario. Al termine di questo periodo gli autori osservarono una riduzione significativa del numero di

bambini con 1 o più infezioni, oltre che una riduzione significativa dell'uso di antibiotici e delle assenze scolastiche. In questo trial i genitori dei bambini ed i bambini stessi non erano ciechi al trattamento (lavoro in singolo cieco). È auspicabile che vengano prodotti, a conferma di questi risultati, nuovi studi randomizzati di cui le Infezioni Respiratorie costituiscano l'outcome primario. Passando al **D53**, la Revisione Sistemica Cochrane di Del Rio Navarro et al. [15] includeva 18 lavori che ne avevano studiato gli effetti sulle IR. La qualità globale dei lavori qui selezionati, valutata con lo strumento dell'Assessment of Risk of Bias, risultava uniformemente molto scarsa. Il risparmio documentato era di 1,3 infezioni in 3-6 mesi, un dato assoluto discutibile che va a ridurre la rilevanza clinica del risultato espresso in termini di pure frequenze, dato che potrebbe invece sembrare importante (43,5% in meno). Dopo la RS Cochrane del 2011 è stato pubblicato un trial multicentrico, italiano [16], svolto su un discreto numero di bambini scolarizzati dai 2 ai 5 anni, lavoro afflitto da alcune pecche metodologiche [tabella Vc della ref. 3], dal quale sembra emergere una differenza statisticamente significativa, ma clinicamente poco rilevante, nella durata delle IR, ma solo nei bambini già affetti da meno di 5 IR l'anno. Tale riscontro era per di più legato prevalentemente alla prevenzione delle semplici Riniti.

Nell'insieme, è possibile affermare che i dati provenienti dagli studi RCT sugli estratti/lisati batterici dimostrano una sostanziale eterogeneità per quanto riguarda le prove di efficacia, mediamente basate su di una debole letteratura di supporto. OM-85 sembrerebbe accreditato di evidenze di efficacia clinica relativamente più solide, anche se derivate da studi con disegno alquanto differente, in alcuni casi utilizzando schemi di trattamento diversi rispetto a quelle consigliate dall'azienda produttrice. Gli studi con risultati più favorevoli sono i più datati e provengono da un unico Paese (Messico). La letteratura sugli effetti di numerosi tipi di Probiotici nella prevenzione (ma anche nel trattamento) delle IR e delle IRR è molto vasta. Nella revisione critica del Gruppo di lavoro sugli Immunomodulanti della SIAIP [3] erano stati inclusi 13 lavori, tutti di prevenzione: in quattro casi i Probiotici erano stati somministrati tramite formulazioni farmaceutiche, in un caso tramite bevande

fermentata, in tutti gli altri casi come integrazione del latte. Dall'Agosto 2014 (termine della ricerca bibliografica della nostra revisione), è stata pubblicata una RS rilevante [17] ma solo parzialmente pertinente in quanto prende in considerazione lavori in cui il trattamento con Probiotici era stato intrapreso in coincidenza con una IR. Dei 10 lavori inclusi in questa RS, sei si sono occupati dell'efficacia preventiva sulle IRR e conducono a risultati altamente conflittuali (3 a favore e 3 con risultati non significativi). Le considerazioni e le conclusioni della meno recente revisione critica SIAIP sono pertanto da ritenersi ancora valide in quanto tali e sono le seguenti: in due soli dei lavori selezionati la popolazione era costituita da bambini già affetti da patologie ricorrenti, in tutti gli altri lavori si è trattato di bambini sani sottoposti a integrazione con Probiotici attraverso il latte o con prodotti farmaceutici) in epoche molto diverse della loro vita. I Probiotici utilizzati sono stati molteplici, a volte in formulazione singola, a volte in associazioni svariate, la durata degli interventi, così come il follow-up, è stata variabile, da pochi giorni a quasi 2 anni, la qualità metodologica dei lavori esaminati risulta abbastanza buona, gli outcomes considerati sono stati molto numerosi e molto differenti fra loro, al punto tale che è quasi impossibile operare una buona sintesi dei risultati, se non attraverso operazioni statistiche di dubbio significato, come ad esempio nella più recente RS Cochrane sull'argomento [18]. Numerosi trials annoverano fra gli autori alcuni dipendenti delle ditte produttrici del Probiotico usato. Dall'analisi critica dei singoli RCT emergono, in sintesi, pochi risultati che siano al tempo stesso favorevoli ai Probiotici e di una qualche rilevanza clinica: l'assunzione per 3 mesi di uno yogurt contenente *Lactobacillus rhamnosus* GG può ridurre l'incidenza delle IR nei bambini dell'asilo nido, con un Number Needed to Treat di 5, piuttosto buono, e con un Intervallo di Confidenza sufficientemente ristretto; tale evidenza proviene da uno studio di qualità discreta; un'integrazione prolungata del latte (10 mesi) con *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in bambini del primo anno di vita può ridurre del 56%, e in modo statisticamente significativo, il numero di pazienti con OMA; in nessuno dei lavori selezionati, così come all'interno delle

principali Revisioni Sistematiche pubblicate sono stati dimostrati effetti indesiderati degni di nota dei Probiotici nei soggetti dei gruppi attivi.

Da segnalare un lavoro francese [19], incluso nella RS di Araujo, in cui una miscela di Probiotici inserita nel latte era stata studiata in combinazione con un Prebiotico nella prevenzione delle Otitis e delle relative terapie antibiotiche in lattanti del secondo semestre: i risultati di questo studio non sono stati però significativi.

La letteratura esistente sui Prebiotici è di qualità alquanto modesta con la sola eccezione di uno studio finlandese che riguardava una popolazione particolare di bambini (neonati pretermine  $\geq 32$  settimane). Inoltre, la rilevanza clinica dei risultati ottenuti nella prevenzione specifica delle IR è di difficile interpretazione.

Il lavoro in assoluto più interessante sulla Vitamina D nella prevenzione delle patologie infettive ricorrenti dei bambini dei Paesi industrializzati è del 2013, italiano, di Marchisio e colleghi [20]. Si tratta di uno studio clinico randomizzato di buona qualità metodologica volto a valutare gli effetti della somministrazione di vitamina D al dosaggio di 1000 UI giornalieri, per quattro mesi vs. placebo, in un gruppo di 116 bambini di età tra 1 e 5 anni (età media 33,7 mesi) con storia di OMA ricorrente (OMAR). La durata complessiva dello studio era data dai 4 mesi di trattamento più 2 mesi di follow-up. L'intervento studiato fece registrare una diminuzione del numero di bambini che sviluppavano  $\geq 1$  OMA durante il periodo di studio nel gruppo attivo (26 vs. 38;  $p = 0,03$ ) e del numero di bambini che sviluppavano OMA non complicate (10 vs. 29  $p < 0,001$ ). Il NNT era di 3 (IC95% da 2 a 6,1) per le OMA non complicate e di 5 (IC95% da 3 a 35) per le OMA nel loro insieme. Nessuna differenza veniva invece registrata nel numero di bambini che soffrivano  $\geq 1$  episodio di OMA con complicanze durante il periodo di valutazione. Statisticamente significative erano anche le differenze nel tempo di insorgenza delle OMA non complicate e di tutte le OMA. Infine, la probabilità di OMA era significativamente ridotta in quei pazienti che avevano al termine del periodo di trattamento  $\geq 30$  ng/ml di vitamina D. Tali risultati sembrerebbero suggerire una possibile utilità del-

la somministrazione della vitamina D nella prevenzione dell'OMA ricorrente, ma non delle sue complicanze.

Una RS pubblicata precedentemente [21], attraverso il discutibile accorpamento di 11 lavori estremamente eterogenei dal punto di vista clinico (molti di questi svolti in Paesi in via di sviluppo e a livelli di latitudine molto differenti), aveva concluso per una verosimile efficacia delle Vitamina D nella prevenzione delle Infezioni Respiratorie, con una Odds Ratio di 0.64 (IC95% 0.50-0.88) negli 8 lavori con minori rischi di bias.

La più recente RS di Xiao et al. [22], che ha incluso 7 soli trials randomizzati, escludendo però il lavoro appena citato di Marchisio e colleghi, ha portato invece a risultati sfavorevoli per quanto riguarda l'efficacia della Vitamina D nella prevenzione delle IR, con la sola eccezione delle esacerbazioni

asmatiche in corso di infezione, per le quali l'efficacia sarebbe del 74% (2 soli lavori, molto eterogenei fra loro).

Per concludere, l'aggiornamento della RS SIAIP del 2015 relativo alle sostanze naturali di origine vegetale ha portato al reperimento di una RS particolarmente rigorosa sull'efficacia dell'**Echinacea** [23], che ha raccolto 12 RCT prevalentemente pediatrici, per 5 dei quali è stato possibile accorpate in metanalisi i risultati: è stata così dimostrata una significativa riduzione, del 35%, delle IRR nei soggetti trattati con estratti di Echinacea (Rischio Relativo 0.649; IC95% 0.545-0.774). Un'analisi separata, per tipo di formulazione del prodotto, ha dimostrato altresì che l'efficacia era più rilevante nell'ambito dei 3 lavori effettuati con estratti alcolici (Rischio Relativo 0.542; IC95% 0.432-0.679). Da rimarcare che gli effetti avversi documentati nei lavori inclu-

si non furono significativamente differenti fra gruppi attivi e gruppi placebo.

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili non consentono di proporre indicazioni particolari per tutte le categorie di Immunomodulanti. Solo per alcuni prodotti è possibile, forse, attendersi qualche risultato da un utilizzo nella comune pratica clinica della pediatria delle cure primarie: per l'Echinacea in estratto alcolico, anche se rimangono dubbi sui potenziali effetti indesiderati nel bambino (vedi un recente provvedimento dell'autorità sanitaria britannica che ha sospeso l'uso di tale prodotto sotto i 12 anni [24]); per la vitamina D, in particolare nella prevenzione delle OMA ricorrenti; per la somministrazione regolare con la dieta di alcuni ceppi di Probiotici; e infine per l'OM-85, un lisato batterico con accettabili prove di efficacia, ma datate e non conclusive.

**Bibliografia**

1. Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria. Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione ed approccio diagnostico. Riv Immunol Allergol Ped 1988;2:127-34.
2. Fiore M, Napoleone E, Careddu D, et al. Le infezioni respiratorie ricorrenti (la parte). Il Medico Pediatra 2010;3:9-19.
3. Cardinale F, Bergamini M, Bernardini R, et al. (Gruppo di Studio sugli Immunomodulanti della SIAIP). Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica Supplemento 1;01/2015;1-58
4. Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, et al. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. J Biol Regul Homeost Agents 2013;27:253-8.
5. Licari A, De Amici M, Nigrisoli S, et al. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children. Minerva Pediatr. 2014 Oct;66(5):363-7.
6. Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014 Jul-Sep;27(3):413-9.
7. Mameli C, Pasinato A, Picca M, et al.; AX-Working Group. Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering into daycare: A double blind randomized placebo-controlled study. Pharmacol Res. 2015 Jul;97:79-83.
8. Del-Río-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. Allergol Immunopathol 2003;31:7-13.
9. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double masked, placebocontrolled clinical trial. Clin Ther 2000;22:748-59.
10. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. Chest 2001;119:1742-8.
11. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM 85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest 2002;122:2042-9.
12. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. Pediatr Infect Dis J 1993;12:648-52.
13. Razi CH, Harmanci K, Abaci A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J Allergy Clin Immunol 2010;126:763-9.
14. Esposito S, Marchisio P, Prada E, et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine. 2014 May 7;32(22):2546-52
15. Del-Río-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
16. Fiocchi A, Omboni S, Mora R, et al. Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. Allergy Asthma Proc 2014;33:197-204
17. Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. J Pediatr (Rio J). 2015. Sep-Oct;91(5):413-27.
18. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 3;(2):CD006895.
19. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:810-4.
20. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. Vitamin D Supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1055-60
21. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2013 Jun 19;8(6):e65835.
22. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2015 Oct 14;114(7):1026-34
23. Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Ther. 2015 Mar;32(3):187-200.
24. <http://www.nhs.uk/news/2012/08august/Pages/echinacea-allergy-warning-for-children-under-12.aspx>

# Trattamento topico quando la dermatite è atopica

Lorenzoni F<sup>1</sup>, Botti M<sup>1</sup>, Angelucci C<sup>1</sup>, Vellere I<sup>1</sup>, Peroni D<sup>1</sup>, Di Mauro C<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>U.O. di Pediatria, Università di Pisa. <sup>2</sup>Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli

**La cute del bambino** – La cute possiede dei meccanismi di difesa naturali, aventi funzione di barriera che raggiungono la completa maturità dopo i primi anni di vita. Uno di questi è il film idrolipidico, uno strato di acqua e grasso, che nell'infanzia non è ancora ben formato a causa della minore attività delle ghiandole sebacee; anche il sudore nel bambino è prodotto in maniera insufficiente, a causa della scarsa funzionalità delle ghiandole sudoripare. Un ulteriore meccanismo di protezione, per la pelle, è il pH: questo, quando acido, favorisce la sopravvivenza dei batteri "buoni", che hanno compiti di difesa, impedisce il proliferare di microrganismi potenzialmente dannosi e diminuisce il rischio di irritazione.

Per questi motivi i bambini, ed in particolare i neonati, hanno la cute tendenzialmente più secca, disidratata, che è più facilmente soggetta a problemi di varia natura.

**La dermatite atopica** - La cute che vede alterata la propria funzione di barriera, essendo sottoposta ad una condizione di flogosi cronica, può essere maggiormente vulnerabile all'azione di agenti infettivi o allergenici. In età pediatrica la dermatite atopica, che colpisce circa il 10-15 dei bambini, è una delle più frequenti condizioni in cui ciò si verifica. La dermatite atopica, o eczema, è una malattia infiammatoria, non contagiosa, con un decorso cronico-recidivante. In media il 50% dei bambini guarisce entro i tre anni d'età, ed un altro 40% con l'inizio dell'adolescenza, benchè chi ha sofferto di dermatite atopica durante l'infanzia tenda ad avere per tutta la vita una sensibilità cutanea aumentata.

I primi segni della dermatite possono comparire anche molto precocemente, anche fra i 2 e i 6 mesi di vita, e le sedi colpite dalla malattia variano a seconda dell'età: nel lattante le lesioni compaiono generalmente prima sul volto, in particolare sulle guance, ma possono interessare anche tutto il corpo nelle forme più severe;

nel bambino più grande si osservano nelle pieghe di gomito, ginocchio, caviglia e polso; in età più avanzata la dermatite atopica può regredire completamente, mantenersi generalizzata, o localizzarsi in sedi circoscritte, in genere sugli arti inferiori; nell'adulto le aree generalmente interessate sono mani, viso, collo e parte alta del tronco.

Alla patogenesi contribuiscono sia fattori genetici che ambientali; tra questi ultimi, sembra possano avere un ruolo importante l'esposizione precoce ad allergeni e all'inquinamento ambientale da irritanti, in una cute già di per sé immatura. L'anormale funzione di barriera permetterebbe inoltre l'assorbimento, attraverso la pelle, di allergeni ambientali, favorendo la sensibilizzazione sistemica nei confronti di questi e predisponendo allo sviluppo di allergie alimentari ed asma.

Sono presenti due ipotesi patogenetiche: la prima, la "outside-in hypothesis", sottolinea l'importanza dei difetti genici alla base di alterazioni di barriera che permetterebbero la penetrazione di allergeni e microrganismi attraverso la cute; la seconda, la "inside-out hypothesis", sostiene invece che la causa dei difetti di barriera sarebbe da ricercare in una risposta immune anomala e polarizzata come causa dei difetti di barriera.

**La genetica** – Il frequente ripetersi su base familiare della dermatite atopica depone a favore di una particolare predisposizione genetica. Infatti, se un genitore ha un qualche disturbo atopico, c'è il 60% di possibilità che i figli siano atopici, mentre se entrambi i genitori sono atopici la percentuale aumenta fino all'80%.

Sono state descritte diverse alterazioni genetiche che sembrano predisporre all'insorgenza di dermatite atopica, alcune riguardanti il difetto di barriera, altre associate ad un'alterata risposta immune. Le mutazioni del gene che codifica per la filaggrina (FLG), proteina necessaria all'aggregazione dei filamenti di cheratina, sono senz'altro tra le più studiate; con

un deficit di filaggrina, infatti, il rischio di infezioni microbiche e di insorgenza di altre patologie atopiche è aumentato. La filaggrina può essere alterata per perdita di funzione del gene codificante o per variazione del numero di copie dello stesso. In casi di perdita di funzione si è osservato un diverso andamento dell'infiammazione, consistente in aumento di IL-1 nello strato corneo e della risposta mediata dall'IFN- $\gamma$ . Infine, data la funzione permissiva della filaggrina sulla secrezione delle sfiingomielinasi che proteggono nei confronti delle tossine alfa-stafilococciche, in caso di deficit, i cheratinociti sono maggiormente esposti a sfaldamento.

Sembrano chiamati in causa anche altri geni tra cui FLG2 (codificante per la filaggrina-2), hornerina, SPRR-3, SPINK5 (codificante per inibitori serino-proteasi, coinvolto nella modulazione della risposta immunitaria di tipo Th2).

**Il sistema immunitario** - Una delle cause di danno delle proteine strutturali dello strato corneo, lo strato più superficiale della cute, è l'esposizione ad alcune citochine (come IL4, IL13, IL25, IL33) tipicamente espresse in maniera abnorme nella dermatite atopica. Un'altra alterazione di barriera presente nell'epidermide dei bambini affetti da dermatite atopica può essere la down-regulation delle *tight-junction* (proteine che si trovano sulla membrana dei cheratinociti a livello dello strato granuloso). Se questi meccanismi di barriera vengono lesi, si attiva una rapida risposta immune innata, rappresentata da cheratinociti e da cellule dendritiche (APC), che esprimono pattern di recettori, tra cui i toll-like receptors (TLR), per prevenire l'invasione microbica. I microrganismi stimolano i TLR, comportando il rilascio di peptidi antimicrobici e l'incremento della forza delle *tight-junction* stesse, con l'obiettivo di ridurre la penetrazione di allergeni e microbi. Nei pazienti con dermatite atopica, anche i TLR presentano una funzione ridotta ed i cheratinociti producono minor quantità di peptidi antimicrobici e



spesso vengono possono rimpiazzati da infiltrati di linfociti T, cellule dendritiche, cellule Natural Killer (NK), eosinofili e mastociti/basofili.

La dermatite atopica si articola in varie fasi. Nelle fasi "non lesionali" sono presenti infiltrati cutanei che producono IL4, IL13 e altre citochine che favoriscono il danno di barriera. Tale danno consente la penetrazione per via epicutanea di allergeni che stimolano risposte di tipo Th2 e Th22, responsabili dell'attivazione della fase acuta (in alcune lesioni acute si può riscontrare attivazione in senso Th1 e Th17). L'attivazione progressiva di tali risposte immunologiche è invece tipica delle dermatiti croniche. Tra le citochine coinvolte, c'è IL22 che induce iperplasia dell'epidermide e riduce la differenziazione di proteine di barriera tra cui filaggrina, loricrina, involucrina e IL31 che sembrerebbe responsabile del prurito.

Il sistema immunitario dei soggetti con dermatite atopica, proprio come succede nel caso delle allergie, innesca una risposta abnorme nei confronti di alcuni agenti normalmente innocui, come la lana, i tessuti sintetici, il sudore o i detergenti quotidiani. In alcuni casi, addirittura, anche all'esposizione di acari e pollini può peggiorare la malattia.

Infine un ruolo discusso è quello della vitamina D; sembra infatti che valori bassi di 25-OH vitamina D correlino con una maggiore severità della dermatite.

**Il prurito** - La cute senza una barriera protettiva efficace diventa più vulnerabile non solo agli agenti irritanti, ma anche a sostanze che generalmente sono ben tollerate. Nelle zone interessate la pelle diventa arrossata, più secca, ispessita ed intensamente pruriginosa. Il prurito, che spesso risulta difficilmente trattabile, è dovuto ad una complessa combinazione di fattori, come il rilascio di numerosi mediatori, tra cui neuro-peptidi, kalicreina 7, proteasi e IL31. Il prurito e la necessità di grattarsi compaiono quando il contenuto di acqua della cute è inferiore al 10% ed il grattamento, se violento ed incessante, può portare anche alla formazione di piccole ferite, che possono infettarsi. La necessità di grattarsi continuamente può arrivare a influire sulla qualità della vita del bambino, che riposandosi meno durante

le ore notturne, risulta poi più stanco e irritable durante la giornata.

**La cura della dermatite atopica** - Il trattamento della dermatite atopica è principalmente finalizzato a ridurre la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni, prolungando i periodi di benessere e tentando di evitare l'insorgenza di complicanze come le infezioni.

E' essenziale che anche nelle fasi intercritiche, cioè nei periodi in cui non sono evidenti le lesioni cutanee, venga comunque effettuata una terapia di base, fondata sull'uso di creme emollienti, e supportata da misure comportamentali volte a migliorare l'idratazione ed ad evitare il contatto con fattori scatenanti *triggers*. Nelle fasi acute la terapia si avvale di antinfiammatori topici o, nei casi più severi, anche per via sistemica.

I *triggers* che possono scatenare una riacutizzazione della dermatite variano da paziente a paziente, ed includono allergeni alimentari, allergeni inalanti, agenti infettivi, sostanze chimiche ed agenti fisici. Per ognuno di questi possono essere attuate strategie specifiche, che vanno dalla profilassi anti-acaro alle diete di esclusione per specifici alimenti. E' opportuno sottolineare che prima di eliminare un alimento (es. il latte) dalla dieta di un bambino con dermatite atopica, è necessario essere certi del ruolo che esso ha nel peggiorare clinicamente la dermatite; questo per evitare di esporre il bambino a diete inopportune prive di senso.

**Terapia basale.** L'idratazione della cute del bambino con dermatite atopica è il fondamento del trattamento; essa viene attuata tramite l'applicazione di emollienti, anche nei periodi di benessere sulla cute apparentemente sana. L'utilizzo corretto di emollienti come terapia di base riduce la necessità di applicare corticosteroidi e riducendo la secchezza cutanea, può portare ad un effetto preventivo sul prurito.

Il bagno, nel bambino con dermatite atopica, è necessario come in tutti gli altri bambini, evitando, però, bagni o docce troppo prolungate e con acqua troppo calda (> 34 °C). Per il bagno quotidiano si utilizzano detergenti (con pH tendenzialmente acido, senza coloranti, alcool e pro-

fumi) disciolti in acqua tiepida, in cui può essere aggiunta anche una miscela di sali, come il cloruro di magnesio o il cloruro di sodio, con azione antinfiammatoria, idratante e disinfettante. Ci sono altre sostanze che possono essere aggiunte durante il bagno del bambino, come l'allantoina, che svolge un'azione cicatrizzante sulle lesioni superficiali della pelle, e l'urea, che reidrata e riduce la perdita idrica. I detergenti non devono contenere coloranti, alcol o profumi, perchè possono aumentare ulteriormente l'irritazione.

Dopo il bagno, sulla pelle ancora umida, vanno applicati gli agenti emollienti, che vanno riutilizzati più volte nell'arco della giornata. In commercio sono disponibili numerose preparazioni tutte accomunate dall'aver una base idrofila, e che differiscono per concentrazione e tipo di grassi, emulsionanti, umettanti e conservanti inclusi, così come per il contenuto di eccipienti, chelanti, antiossidanti o profumi (che invece non dovrebbero essere presenti). Tra gli emulsionanti, che si dividono in ionici e non ionici, sono presenti: gli acidi grassi a catena lunga, come l'acido palmitico e stearico (ionici) ed il colesterolo (non ionico). I grassi comunemente contenuti nelle preparazioni possono essere cere (lanolina), oli minerali (paraffina, petrolatum), trigliceridi, oli vegetali. Gli umettanti, generalmente molecole a basso peso molecolare che hanno la proprietà di attrarre acqua, annoverano gli alfa-idrossiacidi (acido lattico, glicolico, tartarico), l'urea, la glicerina, il propilene glicole.

E' stato dimostrato che l'utilizzo di un emolliente contenente ceramidi nella fase lipidica determina un incremento dello strato di barriera; i ceramidi, infatti, sono tra gli emollienti di maggior efficacia, perchè costituiscono normalmente una base importante nel film idrolipidico cutaneo. Addirittura vi sono segnalazioni che il loro uso precoce (es. nel neonato a rischio) possa determinare un effetto preventivo sull'insorgenza di dermatite. Anche oli e idratanti di origine vegetale, come il burro di Karité o l'acido glicirretico (che concorre a ridurre il prurito), sembrano essere particolarmente efficaci ed avere un'azione lenitiva.

L'acido ialuronico, uno dei maggiori componenti della matrice extracellulare cuta-

nea, è coinvolto nell'idratazione e nei processi di riparazione post-infiammazione; esso viene proposto come supplementazione in alcuni prodotti emollienti.

Numerose formulazioni presentano come adiuvanti anche agenti antiossidanti (es. tocoferolo, vitamina C, vitis vinifera, telmesteina), che bloccano i radicali liberi e che sono la base dell'infiammazione cronica.

Negli emollienti vi possono essere anche sostanze conservanti (come i parabeni), che inibiscono la proliferazione microbica, attualmente però non più raccomandati per discussi effetti a distanza.

La quantità di emolliente da applicare è indicata dalla così detta "*finger unit*", ovvero la quantità di crema che sta sulla falange distale di un dito, che deve essere sufficiente a ricoprire una superficie pari a quella del palmo della mano stessa.

Gli emollienti possono avere varie formulazioni:

- *crema*: è la formulazione più frequentemente utilizzata, dato che in questo modo è possibile associare numerosi ingredienti che possono essere facilmente e velocemente assorbiti attraverso la cute. Le creme sono preparazioni costituite da più fasi, generalmente una lipofila ed una acquosa (emulsioni).
- *unguenti*: essi consistono di una base con fase singola nella quale sono disperse sostanze liquide o solide. Gli unguenti idrofilici hanno una base miscibile con l'acqua (di solito polietilene-glicole). Gli unguenti idrofobici invece contengono generalmente paraffina, oli animali o vegetali, cere etc. Gli unguenti, permettendo una maggiore lubrificazione ed occlusione, sono più utili in caso di pelli secche o sottili e risultano essere più potenti delle creme aventi lo stesso principio attivo. Non devono però essere utilizzati nelle pieghe o in aree con peli perchè possono causare macerazione e follicoliti. Inoltre, data la loro consistenza untuosa, possono essere alla base di scarsa compliance nei pazienti. Il loro utilizzo durante la stagione calda è sconsigliato per gli effetti occludenti che assicurano.
- *gel*: liquidi (idrofilici o idrofobici) gelificati da agenti appositi. I gel sono utili per le zone con infiammazione essudativa, si asciugano rapidamente e posso-

no essere applicati anche sullo scalpo od altre regioni con peluria, senza provocare macerazione.

- *paste*: preparazioni semisolide che contengono una buona proporzione di sostanze solide finemente disperse nella base;
- *soluzioni, sospensioni, lozioni o emulsioni* (preparazioni liquide): le lozioni rappresentano le soluzioni meno untuose ed occlusive, ma contenendo alcol, hanno anche un effetto essiccante sulle aree trasudative.

**Terapia antinfiammatoria topica.** La terapia di prima linea sulle lesioni cutanee attive è rappresentata dai corticosteroidi topici (TCS), che permettono un efficace controllo dell'infiammazione grazie agli effetti antiflogistici, antiproliferativi, immunosoppressivi e vasoconstrictori. Gli steroidi devono essere applicati una o due volte al giorno perché somministrazioni più frequenti non sembrano dare migliori risultati, ma anzi possono aumentare gli effetti avversi. Tra gli effetti collaterali causati da un prolungato utilizzo si riconoscono atrofia cutanea (che può essere limitata dall'utilizzo concomitante di tretinoina topica all'1%), atrofia dermica, teleangectasie, strie, rosacea, ipopigmentazione, dermatite da contatto. Inoltre la somministrazione cronica degli steroidi può dare tachifilassi.

La quantità da somministrare si misura in "*finger unit*", ed il numero necessario dipende dall'estensione della superficie da cospargere.

I corticosteroidi topici si classificano in base alla loro potenza d'azione in:

- *steroidi di potenza medio-bassa* (mometasone furoato, metilprednisolone aceponato, betametasono benzoato 0.25%, desonide 0.05%, fluocinolone acetone 0.25%, idrocortisone butirrato 0.1%, idrocortisone): sono gli agenti più sicuri per l'uso a lungo termine, sia su ampie superfici della cute che su aree in cui questa è più sottile;
- *steroidi ad elevata potenza* (alcinonide 0.1%, amcinonide 0.1%, betametasono dipropionato 0.05%, diflucortolone valerato, fluocinonide 0.05%);
- *steroidi ad ultra-elevata potenza* (clobetasolo).

Queste ultime due classi non dovrebbero essere utilizzate sul viso, nelle pieghe o sotto occlusione, se non in rare eccezioni e per periodi molto brevi. Gli steroidi topici ad elevata o ultra-elevata potenza hanno un assorbimento tale da poter causare effetti sistemici (glaucoma, inibizione asse ipotalamo-ipofisi-surrene, necrosi settica della testa del femore, iperglicemia, ipertensione), anche se l'incidenza di questi ultimi è difficilmente quantificabile; danno però maggior beneficio in caso di malattia severa e se utilizzati sulle superfici corporee in cui la cute è più spessa, come i palmi delle mani o le piante dei piedi. In particolare gli steroidi a potenza elevata non devono essere somministrati per più di tre settimane consecutive e, se è necessaria una somministrazione prolungata, deve essere attuata una corretta riduzione delle dosi a scalare, per evitare l'effetto *rebound*.

Per tutti questi motivi, ai bambini vanno riservati generalmente trattamenti di breve durata e con farmaci di potenza limitata, con l'obiettivo di ottenere sicurezza ed efficacia allo stesso tempo, riducendo al minimo l'incidenza degli effetti collaterali. Quello che deve essere proposto in età pediatrica è dunque l'utilizzo di molecole di bassa/media potenza (es. idrocortisone, metilprednisolone aceponato, metasono furoato) in quantità e in durata di trattamento che garantiscano un reale beneficio clinico al paziente.

E' logico, quindi, che anche la scelta oculata della molecola da consigliare costituisce un fattore essenziale per il buon esito della terapia.

I farmaci di seconda linea per il trattamento topico della dermatite atopica sono gli *inibitori topici della calcineurina* (ITC); questi prodotti agiscono come immunomodulatori, bloccando localmente l'attivazione di cellule coinvolte nella produzione di citochine proinfiammatorie, corresponsabili della patologia. Due molecole sono attualmente utilizzate come ITC: tacrolimus (più potente, indicato nelle forme moderate-severe) e pimecrolimus (meno attivo, adatto nelle forme più lievi). Gli ITC rappresentano un'alternativa agli steroidi topici come terapia della dermatite atopica e sono indicati, nei bambini di età superiore ai 2 anni, immunocompetenti, che non abbiano ottenuto beneficio

da altri trattamenti topici, come terapia a breve termine o come trattamento cronico non continuo. Gli ITC possono sostituire i corticosteroidi nei casi in cui il loro utilizzo non sia raccomandabile, come ad esempio in zone cutanee delicate quali viso, collo ed area genitale.

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono transitori e modesti (ad es. bruciore e prurito nelle sedi di applicazione).

**Bendaggio umido.** Il bendaggio umido viene effettuato applicando garze o appositi tubulari precedentemente immersi in soluzione salina e poi ben strizzati sulla zona (generalmente arti) interessata. Tali presidi vanno mantenuti il più a lungo possibile e migliorano significativamente il prurito, le lesioni cutanee e la secchezza. Per tali motivi il bendaggio cutaneo viene consigliato nelle forme moderate-severe con ittiosi e prurito molto rilevanti. Insieme al bendaggio possono essere applicati prodotti farmacologici (steroidi topici) o creme emollienti, anche se, considerando che si tratta di una situazione occlusiva ad alto assorbimento, è più indicato l'utilizzo degli emollienti.

**Terapia sistemica.** Le terapie sistemiche vanno adottate in casi di notevole gravità della malattia con inefficacia o impossibi-

lità all'utilizzo della terapia topica. E' possibile utilizzare corticosteroidi, immunosoppressori (ciclosporina A, azatioprina e mofetil micofenolato) e fototerapia.

- *Corticosteroidi sistemici:* indicati nelle situazioni particolarmente gravi per brevi periodi di tempo (7-10 giorni) a causa degli importanti effetti collaterali associati (ritardo di crescita, osteoporosi, cataratta, leucopenia). Alla sospensione del trattamento è inoltre frequente osservare un *rebound* della malattia.

- *Immunosoppressori:* impiegati nella dermatite atopica soltanto dopo aver definito il livello di severità e dopo il fallimento del trattamento topico. L'agente attualmente più indicato è la ciclosporina A (CyA), che migliora la qualità di vita del paziente riducendo i segni clinici di malattia, come il prurito, tenendo sempre ben in considerazione il rapporto rischio(-nefrotossicità, ipertensione arteriosa)/beneficio. L'azatioprina (AZA) ha invece un *onset* d'azione più lento, e la sua somministrazione deve essere preceduta dal dosaggio della tiopurina metiltransferasi (enzima coinvolto nel metabolismo del farmaco), i cui livelli non sono sempre adeguati in tutti gli individui. Effetti collaterali possono essere mielosoppressione, epatotossicità e disturbi gastrointestinali. Il mofetil micofenolato (MMF), sembra inoltre avere un rapporto rischio/benefi-

cio favorevole, rivelandosi particolarmente utile in pazienti ipertesi, con malattie epatiche, o ridotta funzionalità renale, che non possono ricorrere ad altre forme di immunoterapia.

- *Fototerapia:* l'irradiazione della cute con raggi ultravioletti (UV) induce apoptosi delle cellule infiammatorie, inibizione delle cellule di Langerhans ed alterazione della sintesi di citochine; inoltre esercita un'azione antimicrobica, riducendo la colonizzazione della cute da parte di *S. aureus*.

**Terapia coadiuvante.** Il prurito nella dermatite atopica è un prurito complesso, che nella sua genesi vede coinvolta l'istamina solo marginalmente. Per il trattamento del prurito, oltre ai prodotti topici sopra descritti, è necessario spesso ricorrere all'uso di *antistaminici* per os, in particolare di I generazione (idrossizina e difenidramina), sfruttandone anche l'effetto sedativo.

In caso di sovrapposizione microbica delle lesioni devono essere applicati *agenti antifettivi topici* (triclosan, clorexidina o acido fusidico) per periodi di tempo limitati. *L'antibioticoterapia sistemica* (con macrolide, amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporina) assume invece un ruolo rilevante esclusivamente in caso di infezioni cutanee gravi o disseminate.

**Bibliografia essenziale**

1. Galli E, Peroni D et al., Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis Ital J Pediatr. 2016 Mar 2;42:26
2. Leung DYM, Guttman-Yassky E, Deciphering the Complexities of Atopic Dermatitis: Shifting Paradigms in Treatment Approaches, J Allergy Clin Immunol. 2014 October ; 134(4): 769-779
3. Schneider L et al., Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:295-9
4. Cabanillas B, Novak N, Atopic dermatitis and filaggrin, Curr Opin Immunol, 2016 May 17; 42:1-8
5. Kuo I et al., The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:266-78
6. Samuelov L et al., Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. J Allergy Clin Immunol 2014; 134
7. Jung T, Stingl G, Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. J Allergy Clin Immunol. 2008 Dec;122(6):1074-81
8. Buddenkotte J, Steinhoff M, Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy. 2010 Jul;65(7):805-21
9. Proksch E et al., Int J Dermatol 2005; Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. 44: 151-157
10. Loden M, Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders, Am J Clin Dermatol 2003; 4 (11): 771-788
11. Ference JD, Last AR, Choosing topical corticosteroids, Am Fam Physician. 2009;79(2):135-140
12. Long CC, Finaly AY, The finger-tip unit--a new practical measure. Clin Exp Dermatol 1991; 16(6):444-447
13. Krakowski et al., Management of atopic dermatitis in pediatric populations, Pediatrics 2008; 122: 812-824
14. Darsow U et al., ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 317-328
15. Akdis CA et al., Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987
16. Frieling U et al., Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 562-570.
17. Peroni D et al., Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. Allergy and asthma proceedings. 2015
18. Peroni D et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. Br J Dermat 2011

# Prevenzione e gestione delle APLV

Caffarelli C, Di Mauro D, Mastroilli C, Quarta Colosso R.

*Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma, Parma.*

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) quasi sempre compare nel 1° anno di vita e colpisce l'1.8-7.5% dei bambini. L'esito è in genere favorevole. Circa nel 50% dei casi l'APLV si risolve entro l'anno, l'80-90% entro 5 anni nella popolazione generale. In soggetti con APLV selezionati, seguiti presso un centro di 3° livello, il 44-66% dei soggetti a 6 anni diventa tollerante; in questi casi il raggiungimento della tolleranza può avvenire anche nei soggetti più grandi ed è superiore al 90% all'età di 18 anni.

La positività dei test cutanei ed i livelli di IgE generalmente si riducono nei soggetti che acquisiscono la tolleranza ma non ci sono dei valori che correlano necessariamente con essa.

Il reale tasso di pazienti pediatrici con APLV è un quarto rispetto a quanto riportato dai genitori.

Una diagnosi accurata è importante per evitare che una dieta non nutrizionalmente adeguata in seguito all'esclusione del latte, soprattutto nel primo anno di vita, provochi l'insorgenza di malnutrizione, rachitismo, scarsa mineralizzazione ossea, deficit di accrescimento, ipoalbuminemia, e aumento delle infezioni.

Inoltre la diagnosi è importante per evitare reazioni cliniche immediate o gastropatie croniche con malassorbimento da assunzione di latte vaccino.

## Quando pensare all'APLV?

Gli elementi clinico-anamnestici da considerare per sospettare l'APLV sono: anamnesi di familiarità allergica e di coesistenza di malattie allergiche, sintomi e segni clinici, rapporto temporale tra assunzione del latte e comparsa dei sintomi.

I quadri clinici si possono dividere in reazioni a rapida insorgenza, di solito IgE-mediate (entro 30' dall'assunzione del latte) e reazioni a insorgenza tardiva (ore, giorni), di solito non IgE mediate (tab. 1).

Le reazioni tardive sono in genere a carico del tratto gastroenterico, e della cute.

Il latte vaccino può essere considerato talvolta un fattore aggravante le coliche (più

di 3 ore di pianto al giorno per 3 giorni a settimana per più di 3 settimane). La stipsi potrebbe essere legata a un'infiammazione rettale indotta dal latte che provoca difficoltà nel rilassamento dello sfintere anale interno.

Il quadro dell'esofagite eosinofila di cui le proteine del latte vaccino rappresentano una delle principali cause scatenanti, è variabile. Avversione al cibo, rigurgito e vomito che può provocare ritardo accrescitivo sono presenti nel bambino più piccolo. In età scolare, vomito, dolore retrosternale e addominale sono spesso riferiti. Nell'adolescenza si hanno spesso disfagia, malattia da reflusso gastroesofageo e bolo esofageo. La disfagia, sintomo di raro riscontro nelle forme di RGE semplice, è molto suggestiva di un'infiltrazione eosinofila esofagea.

Per la diagnosi di esofagite eosinofila è necessario il riscontro di  $\geq 15$  eosinofili / campo ad alta risoluzione nella mucosa esofagea.

L'esame endoscopico è utile anche nella diagnostica differenziale dell'enteropatia indotta dal latte vaccino del lattante in cui la presenza di diarrea protratta a volte può arrivare a provocare deficit accrescitivo e ipoalbuminemia. Il quadro sia macroscopico mostra vari gradi di atrofia dei villi e che istologico la presenza di infiltrati infiammatori non sono patognomonici di APLV. Se la presenza di eosinofili è importante, può essere definita gastroenterite eosinofila.

La biopsia non è invece necessaria nella proctocolite del lattante, in cui bambini per il resto in stato di benessere, presentano feci normali ma con sangue rosso vivo e muco.

La sindrome enterocolitica si può presentare come forma acuta caratterizzata da vomiti ripetuti e letargia a distanza di circa 2 h dall'assunzione del latte, seguita a volte da diarrea dopo circa 6h. Nella forma cronica, tipica del neonato e bambino nei primissimi mesi di vita, il bambino appare settico con vomiti e diarrea profusi, iporeattività e acidosi metabolica. I globuli bianchi sono aumentati ma non c'è febbre e la ricerca di agenti infettivi risulta negativa.

## Gli esami diagnostici

Gli elementi da considerare per la diagnosi di APLV sono: anamnesi di familiarità allergica e di coesistenza di malattie allergiche, sintomi e segni clinici, rapporto temporale tra assunzione del latte e comparsa dei sintomi, esito dei tests cutanei e delle IgE specifiche per le proteine del latte vaccino, dieta di eliminazione e test di scatenamento.

Il valore predittivo negativo di prick test e IgE specifiche per le reazioni immediate da APLV è eccellente (>95%). Se i test IgE sono negativi, ma permane un forte sospetto di APLV è necessario procedere al test di scatenamento orale per confermare l'assenza di allergia.

La risposta cutanea e i livelli di IgE che identificano i soggetti con APLV differiscono secondo la popolazione studiata. Una risposta molto positiva al test cutaneo e un'elevata concentrazione di IgE specifiche in alcuni studi si correlano, anche se non in modo assoluto, con reazioni allergiche al latte, ma non con la loro gravità. Circa il 60% dei bambini con test IgE positivi hanno reazioni cliniche all'assunzione del latte. Il test prick by prick con i sostituti del latte vaccino può essere preso in considerazione.

La diagnostica molecolare che utilizza test cutanei o IgE, per le singole proteine del latte non ha mostrato che un singolo allergene porti un chiaro vantaggio rispetto al test con il latte intero. Il patch test non è utile nelle forme immediate.

Il test di provocazione orale è il "gold standard" per accertare le reazioni immediate da APLV quando la storia non è chiara o discordante rispetto ai tests. Il challenge può essere fatto in aperto, riservando la modalità in cieco ai casi di sintomi soggettivi o non usuali. Va fatto sotto stretto controllo medico in ambiente con attrezzature e personale per l'emergenza. Il test va condotto con il latte assunto da solo. Circa il 70% dei soggetti con reazioni IgE mediate al latte, tollera il latte contenuto in prodotti in cui è stato cotto con il grano in conseguenza della reazione di Maillard. I soggetti che tollerano questi prodotti raggiungono prima la tolleranza.

Nelle forme ritardate non-IgE mediate, sia gastroenteriche che cutanee, non vi sono test utili per la diagnosi. La scomparsa dei sintomi all'eliminazione del latte dalla dieta con successiva ricomparsa alla reintroduzione è il cardine della diagnosi.

### **Sostituti del latte vaccino**

Il latte materno è un alimento adatto per i bambini con APLV. Tuttavia, le proteine assunte dalla madre sono presenti nel latte materno e, in rari casi (0.4-0.5%), può provocare reazioni da allergia al latte vaccino, per cui la madre dovrebbe seguire una dieta priva di latte.

Meno del 10% dei bambini con APLV reagisce alle formule a base d'idrolisati spinti. Sono in commercio anche latti vegetali. L'allergia alla soia è molto frequente, 25-50% dei casi, in bambini che hanno sintomi gastrointestinali non IgE mediati. Le formule a base di soia provocano nel bambino al di sotto di 6 mesi più spesso reazioni soprattutto intestinali rispetto agli idrolisati spinti quindi sono da considerarsi una seconda scelta in questa fascia di età. Nel bambino sopra i 6 mesi, avendo gusto più gradevole ed essendo meno care rispetto agli idrolisati spinti, possono essere utilizzate in prima battuta dopo averne verificato la tolleranza. Le formule a base di riso sono ben tollerate, anche se studi condotti in Australia, hanno mostrato che sono la più frequente causa di sindrome enterocolitica. Le formule a base di aminoacidi sono ben tollerate dai pazienti con APLV, ma per la scarsa palatabilità e l'alto costo vanno riservate a soggetti con gravi forme di allergia al latte IgE mediate o non IgE mediate (esofagite eosinofila, enteropatia e sindrome enterocolitica), con deficit accrescitivo con reazioni durante l'allattamento al seno.

Dopo i quattro mesi di vita le pappe fatte in casa possono essere una scelta.

Il latte di altri mammiferi non è nutrizionalmente adeguato ed è allergizzante, perché presenta cross reattività con il latte vaccino. Il latte di capra provoca reazioni fino a più del 90% dei bambini con APLV, il latte d'asina, molto costoso, in circa il 15%.

### **Bambini allattati artificialmente**

Le reazioni lievi, immediate (vomito, orticaria, angioedema, wheezing, rinite, tosse) o tardive (eczema atopico, diarrea, sangue nelle feci, anemia da carenza marziale,

reflusso gastroesofageo, stipsi, coliche), possono essere di difficile interpretazione perché la causa può non essere legata all'assunzione di latte vaccino. Tuttavia, se questi sintomi compaiono con l'assunzione del latte, è raccomandato eliminarlo dalla dieta se altre cause sono state escluse e la sintomatologia rimane problematica.

La dieta senza proteine del latte dovrebbe essere seguita per 3-5 giorni nelle forme immediate, e per 2 settimane nelle forme tardive cutanee. Dalle 2 alle 4 settimane di dieta dovrebbero essere considerate in caso di sintomi tardivi gastrointestinali. Nella proctocolite del lattante, i sintomi regrediscono entro 48h dalla sospensione del latte e la tolleranza è raggiunta entro l'anno di vita.

Nei primi anni di vita, il latte va sostituito con idrolisati spinti o latte di riso. Anche il latte di soia può essere un'alternativa sopra i 6 mesi di età e senza sintomi intestinali.

Se i sintomi migliorano il test di provocazione è sempre necessario per accertare la responsabilità del latte vaccino.

Quando il test è positivo, occorre eliminare il latte per almeno 6 mesi, e comunque fino ai 9-12 mesi di vita.

Se il sospetto di APLV è molto forte ed i sintomi non si sono risolti con la dieta suggerita, può essere fatto un secondo tentativo utilizzando una formula a base di aminoacidi per 2 settimane.

Nei soggetti con reazioni gravi, immediate o ritardate, è consigliabile seguire l'algoritmo della tabella 2.

Nelle forme tardive gli effetti della dieta vanno controllati entro 10 giorni nella sindrome enterocolitica, 1-3 settimane nell'enteropatia e 4-6 settimane nell'esofagite eosinofila.

I bambini con reazioni respiratorie o anafilattiche immediate e test IgE positivi concordanti, non richiedono un test di provocazione per la diagnosi. I bambini con sintomi gravi dovrebbero essere seguiti da un centro specializzato.

Qualunque sia la sintomatologia indotta dall'APLV, per valutare il raggiungimento della tolleranza, va eseguito il test di provocazione in quanto non sono disponibili markers che identifichino il soggetto che è diventato tollerante con la crescita. In questi casi il test di provocazione può essere eseguito dopo che siano trascorsi 6-12 mesi dall'ultima reazione. Il tentativo va fat-

to dopo i 12 mesi di vita e in caso di sindrome enterocolitica a 2-3 anni di età.

### **Bambini allattati al seno materno**

Nei bambini nutriti esclusivamente con latte materno, i sintomi di una sospetta APLV sono quasi sempre non IgE mediati, quali eczema atopico, vomito, diarrea, sangue nelle feci, RGE, coliche.

Una dieta materna priva di latte vaccino non è raccomandata quando questi sintomi sono lievi.

Nei bambini con sintomi moderati-severi legati all'assunzione di latte vaccino, il bambino dovrebbe essere indirizzato a un centro specialistico. La dieta materna priva di latte dovrebbe essere proseguita per 4 settimane. In assenza di miglioramento la dieta va sospesa. Se invece si assistesse a un miglioramento dei sintomi, la madre deve assumere per una settimana grandi quantità di latte vaccino. In caso di ricomparsa dei sintomi, la dieta materna priva di latte va proseguita, integrandola con supplementazione di calcio (1000 mg/die).

Il bambino può essere svezzato come raccomandato per il bambino sano, ma il latte vaccino andrebbe evitato fino ai 9-12 mesi di vita e per almeno 6 mesi dall'inizio della dieta. Se la quantità di latte materno non fosse sufficiente, possono essere utilizzate le formule idrolizzate o il latte di soia (in caso di età >6 mesi).

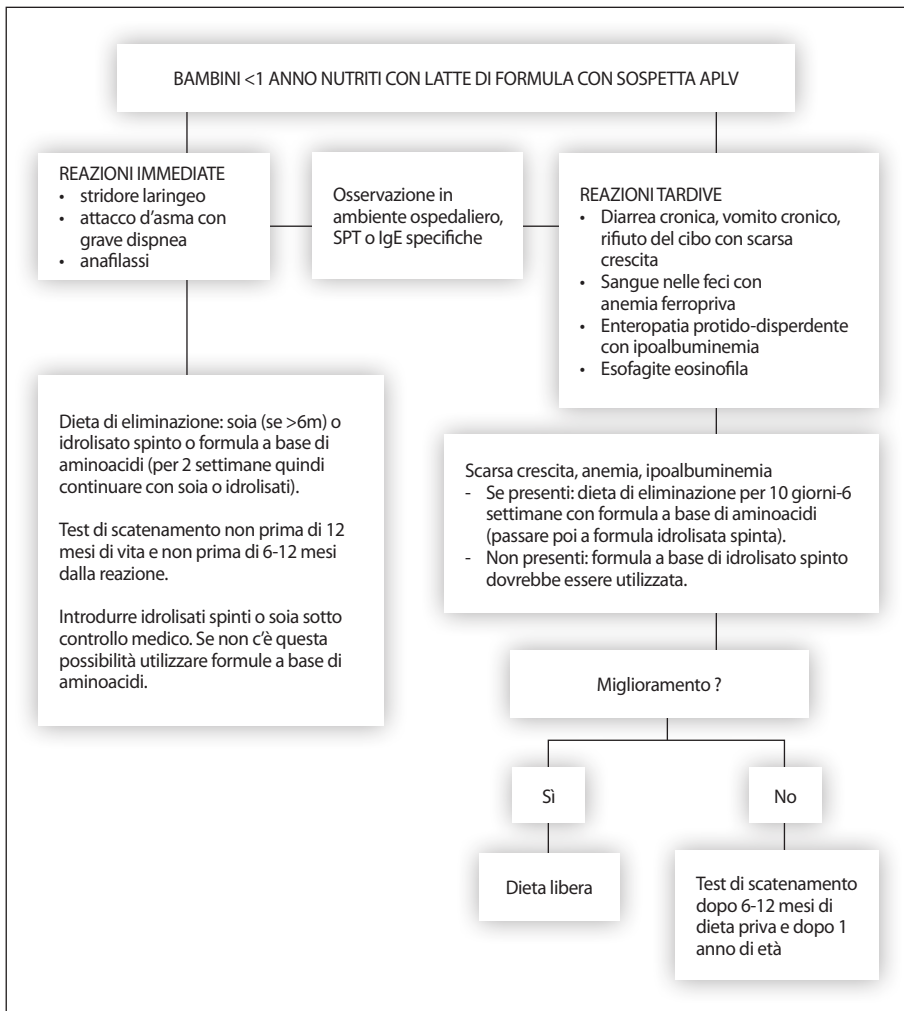
Nei bambini allattati al seno con una forma grave di allergia (enterocolite) complicata da alterazioni della crescita, e/o ipoalbuminemia, e/o anemia grave, mentre la madre inizia la dieta priva di latte, l'utilizzo di formule a base di aminoacidi può essere preso in considerazione.

### **Bambini oltre l'anno di vita**

E' raccomandata la valutazione di un dietista esperto in nutrizione pediatrica per consigliare una dieta di eliminazione nutrizionalmente equilibrata per supportare la normale crescita del bambino. In questi bambini in particolare va tenuto in considerazione il rischio di deficit di proteine, calcio, vitamina D, e vitamina A. La supplementazione di calcio è sempre necessaria, anche in caso di utilizzo di sostituti del latte. Molti pazienti con allergie alimentari multiple richiedono una formula sostitutiva del latte vaccino per i propri bisogni nutrizionali.

**Tabella 1. Reazioni immediate e tardive in bambini con APLV**

REAZIONI IMMEDIATE	REAZIONI TARDIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orticaria acuta</li> <li>• Angioedema acuto</li> <li>• Wheezing</li> <li>• Rinite</li> <li>• Tosse</li> <li>• Vomito</li> <li>• Stridore laringeo</li> <li>• Dispnea</li> <li>• Anafilassi, ipotensione/shock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esacerbazione di eczema atopico</li> <li>• Diarrea, sangue nelle feci, anemia da carenza marziale, vomito cronico, dolore addominale</li> <li>• Scarsa crescita</li> <li>• Enteropatia protido-disperdente con ipoalbuminemia</li> <li>• Sindrome enterocolitica</li> <li>• Esofago-gastro-enteropatia eosinofila (disfagia)</li> <li>• MRGE, Stipsi, coliche</li> </ul>

**Tabella 2. Algoritmo per bambini <1 anno di età nutriti con latte vaccino e sintomi gravi. In bambini >1 anno di età, il latte di formula non è necessario.**

Se vi è il sospetto di allergie alimentari multiple in pazienti molto atopici o in casi di esofagite eosinofila, un'alimentazione con formula a base di aminoacidi può essere utile per migliorare i sintomi. In seguito è necessario eseguire un test di scatenamento per le proteine del latte vaccino.

### Conclusioni

La diagnosi di APLV è basata sul test di provocazione orale preceduto da un'efficace dieta di eliminazione.

Tale test non è necessario in caso di reazioni immediate con test IgE positivi per il latte, o di reazioni ritardate con sintomi gastroenterici che hanno provocato anemia, scarso accrescimento, o ipoalbuminemia, se il ruolo scatenante del latte vaccino è evidente. I bambini possono essere testati a distanza di 6-12 mesi dalla reazione e non prima di 12-24 mesi di età, a seconda dei sintomi. La dieta deve essere nutrizionalmente bilanciata. Nei bambini con APLV la supplementazione con calcio deve essere considerata. La dieta non è necessaria in bambini con eczema atopico modesto e anamnesi negativa per reazioni al latte vaccino.

Formule a base di soia non dovrebbero essere utilizzate in bambini al di sotto di 6 mesi di vita, ed, indipendentemente dall'età, in quelli con sintomi tardivi gastrointestinali.

I bambini con reazioni gastrointestinali ed anemia, scarsa crescita ed ipoalbuminemia dovrebbero assumere formule a base di aminoacidi, e successivamente passare agli idrolisati spinti.

In bambini di età maggiore di 12 mesi con storia di anafilassi, i sostituti del latte vaccino non sono sempre nutrizionalmente necessari.

Le bevande a base di "latte" alternative non sono indicate come sostituto del latte vaccino nei bambini sotto l'anno e nei bambini più grandi l'utilizzo va monitorato da una dietista.

### Bibliografia

1. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P; EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010 Jan 15;36:5.
2. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT, Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide, *Clin Transl Allergy* 2013; 3:23.
3. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green M, Bravin K, Nasser SM, Clark AT, BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-672.
4. Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, Iacono ID, Martelli A, Riva E, Bernardini R. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr* 2014 Jan 3;40:1.

## Malattie metaboliche e radiologia

Gaeta A,<sup>1</sup> Tripaldi ME,<sup>2</sup> Colaninno A,<sup>3</sup> Laricchia F.<sup>3</sup>

*Dirigente Medico Specialista in Radiodiagnostica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" – Bari (Relatore);<sup>2</sup>Medico Specializzando in Pediatria, Università degli Studi di Bari;<sup>3</sup>Medico Specializzando in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Bari*

La diagnostica per immagini negli ultimi anni ha assunto un ruolo sempre più importante nello studio delle malattie metaboliche. Sono stati infatti individuati segni patognomonicamente di alcune di queste patologie e pertanto il contributo in fase diagnostica della radiologia è in costante aumento.

La diagnosi precoce peraltro ha consentito l'individuazione già in età infantile di pazienti affetti da malattie metaboliche con la prospettiva di "long life follow-up" mediante diagnostica per immagini, specie nel caso di potenziali beneficiari di terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Le perplessità derivanti da paventati problemi di tipo radioprotezionistico (principio di giustificazione e principio di ottimizzazione della dose radiante) sono state superate dall'introduzione, sia in radiologia tradizionale che in TAC, di moderni sistemi di abbattimento della dose radiogena erogata.

Nondimeno attualmente sono disponibili, per alcune malattie metaboliche, kit di "biosampling" che consentono una rapida diagnosi laboratoristica su campioni di sangue essiccati su carta ("dried blood spot").

Le patologie metaboliche che si avvalgono maggiormente della diagnostica per immagini sono pertanto quelle che soddisfano i seguenti requisiti: segni radiologici quanto più specifici che consentano perlomeno la formulazione di un sospetto diagnostico, diagnostica presuntiva di laboratorio mediante "dried blood spot" (ovviamente da confermare con analisi genetiche e di attività enzimatica) e possibilità, una volta ottenuta la diagnosi, di una terapia enzimatica sostitutiva che consenta di limitare o in rari casi arrestare la progressione del danno biologico.

Più nello specifico le malattie metaboliche che soddisfano questi tre requisiti sono malattie da accumulo lisosomiale, patologie dovute a una deficienza di un enzima lisosomiale con conseguente accumulo di carboidrati complessi nelle

cellule: il morbo di Gaucher, la malattia di Pompe (glicogenosi di tipo II) ed il gruppo delle mucopolisaccaridosi (MPS).

Le metodiche di "imaging" ovviamente non hanno solo un ruolo importante in fase diagnostica ma anche nel follow-up di queste stesse patologie, dato che la mediana di sopravvivenza dal momento della diagnosi è sempre più lunga, sia grazie alla diagnosi precoce sia grazie all'efficacia della ERT e, nel caso di alcune MPS, del trapianto di midollo osseo.

### Malattia di Gaucher (MG)

La malattia di Gaucher è una malattia lisosomiale di origine genetica a trasmissione autosomica recessiva.

Si tratta della più comune malattia da accumulo lisosomiale e si caratterizza per ridotta attività dell'enzima lisosomiale beta-glucocerebrosidasi con conseguente accumulo di glucosiceramide in macrofagi ingrossati (cellule di Gaucher) a livello di diversi organi, specie nel sistema reticolo-endoteliale di midollo osseo, milza e fegato.

Nella forma più frequente, ovvero la tipo I (non neuropatica, 95% del totale) la diagnosi avviene spesso in età adulta (età media 21 anni), soprattutto allorché la sintomatologia è sfumata (anemia + piastrinopenia + diatesi emorragica + splenomegalia); in altri casi la MG tipo I può essere sempre asintomatica.

La tipo II è gravissima ed è sempre mortale entro i 2 anni.

La tipo III è simile alla tipo I con in più sintomi neurologici che tendono ad insorgere in età adolescenziale.

Nel MG tipo I la sostituzione del midollo osseo da parte delle cellule di Gaucher (macrofagi infarciti di glucocerebrosidi) generalmente segue al contrario la distribuzione del normale midollo osseo rosso in progressione, ovvero dalla scheletro assiale a quello appendicolare e dalle zone prossimali a quelle distali delle ossa lunghe con tendenza al risparmio delle epifisi (ricomposizione giallo a rosso).

Tale fenomeno, talora asimmetrico, determina a livello degli estremi distali del femore un'alterazione morfostrutturale piuttosto tipica evidenziabile con radiografia del femore, ovvero la **deformità "a fiaschetto" di Erlenmeyer**.

In presenza di tale alterazione il radiologo clinico deve sospettare un Gaucher ancora prima del clinico stesso, specie in presenza di epatosplenomegalia o di episodi dolorosi ossei acuti (codificate "crisi ossee"), fermo restando che solo lo studio dell'attività enzimatica della beta-glucocerebrosidasi nelle colture di fibroblasti consente una corretta e sicura diagnosi.

Recentemente Di Rocco et al (Pediatric blood & cancer 2014; 61 (11); 1905-1909) hanno inserito la deformità "a fiaschetto" di Erlenmeyer tra i segni fondamentali per la diagnosi precoce: in particolare, nell'algoritmo diagnostico proposto, la presenza di questo segno in pazienti con anemia e/o trombocitopenia impone il ricorso allo studio dell'attività enzimatica della beta-glucocerebrosidasi su DBS ed eventualmente su coltura di fibroblasti.

Per quanto attiene invece la valutazione del danno multisistemico in corso di malattia di Gaucher bisogna ricorrere ad altre metodiche diagnostiche di imaging.

La **DEXA** può quantificare il grado di **osteoporosi** (conseguente all'alterazione del rimodellamento osseo da parte dei macrofagi attivati).

La radiologia tradizionale è ovviamente utile nel valutare eventuali **fratture patologiche** mentre nello studio dell'**edema midollare** (con quadri simil-algodistrofici) e di eventuali **infarti ossei** (responsabili delle "crisi ossee") è importante il contributo della Risonanza Magnetica (necrosi teste femorali).

Nella **stadiazione del danno** sono stati proposti diverse metodiche di analisi quantitativa (DEXA ed MRI a metodo Dixon) o semiquantitativa (RM a score Rosenthal e Dusseldorf), tuttavia attualmente prevale nell'uso routinario la **va-**

**lutazione qualitativa del grado di infiltrazione del midollo osseo dei femori** con Risonanza Magnetica (RM) secondo lo "scoring" della Keck School of Medicine (University of Southern California): nel paziente normale il segnale è omogeneamente iperintenso in T1 e T2 ed ipointenso in STIR mentre, in presenza di infiltrazione midollare, diventa ipointenso in T1 e lievemente iperintenso in STIR.

Nei bambini, onde evitare falsi positivi conseguenti all'incompleta riconversione fisiologica, si raccomanda fortemente lo studio del midollo osseo di entrambi gli arti inferiori per intero, pur essendo piuttosto raro l'interessamento unilaterale.

Si raccomanda sempre di completare lo studio del midollo osseo dei femori con RM dell'addome superiore allo scopo di valutare con accuratezza il grado di **epatosplenomegalia** (monitorizzabile più semplicemente con ecografia annuale) e l'eventuale presenza di infarti splenici e di accumuli focali di cellule di Gaucher (i cosiddetti "**Gaucheromi**" -> "**Gaucher-cell pseudotumor**) che si accumulano nelle cellule del Kupffer e nei sinusodi splenici.

La Risonanza Magnetica infine si è rivelata di grade ausilio anche nel follow-up con imaging (**risposta all'ERT molto più precoce nelle manifestazioni viscerali rispetto a quelle scheletriche**), pur essendo di per se la scomparsa della sintomatologia (ed in particolare delle crisi ossee) un ottimo indicatore clinico di efficacia terapeutica: in particolare un'eventuale progressione dell'interessamento midollare alla RM, pur in presenza di remissione della sintomatologia clinica, può consigliare al clinico una variazione del dosaggio terapeutico. Importante è sottolineare che il follow-up con RM non deve essere ravvicinato (almeno tre anni) in quanto i risultati della terapia a livello di imaging del midollo sono individuabili in lunghi lassi di tempo.

### **Malattia di Pompe (MP)**

La **Malattia di Pompe** (o glicogenosi di tipo 2, GSDII) è una malattia neuromuscolare da accumulo lisosomiale rara (1:57000 circa), caratterizzata da un difetto del metabolismo del glicogeno, il quale si accumula in modo anomalo nei tessuti, danneggiandoli e causando un

lento e progressivo indebolimento della muscolatura. Ciò avviene quando vi è un deficit dell'enzima lisosomiale maltasi acida, responsabile della degradazione del glicogeno.

I muscoli più severamente interessati dalla debolezza muscolare sono gli addominali (con particolare riferimento al diaframma), i paraspinali, i flessori, gli adduttori e gli abduttori dell'anca, i prossimali della coscia e quelli del cingolo superiore. Si tratta di una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva della quale si riconoscono una forma infantile (caratterizzata da interessamento anche del miocardio) ed una forma "late onset" (giovane o adulta), con insorgenza dei sintomi più tardiva.

In un contesto clinico adeguato (debolezza dei muscoli prossimali degli arti inferiori e/o superiori, incapacità di correre, difficoltà di deambulazione, debolezza muscolare a livello del tronco, disturbi del sonno / apnea, affanno a riposo), specie in compresenza di **CK elevata**, è importante la ricerca dell'attività della maltasi acida almeno su DBS.

La diagnostica per immagini contribuisce in maniera importante nell'iter diagnostico della malattia di Pompe: in particolare la RM con tecnica di acquisizione "Whole body" consente di evidenziare la caratteristica distribuzione dell'interessamento muscolare. Più nello specifico, con le sequenze RM pesate in T1 si evidenzia la progressiva degenerazione fibro-adiposa dei muscoli striati esaminati che appaiono iperintensi anziché iso-intensi; nelle fasi avanzate si associa ipo-atrofia muscolare.

In TC i muscoli coinvolti dal danno appaiono eccessivamente ipodensi: il ruolo della TC e della RM è importante quale guida per l'esecuzione della biopsia muscolare. Va infine ricordato il ruolo della radiografia del torace e dell'ecocardiografia nel monitoraggio della cardiomegalia tipica della forma infantile, nonché dell'ecografia addominale per i casi complicati con organo-megalia (più frequentemente a livello del fegato).

### **Mucopolisaccaridosi**

Le Mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie rare causate dalla carenza di enzimi lisosomiali coinvolti

nella degradazione dei Mucopolisaccaridi o Glicosaminoglicani (GAG). Il deficit enzimatico determina l'accumulo dei glicosaminoglicani in diversi distretti corporei, tra cui a livello del sistema scheletrico-articolare. Il grado di estensione e gravità della compromissione scheletrica varia in base al tipo di MPS: si riconoscono forme gravi già evidenti nel neonato e forme attenuate diagnosticate in individui adulti (spesso seguiti da anni da reumatologi, ortopedici o cardiologi). Pertanto, *l'imaging* rappresenta uno strumento importante nella diagnosi di questo tipo di patologie e il radiologo diventa figura rilevante nel processo diagnostico, particolarmente importante se precoce grazie alla possibilità di trattamento con terapia sostitutiva enzimatica (I-S o forma attenuata, II, IV, VI) o trapianto di cellule staminali emopoietiche (MPS I forma severa, nella quale prevale l'interessamento neurologico e pertanto è inefficace l'ERT che non passa la BEE): tali presidi terapeutici possono almeno rallentare o addirittura stabilizzare il decorso della malattia., soprattutto per quanto attiene il danno scheletrico.

**La trasmissione genetica delle MPS (tutte autosomiche recessive tranne la II, X-linked e pertanto assente nelle femmine) rende imperativo il tentativo di una diagnosi prenatale tramite villo- o amniocentesi allorché è nota una mutazione in famiglia. Sono inoltre partiti in alcune regioni del mondo programmi di screening neonatale di massa.**

In tutte le MPS si evidenzia pressoché sempre un incremento dell'escrezione urinaria di Dermatan- o Eparan-solfato, ad eccezione della IV (nella quale incrementa il Keratan-solfato) e della IX (laturonano); ad oggi si conoscono undici diversi deficit enzimatici responsabili di 7 diverse MPS (I H o Hurler, I S o Scheie, I H/S o Hurler/Scheie; II o Hunter; III o Sanfilippo A, B, C, D; IV o Morquio A, B; VI o Maroteaux-Lamy; VII o Sly; IX).

**N.B: MPS I-S prototipo delle MPS, contiene tutte le anomalie possibili e pertanto rappresenta la forma più severa**

Il deficit enzimatico lisosomiale determina dunque un accumulo progressivo di sostanze non degradate che gradualmente rigonfiano le cellule compromette



tendone la vitalità ed attivano processi infiammatori che amplificano gli effetti dello stesso accumulo primario.

Tali effetti sono maggiori in strutture ad elevato turnover metabolico, soprattutto a livello dell'osso (ma anche di SNC, cuore e sistema respiratorio): le alterazioni scheletriche rappresentano difatti le principali manifestazioni nella maggioranza di queste malattie – solo nella MPS III non sono preponderanti dal punto di vista clinico - e vengono genericamente definite con il termine **DISOSTOSI MULTIPLA**, a sottolineare che tutto lo scheletro può essere coinvolto.

La DISOSTOSI MULTIPLA, nello specifico, costituisce il denominatore comune di tutte le MPS ed è causata dall'accumulo di GAG nelle cellule del tessuto osseo e cartilagineo che provoca l'apoptosi di gruppi di condrociti ed il loro disallineamento con conseguente perdita dell'architettura colonnare che caratterizza la crescita di un osso sano: ne consegue in tutte le MPS (ad eccezione della forma I-S) un significativo deficit staturponderale. Si tratta al contempo di una manifestazione **specificata**, in quanto indica un'alterata degradazione enzimatica dei carboidrati complessi, ma anche **specificata** dato che può essere dovuta a difetti enzimatici differenti con conseguenti malattie clinicamente differenti.

Tra le disostosi associate ad MPS abbiamo un ampio spettro di manifestazioni: in particolare si va da forme gravi poliosstosiche non compatibili con la vita a forme con comparsa di lesioni osteoarticolari isolate (ad esempio una semplice platispondilia) in età adolescenziale o adulta; di qui si rende necessaria la conoscenza di esse anche da parte di radiologi non applicati in ambiti pediatrici.

Nelle MPS l'accumulo progressivo di GAG nei tessuti può essere valutato attraverso l'escrezione urinaria di GAG, la cui concentrazione nelle urine risulta molto spesso aumentata nei pazienti che ne sono affetti: in particolare alcuni studi clinici hanno individuato una correlazione tra la severità della malattia e l'escrezione urinaria dei GAG. Non bisogna tuttavia dimenticare che con il progredire dell'età l'escrezione urinaria di queste molecole diminuisce sia nei soggetti sani che in quelli affetti da MPS al

punto che, negli adulti con MPS (talora anche negli adolescenti in alcuni casi di MPS-IV), la concentrazione può risultare nella norma e ciò spesso contribuisce a ritardarne la diagnosi.

**Dal punto di vista radiologico**, le strutture scheletriche più frequentemente coinvolte nella disostosi multipla - con alterazioni spesso piuttosto tipiche - sono le mani (metacarpi "a proiettile"), il cranio (sia il neurocranio con frequenti craniostenosi da ispessimento della diploe che la base cranica, con tipico aspetto a "J" della sella turcica), il rachide (speroni anteriori tipici, gibbo "inverso" a livello del tratto di passaggio dorso-lombare, cifoscoliosi, alterazioni dell'allineamento sagittale), le ossa lunghe (diafisi corte e tozze, epifisi ipoplasiche e ruotate, radio "obliquo" a tipo "pseudo-Madelung"), la gabbia toracica (aspetto "a remo" delle coste, clavicole corte e tozze) il bacino (teste femorali piccole, coxa valga con collo femorale allungato, ala iliaca arrotondata, ileo verticalizzato ed appuntito inferiormente, displasia degli acetaboli poco profondi e sfuggenti in assenza del ciglio con eventuale lussazione bilaterale, incremento dell'angolo acetabolare, ridotto tuttavia nella MPS-IV, patologia peculiare per frequente coxa vara) e le ginocchia (tipico il genu valgum). In genere si evidenzia ipoplasia delle epifisi con diafisi ispessite e grossolane.

Si può inoltre evidenziare osteopenia diffusa secondaria ad alterazione del metabolismo del Ca/P: a proposito del monitoraggio della mineralometria ossea, mentre lo studio con DEXA è ampiamente validato l'attendibilità dell'Ultrasonografia Ossea (Q-US), metodica quest'ultima non irradiante (dato tutt'altro che irrilevante in pazienti pediatrici), è poco conosciuta.

La valutazione radiologica del tipo e del grado di severità della disostosi rappresenta un primo elemento di orientamento diagnostico. **L'assessment di base della disostosi ossea MPS-correlata prevede l'esecuzione di una "skeletal survey"** (cranio A-P ed L-L, colonna A-P ed L-L, pelvi A-P, arti inferiori sotto carico, avambraccio A-P, mani A-P, piedi A-P). Non va tuttavia dimenticato che solo l'integrazione dei dati radiologici con quelli clinici consente di definire in maniera più

specifica un sospetto diagnostico e che **l'unica possibilità di ottenere una diagnosi definitiva è rappresentata dal dosaggio dello specifico enzima**. Lo sviluppo recente di terapie enzimatiche sostitutive in alcune MPS (in particolare I, II e VI) ha aperto un dibattito attuale sulla opportunità di **follow-up radiologici dedicati**, specie in ambito muscolo-scheletrico dato che la barriera emato-encefalica limita fortemente la distribuzione enzimatica dal circolo periferico al sistema nervoso centrale.

Di certo il riscontro di una stabilizzazione del carico lesionale scheletrico rispetto al "baseline" in pazienti in terapia enzimatica sostitutiva rappresenta di per se' un importante fattore prognostico e potrebbe giustificare il ricorso a studi radiologici di controllo sulla cui tempistica non vi è tuttavia unanimità di pareri.

A carico del **SNC** la Risonanza Magnetica consente di evidenziare ampliamento degli spazi perivascolari di Virchow-Robin (soprattutto in MPS I, e II), aree di demielinizzazione o gliosi, idrocefalo "ex-vacuo" e/o comunicante (riduzione del riassorbimento liquorale a livello delle granulazioni di Pacchioni conseguente a patologico ispessimento leptomeningeo), alterazioni corticali con conseguente deterioramento cognitivo (assenti tuttavia nelle MPS-I Scheie-type, nelle MPS-IV A e B e nella MPS VI) nonché rari casi di mega cisterna magna (spt in MPS I e II) e di pseudotumor cerebri nel Morquio.

N.B: Possibile evoluzione temporale: dilatazione spazi Virchow-Robin à anomalie della sostanza bianca à atrofia corticale. Altre manifestazioni neurologiche includono edema-atrofia del nervo ottico, ipoacusia neurosensoriale, compressione del nervo mediano (sindrome del tunnel carpale), mielopatia compressiva conseguente ad ispessimento della dura madre a livello della giunzione cranio-cervicale, resa spesso più grave dalla frequente presenza di sublussazione atlo-assiale.

A livello dell'orecchio si verificano spesso otiti medie ricorrenti e perdita dell'udito conseguente ad ispessimento del liquido cocleare ed a sofferenza del nervo acustico (sindrome da intrappolamento); nella MPS IV spesso coesiste grave

ipertrofia adenotonsillare responsabile di eventuali apnee notturne.

Oltre all'apparato locomotore ed al SNC tante altre strutture possono essere danneggiate dall'accumulo di carboidrati complessi (GAG nelle MPS).

L'accumulo dei GAG può causare epato-splenomegalia e più in generale **visceromegalia** (particolarmente marcata nelle MPS II, III e IV) che si giova molto del trattamento con terapia enzimatica sostitutiva (MPS I, II, VI ed a breve IV). Nello specifico è stata osservata una pressochè costante riduzione del grado di epatosplenomegalia entro un anno dall'inizio della terapia, sicchè è consigliabile nei pazienti trapiantati un monitoraggio periodico anche con ecografia dell'addome superiore con cadenza annuale. La stessa metodica è fondamentale nell'assessment iniziale del grado di epatosplenomegalia.

La visceromegalia a sua volta è responsa-

bile di multiple ernie della parete addominale (spr ombelicale ed inguinale) che tendono a recidivare.

Anche la **cardiopatìa MPS-correlata** (caratterizzata da una variabile combinazione di pseudo-ipertrofia miocardica da infiltrazione di GAG, insufficienza mitralica, stenosi coronariche, fibroelastosi endocardica, alterazioni del tessuto di conduzione) risulta meno grave in pazienti trattati con TES o con trapianto di cellule staminali, pertanto è fortemente consigliato l'assessment iniziale ed il monitoraggio periodico biennale con ecocardiografia: in particolare è stata osservata in alcuni pazienti un'importante riduzione della cardiomiopatia ipertrofica da infiltrazione del tessuto miocardico. Purtroppo in forme severe di MPS I e VI sono stati segnalati casi di pazienti di età inferiore di un anno nei quali l'insufficienza cardiaca secondaria a grave valvulopatia.

La **disfunzione respiratoria** dei pazienti affetti da MPS è dovuta a rigidità della cassa toracica, collo corto ed anomalie della trachea che tende a restringersi e collassare: ne conseguono infezioni delle vie aeree superiori, otiti e riniti croniche abnormalmente frequenti nonché casi di ipertensione polmonare conseguenti ad ostruzione delle vie aeree. Per tali motivi nei pazienti con MPS il rischio anestesiológico è elevato.

La **facies** dei pazienti con MPS è tipica, caratterizzata da lineamenti facciali grossolani a causa dell'accumulo dei GAG nei tessuti molli della regione orofacciale; notevole è inoltre la macroglossia associata spesso a ritardo nell'eruzione dei denti anteriori e denti piccoli di forma irregolare. Frequente è il riscontro di opacità corneale ed anche di cataratta o glaucomi che determinano deficit visivo talora grave.

# Dismorfismi cranici, macrocranie, craniosinostosi: ecografia cerebrale

Ausanio G,<sup>1</sup> Falco P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dirigente Medico TIN Azienda Ospedaliera di Caserta; <sup>2</sup>Pediatra - TIN Azienda Ospedaliera di Caserta

L'ecografia cerebrale per via transfontanellare è ormai un'indagine abbastanza diffusa nei reparti di neonatologia. La non invasività dell'esame, l'assenza di documentati effetti collaterali biologici da ultrasuoni, la praticità d'impiego offerta dagli ecografi portatili nelle unità di terapia intensiva e nei day-hospital deputati al controllo a distanza, hanno reso in questi anni sempre più ampio l'impiego dell'ecografia cerebrale, al punto che essa è diventata la metodica di imaging (in altre parole di diagnostica per immagini) cerebrale di prima istanza nello studio del danno cerebrale perinatale e dei suoi esiti.

Nel periodo neonatale e nella prima infanzia, stante la sottigliezza della teca cranica e la presenza delle fontanelle, l'ecografia consente di ottenere immagini dell'encefalo di valida risoluzione anatomica e segnali Doppler dei vasi cerebrali. Essa è in grado di esplorare l'encefalo neonatale e di valutarne l'integrità anatomica definendo le caratteristiche del sistema ventricolare, della sostanza bianca peri-ventricolare e sotto-corticale, dei nuclei della base, della sostanza grigia corticale, con esclusione delle regioni più periferiche, e degli spazi peri-cerebrali.

Sono pertanto ecograficamente diagnosticabili lesioni intracerebrali occupanti spazio, ectasie del sistema ventricolare in fase presintomatica, emorragie cerebrali, ematomi periencefalici; nei bambini con idrocefalia consente inoltre di "guidare intraoperatoriamente" il posizionamento di shunt ventricolari, evidenziare precocemente eventuali malfunzionamenti e seguire evolutivamente i risultati dell'intervento. Per le sue caratteristiche di facile applicabilità e di ripetibilità, l'ecografia permette di monitorare una lesione dalla sua fase acuta sino all'eventuale esito stabilizzato. Questo può essere di evidente utilità anche per la conoscenza del processo eziopatogenetico e fisiopatologico responsabile della definitiva lesione cerebrale. Le tecniche Doppler permettono di

valutare i vasi cerebrali ed il flusso ematico al loro interno. Queste tecniche assumono importanza nell'ipertensione endocranica, nella patologia ischemico-emorragica del neonato (l'aumento della velocità e della componente diastolica di flusso in relazione a fenomeni di vasodilatazione è segno prognostico negativo!), nei prematuri in ventilazione meccanica. **L'ecografia può anche essere utile nella valutazione delle suture craniche cui possono seguire diagnosi di craniostosi e mielomeningoceli.**

Dunque, l'ecografia cerebrale rappresenta senz'altro una metodica versatile, potenzialmente di facile impiego e di notevole performance diagnostica, parte essenziale della gestione dei neonati ed in particolare di quelli prematuri per individuazione delle patologie prevalenti, vale a dire l'"emorragia cerebrale" e la "leucomalacia" e quelle meno frequenti, secondarie a insulti ipossico-ischemici, infezioni connatali, a cerebropatie malformative e sindromi associate.

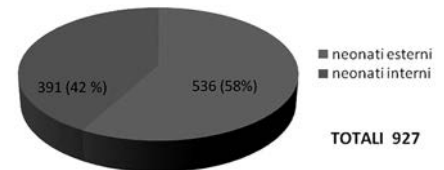
L'evoluzione di tali patologie prevede un attento follow-up che non si esaurisce nella fase di degenza ma che necessariamente deve proseguire in post-dimissione.

Fin dall'anno 2000, il reparto di Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Caserta ha istituito un ambulatorio di "Ecodopplermetria cerebrale neonatale" aperto non solo al follow-up degli ex-ricoverati, ma anche a tutti i neonati e i lattanti presso altre strutture con problematiche neurologiche diverse.

Nel corso del triennio 2013-2015 sono stati studiati ecograficamente 927 neonati.

Il 42% (391 pazienti) ha riguardato neonati "interni", vale a dire ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'A.O. di Caserta e seguiti istituzionalmente in follow-up con uno o più controlli nel corso del primo anno di vita, laddove il 58%, più della metà dell'impegno lavorativo, ha riguardato neonati "esterni", inviati da altri istituti (42%) e dai pediatri di famiglia (58%). (fig.1)

Fig. 1 Attività di ecografia cerebrale (triennio 2013-2015)



Le patologie prevalenti per i cosiddetti "interni" seguite in followup sono risultate essere:

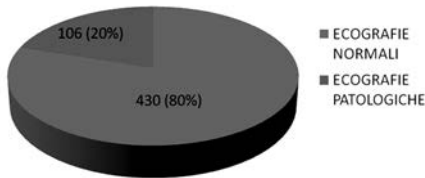
- emorragia cerebrale (3 nel 2013, 17 nel 2014, 14 nel 2015).
- leucomalacia (8 nel 2013, 2 nel 2014, 16 nel 2015).
- infarto cerebrale (3 nel 2013, 3 nel 2014, 3 nel 2015).

Le indicazioni alla esecuzione dell'ecografia cerebrale per i pazienti esterni, che hanno rappresentato il 58% dell'impegno del lavoro (536 neonati), sono state in ordine di frequenza:

- macrocranie di n.d.d.
- tremori di n.d.d.
- cisti dei plessi coroidei al controllo ostetrico
- pallore/apnea
- angiomi
- ipotonia
- ipertonìa
- ritardo dello sviluppo psicomotorio
- dismorfismi cranici
- malformazioni della linea mediana (labiopalatoschisi)
- traumi cranici accidentali

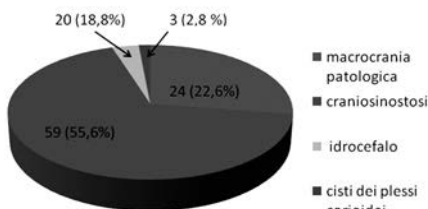
## Patologie rilevate

Nell'80% dei pazienti esterni studiati non è rilevata alcuna anomalia dell'encefalo né delle ossa craniche, attribuendo per tanto ad altre situazioni cliniche i sintomi e/o i segni clinici di apparente pertinenza del sistema nervoso centrale, come per esempio tremori da ipocalcemia, pallore o apnea da reflusso gastroesofageo, macrocranie familiari, ecc. (Fig. 5).

**Fig. 5** Esito ecografie cerebrali pazienti esterni

Nel restante 20% ( pari a 106 pazienti) sono state rilevate le seguenti problematiche elencate in ordine di frequenza (Fig. 6):

- Craniosinostosi (59)
- Macrocranie (24)
- Cisti dei plessi corioidei (20)
- Idrocefalo malformativo (3)

**Fig. 6** – Ecografie patologiche pazienti esterni

## Macrocrania

### Definizione

Si tratta di una condizione malformativa in cui la circonferenza cranica è superiore di 2 DS alla media per sesso ed età.

Tale condizione può essere già presente alla nascita oppure rilevata nel corso di controlli pediatrici.

Ne deriva che è molto importante il monitoraggio della velocità di crescita della circonferenza cranica, ricordando che nel neonato prematuro quest'ultima cresce di un centimetro a settimana nei primi due mesi e di mezzo centimetro a settimana nei successivi due; nel neonato a termine invece cresce mezzo centimetro a settimana nel primo trimestre e un centimetro al mese in seguito. Identificata la macrocrania, sinonimo di "macrocefalia", è importante stabilire se trattasi di una forma evolutiva o non evolutiva. In quest'ultima la curva della circonferenza cranica del bambino è parallela alla curva del 97° percentile per l'età. In tale gruppo abbiamo "macrocefalie costituzionali", "macrocefalie genetico-familiari", "megalencefalie anatomiche", patologie delle ossa del cranio, idrocefalie stabilizzate e idrocefalo esterno.

Nelle forme evolutive la circonferenza cranica incrocia la curva normale per età in modo brusco o progressivo (Fig. 7).

**Fig. 7** – Evoluzione naturale della macrocefalia

In tale condizione bisogna considerare anche le megalencefalie sindromiche e le patologie metaboliche dato che all'esordio e per alcuni mesi hanno un trend evolutivo prima di stabilizzarsi e rientrare nel capitolo delle forme non evolutive, ragion per cui le considereremo tali. Premesso ciò la principale causa di macrocrania evolutiva è rappresentata dalla condizione di idrocefalia.

### Forme non evolutive

La causa di gran lunga più frequente delle macrocranie non evolutive è quello che viene definito "idrocefalo esterno benigno", caratterizzato da ampliamento degli spazi sub-aracnoidei e talvolta anche dei ventricoli laterali.

L'ecografia è diagnostica e serve a seguire l'evoluzione anatomica che si normalizza entro i primi due anni di vita.

Esiste una spiccata familiarità in senso autosomico-dominante. La prognosi è favorevole nella stragrande maggioranza dei casi.

Tuttavia questa non può essere considerata una regola generale assoluta per i seguenti motivi:

1. L'ampliamento degli spazi subaracnoidei correlato ad un meccanismo di ritardato riassorbimento da parte delle granulazioni del "Pacchioni", secondo alcuni recenti studi, predisporrebbe ad un sanguinamento nello spazio subdurale a seguito di traumi cranici minimi, con formazioni di ematomi e/o igromi di difficoltosa dimostrazione. Il meccanismo ipotizzato è una stiramento delle vene a ponte all'interno degli spazi subaracnoidei. A differenza di altre cause di ematomi subdurali, in questi casi la

prognosi si mantiene in ogni caso favorevole e l'atteggiamento medico può rimanere conservativo, residuandone, sul piano prognostico, deficit motori e/o intellettivi minori.

2. L'idrocefalo esterno benigno raramente può essere il segno di una malattia metabolica (glutarico-aciduria tipo I, malattia di Menkes, 3metil-glutaconico-aciduria). Ovviamente in queste condizioni la macrocefalia è soltanto una dei segni clinici nel contesto della patologia.

La megalencefalìa, condizione di macrocrania senza (raramente con) dilatazione degli spazi meningei e in assenza di anomalie ossee, può essere isolata o inquadrata in un contesto plurimalformativo.

La forma isolata è la più comune quasi sempre autosomica dominante con incidenza di ritardo mentale del 10%, laddove la forma ad ereditarietà autosomica recessiva, rarissima, si associa a ritardo mentale, epilessia e ritardo motorio.

Le forme sindromiche possono essere suddivise in :

- Megalencefalie anatomiche, dovute a disordini della crescita (S. di Sotos, sindrome di Beckwith-Widdman, sindrome di Simpson-Golabi-Behemel, caratterizzata da eccessiva crescita pre e post-natale, Acondroplasia, neurofibromatosi, sindrome di Klinefelter, sindrome dell'X fragile).
- Megalencefalie metaboliche: leucodistrofia (sindrome di Alexander, mucopolisaccaridosi).
- Megalencefalie unilaterali.

### Forme evolutive

#### Idrocefalo

Come precedentemente citato l'idrocefalia è la causa principale della macrocrania evolutiva.

Secondo una moderna definizione si deve intendere per idrocefalo una entità clinica in cui un disturbo della circolazione liquorale provoca l'accumulo di liquor nelle cavità ventricolari con il risultato di dilatarle progressivamente.

La definizione appare opportuna perché coglie l'elemento cruciale della condizione idrocefalica (il disturbo del circolo liquorale) e contiene già in sé i fattori principali di esclusione (la non progressione e la mancata dilatazione ventricolare).

Non sono ad esempio idrocefalie tutte le atrofie cerebrali cosiddette ex vacuo (metaboliche, disgenetiche, lesionali) perché il sistema ventricolare si dilata ma senza progressione e senza aumento del neurocranio. Non lo è neppure l'idrocefalo esterno benigno del lattante per gli stessi motivi e perché a dilatarsi sono, salve rare eccezioni, gli spazi meningei.

La definizione poi serve anche a superare il concetto classico dei tipi di idrocefalo, di volta in volta e in base al criterio usato, chiamati ostruttivo, comunicante, mono, bis, tri o tetraventricolare, che colgono solo una parte del problema.

Seguendo un criterio cronologico, possiamo distinguere: l'idrocefalo fetale; l'idrocefalo congenito; l'idrocefalo associato ad un mielomeningocele o ad encefalocele; l'idrocefalo postemorragico neonatale; l'idrocefalo post-infettivo meningitico.

*Idrocefalo fetale*

Le tecniche ultrasonografiche applicate in epoca neonatale permettono oggi di diagnosticare l'idrocefalo in utero.

Si tratta nella gran parte dei casi dell'esito di emorragie intraventricolari, ma non si devono trascurare disgenesi malformative (oloprosencefalie, agenesia del corpo calloso complicata, atresia dei forami di Monro, stenosi dell'acquedotto di Silvio), le lesioni parenchimali (idro-anencefalo, encefalite), i rari tumori congeniti (teratomi e germinomi della base, tubercoli della sclerosi tuberosa di Borneville congenita, posti in punti strategici del flusso liquorale), le meningoencefaliti perinatali. In questo capitolo rientrano due sindromi facilmente identificabili al controllo ostetrico che sono:

La sindrome di Chiari II e la sindrome di Dandy Walker. La prima è caratterizzata da erniazione della parte inferiore del verme cerebellare, ponte, midollo allungato e IV° ventricolo del forame magno, spesso associata a mielomeningocele ed idrocefalo.

La sindrome di Dandy Walker è caratterizzata da ipoplasia cerebellare, dilatazione cistica del IV° ventricolo e idrocefalo ostruttivo.

E' importante poter stabilire, ai fini prognostici, una diagnosi eziologica il più possibile corretta. Il problema infatti non è l'idrocefalo ma la causa che lo sottende.

Ad esempio, una causa devastante, quale una disgenesia o un tumore, ha una pro-

gnosi severa rispetto ad una emorragia intraventricolare isolata senza importanti danni parenchimali. Falliti i tentativi di derivazione dell'idrocefalo fetale in utero degli anni ottanta, oggi l'intervento viene demandato a dopo la nascita.

*Idrocefalo congenito*

Si tratta di quei casi in cui la diagnosi viene fatta dopo la nascita anche se l'origine è prenatale, in quanto il perimetro cranico, relativamente elevato alla nascita, cresce a dismisura e si rendono evidenti i segni dell'ipertensione endocranica.

Le cause possono essere le stesse dell'idrocefalo fetale e identiche sono le condizioni patogeniche prognostiche.

Una forma particolare di idrocefalo congenito è l'idrocefalo legato all'X o sindrome di Bickers-Adams perché costituisce esempio di causa genetica. Infatti in questi pazienti in cui l'idrocefalo si accompagna a stenosi dell'acquedotto di Silvio, una tipica adduzione - opposizione forzata di entrambi i pollici e a grave compromissione motoria e mentale, è stata dimostrata una mutazione sul gene LICAM del cromosoma Xq28. Tale gene presiede alla sintesi di una piastrina che è essenziale per l'espansione dei neuriti.

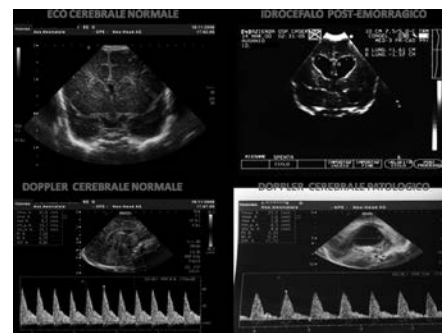
La sindrome di Bickers-Adams o idrocefalo legato all'X appartiene al capitolo delle cosiddette malattie L1 di cui fanno parte la sindrome MASA (mental retardation, Aplasia, Shuffling gait, Adducted Thumbs), la paraplegia spastica di tipo 1 e l'agenesia del corpo calloso legata all'X.

Le malattie L1 sono anche riunite sotto l'eponimo di "CRASH Sindrome" (Corpus Callosum hypoplasia, Retardation, Adducted Thumbs, Spasticity, Hydrocephalus).

*Idrocefalo post-emorragico*

Come descritto già precedentemente, l'idrocefalo post-emorragico è una delle possibili complicanze dell'emorragia endoventricolare tanto più frequente quanto maggiore è il grado dell'emorragia. Tale idrocefalo si determina per l'ostruzione al flusso liquorale legata alla presenza di detriti ematici e dei coaguli di fibrina responsabili anche di " aracnoidite" e quindi di rallentamento o arresto del meccanismo di riassorbimento liquorale da parte delle granulazioni di Pacchioni. La dilatazione ventricolare riscontrata in fase acuta

di emorragie può essere definita in base all'evoluzione transitoria, persistente o progressiva, riservando a quest'ultima il termine di idrocefalo post-emorragico. Il 50% circa dei neonati affetti da emorragie intraventricolari di 2° e 3° grado sviluppa una dilatazione ventricolare progressiva; nel 50% dei casi tale dilatazione si stabilizza o regredisce spontaneamente entro 4 settimane dell'insorgenza. Nel rimanente 50% la dilatazione progredisce lentamente nelle settimane successive e se non trattata evolve in franca dilatazione con incremento della pressione intracranica e comparsa della sintomatologia clinica. In fase acuta è la stessa emorragia a dilatare il lume ventricolare.



La dilatazione che segue invece di una o due settimane l'esordio dell'emorragia è dovuta al citato meccanismo di ostacolo deflusso del liquor causato dai coaguli in lisi.

Sappiamo infatti che il liquor prodotto nei plessi coroidei di ciascun ventricolo, defluisce attraverso il sistema ventricolare e passa negli spazi subaracnoidei attraverso i forami di Luckska e Magendie ove viene riassorbito dalle granulazioni aracnoidee del Pacchioni.

Un ostacolo in qualunque punto lungo questo tragitto determina una dilatazione a monte.

I punti ove più facilmente si determina l'ostacolo meccanico al deflusso liquorale sono i forami di Monro, l'acquedotto di Silvio e il quarto ventricolo (Concetto di idrocefalo comunicante / non comunicante). Rilevata la dilatazione idrocefalica, esistono delle misurazioni basate su reperi precisi che consentono di seguire in modo accurato l'andamento della dilatazione (misurazione secondo Allan, Levine, Fiske). Un neonato affetto da emorragia endoventricolare di 2° e 3° grado deve essere atten-

tamente sorvegliato ecograficamente a tempi prestabiliti per cogliere la dilatazione ventricolare, valutarne le dimensioni, l'andamento e le caratteristiche liquorali. In base all'andamento la dilatazione è definita lentamente progressiva se si attua nell'arco di una o più settimane con lenti incrementi delle dimensioni ventricolari, non necessariamente della circonferenza cranica e con fontanella anteriore piana. Si definisce invece rapidamente progressiva se gli incrementi si attuano nell'arco di pochi giorni, la circonferenza cranica aumenta rapidamente (più di 2 cm. a settimana) e la fontanella anteriore risulta tesa.

L'intervento di derivazione si rende necessario nei casi di dilatazione rapidamente progressiva.

Per quanto riguarda le caratteristiche liquorali, l'ecografia ci consente di stabilire se la lisi è completa con possibilità di posizionare con successo una derivazione e anche nei casi in cui sia stata posta una derivazione, l'ecografia è in grado di evidenziare una sovrainfezione liquorale, nel caso in cui si rileva materiale iperecogeno fluttuante nei lumi ventricolari o un mal funzionamento della valvola di derivazione che comporta una ripresa dell'idrocefalo.

L'idrocefalo inizialmente evolutivo e poi stabilizzato ovviamente viene monitorato in follow-up per diversi mesi perché non va dimenticato che si può verificare una ripresa della dilatazione anche a distanza.

#### *Idrocefalo post-meningitico*

Il rischio di idrocefalo è intrinseco ad ogni processo meningitico.

In questo caso l'idrocefalo può essere acuto (allora si tratta di una vera e propria ventricolite), o sub-acuto e instaurarsi nel corso dei mesi successivi durante i quali dunque non bisogna allentare la sorveglianza.

### **Craniosinostosi**

#### *Diagnosi differenziali*

Come già precedentemente descritto, il 55,6% del nostro ambulatorio di ecografia cerebrale riguarda l'inquadramento diagnostico dei dismorfismi cranici.

La **craniosinostosi** si realizza quando si ossificano precocemente una o più sutu-

re craniche.

Il pediatra richiede la valutazione specialistica per escludere eventuali aumenti della pressione endocranica, problemi di tipo visivo ed eventuali ritardi dello sviluppo neuromotorio. Bisogna ricordare le varie diagnosi differenziali che si riportano in ordine di frequenza:

**1. deformità della testa di tipo posturale**, che è correlata alla posizione che il neonato usa tenere continuamente quando è sdraiato: si tratta in generale di un appiattimento della squama perieto-occipitale da un lato. Una volta che si è creato un piccolo appiattimento, la posizione supina, tenuta costantemente dal lattante nei primi mesi di vita anche su consiglio dei sanitari per evitare il rischio di una SIDS, farà sì che quando egli ruoterà la testa finirà su quell'appiattimento rendendolo sempre più evidente.

**2. cefalo ematoma e tumore da parto**: il primo è una raccolta di sangue sub-periosteale che si arresta in corrispondenza delle suture, fluttuante alla palpazione, che richiede talora settimane per scomparire e che si può ossificare; il tumore da parto è un edema del sottocutaneo, non fluttuante, che scompare in pochi giorni.

**3. deformazione della testa congenita**, legata alla posizione fetale spesso obbligata da particolari situazioni intrauterine (voluminosi miomi, utero setto, gemellarità). Tali deformità isolate tendono a scomparire in poche settimane.

**4. craniosinostosi semplice (CS)**, cioè ossificazione di una o più suture craniche.

**5. sinostosi complessa cranio-facciale** in cui la deformità del cranio rientra nell'ambito di una forma sindromica.

**6. deformazione delle ossa del cranio**, legata a malattie rare come la mucopolisaccaridosi e la talassemia, per fortuna rare.

**7. frattura depressa del cranio**, in seguito a traumi.

#### *Classificazione*

Per prima cosa è necessario suddividere le craniosinostosi in due grandi gruppi:

1.1. Le Craniosinostosi primitive: nelle quali la saldatura precoce della sutura si verifica in assenza di anomalie del cervello o malattie metaboliche. La

causa è per lo più genetica (familiare) e si manifesta in un caso su 2000 nati.

2.2. Le Craniosinostosi secondarie: in cui la problematica è dovuta alla mancata crescita ed espansione di una parte del cervello (atrofia cerebrale sottostante alla saldatura precoce della parte interessata). Hanno una incidenza 100 volte inferiore rispetto alle forme primitive.

Nell'ambito delle craniosinostosi primitive bisogna distinguere le forme semplici o isolate che determinano un'alterazione della conformazione del cranio senza interessare altri settori dell'organismo, e le forme complesse, così definite perché facenti parte di complesse sindromi genetiche (sindrome di Apert, sindrome di Crouzon), rare.

#### *Crescita fisiologica del cranio*

La testa cresce in modo simmetrico durante tutta l'età evolutiva con curva piuttosto rapida nel primo anno di vita, epoca in cui le suture e le fontanelle sono ancora pervie.

Le suture si distinguono in:

- **coronarie**: tra ossa frontali e ossa parietali.
- **lambdoidee**: tra ossa parietali e ossa occipitali.
- **sagittale**: tra le due ossa parietali, sulla linea mediana.
- **metopica**: lungo la linea mediana dell'osso frontale (unica sutura che si chiude in epoca fetale intorno al sesto mese).

La suddivisione del tavolato cranico con tali suture determina degli spazi nei punti di incontro delle stesse: le fontanelle.

Queste ultime si suddividono in mediane e laterali.

Le mediane si distinguono in:

- **bregmatica** (tra osso frontale e ossa parietali) che si salda tra il dodicesimo e il diciottesimo mese di vita.
- **lambdoidea** (tra ossa parietali e occipite) che si salda verso i due mesi di vita.

Le fontanelle laterali si distinguono in:

- **pteriche** (tra ossa parietali, sfenoide e frontale) che si saldano tra il 4° e il 6° mese di vita.
- **asteriche** (tra ossa temporale, parietale e occipitale) che si saldano tra il 4° e il 6° mese di vita.

La chiusura delle suture craniche è regolata da vari fattori:

1. dalla crescita stessa del cervello: finché il cervello è in crescita, la saldatura delle suture di norma non avviene, come dimostrato al contrario dalla craniosinostosi secondaria che può invece insorgere in seguito ad atrofia di una regione cerebrale.
2. da fattori genetici.
3. dall'azione degli ormoni tiroidei: l'ipertiroidismo accelera la chiusura delle suture, mentre l'ipotiroidismo le ritarda.

La crescita del cranio nelle craniosinostosi

La chiusura precoce di una sutura porta ad un alterato accrescimento del cranio che può continuare ad attuarsi solo ad opera delle suture rimaste aperte.

Quando una sutura è precocemente saldata il cranio non cresce più perpendicolarmente alla sutura interessata e le ossa fuse si comportano come una singola struttura ossea.

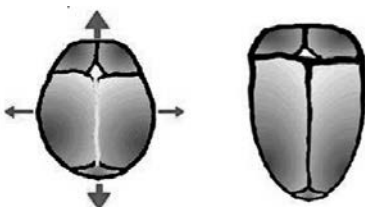
All'insufficiente crescita in una direzione del cranio fa seguito quindi una crescita compensatoria del cervello nelle altre direzioni consentite dalle suture rimaste aperte, tale da mantenere nella norma la circonferenza cranica.

Le deformità che all'esame obiettivo si riscontrano a carico del cranio sono proprio dovute alla combinazione di una ridotta crescita perpendicolare alla sutura saldata, unita alla modificazione compensatoria delle altre suture pervie, con la comparsa delle tipiche deformità che andiamo ad approfondire.

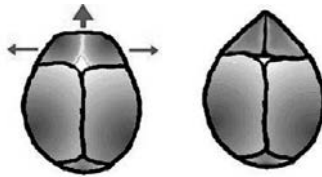
Craniosinostosi semplici e complesse

Per quanto riguarda le semplici abbiamo le seguenti forme:

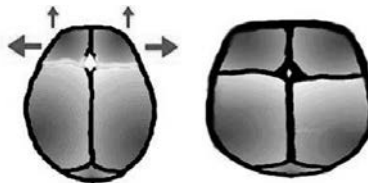
- a) Scafocefalia: prematura fusione della sutura sagittale, che determina un allungamento in senso antero-posteriore del cranio che viene ad assumere la forma di uno scafo rovesciato con cresta ossea mediana, in corrispondenza della sutura interessata.



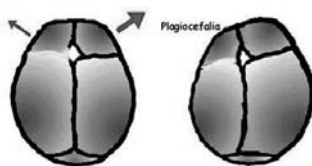
- b) Trigonocefalia: prematura fusione della sutura metopica che determina, vista dall'alto, aspetto triangolare della fronte con vertice anteriore, tipica una cresta ossea mediana frontale in corrispondenza della sutura metopica sinostosata ed ipotelorismo.



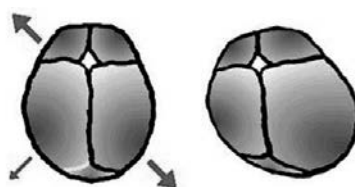
- c) Brachicefalia: prematura fusione delle due suture coronarie con interessamento anche delle suture sfeno-frontali che determinano una diminuzione del diametro antero-posteriore del cranio con frontale alto e appiattito.



- d) Plagiocefalia: distinta in frontale e occipitale (o anche anteriore e posteriore) a seconda del coinvolgimento rispettivamente di una sutura coronaria o di una sutura lambdoidea. Nella plagiocefalia frontale si osserva un appiattimento unilaterale del frontale dal lato interessato e crescita compensatoria controlaterale con sollevamento dell'orbita e della grande ala dello sfenoide ipsilaterale.



Nella forma di plagiocefalia occipitale avremo un appiattimento unilaterale della squama dell'occipite



- e) Pachicefalia: determinata dalla precoce fusione di entrambe le suture lomboidee che determina un appiattimento posteriore del cranio.
- f) Oxicefalia: causata dalla precoce fusione delle due suture coronarie e della sutura sagittale che determina un cranio di aspetto conico e appiattito a livello della fontanella bregmatica.
- g) cranio a trifoglio: causato da una pansinostosi, per cui il cranio visto dall'alto assume un aspetto trilobato essendo le bozze frontali e temporali separate da un restringimento a livello della regione silvana.

Per quanto concerne le forme di craniosinostosi complesse abbiamo:

- a) Sindrome di Crouzon: si presenta con esoftalmo di grado severo per ipoplasia delle cavità orbitarie, ipoplasia del mascellare con prognatismo relativo, naso a becco di pappagallo, si associa spesso a brachicefalia.
- b) Sindrome di Apert: fa parte delle acrocefalosindattilie, si manifesta con ipoplasia mascellare e prognatismo relativo, sindattilie ossee di grado severo delle mani e dei piedi e brachicefalia.

Nell'ambito delle craniosinostosi la forma più comune è rappresentata dalla scafocefalia (circa il 55%) con prevalenza dei maschi, a seguire la plagiocefalia anteriore (circa il 12%), con prevalenza del sesso femminile; la pachicefalia è la meno comune (circa l'1%).

Ruolo dell'ecografia

L'ecografia cerebrale anche per quanto riguarda le craniosinostosi, problematica apparentemente di pertinenza esclusiva ortopedica e/o neurochirurgica, ha un suo ruolo precipuo.

Consente con sonde lineari ad alta frequenza, di confermare (con sensibilità del 100%) la diagnosi clinica, attraverso il rilevamento o meno del gap ipoecogeno lungo il decorso della sutura interessata. Consente, tranne nei casi rarissimi di ossificazione precoce della fontanella bregmatica, di esplorare rapidamente l'integrità del cervello, ma soprattutto di escludere o confermare una delle conseguenze più importanti delle craniosinostosi che è rappresentata dall'aumentata pressione intracranica.

Integrando infatti la visione B-MODE con lo studio Doppler dei principali vasi cerebrali, è possibile risalire attraverso indici flussimetrici (indice di resistenza, indice di pulsatilità) alla pressione intracranica. L'ipertensione endocranica, rara nelle forme di craniosinostosi che interessano una sola sutura, può verificarsi invece nelle forme in cui sono interessate più suture (oxicefalia, acrocefalia), e può insorgere in maniera acuta con i classici sintomi di vomito e cefalea, oppure lentamente fino a determinare edema papillare e atrofia ottica con perdita della visione.

Di qui anche l'importanza di integrare nei casi dubbi l'esame ecografico cerebrale con lo studio del fondo oculare. Ovviamente il neonatologo ecografista ha un ruolo privilegiato nell'individuare situazioni gravi di inestetismo che richiedono un trattamento chirurgico e/o riabilitativo onde evitare ripercussioni sul futuro equilibrio psicologico del bambino.

#### Cenni di terapia

Il trattamento delle craniosinostosi è di regola chirurgico.

Gli obiettivi del trattamento sono molteplici:

- a) mantenere una normale pressione intracranica o ricondurla al normale .

- b) assicurare una normale crescita del cervello e del cranio.
- c) migliorare la funzione visiva, fonetica, nasale e masticatoria.
- d) evitare complicazioni psicologiche del bambino e della famiglia, migliorandone l'aspetto estetico.

Le moderne tecniche chirurgiche prevedono la resezione della sinostosi e la correzione della forma del cranio, effettuando un rimodellamento della porzione del cranio interessata e quando necessario, un avanzamento del segmento fronto-orbitario; vengono corrette anche le eventuali modificazioni del volto, con una correzione dell'ipoplasia mascellare e dell'ipolabiorismo associato. Le vecchie tecniche, che si basavano sulla separazione chirurgica della sutura saldata e sull'interposizione di materiale plastico, sono ormai abbandonate. Spetta al neurochirurgo pediatrico l'onere dell'intervento, che ormai è associato a scarsa morbilità e a una permanenza in ospedale di 6-7 giorni. Le craniosinostosi complesse richiedono una serie di interventi in successione.

L'indicazione generale è che l'intervento vada eseguito tra i 4 e i 6 mesi di vita; secondo altri neurochirurghi è sufficiente che il lattante pesi almeno 10 kg.

Il pediatra di famiglia assisterà il team chirurgico nelle preparazioni dell'intervento e, dopo di questo, parteciperà al tratta-

mento del bambino in coordinamento col centro neurochirurgico pediatrico.

#### **Conclusioni**

L'ecografia cerebrale si conferma metodica di prima scelta per l'individuazione o l'esclusione di patologie neurologiche del neonato e del lattante.

Consente infatti il monitoraggio ambulatoriale di patologie potenzialmente gravi come emorragie, infarti, idrocefalo.

Il nostro studio ha dimostrato che l'ambulatorio di ecografia transfontanellare aperto all'esterno rappresenta inoltre il luogo ideale dove inquadrare patologie apparentemente neglette, in quanto non inquadrate correttamente né dal pediatra né dal neurologo, quali appunto macrocranie patologiche e dismorfismi cranici in cui è vero che l'esame dell'encefalo risulta spesso normale, ma il counseling che ne deriva ha una estrema importanza.

Nel corso del colloquio, infatti, si stabiliscono insieme alla famiglia i percorsi da seguire attraverso l'intervento di varie figure professionali (neurochirurgo, fisioterapista, osteopata, psicologo), per avviare a soluzione le diverse problematiche individuate, con indubbio vantaggio sulla diagnosi precoce e in definitiva anche sull'equilibrio psicologico-affettivo della famiglia tutta e prospetticamente del bambino.



## Plagiocefalie posizionali

Aliberti F.

*Dirigente Medico Neurochirurgia - Azienda Ospedaliera Santobono - Napoli*

Le ossa del cranio possiedono una notevole capacità di assorbire le compressioni durante il parto, grazie alla loro plasticità e agli adattamenti del bacino e dell'utero indotti dal travaglio. Questa plasticità ossea si mantiene nei primi mesi di vita per cui è frequente osservare in questo periodo della vita del bambino asimmetrie craniche dovute per lo più a posizioni "preferite" del capo spesso in associazione a limitazioni dei movimenti del collo verso un lato. A ciò si aggiunge che il lattante ha ovviamente una ridotta capacità di movimenti autonomi e che spesso il liquido pericerebrale è più abbondante per cui l'osso poggia su una superficie "soffice". Da quando viene raccomandato di mantenere i neonati in posizione supina (pancia in su) durante il sonno per la prevenzione della SIDS (Sindrome della Morte Improvvisa in Culla), il numero di bambini affetti da deformità posizionali è in netto aumento.

In genere parliamo di plagiocefalie posizionali quando l'asimmetria è caratterizzata da appiattimento di una bozza parieto-occipitale di un lato e di quella frontale controlaterale con una testina che vista dall'alto assume una forma di parallelepipedo. Anche le orecchie diventano asimmetriche seguendo lo "slittamento" delle ossa craniche così come le orbite.

L'appiattimento posteriore che coinvolge entrambi i lati viene invece definito brachicefalia.

Tali asimmetrie craniche devono essere naturalmente distinte da quelle dovute a precoce chiusura delle suture craniche (craniosinostosi). La diagnosi differenziale è essenzialmente clinica ma può essere supportata da indagini neuroradiologiche quali la TC cranio con ricostruzione tridimensionale di superficie.

Il trattamento consiste nei primi mesi di vita nel cambiare la posizione del capo durante la posizione supina cercando di

far poggiare prevalentemente la bozza parieto-occipitale sporgente e nell'involgarire il piccolo a ruotare il capo verso il lato opposto all'appiattimento cranico.

Il decorso è in genere favorevole con un miglioramento clinico in un buon numero di casi.

Nei casi più gravi (prematùrità con prolungato periodo in incubatrice) o in quelli che non mostrano nessun segno di miglioramento dopo l'età di 6 mesi può essere utile avvalersi dell'uso di ortesi craniche ("caschetti") confezionati su misura che consentono un più rapido e soddisfacente ripristino della morfologia cranica.

Il recente utilizzo di scansioni del capo con scanner ottici consente la ricostruzione tridimensionale del capo del bambino in pochi secondi, l'analisi digitalizzata della deformità e la costruzione dell'ortesi cranica senza margini di errore.

# La pediatria preventiva e sociale al tempo dei Borbone

Farnetani I.

Full Professor of Pediatrics, L.U.de.S. HEI, Malta - [www.italofarnetani.it](http://www.italofarnetani.it)

Un bilancio organico e scientifico della storia della pediatria italiana dimostra un fondamentale contributo della Dinastia dei Borbone.<sup>3</sup>

Si evidenzia anche che privilegiarono la pediatria preventiva e sociale, nell'ambito di una scelta politica che si basava sulla prevenzione sanitaria e la formazione dei medici.

## La storia dei Borbone

Il nome della famiglia deriva dal castello di Bourbon in Francia, di cui erano feudatari. Il salto di qualità i Borbone lo fecero con Enrico IV (1553-1610), figlio di Antonio di Borbone (1518-1562), re di Navarra, si alleò con Enrico III (1551-1589), re di Francia, ultimo discendente dei Valois, entrambi ugonotti si erano alleati per combattere la lega cattolica. Alla morte di Enrico III durante l'assedio di Parigi, il Borbone divenne re di Francia. Da questo momento i Borbone regnarono ininterrottamente fino al 1792 con Luigi XVI (1754-1793) che fu ghigliottinato nel 1793. Con la restaurazione regnarono dal 1814 al 1848.

Durante il Regno di Luigi XIV (1638-1715), il Re Sole, ottenne anche la corona di Spagna, riuscì infatti a convincere Carlo II (1661-1700), di debole costituzione<sup>1</sup> senza figli, anche a seguito di alcune sconfitte militari, a nominare suo discendente Filippo, duca d'Angiò (1700-1746) nipote di Luigi XIV, in tal modo la corona di Spagna passò dagli Asburgo ai Borbone. L'incoronazione di Filippo non fu riconosciuta dalle altre potenze europee e si aprì la «guerra di successione spagnola» che durò dal 1701 al 1714, quando, con i trattati di Utrecht (1713) e di Rastatt (1714), fu riconosciuta la sovranità dei Borbone sulla Spagna che dura ancora oggi.

Legittimato dal riconoscimento internazionale Filippo V poté dedicarsi anche a forme di espansione territoriale, perciò si crearono alcuni avvenimenti che portarono i Borbone in Italia. L'ingresso dei Borbone in Italia avvenne a Parma: ecco come. Nel 1731 morì, senza lasciare figli, il duca di Parma e Piacenza, Antonio Far-

nese (1679-1731). Il ducato fu rivendicato da Elisabetta Farnese (1692-1766), moglie di Filippo V e nipote di Francesco Farnese (1678-1727) e del fratello Antonio, ultimo duca di Parma e Piacenza. Fu inviato un corpo di spedizione spagnola a occupare il ducato in cui si insediò il 9 ottobre 1732 Carlo (1716-1788), infante di Spagna. L'obbiettivo dei Borbone era però la conquista dell'Italia meridionale che avrebbe costituito una "sponda" nel Mediterraneo per il regno di Spagna. Già nel 1718 Filippo V aveva inutilmente cercato di conquistare il regno di Napoli e la Sicilia che invece riuscì al figlio Carlo che, dopo la battaglia di Bitonto conquistò il regno di Napoli e fece il suo ingresso in città il 10 maggio 1734. Fu nominato anche re di Sicilia. Restò a Napoli per 15 anni durante i quali dette un notevole impulso a tutte le attività sia economiche sia culturali. Nel 1759 alla morte del fratellastro Ferdinando VI (1712-1759) divenne re di Spagna col nome di Carlo III. Salvo una breve interruzione durante il periodo napoleonico i Borbone restarono a Napoli fino al 1860. Nel frattempo riconquistarono anche il ducato di Parma e Piacenza che avevano dovuto cedere all'Austria nel 1734, infatti con il trattato di Aquisgrana del 1748 il ducato di Parma e Piacenza, con annessa Guastalla fu dato a Filippo (1720-1765), un altro figlio di Filippo V, perciò fratello di Carlo III, che allora era re di Spagna, ma, come già detto, aveva iniziato la sua attività di governo proprio a Parma come duca.

Con la pace di Luneville (9 febbraio 1801) l'imperatore d'Austria a nome degli Asburgo-Lorena rinunziò al Granducato di Toscana. Con i trattati franco-spagnoli di Sant'Idelfonso (1° ottobre 1800) e Aranjuez (21 marzo 1801), la Toscana passò al figlio del duca di Parma, Ferdinando di Borbone (1751-1802), che assunse il nome di Ludovico I re d'Etruria.

Nel dicembre 1807 Napoleone abolì il Regno d'Etruria e la Toscana fu unita all'Impero napoleonico.

Nel 1815 con il congresso di Vienna i Borbone furono restaurati nel Regno delle

Due Sicilie, nel Ducato di Lucca, in seguito scambiato con quello di Parma, Piacenza e Guastalla

## La politica sanitaria dei Borbone

Si deve valutare l'attività dei Borbone nell'Italia preunitaria per definire in modo scientifico il loro effettivo ruolo in campo pediatrico, perché, la storiografia postunitaria ha privilegiato l'esame degli aspetti legati al contributo dei Savoia e dei vari governi che si sono succeduti, anziché recuperare la storia dei singoli stati preunitari.

È solo all'inizio dell'Ottocento che nasce la pediatria come specialità dedicata ai soggetti in crescita, cioè ai bambini e agli adolescenti, perciò l'unità della pediatria<sup>b</sup> precede l'unità nazionale perché ogni sovrano aveva realizzato una struttura assistenziale per i bambini, anche se con livelli notevolmente diversi, ma che, confluita nello stato unitario, formò una rete che garantì l'assistenza pediatrica in tutto il territorio.

Un'analisi complessiva dell'assistenza pediatrica negli Stati preunitari dimostra come è stato importante il ruolo dei Borbone.

Nella loro azione di governo, pur in ambienti sociogeografici diversi (dal nord al centro al sud dell'Italia preunitaria) ci sono alcune direttive e scelte politiche comuni, in particolare si privilegiava la profilassi e la prevenzione in genere, per l'assistenza ci si basava sulle risorse e le strutture pubbliche, infine si privilegiava la formazione degli operatori sanitari.

Innanzitutto avevano la volontà politica di tutelare la salute.

Un confronto con le strategie di politica sanitaria, e la volontà di attuarla dei vari Stati italiani, si ha nei provvedimenti di attuazione della legislazione antitubercolare.

Nel 1735 nella Repubblica veneta fu istituito un ospedale per pazienti con tubercolosi per separarli dagli altri reparti di degenza ospedaliera.

Nel 1754 il Granduca di Toscana, Francesco Stefano (1708-1765), su consiglio del

Collegio medico universitario fiorentino, promulgò un editto nel quale si vietava la vendita a l'esportazione degli oggetti appartenuti al paziente tubercolotico, senza aver effettuato tutte le procedure di disinfezione. Il terzo intervento avvenuto in Italia fu effettuato nel 1782 da Ferdinando I (1751-1825) di Borbone re di Napoli.

La volontà di attuare interventi efficaci si capisce dalle modalità di comunicazione delle disposizioni di legge. L'editto fu promulgato dal Tribunale generale di salute e fu trasmesso dai messi che si recarono nelle varie parti della città a leggere l'editto accompagnato da squilli di tromba.

A rafforzare la volontà di far rispettare la legge, si comunicava che erano previste pene severe per i trasgressori, a chi non avesse ottemperato alle opportune disinfezioni delle vesti e degli oggetti appartenuti ai pazienti affetti da tubercolosi. Pene severe anche per i medici con multe di trecento ducati e in caso di recidiva la reclusione per anni dieci, ai medici che non avessero effettuato la denuncia di tubercolosi. L'anno successivo fu fondato un ospedale per i pazienti affetti

### **Pediatria preventiva**

Dall'analisi delle scelte di politica sanitaria dei sovrani borbonici, è chiara la scelta di governo di ricercare le cure più efficaci per i bambini, attraverso la formazione di studenti e medici come quando Ludovico I, re dell'Etruria, istituì la prima cattedra di pediatria del mondo, oppure quando Ferdinando II, re delle Due Sicilie, promosse l'innalzamento culturale dei medici, stabilendo che i costi per la formazione dei medici fossero a carico dello Stato compreso l'istituzione di borse di studio all'estero.

I Borbone però non tralasciarono mai il settore della cura, infatti istituirono a Viareggio il primo ospizio marino del mondo, scelta importante perché si trattava dell'unica forma efficace di terapia organizzata con impostazione ospedaliera.

Un altro esempio è quello del brefotrofo di Aversa, in provincia di Caserta. Fu fondato nel XIV secolo ed era annesso all'ospedale della «Real Casa Santa dell'Annunziata».

Un Decreto reale del 27 agosto 1857 di Ferdinando II di Borbone, re delle due Sicilie, lo elevò a «Regio padronato». Il bre-

fotrofo aveva per statuto il compito di assistere oltre ai bambini illegittimi anche i legittimi e i naturali riconosciuti, pertanto erano previste già funzioni e prestazioni di tipo ospedaliero estese a tutta la popolazione pediatrica.

L'azione politica dei Borbone per l'infanzia evidenzia una linearità di indirizzo che dimostra sia una ben precisa visione di governo, sia come strategia d'intervento, sia come obiettivi di garantire la salute, privilegiando la prevenzione, prima della cura.

La prevenzione poi non si limitava solo alla profilassi delle malattie, ma anche a prevenire il maltrattamento come con l'istituzione degli asili.

C'è poi la volontà di garantire il diritto alla salute attraverso gli organismi istituzionali dello Stato, sia attraverso la creazione di comitati per la sanità, sia ricorrendo a un finanziamento pubblico, come per esempio per l'attivazione dell'ospizio marino di Viareggio.

### **Pediatria sociale**

Anche in questo settore si nota una comune ricerca della tutela dell'infanzia con la finalità di inserire i bambini nella società anziché istituzionalizzarli o emarginarli. In campo pediatrico, con l'affidamento della gestione degli esposti ai singoli comuni per privilegiare sia il baliatico esterno sia il riconoscimento della madre.

L'analisi dell'attività di governo dei Borbone evidenzia una centralità data al bambino, in cui si privilegia la persona e il territorio, come si nota dalla presenza di un brefotrofo in ogni comune come avveniva nel Regno delle Due Sicilie.

La stessa attenzione alla persona la riserva la scelta effettuata al brefotrofo di Palermo di permettere al bambino di sfruttare le opportunità della propria persona, insegnando un mestiere ai maschi e fornendo una dote alle femmine, in modo da acquisire in entrambi i casi un'autonomia della persona nei riguardi della società per poter essere indipendente e sfruttare le proprie possibilità.

Nella stessa ricerca di garantire le migliori condizioni di salute, Maria Luisa, reggente a Parma aveva potenziato la refezione, cioè l'alimentazione adeguata, ai bambini poveri della città.

### **L'assistenza agli esposti**

In tutto il territorio italiano, a partire soprattutto dal XI secolo, si svilupparono i brefotrofi che erano strutture inserite all'interno degli ospedali medioevali che rappresentavano soprattutto più una situazione di ricovero e assistenza per categorie a rischio sociale, pertanto vecchi, malati, pellegrini e anche esposti. Il modello assistenziale era quello di dare un ricovero ai bambini illegittimi o abbandonati e ridurre in tal modo gli infanticidi. Successivamente furono create le ruote che erano contenitori ove poter depositare i bambini illegittimi, senza dover dichiarare l'identità o doversi mostrare. In genere i brefotrofi si trovavano presso le città più grandi cui confluivano dal territorio circostante.<sup>2</sup>

La concentrazione di tanti bambini, spesso a rischio, in ambienti ristretti, favoriva la trasmissione delle infezioni, infatti allora il sistema più efficace di prevenzione era l'isolamento.<sup>3</sup>

L'impostazione dell'assistenza agli esposti, attuata in quello che era il più grande Stato dell'Italia preunitaria, il Regno delle Due Sicilie, è interessante perché offre un modello nuovo rispetto alle altre realtà ma che era il più integrato nel territorio e il più lungimirante perché è stato adottato in sostituzione del modello precedente.

Nel Regno delle Due Sicilie l'assistenza agli esposti era attuata attraverso una rete di brefotrofi presente in ogni comune, in tal modo si riduceva il numero dei bambini ricoverati, ma si manteneva anche il legame col territorio e si ottenevano due importanti vantaggi che furono persi, divenendo due criticità, quando si accentrò a livello provinciale la gestione degli illegittimi.

La gestione comunale offriva infatti il vantaggio di un controllo anche amministrativo sulle famiglie che esercitavano il baliatico o erano affidatarie, infatti nello stato postunitario si lamentava proprio una carenza di controlli nelle famiglie in cui vivevano gli illegittimi, talvolta anche con errori di identità del bambino illegittimo, oppure con le balie che, per avere maggiori sussidi si facevano assegnare più di un bambino. È chiaro che una gestione di bambini in ambienti più circoscritti permetteva un maggiore e più intensivo controllo. Il secondo vantaggio, quello

di mantenere un legame tra la madre e il padre ed il figlio abbandonato, poteva avvenire quando il bambino abbandonato in un comune veniva affidato a balie o famiglie dello stesso territorio.

Il Regno d'Italia già dall'inizio degli anni Sessanta dell'Ottocento, abolì la Ruota, proprio per mantenere un legame fra madre e bambino anche se abbandonato, infatti si ipotizzava che se la madre continuava a seguire la crescita del bambino era probabile che prima o poi, per esempio risolte delle situazioni di indigenza, potesse riconoscerlo. La gestione diretta dei comuni presentava anche una semplificazione amministrativa, proprio perché si riducevano i passaggi burocratici e finanziari.

Tale scelta organizzativa non era casuale ma anzi era dettata da una ben precisa impostazione che veniva fatta rispettare con determinazione. Un esempio si ha a Messina, i Borbone avevano fatto edificare dei brefotrofi nelle grandi città, ove esisteva un alto numero di illegittimi legato al cospicuo numero di abitanti. In questo caso era necessaria una struttura organizzata e vennero edificati i brefotrofi che disponevano della Ruota.

Per evitare però che venissero consegnati in queste Ruote anche bambini non appartenenti al comune ove aveva sede il brefotrofo, come nel caso di Messina, c'erano le guardie che regolamentavano l'accesso in città e al brefotrofo.

La politica dei Borbone infatti era quella di privilegiare l'assistenza territoriale degli illegittimi, ma nello stesso tempo, ove necessario, di creare brefotrofi efficienti.

A Messina infatti esisteva un brefotrofo che fu organizzato da Ferdinando II di Borbone, re delle Due Sicilie.

Lo statuto fu approvato dal luogotenente generale il 31 dicembre 1828. Le risorse economiche furono donate dal re alla «rettorìa dei proietti» tratti dalle risorse derivanti dalle tasse e dalle gabelle.

L'assistenza veniva erogata ai bambini illegittimi fino al 5° anno per i maschi e al 7° per le femmine. La gestione del brefotrofo era affidata al civico ospedale, ma sotto la supervisione di una

commissione comunale, a conferma che erano proprio i comuni che avevano la gestione dell'assistenza ai bambini illegittimi o abbandonati. Il compito dell'«Istituto della rettorìa dei proietti» era quello di garantire un futuro ai bambini illegittimi o abbandonati, attraverso la formazione di una «competente dote» alle bambine in modo che potessero avviarsi al matrimonio e ai maschi «con paterna cura siano a divenire arti applicati». Ferdinando II emanò delle disposizioni in data 7 agosto 1834 per cui le bambine all'uscita dal brefotrofo al 7° anno di età venivano accolte nell'«educatorio» delle francescane e i maschi, dopo il 5° anno, nel: «convitto di beneficenza Ospizio Cappellini».<sup>4</sup>

Anche a Palermo fu creato un grande brefotrofo, in base a un «reale rescritto» del 22 settembre 1824 per cui l'antico «ospedale di San Bartolomeo» veniva trasformato nell'«Istituto dei trovatelli» con assegnazione di un patrimonio e di una rendita propria. Stessa impostazione anche per l'ospedale dell'Annunziata di Napoli, ove all'inizio del XIX secolo fu creato l'«alunato» per ospitare le bambine e prepararle, come avveniva nei brefotrofi siciliani all'inserimento nella società. In confronto è opportuno ricordare che nel Lombardo-Veneto c'erano grandi province che non disponevano di una struttura per accogliere i bambini illegittimi o abbandonati, infatti gli abitanti della provincia di Sondrio dovevano consegnare i bambini al brefotrofo di Como, quelli di Belluno a Treviso e quelli di Rovigo a Padova.

Per capire il mutamento di politica sanitaria prima e dopo l'Unità, quando fu privilegiata la costruzione di grandi brefotrofi concentrati in alcune zone, basta seguire l'evoluzione dell'assistenza in alcune province. A Bari con i Borbone ogni comune della provincia disponeva di un brefotrofo gestito e sovvenzionato dall'amministrazione comunale. La «Ruota» esisteva presso il carcere femminile di «Santa Teresa». Dal maggio 1882 gli esposti vennero accolti presso l'«Ospedale civile del Sacro monte», affidate alle «Suore della carità figlie di San Vincenzo», presenti presso l'ospedale, ove i bambini, raccolti attraverso la «Ruota», avevano una sala riservata.

Anche quando il 1° luglio 1889 venne fondato l'«Ospedale consorziale», nato da una gestione collegiale tra amministrazione comunale, provinciale e «Ospedale Civile del Sacro monte», fu mantenuta attiva la «Ruota» e la sala accoglieva circa 12 bambini.

A Foggia nel 1906 la gestione degli esposti fu affidata all'«Ospedale Vittorio Emanuele II» per le donne povere di Capitanata. L'assistenza, anche per la scarsa disponibilità economica del nosocomio, era estremamente carente, infatti la mortalità raggiungeva il 90% dei bambini.

Anche a Reggio di Calabria ogni comune della provincia disponeva di un brefotrofo, ma progressivamente si ebbe una modifica di tale impostazione che portò alla divisione del suo vasto territorio provinciale in tre aree ove concentrare l'afflusso dei bambini abbandonati o illegittimi.

Il brefotrofo provinciale di Reggio di Calabria fu fondato, nel 1869. A Reggio di Calabria la «Ruota» funzionò fino al 1895.

Nello stesso anno l'amministrazione provinciale decise di riorganizzare l'assistenza agli esposti e di istituire altri due brefotrofi nella provincia, a Gerace Marina (l'attuale Locri) e a Palmi, dando a ognuno una circoscrizione circondariale.

Nel 1896 fu inaugurato quello di Gerace Marina, un anno dopo quello di Palmi inaugurato il 1° aprile 1897. Questi tre brefotrofi restarono funzionanti anche per gran parte del XX secolo.

### **Asili**

La conferma della volontà politica di tutelare l'infanzia, anche dal punto di vista sociale, si ha nell'istituzione degli asili.

Grazie ai Borbone furono fondati nel Ducato di Lucca fra i primi asili dell'Italia preunitaria. Fondati dal sacerdote cremone, Ferrante Aporti (1791-1858), fondò a Cremona il primo asilo nel 1831, mentre a Milano nel 1836. Il 26 maggio 1844 fu aperto il primo asilo a Lucca e il 24 luglio 1844 a Viareggio.

L'interesse dei Borbone all'infanzia in generale è anche dimostrato da un decreto reale in data 4 marzo 1851, numero 119 e 22 marzo 1854 n. 118 di Carlo III di Bor-

bone, duca di Parma, che istituì l'«opera pia Sant'Andrea», l'istituzione aveva come compito la refezione gratuita ai bambini e alle bambine povere del comune di Parma dall'età di tre a sei anni.<sup>5</sup> La stessa impostazione si ritrova anche nel governo dei Borbone delle Due Sicilie.

Nel 1858 fu istituito a Catania un asilo d'infanzia. Il fondatore fu Giuseppe Giunti, un insegnante implicato nelle vicende del 1848, che dopo la restaurazione dei Borbone si trasferì a Torino. Graziato dal re fondò un asilo per l'infanzia che, nonostante i suoi precedenti antiborbonici ottenne un finanziamento pubblico di 600 ducati annui erogati dal decurionato catanese, ma a condizione che fossero accolti 48 bambini a titolo gratuito.<sup>6</sup>

### Conclusioni

L'attività dei Borbone è stata oscurata dalla storiografia italiana postunitaria tesa a enfatizzare l'attività dei Savoia e il modello politico-amministrativo del regno di Sardegna che fu poi esteso a tutto il territorio italiano.

Un'analisi scientifica dell'attività di governo dei Borbone nell'Italia preunitaria evidenzia al contrario un'attenzione all'infanzia e alle istituzioni pediatriche superiore a quella promossa dopo l'Unità dai Savoia che destinavano grandi risorse del bilancio statale alle spese militari.

### Riassunto

La ricerca dimostra che i Borbone che

regnarono nell'Italia preunitaria, realizzarono importanti attività a favore dell'infanzia, con una priorità e una capacità di innovazione superiore agli altri governi italiani.

L'analisi dell'attività di governo dei Borbone evidenzia una centralità data al bambino, in cui si privilegia la persona e il territorio, come si nota dalla presenza di un brefotrofo in ogni comune come avveniva nel Regno delle Due Sicilie.

I Borboni istituirono la prima cattedra di pediatria del mondo, fondarono il primo ospizio marino del mondo. Attuarono un modello di assistenza ai bambini abbandonati dislocato nei singoli comuni. Furono fra i primi ad adottare la vaccinazione antivaiolosa e a istituire gli asili

### Note

- a. Farnetani I, Farnetani F. *La principal contribución de Borbón el nacimiento de Pediatría italiano y mundial*. Nòesis. Revista de ciencias sociales y humanidades 2012; 11:20-33. [http://www.dendramedica.es/revista/v11n2/Los\\_Borbones\\_y\\_su\\_contribucion\\_fundamental\\_al\\_nacimiento\\_de\\_la\\_pediatria\\_italiana\\_y\\_mundial.pdf](http://www.dendramedica.es/revista/v11n2/Los_Borbones_y_su_contribucion_fundamental_al_nacimiento_de_la_pediatria_italiana_y_mundial.pdf)
- b. Farnetani I. *Con i Borbone Parma la Toscana fu la culla della pediatria mondiale*. Toscana Medica 2013; 31:67-68. [http://www.ordine-medici-firenze.it/phocadownload/toscana\\_medica/2013/tm0913.pdf](http://www.ordine-medici-firenze.it/phocadownload/toscana_medica/2013/tm0913.pdf)
- c. Farnetani I. *I Borbone-Parma con l'innovazione e la prevenzione fondarono la pediatria mondiale*. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2014; 9:32-37: [http://www.lucillari-cottini.it/uploads/1393619052\\_SIPPS\\_rivista.pdf](http://www.lucillari-cottini.it/uploads/1393619052_SIPPS_rivista.pdf).
- d. Farnetani I. *La Toscana dei Borbone culla della pediatria italiana e mondiale*. Accademia "Maria Luisa di Borbone" Viareggio – Viareggio: Grafiche Ancora; 2014. ISBN: 978-88-95407-23-4.
- e. *Medicina: i Borbone 'padri' della pediatria in Italia, prima cattedra e 'ospizio marino'*, in *Adnkronos salute*, 7 febbraio 2013, ore 16:40; [http://www.adnkronos.com/IGN/Daily\\_Life/Benessere/Medicina-i-Borbone-padri-della-pediatria-in-Italia-prima-cattedra-e-ospizio-marino\\_314159744329.html](http://www.adnkronos.com/IGN/Daily_Life/Benessere/Medicina-i-Borbone-padri-della-pediatria-in-Italia-prima-cattedra-e-ospizio-marino_314159744329.html); <http://www.iltempo.it/adnkronos/?q=YToxOntzOjEyOj4bWxfZmZmZW5hbWUiO3M6MjE6kFETjIwMTMwMjA3MTY0MDEyLnhtbCI7fQ==>; <http://it.notizie.yahoo.com/medicina-borbone-padri-della-pediatria-italia-prima-cattedra-154000387.html>.
- f. *Furono i Borbone a promuovere la nascita della pediatria*, in *la Nazione – Viareggio*, 21 maggio 2013, p. 11.
- g. Farnetani I, Farnetani F, Lauritano D, Baldoni M. *Le radici dell'assistenza pediatrica in Italia: l'unità della pediatria precede l'unità nazionale*. In: Fanos V, Puddu M, editors. *Il futuro della pediatria*. Cagliari: Hygeia Press; ottobre 2009. cap. 3, p. 36-50.

### Bibliografia

1. Gargantilla P. *Las enfermedades de los Borbones*. Madrid: La Esfera de los Libros; 2007. p. 13-20.
2. Farnetani I, Farnetani F. *Storia dell'allattamento al seno*. In: Atti XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Neonatologia; 13-16 maggio 2008; Torino. Milano: Biomedica; 2008. p. 181-2.
3. Farnetani I, Farnetani F. *Brefotrofi: culle della patologia neonatale*. In: Atti XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Neonatologia; 12-15 maggio 2009; Bologna. Milano: Biomedica; 2009. p. 236-41.
4. Corica A., *Brefotrofo provinciale di Messina*, in *La pediatria in Italia*. Milano: Ufficio stampa medica italiana, stampa 1937. p. 494.
5. Banzola M.O., Farinelli L., Spocci R., editors. *Figure, luoghi e momenti di vita medica a Parma*. Parma: Silva Editore; 2003. p. 73.
6. *Medicina e medici nello studio catanese*. Catania: Salvatore Ursi Libraio-Editore, 1970, p. 140.

# Corso pratico di onco-ematologia

## Il bambino con diatesi emorragica

Giordano P, Lassandro G.

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, U.O. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

Sanguinare è comunemente associato a situazioni di pericolo e, quindi, ad emergenze cliniche. Diverse sono le condizioni che conducono ad emorragie nel bambino, pertanto, la storia clinica riveste un ruolo cardine nella gestione di tali pazienti. Una buona anamnesi permette, al clinico, di giungere rapidamente alla diagnosi e, quindi, di attuare un'eventuale terapia. Innanzitutto è opportuno valutare ed escludere che l'emorragia sia legata ad eventi traumatici, di maltrattamento o a condizioni locali (per esempio l'epistassi monolaterale è generalmente collegata alla presenza di varici settali) [1]. Uno strumento utile nella raccolta anamnestica è il Pediatric Bleeding Score. Attraverso alcune semplici domande è possibile ottenere un punteggio. Solo se il punteggio è maggiore o uguale a 2 si consiglia un approfondimento diagnostico [2]. Le informazioni, inoltre, sulle quali ci soffermiamo nell'anamnesi riguardano: il sesso (nell'emofilia il maschio è malato e le femmine sono portatrici; le patologie emorragiche acquisite come le piastrinopenie immuni colpiscono indistintamente maschi o femmine), l'età (le malattie emorragiche gravi si presentano già nelle prime fasi della vita a seguito di condizioni favorevoli: parto difficoltoso, taglio del cordone ombelicale, venipuntura, gattonamento; quelle

lievi o moderate sono tipiche dell'adolescenza e, spesso, sono slatentizzate dal menarca), il tipo di lesione (le petecchie sono tipiche della piastrinopenia immune, l'ematoma dell'emofilia, i sanguinamenti mucosi delle piastrinopatie o della malattia di von Willebrand, l'epistassi della malattia di Rendu Osler Weber...) [1]. Qualora fosse richiesto un approfondimento diagnostico bisogna partire dalla valutazione dell'esame emocromocitometrico e degli esami di primo livello della coagulazione (tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivato). Se tali esami non sono alterati è molto improbabile che si tratti di una diatesi emorragica. Trovare, invece, una conta piastrinica ridotta deve spingere il clinico a ritenere probabile che si tratti di una piastrinopenia immune (molto più rare le piastrinopenie ereditarie). Il trattamento della piastrinopenia immune è un trattamento che mira a bloccare temporaneamente il meccanismo immune che determina il calo piastrinico e la sintomatologia emorragica. Si utilizzano in prima battuta immunoglobuline umane endovena e/o steroidi. La risposta alla terapia è un criterio che conferma la diagnosi di meccanismo immune. Il rischio emorragico grave nelle piastrinopenie immuni si realizza per una conta piastrinica inferiore a 20000/mm<sup>3</sup>

e, quindi, la terapia va iniziata solo al di sotto di tale soglia [3]. Qualora la piastrinopenia immune duri oltre un anno (forma cronica) è opportuno allargare il pannello diagnostico ad altre patologie autoimmuni che possono associarsi alla piastrinopenia o avere la piastrinopenia come primo segno (lupus eritematoso sistemico, tiroidite immune, artrite idiopatica giovanile) [4]. Dinanzi, invece, ad allungamenti dei tempi di coagulazione è consigliabile eseguire il mixing test (o test della miscela). Una mancata correzione dei tempi di coagulazione al mixing test spinge ad approfondire verso un lupus anticoagulante (patologia acquisita non emorragica, spesso benigna). Una correzione, invece, indica un deficit dei fattori della coagulazione [1]. Tra i deficit dei fattori della coagulazione nell'emofilia grave di tipo A (carenza del fattore VIII) e di tipo B (carenza del fattore IX) è possibile prevenire gli episodi emorragici mediante la profilassi. Per profilassi s'intende la somministrazione periodica preventiva del fattore carente al fine di garantire un livello ematico protettivo. La profilassi richiede impegno trattandosi d'infusioni endovenose due o tre volte a settimana [5]. La prossima frontiera della terapia per l'emofilia sono i farmaci long acting che permetteranno infusioni settimanali e, speriamo mensili [6].

### Bibliografia

1. Revel-Vilk S. Clinical and laboratory assessment of the bleeding pediatric patient. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Oct;37(7):756-62.
2. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Bowman M, Wakefield CD, Silva M, Lillicrap D, James PD, Rand ML. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):950-6.
3. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med.* 2014 Apr;43(4 Pt 2):e61-7.
4. Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, De Mattia D, Giordano P. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Jun;25(4):297-9.
5. Giordano P, Lassandro G, Valente M, Molinari AC, Ieranò P, Coppola A. Current management of the hemophilic child: a demanding interlocutor. Quality of life and adequate cost-efficacy analysis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Nov;31(8):687-702.
6. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs.* 2015 Sep;75(14):1587-600.

## Corso Pratico di Ortodonzia.

# I nuovi confini della prevenzione sociale del cavo orale: Il Bilancio di salute orale Pedo-Ortodontico

Contributo di Laino A,<sup>1</sup> Laino G, Petrazzuoli G.

<sup>1</sup> Presidente SIDO, SIOF, Member dell'European e dell'Italian Board of Orthodontics;

### Il Bilancio Di Salute In Pediatria

Il bilancio di salute pediatrico è nato dalle mutate esigenze sanitarie dell'infanzia negli ultimi decenni. La riduzione della mortalità e morbilità infantile hanno spinto la moderna pediatria ad interessarsi non solo della diagnosi e cura, ma anche della tutela complessiva della salute del bambino riservando molte energie alla prevenzione e all'educazione sanitaria.

Nel 1981 viene firmata la prima convenzione per la pediatria di libera scelta. Ma l'attività del pediatra inizialmente si svolgeva in un contesto di isolamento, confinato nell'ambito del rapporto di fiducia con la famiglia. Molte patologie sfuggivano alla sua osservazione, nell'ambito di un'intensa attività diretta fondamentalmente alla diagnosi e alla cura delle patologie più evidenti. L'intervento preventivo era svolto in modo disorganico, senza alcuna progettualità, affidato alla buona volontà dei singoli pediatri di famiglia.

Una tappa fondamentale si ha con la convenzione del 1996 nella quale viene codificata l'importanza della prevenzione da attuarsi con bilanci di salute, "visite filtro", da erogare in tappe predefinite per "il controllo dello sviluppo fisico-psichico e sensoriale", "l'identificazione dei fattori di rischio che permette l'attuazione della prevenzione secondaria", la compilazione di "un libretto sanitario individuale", "l'esecuzione di screening e di interventi di educazione sanitaria rispetto ai rischi prevalenti per l'età evolutiva".<sup>1</sup> Il pediatra di famiglia viene individuato come la figura professionale più idonea a salvaguardare lo stato di salute del bambino, coordinando, ove necessario, l'intervento di altre figure professionali.<sup>2</sup>

L'approccio alla salute da parte del pediatra di famiglia deve essere globale, abbracciando ogni ramo specialistico della medicina. Ne sono palese esempio in campo oculistico l'utilizzo di test per lo screening di alterazioni sensoriali (riflesso rosso della retina), dello strabismo, dell'anisometropia, dell'ampliopia (stereo-test di Lang), gli screening per i disturbi dell'udito in campo otorinolaringoiatrico ed infine in campo ortopedico la valutazione dei paramorfi-

smi vertebrali, lo screening della displasia evolutiva dell'anca (DEA) e del piede piatto.<sup>2</sup>

### Vantaggi Di Una Diagnosi E Di Un Trattamento Precoce In Odontoiatria

In campo odontostomatologico la sorveglianza e l'attento monitoraggio da parte del pediatra di famiglia e la fattiva collaborazione con l'odontoiatra infantile o pedodontista e l'ortodontista sono le condizioni indispensabili per prevenire ed intercettare precocemente problematiche che risulterebbero complicate se non affrontate in fase evolutiva iniziale.<sup>3 4 5 32</sup>

Il trattamento ortodontico precoce, viene effettuato nella fase della dentatura decidua e all'inizio della dentatura mista, precede la terapia ortodontica fissa, ed ha come obiettivo di ridurre considerevolmente durata e difficoltà del trattamento ortodontico fisso convenzionale.<sup>6</sup>

Si ritiene comunemente che il trattamento ortodontico precoce:

- è più efficace nel modificare la crescita delle basi ossee mascellare e mandibolare;
- ottiene risultati più stabili;
- riduce la durata del trattamento ortodontico convenzionale in dentatura permanente;
- riduce la necessità di estrazioni dentarie per motivi ortodontici;
- aumenta la soddisfazione dei genitori.

Le indicazioni alla terapia ortodontica precoce, per molto tempo controverse, oggi si fondano su basi scientifiche solide sostenute dai principi di *evidence based medicine* ed in particolare sui risultati ottenuti da studi clinici randomizzati.<sup>7</sup>

Per le discrepanze dento-alveolari sul piano sagittale, esistono delle evidenze all'indicazione del trattamento precoce per le III classi scheletriche, in quanto i risultati clinici sono migliori se il trattamento ortodontico viene iniziato nella fase della dentatura decidua o all'inizio della dentatura mista<sup>8</sup>.<sup>9</sup> La stessa cosa non può essere affermata

per le II classi scheletriche, casi in cui l'epoca di inizio del trattamento ortodontico in dentatura mista o permanente non mostra ad oggi avere una forte influenza sui risultati clinici.<sup>10</sup>

Relativamente alle discrepanze sul piano trasversale, etiopatogeneticamente riconducibili ad una contrazione dei diametri trasversi superiori o malposizioni dentarie, quando accompagnate da uno shift o scivolamento laterale della mandibola e quindi da un errato posizionamento dei condili mandibolari nella cavità glenoide, è imperativo un trattamento precoce in dentatura decidua o in dentatura mista.

Questo previene l'instaurarsi di asimmetrie facciali, per eccessiva crescita di un condilo mandibolare rispetto all'altro.<sup>11 12</sup>

Le discrepanze relative alla lunghezza dell'arcata dentale, che si instaurano a seguito di perdita precoce di un elemento dentario deciduo o per affollamenti dentari sono sicuramente tra le principali indicazioni al trattamento ortodontico in dentatura decidua. I mantentori di spazio, presidi ortodontici fissi o rimovibili, evitano da un lato la chiusura dello spazio corrispondente al dente deciduo perso per motivi patologici (es. carie, trauma, etc.), consentendo al permanente relativo di erompere nella sua fisiologica posizione; inoltre consentono di guadagnare o controllare lo spazio in presenza di affollamenti dentari. La conoscenza e l'identificazione di questi casi che necessitano di un intervento precoce, già dalla dentatura decidua, contribuisce alla salute oro-dentale del piccolo paziente evitando interventi più complessi in dentatura permanente.<sup>13</sup>

### Perché un bilancio di Salute orale ortodontico

In tal senso il pediatra di famiglia ha un ruolo fondamentale, espletando la sua funzione sentinella nello screening dei fattori di rischio, nell'individuazione delle patologie orali ad alta priorità di trattamento, nel coinvolgimento precoce della figura pro-

fessionale specifica competente.<sup>45</sup>

Senza alcun dubbio la prevenzione e l'intercettazione dei problemi ortodontici richiede una sorveglianza attenta e frequente che solo il pediatra di famiglia può assicurare, considerati i frequenti contatti che ha, per molteplici motivazioni, con il bambino in evoluzione. Risulterebbe pertanto utile effettuare almeno due bilanci di salute orale orto-pedodontici, il primo in età precoce 4-5 anni, il secondo in età pre-adolescenziale 10-11 anni.

Per permettere al pediatra di famiglia di effettuare con competenza tali bilanci di salute orale, la S.I.D.O. in collaborazione con la S.I.P., F.I.M.P. e S.I.P.P.S. e la S.I.O.I. ha concordato e condiviso un'offerta formativa in Educazione Continua Medica (ECM) che è in corso di attuazione già in diverse regioni d'Italia.<sup>14</sup>

L'obiettivo del Progetto S.I.D.O. per la salute orale del bambino sul territorio nazionale ha la finalità di sensibilizzare il pediatra di famiglia a poter effettuare lo screening di patologie odontoiatriche ad alta priorità di trattamento precoce.

La S.I.D.O. in questi ultimi anni, intensificando i rapporti interdisciplinari con le componenti pediatriche e anche alla luce delle loro stesse istanze, ha messo a punto una tavola sinottica della grandezza di un poster, allegato al testo e da affiggere nell'ambulatorio del pediatra di base, in cui sono compendiate gli schemi delle quattro fasi salienti della dentizione relativamente al periodo auxologico di permuta: dentatura decidua 0-3 anni, periodo transizionale 3-6 anni, I fase dentatura mista 6-8 anni, dentatura permanente 12-13 anni.

Alle tavole sinottiche sono abbinate le medie fisiologiche dei periodi eruttivi dei denti decidui e permanenti; seguono gli schemi della dentatura decidua, mista e permanente con le rispettive numerazioni che identificano la formula dentaria per ciascun periodo di dentizione.<sup>15 16</sup>

La parte iconografica illustra l'occlusione fisiologica di I Classe nella dentatura decidua, mista e permanente in maniera tale che il pediatra possa memorizzare e confrontare durante la visita la dentizione nelle tre fasi sia in visione frontale che laterale destra e sinistra.

Seguono le tavole sinottiche caratteristiche delle malocclusioni tipiche della dentatura decidua, analizzate sulle foto del

volto frontale e laterale destra ed intraorali frontale e laterali destra e sinistra.

Le malocclusioni analizzate sono: II Classe, III Classe, Morso Profondo, Morso Aperto, Morso Crociato Monolaterale, Morso Crociato Bilaterale, Inversione incisiva, Pregresse estrazioni.

Seguono le tavole sinottiche sul monitoraggio delle abitudini orali come il succhiamento del ciuccio, del dito, del labbro, nonché la deglutizione atipica infantile<sup>13</sup>. Sono illustrati esempi clinici di carie semplici e destruenti degli elementi dentari decidui, fino alla completa perdita della corona clinica con la permanenza dei soli residui radicolari.<sup>13 17</sup>

Le ultime tavole illustrano le più frequenti anomalie di eruzione con ectopie linguali degli incisivi permanenti rispetto alla dentatura decidua.

L'obiettivo di questo poster vuole essere quello di dare al Pediatra uno strumento di immediata consultazione per l'identificazione delle situazioni richieste per la compilazione del Bilancio di Salute Orale Orto-pedodontico e la verifica delle più comuni situazioni di fisio-patologia del cavo orale in età pediatrica.

Tra 0 e 3 anni il pediatra di famiglia deve incoraggiare l'allattamento al seno e favorire successivamente la scelta di una tettarella e di un ciuccio idonei categoricamente "non dolci". Controllare l'eruzione del primo dente ed informare i genitori sulla sequenza eruttiva. Scoraggiare, già a partire dai 24 mesi, le abitudini orali viziate (succhiamento delle dita o del succhiotto), istruire i genitori sui mezzi per prevenire la carie (fluoroprofilassi, allertare sui cibi cariogeni e favorire i carioprotettivi, prendere confidenza con lo spazzolino).<sup>4 13 17</sup>

Nel periodo prescolare transizionale, 3-6 anni, al fine di mantenere le condizioni di spazio nelle arcate, deve individuare ed inviare tempestivamente allo specialista i pazienti con carie. Riconoscere e scoraggiare le eventuali abitudini orali viziate, come il succhiamento delle dita o del succhiotto ed inoltre la deglutizione atipica e l'interposizione o succhiamento del labbro inferiore.

In tale epoca della vita è assolutamente importante individuare ed avviare al trattamento le inversioni del combaciamento dentario anteriore (III classi) e lateroposteriore.<sup>4</sup>

Occorre poi individuare, monitorare ed inviare a consulenza odontoiatrica e otorino i pazienti con grave respirazione orale o con sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) da ipertrofia adenotonsillare.<sup>18</sup>

Nel periodo preadolescenziale, 6-8 anni, che è la fase della dentizione mista precoce, il pediatra di famiglia deve segnalare allo specialista oltre le patologie cariose i problemi di malocclusioni dento-scheletriche: crossbite anteriore e laterale con deviazione della linea mediana in chiusura, malocclusioni di II classe con overjet molto marcati e inversioni del morso, eventuali presenza di elementi dentari soprannumerari e le abitudini viziate che non siano regredite nonostante lo scoraggiamento intrapreso precedentemente. È in questo periodo che il pediatra deve caldeggiare la sana abitudine di visite periodiche di controllo dal dentista.<sup>4 5 19 31</sup>

Nel periodo dai 9 ai 12 anni, corrispondente alla dentatura mista tardiva, si completa la permuta dei settori laterali decidui. La complessità e la variabilità delle possibili sequenze eruttive non è facilmente schematizzabile ma rimane imperativo che in questa fase il bambino, opportunamente già motivato dal pediatra, sia periodicamente monitorizzato dallo specialista che provvederà inoltre a mantenere i risultati di terapie precoci precedentemente intraprese.

Nel periodo adolescenziale, 12-13 anni, periodo che va dalla dentizione mista tardiva alla permanente completa, il pediatra osserverà purtroppo malocclusioni stabilizzate che non potranno beneficiare di una ortodonzia preventiva o intercettiva, ma solo di una ortodonzia correttiva.<sup>16 18</sup> In questa fase l'ortodontista coordina tridimensionalmente la congruità delle arcate dentarie permanenti assicurando una corretta funzione ed estetica.

### **Come effettuare un bilancio di salute orale orto-pedodontico**

Detto ciò è opportuno suggerire alcuni consigli pratici che faciliteranno lo svolgimento del rilievo del bilancio di salute orale orto-pedodontico.

- Il bilancio orto-pedodontico va eseguito a due fasce di età: 5-6 anni (Schema 1) e 10-11 anni (Schema 2).
- Deve essere svolto, preferibilmente, in orario diverso dall'orario dell'ambulatorio



rio di pediatria convenzionata, dove afferiscono giornalmente un elevato numero di bambini, per cui è quasi impossibile creare quelle condizioni di tranquillità del pediatra e del paziente.

- Il bambino che deve eseguire un bilancio di salute orale orto-pedodontico va tranquillizzato, con la precisa spiegazione di cosa il pediatra andrà a fare con la complicità dei o del genitore, per esempio, gli si può dire che bisogna contare i dentini e vedere se stanno bene nella propria casetta (bocca).
- Il bambino può essere sistemato sul normale lettino da visita, seduto in seno alla mamma se lo desidera.
- È opportuno che ci sia una forte fonte di luce ambientale o meglio ancora una fonte di luce ausiliare (lampada posta dietro al pediatra o torcia elettrica) tale da illuminare la cavità orale in modo netto e chiaro.
- È indispensabile che il pediatra utilizzi uno specchio rigorosamente monouso e si dimostra molto utile porgerlo nelle mani del bambino all'inizio della visita per aiutarlo a familiarizzare con uno strumento che il più delle volte non conosce ancora.

### **Guardare negli occhi un bambino: l'analisi del volto**

Una volta che il bambino si è realmente tranquillizzato si inizia con la visita vera e propria osservandone il viso nelle tre dimensioni.

È ovvio che la prima attenzione è stata precedentemente concentrata sul viso dei rispettivi genitori, ricordando che la forma dei denti e il pattern, cioè la sua fisiognomia, facciale sono ereditati.

Sappiamo bene che il contorno del viso riflette lo scheletro facciale sottostante, quindi disarmonie scheletriche facciali considerevoli inevitabilmente influenzano i tessuti molli soprastanti; così come d'altronde è ormai riconosciuto che le correzioni, attuate nei trattamenti ortodontici e ortopedici a livello dei tessuti duri, forniscono benefici funzionali ed estetici anche ai tessuti molli.<sup>20 21 22 23 24</sup>

Dunque in una situazione clinica di allineamento e ingranaggio dentario fisiologici anche il viso dovrebbe presentare armonia ed equilibrio ed il sistema stomatognatico dovrebbe funzionare correttamente.<sup>25</sup>

Va sottolineato però che medie o lievi anomalie dentali possono comunque sussistere in un viso armonico.

È importante precisare che il concetto di armonia del volto, cioè di oggettivi e riconosciuti rapporti ed equilibri tra le parti, è ben diverso dal concetto di bellezza del volto che non solo è soggettivo, ma soprattutto è influenzato dalle mode, diventando così attrattività.<sup>26 27</sup>

L'individuazione di segni precoci di alterazioni dello scheletro facciale, presenta l'indubbio vantaggio di poterne permettere la correzione precoce con semplici presidi terapeutici che sfruttano la crescita scheletrica differenziale mascellare e mandibolare<sup>8 9</sup>. Si evita così al giovane paziente che una diagnosi ritardata e un conseguente trattamento in età adulta sia gravato finanche di una terapia chirurgica dei mascellari.<sup>28</sup> Va però sottolineato che la correzione precoce delle alterazioni va monitorizzata e mantenuta nel tempo ponendo estrema attenzione al picco di crescita adolescenziale.<sup>18 16</sup>

### **Ispezione Del Volto Nei Piani Dello Spazio**

Le proporzioni del naso, delle labbra e del mento determinano l'armonia facciale.

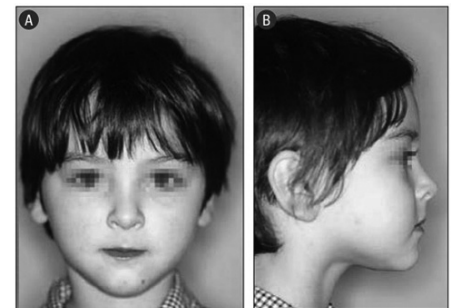
Sebbene queste componenti del viso non possano essere considerate isolatamente a fini diagnostici e terapeutici (è necessario, infatti, un modello di analisi, in cui venga riconosciuta l'influenza di una componente rispetto alle altre), è comunque necessario valutare i suddetti elementi separatamente prima di eseguire un'analisi d'insieme.<sup>20 29 30</sup>

Sebbene aiuti avere delle linee guida sui range o variazioni di normalità delle proporzioni facciali, è un errore considerare che tutti i visi perfettamente proporzionati siano attraenti e viceversa. Che non esiste un viso ideale può essere verificato semplicemente sfogliando riviste di moda e guardando come schiere di visi considerati bellissimi presentino proporzioni facciali drammaticamente differenti.

Lo studio del viso si articola prevalentemente sull'analisi delle sue proporzioni sul piano frontale (o postero-anteriore) e sul piano sagittale (o latero-laterale), entrambe permettono di valutare rispettivamente le proporzioni delle sue dimensioni in visione frontale e di profilo (Fig. 1); solo in

casi di apprezzabili asimmetrie facciali può essere utile un approfondimento sul piano assiale.

L'analisi del volto deve essere sempre eseguita con la testa orientata in posizione naturale. Ognuno di noi ha una innata tendenza ad orientare la testa in modo tale che l'asse visivo venga livellato sull'orizzonte. È infatti sufficiente che il bambino sia rilassato in posizione eretta e si guardi in uno specchio posizionato dinanzi a lui.<sup>18</sup> Ciò permetterà anche di valutarne la postura a riposo.



**Figura 1. Proiezione del volto sul piano frontale (a) e sul piano sagittale (b).**

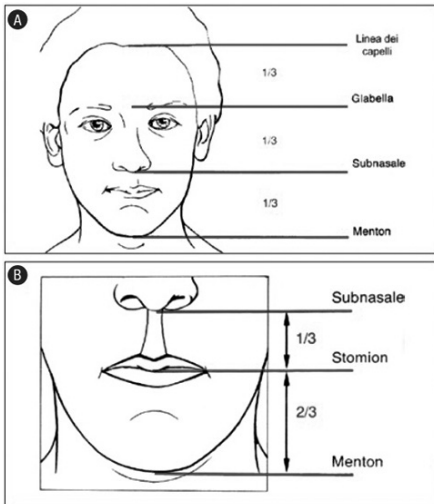
### **Analisi Clinica Del Volto In Visione Frontale**

L'analisi dei tessuti molli facciali inizia con la visione frontale del viso che permette di valutarne le sue dimensioni sia in senso verticale che trasverso: un viso normale deve essere proporzionato e simmetrico in entrambe le dimensioni.

### **I Terzi Del Viso**

Un viso normale, sia nei bambini che negli adulti, sia maschi che femmine, di massa può essere equamente suddiviso in senso verticale in terzi da linee orizzontali passanti per l'attaccatura dei capelli, la glabella, la base del naso ed il mento (Fig. 2). Queste tre misure di solito sono uguali e sovrapponibili tra di loro.

Spesso la disarmonia si evidenzia nel terzo inferiore del viso, le cui dimensioni sono sostenute dal mascellare superiore e dalla mandibola. Il terzo inferiore del viso può essere a sua volta suddiviso in senso verticale in due parti: la superiore (dal punto subnasale allo stomion) e la inferiore (dallo stomion al menton cutaneo). Nel viso normale la parte superiore deve corrispondere all'incirca ad un terzo della misura totale (da subnasale a menton) e quella inferiore a ai due terzi.<sup>15 23</sup>

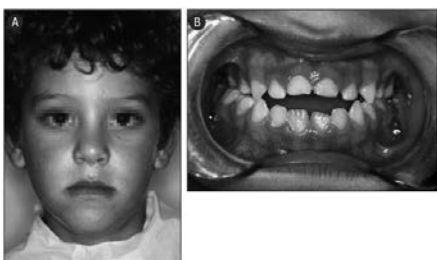


**Figura 2. I terzi del viso**

**La simmetria trasversale del viso**

L'esame frontale di un viso normale evidenzia una buona simmetria trasversale, i contorni dei tessuti molli infatti sono equidistanti dall'asse mediano della faccia (Fig. 3). Un semplicissimo ausilio diagnostico è il confronto tra i due emivolti destro e sinistro del paziente: accostando uno specchio all'emivolto destro otterremo la sua copia speculare e confrontandolo con l'altro emivolto sinistro e la sua rispettiva copia speculare si possono facilmente evidenziare le differenze tra le due metà del viso (destro e sinistro) (Figg. 4 e 5).

Nei volti asimmetrici invece le due emifacce viste allo specchio evidenziano visi completamente diversi tra loro (Fig. 5), anche l'occlusione dentaria risulta in questo caso asimmetrica come è evidenziato nella Figura 6 che mostra una inversione dell'occlusione dentaria coperchio-scatola a destra con slittamento mandibolare sempre a destra.

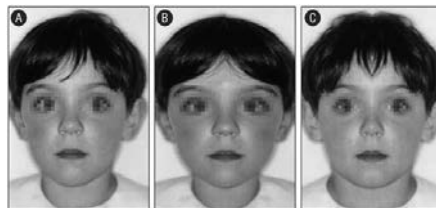


**Figura 3. Eccesso verticale del terzo incrocio del viso e la sia occlusione patologica: cross-bite laterale e open-bite anteriore ad alta priorità di trattamento**

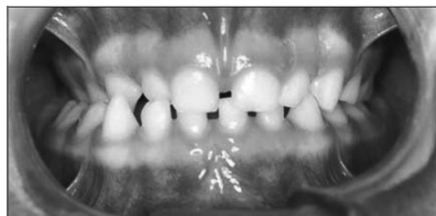


**Figura 4. Volto simmetrico. Nel volto simmetrico le due emifacce destre e sinistre duplicate allo specchio mostrano dei visi sostanzialmente simili.**

Anche il posizionamento di un abbassalingua trattenuto trasversalmente nella bocca del paziente all'altezza dei premolari (o molaretti decicui) permette di evidenziare la presenza di anomalie di crescita verticale dello scheletro facciale, perché consente di valutare l'inclinazione frontale del piano occlusale.



**Figura 5. Volto simmetrico (a), apprezzabile nel confronto delle due emifacce destre (b) e sinistre (c).**



**Figura 6. Occlusione del volto in Figura 5. Il cross bite è un caso ad alta priorità di trattamento.**

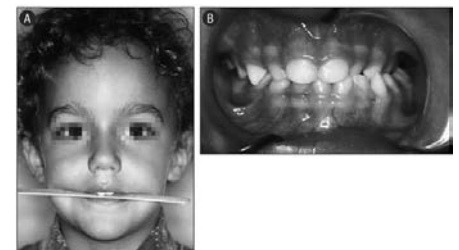
In una situazione normale i piani occlusali superiori ed inferiori devono essere paralleli al piano bipupillare (Fig. 6).<sup>9</sup>

**Analisi Clinica Del Volto In Proiezione Laterale**

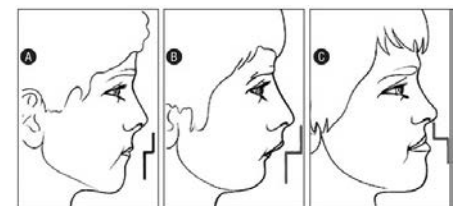
Dall'analisi del profilo del viso si può esaminare il rapporto sagittale tra il mascellare superiore e inferiore, osservando la distanza del contorno delle labbra a riposo tra di loro e da una linea passante per il nasion e perpendicolare al Piano di Francoforte (dal tetto del meato acustico esterno al punto sottorbitale). In un volto normale il pro-

filo del labbro superiore è leggermente più avanzato rispetto al labbro inferiore (rapporto di prima classe scheletrica), mentre nei casi di II classe scheletrica grave il gradino tra labbro superiore ed inferiore è molto pronunciato; questo gradino è invertito nelle III classi scheletriche (Fig. 8).

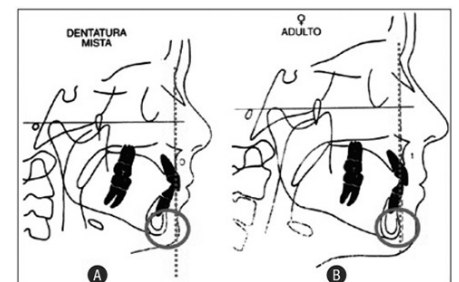
È importante sottolineare come il profilo vada incontro ad una evoluzione naturale con la crescita cranio-facciale. In età evolutiva (dentatura decidua e mista) è una caratteristica del profilo normale una posizione lievemente arretrata del mento sul piano sagittale, che poi recupera un rapporto di maggiore protrusione alla fine della crescita mandibolare che corrisponde al completamento della crescita post-puberale.<sup>9 28 29</sup>



**Figura 7. Piano occlusale e piano bipupillare disallineati. L'occlusione, un cross bite, è patologica e necessita di interramento precoce.**



**Figura 8. Profilo di I classe II classe scheletrica III classe scheletrica.**



**Figura 9. Il mento è retroposizionato in A, ortoposizionato in B, pur con una occlusione corretta in entrambi i casi (da McNamara)**

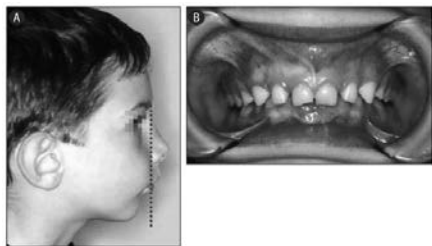


Figura 10. In classe scheletrica e sua occlusione patologica: notare la profondità del morso che non lascia intravedere i denti dell'arcata inferiore.

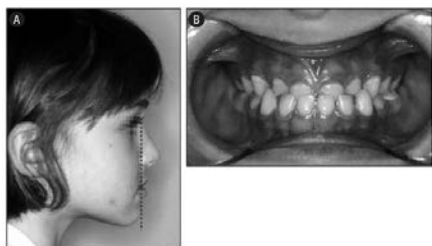


Figura 11. III classe scheletrica e sua occlusione patologica: notare il cross-bite anteriore

**Saperlo far sorridere: l'analisi dell'occlusione**

- Si esamina il sorriso e il suo rapporto con le labbra e si valuta se a riposo con i denti chiusi le labbra si congiungono risultando competenti oppure se permane una beanza interlabiale che evidenzia una incompetenza.
- Si procede con l'invitare il bambino ad aprire la bocca.
- Si orienta la fonte luminosa verso il cavo orale e si ispezionano le arcate dentarie e le gengive nel loro insieme valutando contemporaneamente lo stato igienico della bocca.
- Si controlla l'eventuale presenza di placca batterica sui denti e/o residui alimentari.
- Si stabilisce se il bambino si lava già i denti dopo ogni pasto o se trascura tale pratica.
- Si introduce lo specchietto nella cavità orale e si passa a individuare gli elementi dentari già erotti in arcata. Nella verifica della formula dentaria è utile coinvolgere il genitore più disponibile, controllando con lo stesso se si tratta di denti decidui e o permanenti, avendo conferma dei tempi eruttivi sia dei decidui che dei permanenti. Questa fase della visita trova sempre un genitore ben disposto e aggiornato sui progressi temporali della dentizione del bambino. È bene

osservare anche lo stato delle gengive, evidenziando eventuali tumefazioni fisiologiche legate alla eruzione dei denti sia decidui che permanenti in arcata.

- È utile ora contare i denti per accertarsi della presenza di tutti gli elementi dentari propri dell'età in esame. L'eventuale mancanza di un elemento dentario deciduo o permanente se l'anamnesi non conferma una recente estrazione, va evidenziata in quanto potrebbe trattarsi di un ritardo eruttivo ma anche di un'agenesia dentaria.
- Si passa ad esaminare i denti uno per volta al fine di esaminare lo screening di carie od altre anomalie dentarie.
- Si valuta poi la presenza di una normale occlusione dentaria ricordando che l'arcata superiore deve contattare l'inferiore come il coperchio di una scatola sia anteriormente che sui lati. In base alla entità dell'overjet (sporgenza orizzontale degli incisivi superiori rispetto agli inferiori) e dell'overbite (entità di copertura verticale degli incisivi superiori sugli inferiori) si valuta approssimativamente l'ingranaggio dentario ricordando che la prima classe presenta di norma un OVJ e un OVB tra i 2 e i 5 mm. Un OVJ molto aumentato è segno di una II Classe ed un OVJ invertito è segno di una III Classe. Per ciò che riguarda l'OVB il riscontro di un profondo sopra morso evidenzia un morso coperto mentre una beanza verticale interincisiva è segno di un morso aperto.
- Molto importante è la valutazione di una congruenza trasversale dei diametri delle arcate dentarie secondo il già ricordato esempio del coperchio e della scatola avendo cura di segnalare le deviazioni dalla norma: i morsi crociati bilaterali ma ancora più i morsi crociati monolaterali per l'instabilità occlusale con slittamento e laterodeviazione mandibolare conseguenti. È bene identificare precocemente questi casi per evitare stimoli asimmetrici nella crescita facciale del bambino. Nel caso viceversa di morso incrociato bilaterale il trattamento precoce s'impone in quanto l'eruzione della seconda fase di dentizione (premolari e canini) sarà ostacolata per la grave carenza di spazio legata al palato stretto.<sup>12</sup>

- Particolare attenzione va data al monitoraggio delle abitudini orali causa anche se di notevoli alterazioni dello sviluppo. L'intercettazione precoce si impone nei casi di succhiamento protratto del ciuccio, del dito e delle labbra per la semplicità ed efficienza dei presidi terapeutici utilizzati, la stabilità dei risultati ed il contenuto costo sociale. Al pari anche la deglutizione infantile va precocemente affrontata. Sempre più spesso con il supporto logopedico e l'utilizzo di apparecchiature che rieducano il pattern o modello deglutitorio del paziente.<sup>18 13</sup> Discorso a parte merita la respirazione orale che influenza fortemente e negativamente lo sviluppo e la crescita craniofacciale e dentoalveolare. Superata l'epoca delle adenotonsillectomie propedeutiche, si è passati ad una consapevole importanza del mantenimento delle adenoidi e delle tonsille alla luce della loro fisiologica riduzione nel periodo pre-puberale, limitandone l'exeresi precoce (tre/cinque anni) ai casi con otiti recidivanti <sup>13</sup>. L'efficacia delle apparecchiature ortopediche/ortodontiche nei respiratori orali è direttamente proporzionale alla precocità del trattamento ma la stabilità dei risultati nel tempo dipende dalla possibilità di ripristinare una congrua funzionalità respiratoria nasale.
- Infine si annota la presenza o meno di carie. La necessità di attuare lo screening di carie sia sui denti decidui che permanenti rientra negli obiettivi primari del bilancio di salute orale orto-pedodontico. L'integrità degli elementi dentari oltre evitare reiterati trattamenti antibiotici legati agli accessi recidivanti, accompagnati spesso da dolore e fobie per le cure dentarie, permette un fisiologico mantenimento di spazio ed una corretta permuta dentaria. Ciò permetterà di evitare inclinazioni o mesializzazione dei denti che generano o aggravano affollamenti dentari preesistenti.<sup>4 5 17</sup> Al pari l'integrità della dentizione permanente risulta essere un obiettivo sociale fondamentale per il mantenimento di una funzione masticatoria ed una estetica facciale soddisfacente.

**Bibliografia**

1. Di Mauro G, Mariniello L. Progetto Salute Infanzia. Giornate Pediatriche Interregionali. FIMP, Alghero 2001.
2. Pisacane A. Guida alla compilazione del libretto pediatrico regionale. Napoli: Arti Grafiche Solimene 2001.
3. Ciaravolo P, Dell'Aversana G. Manuale di diagnosi e terapia ortodontica per il pediatra. Napoli: Publibland Leonardo 2002.
4. Madau M, Strohmenger L. Prevenzione e promozione della salute orale in età pediatrica. Milano: Quintessenza Edizioni 2003.
5. Mazzucchelli L, Angileri C, Zoccola P, Malerba A, Strohmenger L. Definire e riconoscere i fattori di rischio delle malocclusioni. *Doctor Pediatría* 2006;9:20-33.
6. Jang JC, Fields HW, Vig KWL, Beck FM. Controversies in the Timing of Orthodontic Treatment. *Seminars in Orthodontics* 2005;11:112-8.
7. Proffit WR. The timing of early treatment: An overview. *Am J Orthod Dent Orthop* 2006;129(Suppl 4):47-9.
8. Ferro A, Nucci LP, Ferro F, Gallo C. Long-term stability of skeletal Class III patients treated with splints, Class III elastics, and chin cup. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;123:423-34.
9. Ngan P. Early Timely Treatment of Class III Malocclusion. *Seminars in Orthodontics* 2005;11:140-5.
10. O'Brien K. Is early treatment for Class II malocclusion effective? Results from a randomized controlled trial. *Am J Orthod Dent Orthop* 2006;129(Suppl 1):64-5.
11. Marshall SD, Southard KA, Southard TE. Early Transverse Treatment. *Seminars in Orthodontics* 2005;11:130-9.
12. McNamara JA. Long-term adaptations to changes in the transverse dimension in children and adolescents: An overview. *Am J Orthod Dent Orthop* 2006;129:71-4.
13. SIOI: Linee guida. Prevenzione e promozione della salute orale. *Eur J Paediatr Dent* 2004;1.
14. Laino A. Pedodonzia e ortodonzia. Atti Terzo corso professionale di approfondimento per il pediatra. Golfo Aranci - Colonna Beach 25-31 Agosto 2006.
15. Moyers RE. Manuale di Ortodonzia. Milano: Ed. Scienza e Tecnica Dentistica Internazionale 1991.
16. Proffit WR. Ortodonzia Moderna. Milano: Masson 1995.
17. Malerba A, Brambilla E, Felloni A, Sardi E, Strohmenger L. Sindrome da biberon e abitudini alimentari. *Doctor Pediatría* 1996;11:7-11.
18. Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL. *Orthodontics*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Co. 2005.
19. McNamara JA, Brudon WL. Trattamento ortodontico ed ortopedico in dentatura mista. Milano: Masson 1998.
20. Bishara SE, Jakobsen JR, Hession TJ, Treder JE. Soft tissue profile changes from 5 to 45 years of age. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998;114:698-706.
21. Laganà G, Rosignoli L, Marino A, Cozza P. Estetica e malocclusione in età precoce. *Dental Cadmos* 2002;70:19-36.
22. Rakosi T, Jonas I. Diagnostica ortognatodontica. Milano: Masson 1992.
23. Trenouth MJ, Joshi M. Proportional Growth of Craniofacial Regions. *J Orofac Orthop* 2006;67:92-104.
24. Caprioglio C, Caprioglio A, Caprioglio D. Esthetics in Pediatric Dentistry. In: Goldstein RE. *Esthetics in dentistry*. 2nd ed. Ontario, BC: Decker Inc. 2002, pp. 805-829.
25. Broadbent BH Sr, Broadbent BH Jr, Golden W. Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth. St. Louis: Mosby Co. 1975.
26. Enlow DH. Handbook of facial growth. 3rd ed.. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1990.
27. Farkas LG. Vertical and horizontal proportions of the face in young adult North American Caucasians: revision of neoclassical canons. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:328-38.
28. Obwegeser HL. Anomalie della crescita mandibolare. Roma: Antoni Delfino 2003.
29. Ferrario VF, Sforza C, Miani A Jr, Pizzini G. A size-standardized analysis of soft tissue facial profile during growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997;112:28-33.
30. Nanda RS, Meng H, Kapila S, Goorhuis J. Growth changes in the soft tissue facial profile. *Angle Orthod* 1990;60:177-90.
31. Laganà G, Marino A, Cozza P. Linee guida al paziente in età pediatrica. Dental Cadmos 2004.
32. Caprioglio D, Levrini A, Lanteri C, Caprioglio A, Levrini L. Ortodonzia intercettiva. Bologna: Edizioni Martina 2000.

**Si ringrazia**

- L'Editore Pacini Editore Medicina per aver autorizzato la diffusione del capitolo "PREVENZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE ORALE IN ETA' PEDIATRICA: IL BILANCIO DI SALUTE ORALE ORTO-PEDODONTICO", pubblicato sul testo "Odontoiatria per il Pediatra" a cura di Giuseppe Sfondrini, Roberto Giorgetti, Damaso Caprioglio, Alberto Laino.
- I coautori del capitolo su citato Carmela Savastano, Giuseppe di Mauro, Claudio Lanteri.

# Corso Pratico di Ortodonzia.

## I nuovi confini della prevenzione sociale del cavo orale: Il Bilancio di salute orale Pedo-Ortodontico

Contributo di Metrangolo R.

Specialista in Pediatria e Odontostomatologia

### Definizione (enc. treccani)

La carie dentale è una malattia del dente caratterizzata essenzialmente dalla disgregazione e dalla distruzione dello smalto (c. di 1° grado), della sottostante dentina (c. di 2° grado), con formazione di cavità (c. penetrante, di 3° grado) ed eventuale compromissione della polpa dentaria (gangrena e necrosi della polpa: c. di 4° grado).

### Epidemiologia:

La prevalenza e la gravità della carie sono espresse come valori di DMFT/dmft, che è la somma dei denti (T=Teeth) che risultano cariati (D=Decayed), mancanti per carie (M=Missed) e otturati per carie (F=Filled), in maiuscolo per i denti permanenti, in minuscolo per i decidui. L'indice DMFT/dmft è stato introdotto nel 1938 da Klein e Palmer ed adottato dall'OMS come indice "globale" dello stato di salute dentale di una popolazione.

Durante gli anni 2004–2005 il Centro di collaborazione OMS per l'epidemiologia e odontoiatria di comunità di Milano ha condotto uno studio nazionale da cui emergeva che a **4 anni** era affetto da carie il 21.6% della popolazione, mentre a **12 anni** ne è affetto circa il 43.1%.

Il quadro epidemiologico non è omogeneo a livello nazionale: infatti si riscontra un Nord più sano, seguito dal Centro e dal Sud.

L'Accademia americana di odontoiatria pediatrica ha proposto uno screening per il Pediatra di famiglia basandosi su circostanze cliniche, caratteristiche ambientali e stato generale di salute.

### Eziopatogenesi:

La carie è una malattia multifattoriale che si sviluppa attraverso una complessa interazione **nel tempo** tra diverse concause:

1. microrganismi ;
2. alimentazione accompagnata da scarsa igiene orale e basso stato socio-economico;
3. fattori legati all'ospite
  - Saliva
  - Fattori locali
  - Fattori generali
4. esposizione al fluoro insufficiente

### 1. Microrganismi

L'ecosistema orale ospita più di 300 specie di batteri, il microrganismo considerato più cariogeno è lo Streptococco Mutans, il quale ha **un'elevata capacità di aderire**

**alla pellicola salivare** (sottile e trasparente bene aderente alla superficie del dente) detta **placca batterica**.

L'elevato numero di colonie di Streptococco Mutans nella placca batterica determina la comparsa delle lesioni cariose in quanto questo batterio **avendo la peculiarità di fermentare gli zuccheri produce acido lattico e determina un ambiente orale acido e provoca la demineralizzazione della idrossiapatite con conseguente iniziale lesione cariosa**.

Per evidenziare la carica batterica si usa: STREPTOCOCCO MUTANS RAPID DETECTION KIT.

Il test individua lo streptococco mutans utilizzando un processo di immunocromatografia.

Comprende i reagenti 1 - 2 e dopo 15 minuti se è positivo indica che la saliva del paziente contiene un livello di streptococco mutans pari o superiore a 500.000 unità formanti colonie per ml di saliva, quindi **un aumento del rischio di carie**.

E' da sconsigliare qualsiasi manovra che comporti il passaggio di saliva dalla mamma o nonna al neonato come l'abitudine di ripulire ciucci, cucchiari e giochi nella bocca della mamma e passarli poi a quella del bambino.

Il cavo orale del bambino alla nascita è sterile, i ceppi batterici rinvenuti nei bambini sono gli stessi rinvenuti nella saliva delle loro madri; per cui bisogna consigliare di effettuare **le cure dentarie durante la gravidanza a partire dal terzo mese per ridurre il rischio di carie al nascituro**.

Dopo più di 30 anni di studi, non si è riusciti a creare un vaccino valido contro lo Streptococco Mutans.

Attualmente esiste la TERAPIA BATTERICA: che consiste nell'utilizzo di ceppi batterici modificati geneticamente capaci di antagonizzare la crescita dei patogeni.

Nel caso dello streptococco mutans è stato selezionato lo Streptococcus Salivarius M18, il quale rilascia 4 salivaricine (M, A2, 9

Indicatori	RISCHIO BASSO	R. MODERATO	R. ELEVATO
<b>CLINICI</b>			
Tempo trascorso dall'ultima Carie	>24 mesi	<=24 mesi	<=12 mesi
Macchie di demineralizzazione dello Smalto	No	1	>1
Gengivite (G)/Placca Anteriore (P)	No	(G)	(P)
Uso di Apparecchio Ortodontico (fisso o mobile)	No		Si
Ipoplasia dello Smalto o Solchi Profondi	No	No	Si
<b>AMBIENTALI</b>			
Assunzione ottimale di fluoro sistemico (s) o topico (t)	Si/si	No/Si	No/No
Cibi cariogeni o zuccheri semplici fuoripasto	No	<=2 volte al di'	>=3 volte al di'
Condizioni socio - economiche	Elevate	Medie	Basse
Controlli odontoiatrici	Periodici	Occasionali	Assenti
<b>SALUTE GENERALE</b>			
Madre con carie attiva al momento della valutazione	No	No	Si

e MPS) che determinano la lisi della membrana cellulare dell'antagonista. Si usa dai 3 anni in su, un discoide da succhiare preferibilmente la sera prima di coricarsi per 90 giorni. Ciclo da ripetere a seconda del caso 2/3 volte l'anno.

## 2. Alimentazione accompagnata da scarsa igiene orale e basso stato socio-economico

### a) Alimentazione

E' stato scientificamente provato che alcuni cibi favoriscono più degli altri l'instaurarsi della malattia. Il principale responsabile della carie è sicuramente lo zucchero. Il saccarosio è il più cariogeno, seguito a breve distanza dall'abbinamento di glucosio e fruttosio. Il fruttosio e il lattosio hanno capacità cariogenetiche molto modeste. Sorbitolo, magnitolo, xilitolo, glucosil-saccarosio, clorosaccarosio non sono cariogeni.

La cariogenicità è dovuta all' **abbassamento del pH salivare per la fermentazione degli zuccheri da parte della placca batterica** con produzione di acido lattico e conseguente demineralizzazione della idrossiapatite.

L'adesività dei cibi alle superfici dentali e la presenza di residui alimentari trattenuti tra i denti dopo ogni pasto, aumenta la potenzialità cariogena, mentre cibi ricchi di fibre esercitano un'azione detergente, e a questo proposito ricordiamo come proprio su questa base la mela fosse diventata l'alimento principe della prevenzione dentale. Alcuni cibi naturali come limoni, succhi di frutta contengono degli acidi forti in grado di alterare il pH della saliva. Specifichiamo che se assunti in dosi normali non hanno conseguenze dannose mentre in dosi elevate funzionano come mordenzanti e possono dare origine a lesioni. In questo caso non entra in gioco la normale formazione di cavità cariosa per produzione di acidi da parte dei batteri; si determina invece una erosione chimica dello smalto.

Quindi una corretta igiene alimentare può concorrere a controllare la prevalenza di carie o se non vogliamo rinunciare a questi alimenti ricordiamoci dopo averli mangiati di pulire bene i denti.

### b) Igiene orale

#### • Spazzolino

Pulire i denti significa allontanare la plac-

ca che è la principale responsabile della carie.

Fin dall'eruzione del primo dentino cominciare a pulirlo dopo ogni pasto con spazzolini neonatali.

E' opportuno non forzare il bambino, ma cercare di farlo giocare con lo spazzolino. Inizialmente la manovra sarà inefficace e breve, il bambino tenta di imitare l'adulto se vede utilizzare lo spazzolino, lo tocca, lo bagna, poi lo mette in bocca e succhia l'acqua.

Insegnare ad utilizzare lo spazzolino dicendo al bambino di effettuare la manovra dal rosso al bianco, cioè dalla gengiva verso il dente.

Lo spazzolino deve essere sostituito ogni 3 mesi o prima se le setole sono roviniate. Vedremo dopo il tipo di dentifricio da utilizzare.

#### • Filo interdentale

Il genitore deve passare il filo interdentale ogni giorno sui denti del bambino in modo da rimuovere i batteri e la placca che lo spazzolino non riesce a raggiungere, e appena il bambino è in grado, controllare l'uso corretto del filo interdentale.

### c) Basso stato socio-economico

La presenza di carie nei figli di genitori con scolarità limitata alla scuola dell'obbligo potrebbe indicare minore prevenzione o maggiore difficoltà di accesso ai servizi.

## 3. Fattori legati all'ospite

### 1. Saliva

- pH salivare
  - Flusso salivare
  - Potere tampone
- Altri componenti

### 2. Fattori locali

### 3. Fattori generali

#### a) Saliva

La saliva esercita una detersione meccanica sulle arcate dentali associati ai movimenti di lingua e guance.

#### 1) pH Salivare

##### • Flusso salivare

Se il **flusso salivare** è elevato la saliva è più alcalina, più satura di calcio e fosforo e favorisce la rimineralizzazione, al contrario un inadeguato flusso salivare (stress, infezioni virali, farmaci anticoli-

nergici, sarcoidosi, sindrome di Sjogren, asportazione delle ghiandole salivari, radiazioni) abbassa il pH con conseguente demineralizzazione del dente.

#### • Potere tampone

Nel corso della giornata i livelli di pH salivare subiscono fisiologicamente delle variazioni, dalla fase di neutralità (6.5-7.4) ad una più intensamente acida (pH **5.5 "rischio per la demineralizzazione"** o minore) o basica (pH > 7.4), per poi tornare, grazie ai poteri tampone salivare alla neutralità.

Ciò accade a causa dell'assunzione dei cibi e alla loro fermentazione da parte della placca batterica presente nella bocca, favorendo il processo di demineralizzazione dello smalto dentale e indirettamente, attraverso la selezione di specie batteriche acidogene e cariogene all'interno della bocca.

Anche il pH alcalino è potenzialmente pericoloso perché fa precipitare svariate forme di fosfato di calcio all'interno e tra i residui dei microrganismi della placca formando il tartaro, con conseguenti disturbi parodontali.

**Test per pH salivare:** la raccolta della saliva viene effettuata almeno 2 ore dopo l'assunzione di cibi o bevande, acqua naturale esclusa, viene bagnata una carta indicatrice di pH. Si estrae la cartina, si elimina l'eccesso di saliva per scuotimento, si svilupperà in pochi secondi una colorazione che confrontata con la scala di riferimento, ci segnalerà: un intervallo acido da **4.5 fino a 6.5**, un intervallo neutro tra pH **6.5 e 7.5**, un intervallo alcalino **pH > 7.5**.

#### 2) Altri componenti

Lisozima, lattoferrina, perossidasi, mucine, glicoproteine, lipidi, composizione chimica, IgA, IgG.

#### b) Fattori locali

- Anomalie dello smalto (ipoplasia, amelogenesi, ecc.)
- Anomalie di forma e posizione (affollamenti dentali o ectopie)
- Presenza di apparecchi ortodontici fissi

#### c) Fattori generali

- Predisposizione genetica
- Farmaci
- Patologie sistemiche (glicogenosi, immunodeficienza primitiva e seconda-

ria, handicap psichici o motori)

**4. Esposizione al fluoro insufficiente**

Nel 2008 il Ministero della Salute promuoveva le "linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva".

A pag. 10 Raccomandazione 2

"La fluoro profilassi deve essere consigliata per tutti i soggetti in età evolutiva che vivono in aree con acqua a basso contenuto di fluoro (< 0.6 ppm)."

Forza della raccomandazione A

Grado dell'evidenza I

Quindi per effettuare un'eventuale integrazione è bene conoscere il contenuto in fluoro delle acque che si bevono.

Come si fa?

1. per coloro che bevono acqua dal rubinetto basta collegarsi al sito dell'acquedotto di competenza;
2. per coloro che bevono acque minerali consultare il link: <http://www.acqueitaliane.fondazioneamga.org>

Vi mostro il contenuto in fluoro di alcune acque minerali

Q.TA FLUORO	
Assente o tracce	Vera, San Benedetto, Gaia, Rocchetta, Fiuggi, Flavia.
< 0.3 mg/l	Amorosa, Sangemini, Levissima, Lete, Paravita, Faito, Acetosella, Recoaro.
> 0.3 mg/l < 0.6 mg/l	Boario terme, Levico, Flaminia, Nocera, Umbria, Sant'Andrea, Argentina, Fonte Chiara.
> 0.6 mg/l e 1 mg/l	Ferrarelle, Fausta Boario, San Pellegrino, Monticchio, Panna, Sant'Agata, Lilia, Vesuvio.
> 1 mg/l	Appia (1.20), Uliveto (1.40), Montecatini terme (1.40), Fonte Lidia 81.85), Chianciano (2.00), claudia (2.10), San Paolo (2.40).

Come potete vedere la quantità di fluoro è legata alla natura geologica delle diverse aree geografiche, **è più ricca nelle zone vulcaniche** (vesuviane ed etnee) **e più povere nelle zone montuose.**

ETA'	< 0.3 ppm F	0.3 – 0.6 ppm F	> 0.6 ppm F
Dal 3° mese di gravidanza	1mg	1mg	0
0-6 mesi	0.25 mg	0	0
6 mesi – 3 anni	0.25 mg	0	0
3-6 anni	0.25 mg	0.25 mg	0

**Tabella 2: Dosaggi per la somministrazione di fluoro**

A Pag. 11 pubblicava questa tabella:

**E' ancora valida?**

Pag. 13 delle Linee Guida del 2013 si legge: "La somministrazione di integratori fluorati durante la gravidanza, allo scopo di ridurre il rischio di carie del nascituro non è raccomandabile vista la mancanza di una chiara evidenza scientifica (EADP,2009).

Tuttavia durante la gravidanza un'integrazione vitaminica e/o minerale con prodotti che contengono anche fluoro in concentrazioni variabili (0.7 – 1 mg) può essere contemplata".

Inoltre nelle raccomandazioni per la Promozione della Salute Orale in Età Perinatale 2014 pag. 12 si legge:

"L'effetto della somministrazione di fluoro durante la gravidanza sulla salute del nascituro è un argomento dibattuto. A livello scientifico non esiste più alcuna motivazione a supplementare con fluoro la donna in gravidanza pur passando il fluoro la barriera placentare. Le più recenti raccomandazione SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana) non prevedono un aumentato fabbisogno di fluoro durante la gravidanza e allattamento, l'assunzione raccomandata di ioni fluoro corrisponde a 3 mg/die (LARN Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti, rev 2012)."

Controllo LARN 2012

Tabella 2012

Sito: [http://www.sinu.it/documenti/20121016\\_larn\\_bologna\\_sintesi\\_prefinale.pdf](http://www.sinu.it/documenti/20121016_larn_bologna_sintesi_prefinale.pdf)

La tabella si trova a pag.40

Tabella 2014 sito: <http://www.sinu.it/html/pag/12-MINERALI.asp>

Appare evidente come indicazioni così vaghe e contraddittorie lascino aperti numerosi ambiti discrezionali.

Mi pongo il problema questo fluoro serve o non serve?

Le medesime fonti precedentemente citate recitano:

"Linee guida 2013" pag. 15 e "Raccomandazioni per la promozione della Salute Orale in età perinatale 2014" pag. 12:

"La fluoroprofilassi, intesa come prevenzione della carie, attraverso l'utilizzo del fluoro rappresenta la pietra miliare della prevenzione della carie ed è necessaria per tutti gli individui".

**Come comportarsi?**

Sulla base della mia esperienza clinica ritengo che in gravidanza la supplementazione di fluoro nella quantità di (0.7-1 mg/l) nelle donne che assumono acque potabili o minerali con quantità inferiori a 0.6 mg/l sia consigliabile.

La Raccomandazione 3 del 2008 pag.11 è ancora valida?

A pag. 17 "Linee guida 2013" Sottoraccomandazione 2.1:

**Modalità 1 (dentifricio in dose pea-size)**

"**Dai 6 mesi ai 6 anni di età** la fluoroprofilassi può essere effettuata attraverso l'uso di un dentifricio contenete almeno 1000 ppm di fluoro, 2 volte al giorno in dose pea-size (pisello degli anglosassoni o lenticchia, ndr).

Forza della Raccomandazione A

Grado dell'evidenza I

**Modalità 2 (integratori, dopo valutazione dell'assunzione di fluoro da altre fonti)**

Nei casi di oggettiva all'uso del dentifricio come unica metodica di fluoro profilassi e nei soggetti ad alto rischio di carie come metodica aggiuntiva all'uso del dentifricio:

**dai 6 mesi ai 3 anni:** somministrare 0.25 mg/die di fluoro con gocce;

**dai 3 ai 6 anni:** somministrare 0.25 mg/die di fluoro con gocce o pastiglie.

Forza della Raccomandazione C

Grado dell'evidenza VI

Basandomi sulle mie osservazione cliniche e sul ragionamento logico credo che sia più opportuno somministrare nel bambino una dose precisa e nota di fluoro, in compresse, in gocce ed ultimamente spray (3 spruzzi=0.25 mg fluoro) in rapporto alla sua età piuttosto che una dose pea-size in cui non sapremo quanto fluoro il bambino ingerisce.

Infatti lo studio pubblicato dalla rivista EUROPEAN ARCHIVES PAEDIATRIC DENTIST riporta che i bambini sino ai 2 anni ingeriscono una quantità tra il 54% e il 24% del dentifricio.

L'unica cosa chiara che mi trova d'accordo è la Sottoraccomandazione 2.2 delle Linee Guida del 2013:

“dopo i 6 anni la fluoroprofilassi viene effettuata attraverso l’uso di un dentifricio contenente almeno 1000 ppm di fluoro, 2 volte al giorno”

### Prevenzione specialistica

#### Sigillatura dei solchi

Le ultime Linee Guida nazionali (novembre 2013 sito [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)) consigliano di effettuare le sigillature a partire dal 1° molare permanente. **lo le effettuo a partire dai 2 anni sui molari da latte, con ottimi risultati.**

I solchi e le fossette dei molari e premolari sono spesso anatomicamente molto profonde e difficili da tenere perfettamente pulite. Sarà quindi opportuno proteggerli con la SIGILLATURA, una tecnica curativa che viene fatta dal dentista o dall’igienista dentale.

Si coprono le fessure delle superfici masticatorie con delle resine composite, in questo modo si evita che i batteri della placca possano con la loro azione demineralizzare il dente dando origine alla carie.

#### Fluoroprofilassi locale:

- Con **VERNICI AL FLUORO**: che si applicano sui denti trimestralmente;
- **IONOFORESI**: si attua con apparecchi speciali che creano la differenza di potenziale elettrico in modo da fare assorbire allo smalto una maggiore concentrazione di Ioni – Fluoro. Al paziente si posizionano dei cucchiaini contenenti Gel a base di fluoro e si fanno tenere in bocca per circa 2 minuti, tale metodica va ripetuta

ogni 6 mesi e previene la WHITE SPOT che è la lesione cariosa allo stato iniziale ed è l’unica reversibile, si presenta come una macchia biancastra gessosa sul dente. La ionoforesi ha un’ottima azione come desensibilizzante dentinale.

### Carie precoci della prima infanzia

#### Carie da biberon o baby bottle syndrome

Si definisce carie da biberon o baby bottle syndrome, quella sindrome che colpisce la superficie liscia della dentatura decidua **degli incisivi superiori**, successivamente **i primi e secondi molari per ultimi gli incisivi inferiori**, descritta per la prima volta nel 1962.

Derivante dalla cattiva abitudine di fare addormentare il bambino con il biberon pieno di latte o bevande zuccherate.

Quando il bambino incomincia ad addormentarsi diminuisce la frequenza del suo ciucciare, rallenta il flusso salivare e la deglutizione e il liquido si accumula nella bocca, favorendo il ristagno intorno ai denti per periodi prolungati (per esempio durante la notte), quindi i batteri patogeni della placca proliferano determinando la demineralizzazione dello smalto fino alla completa amputazione degli elementi decidui.

#### Carie da latte materno o early childhood caries (carie della prima infanzia)

Si manifesta quando il latte è consumato **ad libitum**, in frequenti assunzioni giornaliere notturne e prolungate nel tempo.

### Cosa deve fare il pediatra?

INVIARE IL BAMBINO AD UN ODONTOIATRA INFANTILE, NO AL DENTISTA DI FAMIGLIA, il quale al 99% vi scaricherà il bambino dicendo che sono denti da latte che devono cadere. Lui sa benissimo che i denti da latte sono fondamentali perché svolgono tutte le funzioni dei denti permanenti nel masticare, parlare, mantenere gli spazi corretti delle arcate dentarie evitando spostamenti dannosi e devono essere curati, però non sa gestire il bambino in quanto è irrequieto, non riesce a stare fermo, per cui basta un movimento inconsulto per provocare dei seri danni. Questo bambino, non essendo curato, presenterà degli accessi recidivanti con rischi di malattie focali quali:

- nefriti;
- endocarditi;
- retiniti;
- congiuntiviti;
- malattie reumatiche;
- accessi cerebrali;
- ecc.

Il più delle volte questo è un bambino candidato ad un’operazione in anestesia generale per l’asportazione di tutti i denti rovinati cioè quasi tutti.

**Consigliare di effettuare visite semestrali presso l’odontoiatra infantile di fiducia dall’età di 2 anni**

**LA SINERGIA TRA PEDIATRA E ODONTOIATRA INFANTILE HA LO SCOPO DI FAR SORRIDERE IL BAMBINO ALLA VITA**





XXIX Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale



# 1000 GRADINI PER IL FUTURO DEI BAMBINI

14-17 Settembre 2017  
NH Laguna Palace - Venezia



Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS

# CONSENSUS 2016

---

**HELP® - HUMAN EARLY LIFE PREVENTION**

PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI  
E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO



# CONSENSUS HELP<sup>©</sup>

## HUMAN EARLY LIFE PREVENTION

### PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

#### GRUPPO DI LAVORO

*Coordinatore*

**Giuseppe di Mauro**

Presidente Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)  
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche  
Pediatria di Famiglia ASL Caserta - Regione Campania

*Segreteria Generale*

**Maria Carmen Verga**

Pediatria di famiglia,  
ASL Salerno  
Vietri sul Mare

**Massimo Agosti**

Direttore Dipartimento Materno-Infantile  
Direttore U.O. Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria Verbano

**Carlo Agostoni**

Direttore U.O.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

**Giuseppe Banderali**

Direttore U.O. Pediatria e Neonatologia, Ospedale S. Paolo, Milano

**Salvatore Barberi**

Dipartimento Materno Infantile  
ASST Fatebenefratelli-Sacco - Milano

**Marcello Bergamini**

Pediatria di Libera Scelta, AUSL Ferrara

**Luca Bernardo**

Direttore SC di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli - Milano

**Roberto Berni Canani**

Professore Associato di Pediatria  
Direttore del Programma Intradipartimentale di Allergologia Pediatrica  
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-Sezione di Pediatria  
Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti  
CEINGE Biotecnologie Avanzate scari  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**Gianni Bona**

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

**Attilio Boner**

Professore Ordinario di Pediatria  
Direttore U.O.C. di Pediatria  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi-Verona

**Renata Bortolus**

Ginecologa  
IPF Promozione della Ricerca,  
Dipartimento Direzione Medica

Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona  
Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Rome, Italy

**Ernesto Burgio**

ECERI-European Cancer and Environment Research Institute; ISDE; Commissione Ambiente e Salute FIMP

**Annamaria Castellazzi**

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche  
Università degli Studi di Pavia

**Irene Cetin**

Professore Ordinario  
Direttore Centro di ricerche Fetal  
Giorgio Pardi,  
Università degli Studi di Milano  
Direttore Dipartimento Materno-Infantile  
Ospedale Luigi Sacco – Polo Universitario  
ASST Fatebenefratelli Sacco  
Milano

**Nicola Chianchiano**

Dipartimento Materno Infantile  
UOC di Ostetricia e Ginecologia  
Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli  
Palermo

**Gianpietro Chiamenti**

Presidente Nazionale Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

**Lucia Diaferio**

Specializzanda in Pediatria.  
Università di Bari

**Dora Di Mauro**

Specializzanda in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Corinna Gasparini**

PhD e psicologa dello sviluppo  
Sapienza Università di Roma



**Daniele G. Ghiglioni**

UOSD Pediatria ad alta intensità di cura  
Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti  
Università degli Studi di Milano e  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Massimo Landi**

Pediatra di famiglia ASL TO 1 - Torino  
Collaboratore di ricerca allergologia e pneumologia pediatrica CNR Palermo

**Claudio Maffei**

Direttore U.O.C. di Pediatria a indirizzo diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona

**Anna Maria Marconi**

Professore Associato UniMi  
Direttore Ostetricia & Ginecologia  
Ospedale San Paolo – Polo Universitario ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

**Alberto Martelli**

Direttore UOC Pediatria e Neonatologia  
Ospedale G. Salvini - Garbagnate Milanese

**Pierpaolo Mastroiacovo**

Professore di Pediatria  
Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Rome, Italy

**Vito Leonardo Miniello**

Docente di Nutrizione Pediatrica  
Università di Bari  
Vice Presidente SIPPS

**Emanuele Miraglia Del Giudice**

Professore Ordinario di Pediatria  
Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

**Fabio Mosca**

Direttore U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

**Mena Palma**

Pediatra di famiglia, ASL Salerno  
Battipaglia

**Giovanni Piedimonte**

M.D., F.A.A.P., F.C.C.P.  
The Steven and Nancy Calabrese Endowed Chair for Excellence in Pediatric Care, Research and Education

Professor & Chair of Pediatrics, CCLCM/  
CWRU Chairman, Cleveland Clinic Pediatric Institute  
Physician-in-Chief, Cleveland Clinic Children's President, Cleveland Clinic Children's Hospital for Rehabilitation

**Angelo Pietrobelli**

Professore Associato di Nutrizione Pediatrica  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi - Verona  
Adjunct Associate Professor  
Pennington Biomedical Research Center  
Baton Rouge, LA, USA

**Diego Peroni**

Professore Ordinario di Pediatria  
U.O. di Pediatria, AOUP, Università di Pisa, Pisa

**Laura Rossi**

Ricercatore, specialista in scienza della alimentazione  
Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione, Roma

**Giuseppe Saggese**

Presidente della Conferenza Permanente dei Direttori delle Scuole di Specializzazione di Pediatria

**Maria Grazia Sapia**

Referente FIMP "Ambiente" - Pediatra di Famiglia Cosenza

**Salvatore Savasta**

Centro di Neurologia Pediatrica  
Clinica Pediatrica  
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Sabina Sieri**

SC Epidemiologia e Prevenzione  
Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

**Giovanni Simeone**

Pediatra di famiglia,  
ASL Brindisi  
Mesagne

**Chiara Trabatti**

Scuola di specializzazione in Pediatria  
Università degli studi di Pavia

**Giovanna Tezza**

Specializzanda in Pediatria  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi - Verona

**Alberto G. Ugazio**

Direttore, Istituto Bambino Gesù per la Salute del Bambino e dell'Adolescente, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Elvira Verduci**

Ricercatore di Pediatria  
Ospedale San Paolo  
Dipartimento Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano

**Leo Venturelli**

Pediatra di famiglia  
ATS Bergamo

**Aglaia Vignoli**

Neuropsichiatria Infantile – ASST Santi Paolo e Carlo Milano  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano

**Società Scientifiche, Federazioni e Associazioni rappresentate**

È una iniziativa della  
**Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**



In collaborazione con la  
**Federazione Italiana Medici Pediatri**



e con la

**Società Italiana di Medicina Perinatale**

**Nota per gli utilizzatori**

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale  
[www.sipps.it](http://www.sipps.it) sezione RIPPS

**Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso.**

**ELENCO DEGLI ACRONIMI**

<b>AA</b>	Allergia Alimentare	<b>ETS</b>	Environmental Tobacco smoke	<b>NIAID</b>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>ArA</b>	Acido Arachidonico	<b>EUROCAT</b>	European Surveillance of Congenital Anomalies	<b>NNT</b>	Number Needed to Treat
<b>AAD</b>	American Academy of Dermatology	<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization	<b>NPY</b>	Neuropeptide Y
<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics	<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	<b>NSF</b>	Fibrosi Sistemica Nefrogenica
<b>AC</b>	Alimentazione Complementare	<b>FIMP</b>	Federazione Italiana Medici Pediatri	<b>NT</b>	Nucleotidi
<b>ACOG</b>	Associazione Americana degli Ostetrici e Ginecologi	<b>FOS</b>	Frutto-Oligosaccaridi	<b>OMA</b>	Otite Media Acuta
<b>ADHD</b>	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	<b>GABA</b>	Acido $\gamma$ -Amino Butirrico	<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>AF</b>	Acido Folico	<b>GALT</b>	Gut-Associated Lymphoid tissues	<b>OVA</b>	Ovalbumina
<b>ALA</b>	Acido Alfa-Linolenico	<b>GH</b>	Growth Hormone (Somatotropina)	<b>PGE2</b>	Prostaglandine
<b>ALSPAC</b>	Avon Longitudinal Study of Parents and Children	<b>GIMBE</b>	Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze	<b>PPAR-gamma</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
<b>AMSTAR</b>	Assessment of Multiple Systematic Reviews	<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma	<b>PRI</b>	Population Reference Intake
<b>APC</b>	Cellule Presentanti l'Antigene	<b>GLAD-p</b>	GuideLines on Atopic Disease - prevention	<b>PUFA</b>	Poly-Unsaturated Fatty Acids
<b>APLV</b>	Allergia alle Proteine del Latte Vaccino	<b>GOS</b>	Galatto-Oligosaccaridi	<b>QI</b>	Quoziente Intellettivo
<b>AR</b>	Adiposity Rebound	<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment and Evaluation	<b>RCT</b>	Randomized Clinical Trial
<b>ARIA</b>	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	<b>HA</b>	Abbandonata la originaria definizione "ipoallergenici" (da cui deriva l'acronimo), attualmente identifica i lattini parzialmente idrolisati	<b>REM</b>	Rapid Eyes Movement
<b>ASL</b>	Azienda Sanitaria Locale	<b>HELP</b>	Human Early Life Prevention	<b>RMN</b>	Risonanza Magnetica Nucleare
<b>BLW</b>	Baby-led Weaning	<b>HEPA</b>	High Efficiency Particulate Air filter	<b>RS</b>	Revisioni Sistematiche
<b>BMI</b>	Body Mass Index	<b>HOMA</b>	Homeostatic Model Assessment	<b>SCORAD</b>	Scoring Atopic Dermatitis
<b>BTS</b>	British Thoracic Society	<b>IARC</b>	Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro	<b>SDO</b>	Schede di Dimissione Ospedaliera
<b>CATs</b>	Critically Appraised Topics	<b>IFN</b>	Interferone	<b>SGA</b>	Small for Gestational Age
<b>CBS</b>	Cistationina-Beta-Sintasi	<b>IGF</b>	Insulin like Growth Factor	<b>SHS</b>	Second Hand Smoke
<b>CDSR</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews	<b>IMC</b>	Indice di massa corporea	<b>SIDS</b>	Sudden Infant Death Syndrome
<b>CEDAP</b>	Certificato di Assistenza al Parto	<b>IOM</b>	Institute of Medicine	<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<b>CEPIG</b>	Centro per l'informazione genetica	<b>ISTAT</b>	Istituto Nazionale di Statistica	<b>SIP</b>	Società Italiana di Pediatria
<b>CHOP</b>	CHildhood Obesity Programm	<b>IUGR</b>	Ritardo di Crescita Intrauterino	<b>SIPPS</b>	Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
<b>CMF</b>	Cows' Milk Formula	<b>JACI</b>	Journal of Allergy and Clinical Immunology	<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Centrale
<b>CRA-Nut</b>	Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (NUT)	<b>LA</b>	Acido Linoleico	<b>SNLG</b>	Sistema Nazionale Linee Guida
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormone	<b>LARN</b>	Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti	<b>SNP</b>	Polimorfismi a Singolo Nucleotide
<b>DA</b>	Dermatite Atopica	<b>LBW</b>	Low Birth Weight (Basso peso alla nascita)	<b>SNRIs</b>	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors
<b>DARE</b>	Database of Abstract of Review of Effects	<b>LC-PUFA</b>	Acidi Grassi Polinsaturi a Catena Lunga	<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
<b>DHA</b>	Acido Docosaesaenoico	<b>LG</b>	Linee Guida	<b>SSRIs</b>	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors
<b>DMDs o DMTs</b>	Disease Modifying Drugs o	<b>LLA</b>	Leucemia Linfoblastica Acuta	<b>TAC</b>	Tomografia Assiale computerizzata
<b>DNBC</b>	Disease Modifying Therapies	<b>LP</b>	Low Protein	<b>THC</b>	delta-9-Tetrahydrocannabinol
<b>DOHaD</b>	Danish National Birth Cohort	<b>LPS</b>	Lipopolisaccaridi	<b>THF</b>	Tetraidrofolati
<b>DTN</b>	Developmental Origins of Health and Disease	<b>LSAC</b>	Longitudinal Study of Australian Children	<b>TIS</b>	Teratology Information Services
<b>EAACI</b>	Difetto del tubo neurale	<b>MC</b>	Malattie congenite	<b>TPO</b>	Test di Provocazione Orale
<b>eCB</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	<b>MTHFR</b>	Metilendetraidrofolato Reduttasi	<b>TSH</b>	Ormone tireostimolante
<b>EEACI</b>	Endocannabinoide	<b>MTR</b>	Metionina-Sintasi	<b>UNICEF</b>	United Nations International Children's Emergency Fund
<b>EFSA</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	<b>MTRR</b>	Metionina Sintasi-Reduttasi	<b>USDA</b>	Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti d'America
<b>eHF</b>	European Food Safety Authority	<b>NaSSA</b>	Antidepressivi specifici noradrenergici e serotonergici	<b>W-pHF</b>	Whey-protein Partially Hydrolyzed Formula
<b>ENTIS</b>	extensively Hydrolyzed Formulas	<b>NCDs</b>	Non Communicable Diseases	<b>WAO</b>	World Allergy Organization
<b>EPA</b>	European Network Teratology Information Services	<b>NHLBI</b>	National Heart, Lung, and Blood Institute	<b>WTP</b>	Willingness To Pay
<b>ESP-GHAN</b>	Acido Eicosapentaenoico	<b>SIMP</b>	Società Italiana di Medicina Perinatale		
<b>IOTF</b>	International Obesity Task Force	<b>SIO-ADI</b>	Società Italiana dell'Obesità-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica		

**INTRODUZIONE**

Le malattie non trasmissibili (NCDs, *Non Communicable Diseases*) – dalle malattie cardiovascolari alle malattie croniche polmonari, dal diabete di tipo 2 alle malattie neurodegenerative – rappresentano oggi il più rilevante problema sanitario sia dei Paesi ad economia avanzata che di quelli in via di sviluppo. Sono responsabili di quasi il 70% della mortalità a livello globale e di oltre il 90% di quella del nostro Paese.<sup>1,2</sup> È ormai acclarato che il rischio di andare incontro a queste malattie è condizionato in larga misura da influenze ambientali nel corso delle fasi più precoci dello sviluppo. Questo ambito delle scienze biomediche ha dato origine ad una nuova disciplina: *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) ed i progressi della DOHaD stanno profondamente mutando la nostra concezione dei rapporti che legano l'ambiente con il genotipo ed il fenotipo nonché delle stesse basi biologiche e molecolari dell'evoluzione biologica e medica.<sup>3</sup>

Fin verso la fine dello scorso secolo, eravamo abituati a considerare il fenotipo come il risultato diretto delle "istruzioni genotipiche" che, per il "central dogma" della biologia molecolare, venivano considerate come una sorta di progetto, relativamente stabile e poco condizionato dall'ambiente (se non per possibili danni indotti da agenti mutageni o pro-mutageni). Proprio i risultati del progetto genoma, completato nel 2003<sup>4</sup>, cominciarono a farci comprendere che i rapporti fra genotipo e fenotipo dovevano essere molto più complessi di quanto si fosse ritenuto fino ad allora. Il dato

più sorprendente fu la scoperta che i geni (la componente codificante le proteine) che eravamo abituati a considerare come la parte fondamentale del genoma, ne rappresentavano invece il 2-3 % soltanto. E ancor più sorprendente fu la scoperta che gran parte del restante 97% del DNA (da taluni definito, in precedenza, con il termine spregiativo "Junk", spazzatura) viene trascritto e sembra svolgere un ruolo fondamentale di regolazione dell'espressione genica.

Nel frattempo andava accumulandosi un gran numero di dati epidemiologici sui rapporti tra influenze ambientali in gravidanza e nelle primissime età della vita (i cosiddetti "primi 1000 giorni" o "*Two golden years*") e rischio di sviluppare NCDs sia nel bambino (ad esempio l'asma) che decine di anni più tardi in età adulta (malattie cardiovascolari, diabete). Esempari al riguardo le ricerche pionieristiche di David Barker sui rapporti tra basso peso alla nascita ed elevata prevalenza in età adulta di ipertensione, coronaropatie e ictus.<sup>5-7</sup> Altrettanto paradigmatiche le ricerche sulla elevata prevalenza di NCDs tra gli adulti che si trovavano in utero durante la carestia olandese dell'inverno 1944-45.<sup>8</sup>

Come possono eventi così precoci condizionare un rischio che si manifesta a decine di anni di distanza? L'epigenetica è stata la chiave di volta per interpretare l'effetto dei "primi 1000 giorni" e per elaborare un nuovo modello dei rapporti tra genotipo, fenotipo e ambiente.<sup>3,9,10</sup> Il DNA non codificante viene trascritto per dare origine ad un gran numero di molecole di RNA – di cui il più noto è certamente il micro-R-

NA (miR) – che interagiscono specificamente con l'RNA messaggero (mRNA) impedendone o rallentandone la traduzione in proteine. Tali molecole di RNA possono anche interagire, sempre specificamente, con lo stesso DNA guidandone la metilazione, il più noto meccanismo di regolazione epigenetica dell'espressione genica.<sup>11-13</sup>

Possiamo considerare **l'epigenoma come una sorta di interfaccia tra ambiente e genotipo**: i segnali e le informazioni che arrivano dall'ambiente vengono elaborati e modulati dall'epigenoma e tradotti in meccanismi di regolazione dell'espressione genica: l'espressione di alcuni geni viene "spenta" e quella di altri viene "accesa", quella di altri ancora viene rallentata oppure accelerata. E quel che più conta, la programmazione "predittivo-adattativa" dell'espressione genica, impostata in utero e nelle primissime età della vita, rimane operativa per tutta la vita e in certa misura persino nelle generazioni future.<sup>3</sup>

Stiamo assistendo ad una vera e propria rivoluzione concettuale non solo in ambito biomedico, ma persino in campo evolutivistico. Gli essere viventi, per adattarsi all'ambiente, non hanno a disposizione la selezione naturale di mutazioni stocastiche del genoma, meccanismo adattivo che necessita di molti secoli e che necessariamente beneficia la specie, non certo l'individuo. Dispongono tuttavia anche di un meccanismo predittivo a breve termine: la programmazione epigenetica (e poi genomica) dipende dalle condizioni ambientali che incontriamo in utero e nelle primissime età della vita, nella previsione

che queste condizioni rimarranno immutate, quanto meno fino all'età della riproduzione. Si tratta della cosiddetta **plasticità** fenotipica, guidata dalla risposta adattiva predittiva (PAR, *Predictive Adaptive Response*).<sup>14</sup>

Il palese insuccesso – o quanto meno il successo assai limitato – dell'adozione in età adulta di stili di vita salutari è una ulteriore dimostrazione che a questa età "*le jeux sont fait*", gran parte dei giochi sono già fatti. Mantenere il peso, ad esempio, è estremamente difficile anche perché i determinanti neuroendocrini della fame sono stati orientati alla ricerca del cibo molti decenni prima, nei "primi mille giorni".<sup>15</sup>

L'uomo è vissuto per milioni di anni in carenza di cibo, dovendo coprire lunghe distanze per procacciarselo e per sfuggire ai pericoli dell'ambiente. Con lo sviluppo ed il pieno dispiegamento dell'era industriale, si trova invece a disporre di grandi quantità di cibo senza alcuno sforzo fisico. Le conseguenze biologiche sono state innumerevoli e – non andrebbe mai dimenticato – quasi tutte positive. Basti pensare al crollo della mortalità infantile e allo straordinario aumento dell'aspettativa di vita. Certo, l'*Homo sapiens* si trova oggi a fare i conti con un gran numero di situazioni e di sfide biologiche evolutivamente nuove: obesità materna, ipernutrizione del lattante (resa possibile dai latti formulati), nascita pretermine, diabete gestazionale, alcool, inquinanti, fumo sono soltanto alcune delle numerosissime situazioni del tutto nuove per la nostra specie che, di conseguenza, non hanno potuto

avere nessun ruolo né nella selezione naturale né nello sviluppo di PAR. Ma i meccanismi molecolari della PAR sono pur sempre operativi nelle prime età della vita e "leggono" in modo del tutto inappropriato – viene alla mente la dislessia – i messaggi generati da queste situazioni evolutivamente inattese.<sup>3</sup>

Gli sviluppi della DOHaD hanno certamente mutato nel profondo la nostra comprensione della biologia e della medicina evolutiva, ma hanno anche aperto una nuova strategia di prevenzione primaria per tutte le NCDs. I "primi mille giorni" rappresentano una straordinaria finestra di opportunità preventive e la comprensione dei meccanismi epigenetici di generazione del rischio, ancorché ai primi passi, ci consentirà presto di utilizzare biomarker epigenetici per individuare i soggetti a maggior rischio di andare incontro a NCDs.

Per il pediatra, si apre una nuova, entusiasmante stagione di impegno professionale e sociale. Dopo aver dato un contributo essenziale al crollo della mortalità infantile con lo studio, la prevenzione e la cura delle malattie infettive, oggi la Pediatria, accanto all'Ostetricia, è chiamata a dare un contributo essenziale alla prevenzione delle NCDs, e non soltanto nei "primi mille giorni". Lo stile di vita e l'alfabetizzazione sanitaria dell'adolescente sono il punto di partenza logico, se vogliamo far sì che giungano all'età riproduttiva ragazze e ragazzi sani, privi dei fattori di rischio che segneranno irrimediabilmente la programmazione genica del prodotto del concepimento. Non è certo impresa facile né in chiave scientifica né in termini di organizzazione di

un intervento preventivo centrato sui ragazzi, efficace, efficiente ed equo.

Sfogliare le pagine di questo grande libro è motivo di ottimismo: la nostra Pediatria ha le conoscenze, le competenze e i talenti per affrontare con successo anche questa sfida.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization, Genève 2014
2. Perra A., De Mei B., Cattaneo C., Salmaso S., Le malattie croniche non trasmissibili: la sfida del secolo, anche per il nostro Paese, 2012. [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)
3. M.A. Hanson, P.D. Gluckman. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 94: 1027-1076, 2014
4. Chial H. DNA sequencing technologies key to the human genome project. *Nature Education* 1: 219, 2008
5. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 301: 1111, 1990
6. Barker DJ. Fetal origins coronary heart disease. *BMJ* 311: 171-174, 1995
7. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 2: 577-580, 1989
8. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 351: 173-177, 1998
9. Noble D. Physiology is rocking the foundations of evolutionary biology. *Exp Physiol* 98: 1235-1243, 2013
10. Noble D, Jablonka E, Joyner M, Muller G, Omholt S. The integration of evolutionary biology with physiological science. *J Physiol* 592: 2237-2438, 2014
11. Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nature Struct Mol Biol* 20: 300-307, 2013
12. O'Hara S.P., Mott J. L., Splinter P.L., Gores G. J., La Russo M.F. Micro RNAs: key modulators of post-transcriptional gene expression. *Gastroenterology* 136: 17-25, 2009
13. Lu J, Clark A.G. Impact of microRNA regulation on variation in human gene expression. *Genome Res.*, 22: 1243-54, 2012
14. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 56: 311-317, 2004
15. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 365: 1597-1604, 2011



## STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il **piano generale** del presente lavoro comprende

- un breve capitolo introduttivo sull'importanza dei primi 1000 giorni e sulla **transizione epidemiologica** in chiave epigenetica, sulla quale si fonda un nuovo modello interpretativo dei diversi determinanti considerati (nutrienti, inquinanti ecc.) e dei relativi meccanismi d'azione;
- capitoli concernenti i **principali agenti ambientali (epi)genotossici in grado di interferire** con il *fetal programming* e con la programmazione epigenetica del bambino a **tutte le età, da quella pre-concezionale a quelle post-natali**;
- capitoli su alcune delle maggiori manifestazioni della transizione epidemiologica in atto (**pandemia di obesità; disturbi del neurosviluppo; tumori infantili; allergie**), analizzate in base al nuovo modello interpretativo **epigenetico**, piuttosto che **genetico sensu stricto**;
- capitoli contenenti la trattazione dettagliata dei **principali fattori che interferiscono** sul *programming* epigenetico del feto e del bambino, **specificamente per ognuna delle età critiche considerate**.

Il documento viene proposto come strumento pratico e aggiornato per il pediatra generalista (pediatra di famiglia, specialista ambulatoriale o ospedaliero) ed è stato strutturato in modo da consentire tre livelli di consultazione.

Nella **Sintesi delle raccomandazioni, nei Good Practice Points** e nei **Key points** sono riportate solo le indicazioni pratiche conclusive rela-

tive ai vari quesiti e capitoli.

I **capitoli** trattano l'argomento in esteso.

**Box, Appendici e Quesiti**, sviluppati come *Critically Appraised Topics* (CATs), in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili, offrono approfondimenti di interesse specifico.

## STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca è stata basata su un principio di selezione gerarchica.

In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS).

La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

### Ricerca delle Linee Guida

**1. BD Linee Guida:** NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG

#### Key words

*heart attack, stroke, hypertension, lung cancer, gastric, colorectal, leukemia, lymphomas, asthma, rhinoconjunctivitis, food allergy, pulmonary dysplasia, diabetes mellitus, neurodevelopmental, cardiovascular diseases, neoplasm, cancer, neoplasia, respiration disorders.*

**2. PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Stringhe di ricerca:

(Cancer OR (CHD and Stroke) OR cardiovascular OR diabetes OR cancer OR obesity OR neurodevelopment) AND guidelines systematic[sb] AND ((Cancer OR (CHD and Stroke) OR car-

diovascular OR diabetes OR cancer OR obesity OR neurodevelopment) AND guidelines AND Risk factor)

Filters activated: Guideline, Practice Guideline, published in the last 5 years, Child: birth-18 years,

### 3. Società scientifiche

[www.sinu.it](http://www.sinu.it)

<http://simponline.it/>

<http://sip.it/>

## Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

### 1. Banche dati di Revisioni Sistematiche.

Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects

Stringa di ricerca: "food hypersensitivity AND prevention"

**2. PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca:

(smok\* OR Secondhand Smok\* OR passive smok\*) (pollut\*) (pharmaceutical preparations, drugs) (stress) (ethanol, alcohol\*) (folic) (coffee) AND (cardiovascular diseases OR neoplasm OR cancer OR neoplasia OR respiration disorders OR diabetes mellitus OR neurodevelopmental OR asthma OR rhinoconjunctivitis OR pulmonary dysplasia OR Obesity)

Filters activated:

- Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Humans, Child: birth-18 years.
- Clinical Study, Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, published in the last 5 years, Humans, Child: birth-18 years
- ("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh]) OR "Weaning"[Mesh] OR "Eating"[Mesh] OR

"Nutrition processes"[Mesh] OR "Feeding Behavior"[Mesh] OR «Energy Intake"[Mesh]) OR "feeding practice" OR "solid foods" OR "intake") AND (Obesity"[Mesh]) OR "Pediatric obesity [MeSH]" OR "Body Mass Index"[Mesh]) OR "Body Weight"[Mesh]) OR "Body Weight Changes"[Mesh]) OR "Body Composition"[Mesh]) OR "Overweight"[Mesh]) OR "Nutritional Status"[Mesh]

- (((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh]) OR "Metabolic Syndrome X"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "non communicable diseases"[All Fields]) AND ("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[All Fields] OR "Weaning"[All Fields] OR "Eating"[All Fields] OR "Nutrition processes"[All Fields] OR "Feeding Behavior"[All Fields] OR "Energy Intake"[All Fields] OR "feeding practice"[All Fields] OR "solid foods"[All Fields] OR "intake"[All Fields])

Filters activated: Last 10 y; Child; RS & MA; Humans

((("Vaccination"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]) OR "immunization"[Mesh]) AND "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] ("Vaccines" OR "Vaccination" OR "Immunization") AND ("Vaccination/adverse effects" OR "Vaccines/adverse effects" OR "Risk" OR "adverse effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Safety") ("Neoplasms"[Mesh] AND ("Vaccines"[Mesh] OR "Vaccination"[Mesh] OR "Immunization"[Mesh])

Filters activated: Last 5 y; RS & MA; Humans "baby led weaning"[All Fields]

14. "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields])

OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields]) AND "infant"[MeSH Terms]

15. "Diet, Vegetarian"[Mesh]

16. (((("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])) AND infant[MeSH]) AND (((("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND "Diet, Vegetarian"[Mesh] AND infant[MeSH])

Filters activated: Last 10; 0-23 mesi

17. "Environmental Pollution"[Mesh] AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Hypersensitivity"[Mesh] OR "Neoplasms"[MeSH])

18. Environmental Pollution"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

19. Cardiovascular Diseases"[MeSH] AND "Environmental Pollution"[Mesh] AND (systematic[SB] AND "2011/05/23"[PDat] : "2016/05/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

20. Environmental Pollution"[Mesh] AND ("Hypersensitivity"[Mesh] OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh] OR "Food Hypersensitivity"[Mesh]) AND (systematic[SB] AND "2011/05/23"[PDat] : "2016/05/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

21. "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND ("diet, gluten-free"[All Fields] OR "celiac disease"[All Fields])

**3. Ricerca della letteratura grigia**  
**a. Grey Literature Report. GreyLit**  
<http://www.greylit.org>.

**b. OpenGrey** <http://www.opengrey.eu/>

**4. ClinicalTrials.gov**

**5. Ricerca manuale**

## ANALISI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in base a check list e criteri validati.

Per le Linee Guida sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)<sup>1</sup>

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle Users' Guide to the Medical Literature<sup>2</sup> completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias"<sup>3</sup>

Gli studi di accuratezza e di validazione diagnostica sono stati valutati in base al QUADAS-2<sup>4</sup>

### Livelli di evidenza e Grading delle Raccomandazioni

Schema delle raccomandazioni GRADE<sup>5,6,7</sup>

### Valutazioni della forza della raccomandazione

Forte raccomandazione a favore dell'intervento

Debole raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *contro* l'intervento

Forte raccomandazione *contro* l'intervento

**Determinanti della forza della raccomandazione**

1) *Bilancio tra effetti desiderabili e non desiderati*

Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) *Qualità della prova*

Maggiore è la qualità della prova, più forte è una raccomandazione.

3) *Valori e preferenze*

Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi, tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.

4) *Costi (allocazione di risorse)*

Più alti sono i costi di un intervento (cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

**Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)<sup>9</sup>**

**Livello di prova**

**I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

**II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

**III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

**IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro meta-

analisi.

**V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.

**VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

**Forza delle raccomandazioni**

**A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).

**B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

**C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

**D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.

**E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

**Good Practice Points**

Buone prassi raccomandate sulla base dell'esperienza clinica del gruppo estensore del documento.

Per le revisioni di tutti i tipi di studi epidemiologici (da quelli ecologici a quelli prospettici), si dà particolare peso ai risultati confermati da studi replicati in popolazioni diverse.

Sono stati inoltre inseriti nel processo di valutazione gli studi di laboratorio condotti su volontari umani e quelli condotti in modelli animali che indagano meccanismi propri dei tumori nell'uomo.

Tra i criteri utilizzati per l'attribuzione

del livello di prova sono stati considerati: il tipo di studio (con un peso rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra gli studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione.

**In sintesi**, il *panel* ha classificato le prove disponibili in tre livelli: "convincenti", "probabili", "limitate" e in un quarto livello che raccoglie gli effetti per i quali la prova di un'associazione con le condizioni d'interesse è altamente "improbabile".

Le prove convincenti e probabili sono alla base delle raccomandazioni.

**Bibliografia**

1. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013-20.
2. Gordon Guyatt, et al: Users'Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice. *J Med Libr Assoc.* 2002 October; 90(4): 483
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536
5. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
6. Schünemann HJ et al.GRADEWorking Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.
7. Guyatt GH et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-73.
8. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007
9. <http://www.snlg-iss.it/>

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO****L'età dei genitori può influire su fertilità, andamento della gravidanza e salute del bambino?**

L'età dei genitori influisce sulla fertilità, sull'andamento della gravidanza e sulla salute del bambino. Le coppie che programmano la gravidanza tra i 20 e i 30 anni di età riducono il rischio di infertilità e di esiti avversi della gravidanza. **(3B)**

Informare la coppia di come l'età influisce sulla fertilità, sull'andamento della gravidanza e sulla salute del bambino consente loro di prendere decisioni consapevoli sulla futura gravidanza.

**Quali sono le principali raccomandazioni relative alla supplementazione preconcezionale con acido folico?**

Prescrivere una dose giornaliera di 400 mcg (0,4 mg) di acido folico (vitamina B9) a tutte le donne in età fertile che cominciano a pensare ad una gravidanza o non ne escludono la possibilità poiché non applicano misure anticoncezionali.

L'assunzione giornaliera di acido folico consente di ridurre del 50% il rischio di difetti del tubo neurale (anencefalia, spina bifida). **(1A)**

È probabile che tale assunzione riduca il rischio di altre importanti malformazioni (ad esempio: cardiopatie, labio-palatoschisi), del basso peso neonatale, di alcuni tumori infantili. **(L3-4)**

**Quali categorie di donne, a maggior rischio di difetti del tubo neurale rispetto alla popolazione generale, vanno supplementate con 4-5 mg/die di acido folico per ridurre il rischio di insorgenza?**

A donne che hanno avuto in precedenza un nato affetto da difetto del tubo neurale, sono affette da spina bifida, da diabete, sono in trattamento con farmaci antiepilettici, va prescritto un dosaggio di 4-5 mg/die. **(1A)**

L'assunzione di acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza.

L'assunzione di acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza.

**Qual è il corretto uso dei farmaci in età fertile ed in previsione di una gravidanza?**

Le donne in età fertile, in particolare se pensano ad una gravidanza, devono essere incoraggiate a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco. Il principio guida è: uso giudizioso dei farmaci.

Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.

È importante attenersi alle seguenti raccomandazioni **(A)**

1. Informare ed educare tutte le donne in età fertile a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco.
2. I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.
3. I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono

privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.

4. Le donne con malattia cronica (es. epilessia, asma, ipertensione, diabete, depressione, malattie reumatiche) devono essere incoraggiate a pianificare la gravidanza e ad eseguire una consulenza preconcezionale, allo scopo di gestire in modo ottimale la malattia e il relativo trattamento in vista del concepimento.

*Elenco TIS in appendice.*

**Qual è il BMI ideale per il concepimento?****Il BMI ideale è compreso tra 18.5 E 24.9 (normopeso)**

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI  $\geq 30$ ) influisce innanzitutto sulla fertilità.

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso o obesità (BMI  $> 25$ ) che sottopeso (BMI  $< 18.5$ ), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza. **(3-4A)**

**Alcool e fumo: quali comportamenti in previsione di una gravidanza?**

L'astinenza dall'uso di queste sostanze è il comportamento raccomandato per chi programma una gravidanza. **(3-4A)**

I dati in letteratura prendono in

considerazione diverse patologie correlabili all'esposizione al fumo di sigaretta, dall'obesità al basso peso alla nascita, dalle malformazioni alle forme respiratorie ed allergiche, a quelle infettive.

In genere le conclusioni sono per l'astensione da fumo, sia attivo che passivo (anche di terza mano), e per l'astensione da fumo di sigaretta elettronica. **(1A)**

I risultati degli studi sono contrastanti e non ci sono chiare evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool, tuttavia, per il principio di precauzione, si raccomanda l'astensione pressochè completa in previsione della gravidanza.

Si raccomanda di evitare anche occasionali stati di ebbrezza (*Binge drinking*). **(3-4 A)**

**L'uso di sostanze stupefacenti può essere associato allo sviluppo di malattie non trasmissibili ?**

Ci sono pochi studi, essenzialmente sulla marijuana e sulla cocaina. È opportuno scoraggiarne l'uso in mancanza di dati di sicurezza. (3A). Riguardo alle sostanze stupefacenti in generale, le Linee Guida riportano che possono comportare serie conseguenze per il feto e ne raccomandano l'interruzione prima del concepimento **(3A)**. Si dovrebbe chiedere a tutte le donne di interrompere l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

**GRAVIDANZA**

**Quali sono gli incrementi ponderali raccomandati in gravidanza?**

Eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un au-

mento di rischio per ipertensione, pre-eclampsia, taglio cesareo d'urgenza, macrosomia alla nascita o, viceversa, basso peso neonatale e complicanze *post-partum*.

Di seguito sono riportati gli incrementi ponderali raccomandati in rapporto al BMI iniziale

- BMI <18.5 aumento di peso totale consentito: 12.5-18 kg;
- BMI ≥18.5 e <25 aumento di peso totale consentito: 11.5-16 kg;
- BMI = 25 – <30 aumento di peso totale consentito: 7-11.5 kg;
- BMI ≥30 aumento di peso totale consentito: 5-9 kg. **(3-4A)**

**In gravidanza è pericoloso anche il fumo passivo ?**

Studi di coorte, anche se spesso gravati da bias per la presenza di fattori confondenti, riportano associazioni significative tra fumo in gravidanza (sia attivo che passivo, come il fumo paterno) e malformazioni, disturbi cognitivi, patologie respiratorie. **(Convincente)**

**È possibile assumere quantità limitate di alcool in gravidanza (es. 1/2 bicchiere al giorno)? Possono essere pericolose assunzioni occasionali?**

Come nel periodo pre-concezionale, non esiste un valore soglia per cui l'astinenza deve essere il comportamento da seguire. Si raccomanda di evitare anche occasionali stati di ebbrezza (*Binge drinking*). **(Probabile A)**

**Si può bere caffè in gravidanza?**

Tanto maggiore è l'assunzione di bevande a contenuto di caffeina tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale. Tale rischio aumenta a partire dall'assunzione di

50 mg di caffeina al giorno (1 tazzina di espresso o moka contengono 40-80 mg di caffeina).

L'EFSA raccomanda di non superare i 200 mg. **(Probabile B)**

La caffeina è presente non solo nel caffè ma anche in altre bevande (ad esempio nella cola, oppure nel tè) e in alcuni alimenti (ad esempio cioccolata).

Quantità di caffeina
Espresso o moka 40-80 mg per tazzina
- Caffè americano 115-120 mg per tazza
- Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza
- Caffè decaffeinato <5 mg per tazzina
- Cappuccino 70-80 mg per tazza
- Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr
- Tè 40-50 mg per tazza
- Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina
- Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg.

**Sono necessari integratori in gravidanza?**

Sono raccomandate le **supplementazioni di iodio** (150-200 mcg/die) e **acido folico (0,4 mg / die; fino a 5 mg /die nelle donne a rischio**, con anamnesi positiva per precedenti figli affetti da difetti del tubo neurale, con anamnesi personale positiva per spina bifida, donne che assumono farmaci antiepilettici, donne diabetiche). In particolare l'assunzione di acido folico è raccomandata da prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza. **(1A)**

Per quanto riguarda **l'assunzione di vitamina D**, si raccomanda in tutte le donne in gravidanza e durante il periodo dell'allattamento, al dosaggio di 600 UI/die, con un aumento fino a 1.000-2.000 UI/die per donne a rischio di deficit di vi-

tamina D (ovvero donne in condizioni particolari: elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità, malassorbimento, adolescenza, precedente figlio affetto da rachitismo, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D – quali anticonvulsivanti, glucocorticoidi assunti per lungo tempo, antifungini, farmaci per il trattamento dell'AIDS, farmaci immunosoppressori- aumentato rischio di pre-eclampsia). **(1A)**

La **supplementazione di ferro** in gravidanza è stata studiata associata alla **supplementazione con altri micronutrienti** (vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, rame, iodio, selenio e zinco) con effetti protettivi sul peso alla nascita, riduzione della mortalità e sul numero di nati morti. È raccomandata nei Paesi in via di sviluppo. Per donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali non è raccomandata di routine ma deve essere stabilita sulla base di una valutazione clinica individuale. **(1A)**

La **supplementazione di prebiotici e probiotici** per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. **(1 C)** Dalla letteratura non è possibile evincere delle raccomandazioni riguardanti la **supplementazione**

**proteica nella dieta, di acidi grassi a catena lunga (LC PUFA) e di altri supplementi come zinco, vitamina E, vitamina C, supplementi con micronutrienti multipli.**

**In conclusione**, i dati disponibili supportano l'opportunità di una valutazione clinica anche sotto il profilo nutrizionale per tutte le donne in gravidanza e poi durante l'allattamento, allo scopo di prevenire e/o correggere possibili stati di carenza di alcuni specifici nutrienti con interventi mirati all'arricchimento della dieta. **(1A)**

**Una dieta vegetariana o vegana è adeguata in gravidanza?**

Le diete vegetariane e vegane hanno recentemente suscitato grande interesse.

Nel 2009 l'*American Dietetic Association* ha affermato che una dieta vegetariana ben strutturata, sia essa vegetariana o vegana, ha un impatto positivo sulla salute, con un apporto bilanciato di nutrienti e con potenziali effetti positivi sulla salute e nella prevenzione e trattamento di alcune patologie. Tuttavia la gravidanza è l'unico periodo della vita in cui la dieta influenza non solo lo stato di salute della donna ma anche quello del nascituro. Le donne vegetariane possono andare incontro a problemi di carenza di zinco, vitamina B12 e Ferro, mentre da tali diete può risultare una maggiore assunzione di folati e magnesio. Si raccomanda un'attenta valutazione nutrizionale. **(3A)**

**Quali sono gli effetti dello stress in gravidanza?**

Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché

altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità e ai disordini atopici.

Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione. **(3B)**

**Quale attività fisica in gravidanza?**

L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività. **(1A)**

**La somministrazione di biomodulatori del microbiota intestinale (probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici) è utile per la prevenzione delle patologie allergiche nel bambino a rischio di atopia?**

La supplementazione di prebiotici e probiotici per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. **(1C)**

**Ci sono fabbisogni peculiari per le gravidanze: gemellari, dell'adolescente, della donna di età superiore a 40 anni, della donna con patologia cronica, della donna immigrata?**

Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza.

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione

durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione.

L'adolescenza è un periodo particolarmente delicato dell'età evolutiva: il corpo cresce rapidamente, si registrano cambiamenti ormonali e cambia il fabbisogno nutrizionale. Oltre al dispendio energetico, aumenta la necessità di proteine, ferro, calcio, zinco, acido folico e vitamine A, C e D (LARN 2014).

Le gravidanze affrontate in età superiore ai 40 o con patologie specifiche presentano maggior rischio di sviluppare patologie come ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, crescita fetale alterata. Pertanto devono essere seguite in modo da ottimizzare la nutrizione materna e ridurre i rischi di patologia.

Il fabbisogno nutrizionale della gestante, infatti, diventa ancora più critico in caso di gravidanze multiple o a breve distanza di tempo l'una dall'altra, con l'aumento del rischio di deplezione delle riserve materne.

In caso di gravidanze ripetute, particolare attenzione deve essere prestata anche al peso della madre nelle fasi che intercorrono tra una gestazione e l'altra. **(3A)**

**Ci sono comportamenti raccomandati in gravidanza al fine di ridurre, nel nascituro, il rischio di sviluppare tumori?**

La comprovata importanza dell'esposizione transplacentare impone una riconsiderazione critica della letteratura e un counselling ginecologico e pediatrico attento, al fine di ridurre l'esposizione fetale e infantile a traffico veicolare (benzene, metalli pesanti), pesticidi e insetticidi (anche domestici), sol-

venti, radiazioni ionizzanti e CEM. **(Convincente A)**

**PRIMI 6 MESI DI VITA**

**Sono possibili danni da fumo e alcool durante l'allattamento ?**

Come nel periodo pre-concezionale, non esiste un valore soglia per cui l'astinenza deve essere il comportamento da seguire. **(3A)**

**Quale è l'effetto di farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice sullo sviluppo neuro-cognitivo del bambino?**

Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro. Differenze significative in QI e funzioni verbali sono state osservate nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva valproato. La clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici. **(3A)**

**L'allattamento al seno può influire sullo sviluppo neurocognitivo del bambino?**

I bambini allattati al seno presentano performance di sviluppo e cognitive superiori ai bambini allattati con formula (si evidenzia una differenza di circa 2-3 punti di QI tra i due gruppi, che permangono tali anche nel lungo termine), ma non è ancora del tutto chiarito se il nesso causale sia diretto o correla-

to ai fattori associati (in particolare demografici e legati allo stato sociale e al profilo cognitivo dei genitori). **(L3)**

**L'allattamento al seno previene i tumori?**

È stato verificato che il livello di mutazioni genomiche delle cellule del sangue periferico è maggiore nei lattanti allattati con latte vaccino rispetto a quelli allattati al seno. Dal punto di vista epidemiologico, l'allattamento al seno per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta. **(L4)**

**Il latte materno previene l'allergia?**

Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico", veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria ma i dati in letteratura sono controversi, pur tuttavia un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici. **(1A)**

**La terapia antibiotica nella prima infanzia può costituire un fattore di rischio per NCDs?**

La terapia antibiotica precoce e inappropriata potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria e la cor-

relazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata. Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza. L'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. **(2A)**

**Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule parzialmente idrolisate (partially Hydrolyzed Formulas – pHF) o estesamente idrolisate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF) vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?**

Dall'attenta analisi delle evidenze risulta un effetto preventivo solo della formula estesamente idrolisata di caseina sull'incidenza di **dermatite atopica**, ma con un NNT >10.

La valutazione di efficacia e sicurezza di questi interventi, che, da sottolineare, in quanto tali si effettuano su bambini sani, non ne giustificano quindi la raccomandazione. **(1D)**

**SECONDO SEMESTRE**

**Una ritardata introduzione del glutine nella dieta durante il periodo del divezzamento può prevenire lo sviluppo di Celiachia in bambini familiarmente predisposti? E l'essere allattati o meno al seno ha importanza ai fini della prevenzione?**

Sulla base di due soli trial randomizzati, si può ragionevolmente affermare che il ritardo nell'introdu-

zione del glutine nella dieta (fino all'anno di vita), così come la sua assunzione in piccole quantità dai 4 ai 6 mesi di vita, non sembrano in grado di prevenire l'insorgenza della Malattia Celiaca.

Allo stesso modo, sembra essere indifferente che l'introduzione del glutine avvenga mentre il lattante sta ancora assumendo latte materno o che egli sia stato nutrito più o meno a lungo con latte materno, in modo esclusivo o integrato. **(L1)**

**Il timing di introduzione degli alimenti complementari può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?**

Non esistono allo stato attuale evidenze scientifiche sufficienti per attribuire una relazione diretta, in senso generale, fra epoca di introduzione dei cibi solidi e sviluppo di obesità futura.

Introduzioni sotto il quarto mese di vita sono invece sicuramente da evitare per l'eccessiva densità calorica associata. **(6B)**

**La diversa qualità dei cibi introdotti durante l'Alimentazione Complementare durante il secondo semestre, può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?**

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che la qualità globale dei cibi introdotti durante tale periodo sia sicuramente correlata ad un maggior o minore sviluppo di obesità futura.

L'apporto proteico basso, relativo soprattutto a latte e derivati, può essere un intervento dietetico preventivo anche se ulteriori studi devono confermare lo studio CHOP. **(1B)**

**Come è possibile prevenire lo sviluppo dell'Obesità agendo durante l'infanzia, in particolare durante il secondo semestre di vita?**

Non ci sono al momento evidenze sufficienti per confermare l'efficacia degli interventi di prevenzione portati avanti nei primi due anni di vita, anche se alcuni lavori randomizzati che avevano incluso interventi di tipo motivazionale e comportamentale sulla famiglia, in particolare per quanto riguarda la promozione della responsiveness materna, sembrano più promettenti di altri che includevano interventi di tipo esclusivamente dietetico sul bambino. **(L1)**

**L'Autosvezzamento o Baby-Led Weaning comporta rischi o vantaggi?**

Rispetto all'usuale modalità di alimentazione complementare, la mancanza di studi comparativi non consente considerare il *Baby-Led Weaning* vantaggioso. **(3B)**

**Esiste una relazione fra l'essere stati allattati al seno (o esserlo stati più o meno a lungo) e lo sviluppo successivo delle *Non Communicable Diseases* (NCDs) e dell'intelligenza?**

Il *corpus* di numerose evidenze attualmente disponibile conferma che esiste una relazione verosimilmente causale solo fra l'allattamento al seno ed una riduzione di obesità e sovrappeso nella età successive, approssimabile attorno al 20-25%. Tale relazione sembra essere confermata dall'esistenza di un gradiente relativo alla durata dell'allattamento stesso. Attualmente non è però possibile



raccomandare l'allattamento al seno con questa specifica finalità. Le evidenze disponibili sembrano confermare anche una associazione, per quanto modesta, fra allattamento al seno e sviluppo intellettuale del bambino e dell'adolescente, ma i potenziali fattori confondenti residui sono in questo caso molto più importanti. **(L3-4)**

**È stata dimostrata una relazione tra vaccinazioni, disturbi dello spettro autistico e allergie?**

- Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e sviluppo di disturbi dello spettro autistico o delle allergie. **(L1)**
- Non vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili. **(L1)**
- Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'outcome delle encefalopatie epilettiche. **(L2)**

**Il deficit di ferro comporta alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?**

Dalle evidenze scientifiche emerge che soggetti con carenza marziale migliorano in maniera significativa lo sviluppo psicomotorio e neurocognitivo dopo terapia con ferro protratta per 4 mesi.

La correzione deve essere fatta entro i 24 mesi. **(1A)**

È utile per l'allattato al seno esclusivo protratto oltre il 6° mese oppure con alimentazioni complementari non adeguate.

Tali risultati non si estendono alla popolazione pediatrica sana, non in carenza marziale. È pertanto da considerare di non provata eviden-

za scientifica la raccomandazione della profilassi marziale a bambini non in carenza marziale in questa fascia d'età.

**12-24 MESI**

**Dopo il primo anno di vita, se la mamma non allatta: latte di crescita o latte vaccino?**

L'ultima *position paper* del *Committee on Nutrition* ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) raccomanda che *"unmodified cow's milk should not be fed as the main milk drink to infants before the age of 12 months and intake should be limited to <500 ml daily in toddlers"*.

Considerando i potenziali deficit di nutrienti cruciali nei primi 3 anni di vita (ferro, zinco, calcio, iodio, vitamine A, D, B12 e folati), il latte vaccino potrebbe essere assunto nell'ambito di una dieta diversificata e appropriata per età in quantitativo giornaliero non superiore a 200-400 ml (per non eccedere in proteine superando il 15% dell' *intake* energetico totale). I lattini di crescita potrebbero essere considerati come alternativa per i potenziali vantaggi nutrizionali ad essi associati **(6B)**, mentre sono raccomandati nel caso in cui il bambino segua una dieta sbilanciata per i macro e/o i micronutrienti. **(1A)**

**Le prime esperienze gustative possono condizionare le scelte alimentari successive?**

Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così

come sapori associati ad un'alta densità energetica. Le preferenze alimentari sono tuttavia malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali. È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino possa continuare ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per prevenire le patologie associate a scelte alimentari errate. **(2A)**

**L'esposizione precoce a strumenti multimediali (videogiochi, cellulari, tablets) può comportare alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?**

Nel complesso le esperienze offerte dallo schermo multimediale, sia esso TV, computer, tablet o smartphone, sono per natura bi-dimensionali (2D) e in quanto tali non forniscono di per sé occasioni di apprendimento costruttivo sul piano mentale e motorio, né su quello sociale, essendo privi dell'interazione sociale propria del mondo reale. **(L3)**. La ricerca, sebbene ancora limitata per questa fascia d'età, è chiara nell'indicare come i bambini apprendano meglio e in maniera più efficiente nel

mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco. **(L3)**

**La lettura ad alta voce e/o l'ascolto della musica possono favorire lo sviluppo neurocognitivo?**

La *lettura ad alta voce* nei primi due anni di vita si rivela una pratica fondamentale sul piano evolutivo. I bambini coinvolti almeno 10 minuti al giorno in questa attività sono esposti a un minor rischio di ritardo del linguaggio, presentano abilità linguistiche migliori sul piano espressivo e di comprensione, e maggior ampiezza del vocabolario all'inizio della scuola primaria. Dalla più recente review sul tema, tut-

tavia, risulta che i benefici connessi alla lettura condivisa aumentano nel corso della prima infanzia, parallelamente ai progressi del bambino in tutti i domini evolutivi. **(L2)**

**Durata e qualità del sonno non adeguate possono costituire un fattore di rischio per problemi neurocognitivi o obesità o CVD?**

Si pensa che il sonno migliori le funzioni cognitive del bambino attraverso due possibili vie: la maturazione cerebrale e il consolidamento della memoria con il miglioramento della vigilanza diurna e quindi della predisposizione ad imparare. **(L2)** In conclusione, gli studi effettuati pur mostrando una relazione tra sonno e neurosvilup-

po non dimostrano una relazione di causalità tra i due. È verosimile che il sonno nei primi anni di vita abbia un importante ruolo nello sviluppo del bambino vista l'importante attività in cui è coinvolto il cervello proprio durante questo stadio.

**Il precoce inserimento in comunità può costituire un fattore di rischio per patologie allergiche?**

L'introduzione precoce in comunità non può essere attualmente considerata fattore di rischio o, al contrario, preventivo per lo sviluppo di allergia. Non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, ritardare o anticipare l'inserimento in comunità rispetto ai bambini non a rischio. **(2B)**

**Suggerimenti generali per minimizzare l'esposizione ad agenti inquinanti.**

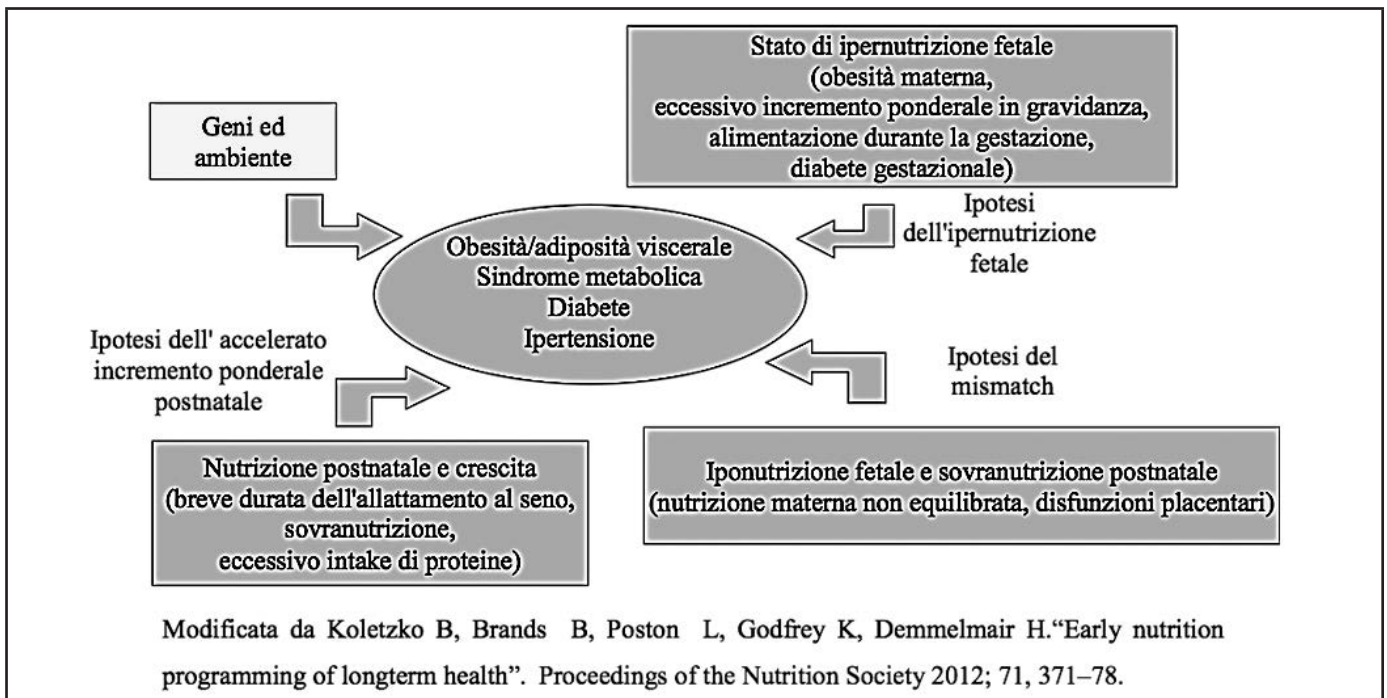
- ridurre drasticamente l'esposizione materno-fetale al traffico veicolare
- ridurre l'esposizione a campi elettromagnetici
- acquistare prodotti biologici

**GOOD PRACTICE POINTS**

- mangiare pesce pescato in loco e di dimensioni ridotte
- filtrare l'acqua del rubinetto
- utilizzare pentolame in ghisa e acciaio inossidabile anziché in materiali antiaderenti
- Acquistare i prodotti per la cura personale, come shampoo, cosmetici e dentifrici in modo da

- evitare sostanze schiumogene contenenti triclosan
- evitare smalti per unghie e tinture per capelli scure e controllare altri componenti riportati nella banca dati cancerogeni dell'Istituto Superiore di Sanità (<https://w3.iss.it/site/BancaDatiCancerogeni/>)

DALLE NUOVE ACQUISIZIONI A UN NUOVO MODELLO INTERPRETATIVO



Alla drammatica diminuzione, in pochi decenni, di tutte le patologie acute da cause esogene (infettive e parassitarie), grazie a miglioramenti nelle condizioni igieniche, potabilizzazione dell'acqua, disponibilità alimentare, immunoprofilassi attiva di masse, antibioticoteraapia ecc., ha fatto seguito un'altrettanto rapido e inatteso incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche: allergie e malattie autoimmuni, obesità e diabete 2 giovanile, cancro, disturbi del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

La chiara impossibilità di spiegare questa drammatica trasformazione epidemiologica sulla base di modifiche improvvise della sequenza del DNA (polimorfismi, mutazioni) ha determinato la messa a punto di modelli interpretativi diversi: ipotesi igienica (1989), ipotesi di Barker (1989), ipotesi infiammatoria ecc.

L'epigenetica e più in generale le nuove omiche (trascrittomica, metagenomica, metabolomica... connettomica) hanno permesso di formulare ipotesi patogenetiche e teorie nuove in grado di meglio spiegare la rapida trasformazione epidemiologica in atto a partire dal Nord del mondo, ma in rapida estensione a tutto il pianeta.

In particolare l'**epigenetica e la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie dell'adulto (DOHaD)**, che rappresenta un'estensione della teoria di Barker, in base alla quale le modifiche epigenetiche predittivo-adattative che il genoma embrio-fetale mette in atto in risposta alle sollecitazioni/informazioni sempre nuove provenienti da un ambiente in (troppo) rapida trasformazione, sembrano poter fornire un modello interpretativo abbastanza soddisfacente e universale. In questa luce, i primi mille giorni (dal concepimento al

compimento del secondo anno di vita) nei quali il feto prima e il bambino poi definiscono il proprio programma e assetto biologico (tanto a livello molecolare - epigenetico, genomico, ologenomico - quanto a livello cellulare, tessutale, sistemico) assumono un ruolo chiave in ambito biomedico: non solo per una miglior comprensione della transizione epidemiologica, ma anche per la messa a punto di strategie efficaci di prevenzione primaria del danno e di inversione dei trend epidemiologici in atto. In questa prospettiva **il ruolo del pediatra e in particolare del pediatra di famiglia diventa ancora più importante e strategico**, in quanto soltanto il pediatra può seguire con costanza e competenza la triade genitori-bambino nel proprio ambiente familiare e sociale per l'intero periodo dei 1000 giorni, facendo da punto di collegamento tra i vari operatori socio-sanitari coinvolti.

**IL MODELLO EPIGENETICO****Key points**

*Le prime fasi della vita sono un periodo di rapida crescita e sviluppo.*

*Dal concepimento al compimento del secondo anno di vita (i cosiddetti "primi 1.000 giorni") i diversi organi e tessuti e i principali meccanismi e sistemi di regolazione metabolica e omeostatica dell'intero organismo (sistema psico-neuro-immuno-endocrino) si vanno formando e sviluppando.*

*Il meccanismo fondamentale di questo sviluppo è la differenziazione cellulare che produce, a partire da un'unica cellula (dotata del patrimonio genetico di base, ereditato dai genitori), oltre duecento tipi cellulari diversi, ognuno dotato e contraddistinto da un genoma (DNA) simile a quello di partenza e da un epigenoma (marcature istoniche e del DNA, network di RNA minori) differente e specifico del tessuto/organo/sistema di appartenenza.*

*Pertanto, questo periodo offre finestre critiche di opportunità uniche per modellare la salute a lungo termine ed è sempre più chiaro che i principali meccanismi di modulazione positiva o di interferenza negativa su questo complesso sviluppo sono essenzialmente epigenetici.*

*Il feto ha la **capacità di rispondere in modo adattivo e predittivo (fetal programming)** alle informazioni (in particolare nutrizionali) provenienti dall'ambiente e avvertite dall'organismo in via di sviluppo come potenzialmente non favorevoli (**teoria delle origini embrio-fetali delle malattie degli adulti - DOHAD**).*

*Le cosiddette **finestre di esposizione** rappresentano in pratica i momenti di massima plasticità e sensibilità di cellule, tessuti e organi in via di formazione alle informazioni provenienti dall'ambiente (e in particolare alle noxae patogene).*

*Si va sempre più configurando uno scenario in cui le malattie più comuni sono determinate dall'effetto cumulativo di geni il cui effetto singolo conferisce un rischio di malattia molto modesto (anche se rilevante quando associato a molti/moltissimi altri) ma, soprattutto, da **una programmazione epigenetica di tessuti ed organi imperfetta (disturbata nelle prime fasi della vita)**.*

*Appare evidente come il concetto chiave di fronte a quanto sta accadendo non possa che essere quello di **prevenzione primaria, intesa come l'insieme delle strategie mirate in particolare alla riduzione dell'esposizione a fattori di rischio durante la vita embrio-fetale e nella primissima infanzia**.*

**Chi deve fare cosa?**

*La medicina territoriale. Il ruolo dei consultori. La Pediatria di Famiglia. In particolare, per quanto concerne i pediatri, queste le possibili aree di intervento:*

- attività di **counseling alle famiglie** (necessaria una formazione ad hoc);
- **lavoro interdisciplinare** (con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti...) **coordinato su territorio, ospedali, famiglie;**
- **adeguamento e miglior utilizzazione dei bilanci di salute.**

Da anni scienziati, nutrizionisti, igienisti, pediatri, neonatologi, neuropsichiatri infantili, psicologi di tutto il mondo e le principali istituzioni politiche e agenzie sociosanitarie nazionali e internazionali ricordano come **i primi mille giorni di vita (dal concepimento al compimento del secondo anno di vita) rappresentano il periodo chiave per modificare in meglio la salute di milioni di bambini e (come meglio diremo) delle generazioni future.**

L'impatto di una **nutrizione inadeguata** durante questo periodo-chiave è duraturo e irreversibile, con effetti che vanno oltre la salute fisica e influenzano anche lo sviluppo emotivo e cognitivo del bambino: la programmazione dell'intero organismo e in particolare degli organi e sistemi più plastici (oggi si dovrebbe parlare di *sistema psico-neuro-immuno-endocrino*). A risentire maggiormente di apporti nutrizionali più o meno corretti è l'organo più plastico in assoluto: il cervello. Una adeguata formazione dei circuiti neuronali e la corretta produzione (sul piano quali-quantitativo) di almeno 50 molecole fondamentali per il corretto funzionamento del cervello (*neurotrasmettitori*) sono influenzate dal corretto apporto di nutrienti e micronutrienti al feto e poi bambino nei suoi primi 1.000 giorni.

Ma se nel Sud del pianeta sono essenzialmente la nutrizione insufficiente oltre che sbilanciata e lo stato incerto di salute della madre a determinare questi problemi, nel Nord del mondo, oltre a una nutrizione materna sbilanciata con insufficienza di alcuni micronutrienti, sono il diffondersi di patologie psico-neuro-immuno-endocrine (*in primis* obesità e diabete 2) nei genitori,

situazioni di stress materno fetale persistente e, soprattutto, la presenza di molecole e agenti inquinanti (metalli pesanti, interferenti endocrini) nelle catene alimentari, nell'atmosfera e nei tessuti (osseo e adiposo) delle mamme e persino nei gameti dei genitori a influire negativamente sulla salute dei figli e, potenzialmente, delle generazioni future, rischiando di innescare un pericoloso circolo vizioso.<sup>1</sup>

Una recente *call* del Ministero della salute (Dipartimento Prevenzione) sintetizza in questi termini la tematica: "Le evidenze scientifiche disponibili confermano che i primi 1000 giorni di vita dal concepimento ai due anni sono fondamentali per un adeguato sviluppo fisico e psichico e che molti interventi preventivi e/o curativi realizzati con tempestività in questa primissima finestra temporale portano a risultati di salute positivi a breve, medio e lungo termine per il singolo individuo e per la collettività. Considerato strategico questo periodo di vita per la salute futura, il Ministero della salute intende procedere alla predisposizione del documento di indirizzo su **"I primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età"**, per focalizzare l'attenzione sui principali fattori di rischio e sulle azioni preventive utili, trasferibili ed efficaci destinate a operatori sanitari, educatori e *care-giver/genitori*". In questo senso possiamo dire che la SIPPSS si è mossa in anticipo, predisponendo il presente documento-base che andrà aggiornato di anno in anno.

**La Transizione Epidemiologica del XXI Secolo**

Il panorama epidemiologico pla-

netario degli ultimi decenni è radicalmente mutato. Alla drammatica riduzione delle patologie acute ha fatto seguito un altrettanto rilevante incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche: malattie endocrino-metaboliche ("pandemia" di obesità e *diabesità*)<sup>2</sup> disturbi del neurosviluppo<sup>3</sup> (con particolare riferimento ai disturbi di spettro autistico)<sup>4</sup> e malattie neurodegenerative<sup>5</sup>; patologie immunomediate (allergie, malattie autoimmuni, celiachia)<sup>6</sup>; patologie cardiovascolari; anomalie della sfera genitale e riproduttiva<sup>7</sup>; tumori.<sup>8</sup>

All'incremento quantitativo generale si associa il dato, particolarmente inquietante, della progressiva anticipazione dell'età di insorgenza di molte delle suddette patologie.<sup>9</sup>

Una prima riflessione riguardo a un tale scenario si impone. Una transizione epidemiologica così drammatica che sembra rapidamente e inesorabilmente "globalizzarsi", dal Nord verso il Sud del pianeta, era del tutto inattesa e di difficile interpretazione sulla base dei modelli epidemiologici ed eziopatogenetici tradizionali. Né la genetica medica gene-centrica o comunque DNA-centrica del XX secolo (fino alla I fase di *Progetto Genoma*); né le considerazioni concernenti le mutate abitudini alimentari e gli stili di vita; né le teorie più accreditate messe in campo per spiegare l'incremento di specifiche patologie (*Hygiene Hypothesis*, *Barker Hypothesis*, *Ipotesi infiammatoria*) sono sufficienti a spiegare l'intero quadro.<sup>10</sup>

**Cosa sappiamo:**

1. i primi 1000 giorni di vita sono particolarmente importanti per

la salute in ragione della vulnerabilità, immaturità e plasticità epigenetica dell'organismo in via di sviluppo

2. in particolare l'embrione e il feto sono solo parzialmente protetti da agenti e fattori ambientali in grado di perturbarne lo sviluppo e che esistono particolari *finestre* di esposizione a fattori ed agenti potenzialmente dannosi, corrispondenti a specifiche fasi di sviluppo di tessuti e organi (al punto tale che il *timing* di esposizione è più importante della natura stessa degli agenti dannosi e *stressogeni*)
3. è estremamente difficile associare in modo lineare e costante un dato fattore di rischio a uno specifico *outcome* patologico
4. l'impatto sulla salute umana di ambienti particolarmente inquinati e/o di ambiti familiari e sociali caratterizzati da comportamenti, stili e abitudini di vita potenzialmente dannosi è rilevante
5. specifiche patologie (endocrino-metaboliche, immuno-mediate, neuropsichiche) presenti nei genitori e in particolare nella madre nel corso della gravidanza possono avere un impatto notevole e duraturo sulla salute del soggetto
6. specifiche **esposizioni transgenerazionali (a carico dei gameti) possono svolgere un ruolo importante**
7. tutto questo potrebbe svolgere un ruolo importante nell'attuale **transizione epidemiologica in atto e in particolare sull'incremento continuo di patologie croniche, non trasmissibili:**
  - endocrino-metaboliche (epidemie di obesità e diabete 2 giovanile),

- immuno-mediate (allergie, celiachia, diabete 1 ed altre patologie autoimmuni),
- del neurosviluppo, neuropsichiche e neurodegenerative,
- tumorali.

Dobbiamo adesso definire in che modo e in che senso l'epigenetica possa essere utile a chiarire tutto questo ed in particolare a collegare i punti 1-6 al punto 7 dell'elenco.

### **Alla ricerca di un nuovo modello interpretativo**

La **rivoluzione epigenetica** ha avuto inizio nei primi anni di questo secolo, quando gli scienziati iniziarono a scoprire che numerosi fattori ambientali - **stress precoce da madre anaffettiva e negligente, abusi subiti nei primi anni di vita, esposizione ad agenti inquinanti o a diete ricche di grassi** - possono indurre o determinare l'aggiunta o la rimozione di specifiche segnature chimiche sul genoma **embrionale** che possono influire significativamente **sull'espressione e sulla programmazione di numerosi geni**.

Quando ci si rese conto, infatti, che **fattori ambientali e nutrizionali possono interferire con lo sviluppo fetale**, determinando **cambiamenti fenotipici complessi** destinati a manifestarsi dopo decenni (o addirittura nelle generazioni successive) ebbe inizio la ricerca delle **specifiche modifiche molecolari** a carico del DNA e delle proteine istoniche che potevano determinare lo sviluppo di tali patologie.

Ci si rese ben presto conto dei limiti intrinseci all'attuale modello *lineare, DNA-centrico o addirittura gene-centrico*, di genoma, inteso come **programma genetico necessario e**

**sufficiente** per la costruzione di un organismo complesso come quello umano. Si dovette, in pratica, cercare **un nuovo modello** nel quale fossero meglio comprese le complesse relazioni tra le "informazioni" sempre nuove e diverse provenienti dall'ambiente e quelle contenute da milioni di anni nel genoma umano e gli effetti che questo "dialogo molecolare" sembrerebbe poter produrre sulle trasformazioni del fenotipo umano (tanto in ambito fisiologico che patologico).

Si è andato così delineando **un modello di genoma dinamico, sistemico, reattivo all'ambiente** e in certa misura mutevole, almeno nella sua componente più fluida (epigenoma): un'idea che non poteva non determinare dispute e controversie (ancora non risolte), perché **imponesse un vero e proprio cambio di paradigma nell'ambito della biologia e della genetica molecolare applicate in ambito biomedico**. Mentre infatti sulla base modello tradizionale (quello, per intenderci, di **Progetto Genoma**) all'origine delle principali **patologie croniche complesse** ci sarebbero mutazioni e polimorfismi del DNA, nel nuovo modello "interattivo/reattivo" (potenzialmente assai più adatto a spiegarne l'incremento incessante) tali patologie sarebbero piuttosto **il prodotto di meccanismi molecolari epigenetici e genomici attivi e appunto sistemici, potenzialmente difensivi e adattativi** ad un'ambiente (*in primis* quello fetale) in continua, rapidissima trasformazione.

Per meglio intendere la **portata rivoluzionaria** di tutto questo è sufficiente sottolineare che si dovette modificare radicalmente:

- sulla base delle continue scoperte

nel campo della biologia molecolare<sup>11</sup>, la rappresentazione del **genoma**, sempre più riconosciuto come entità dinamica e relativamente aperta - **in specie nella sua componente epigenetica** (da alcuni autori anche definita in termini di *software* del DNA) - alle *informazioni* provenienti dall'ambiente;

- la concezione stessa di **ambiente**, fino ad allora considerato un'entità abbastanza poco definita e tutto sommato secondaria quale determinante di salute, e finalmente descritto in termini di flusso continuo di segnali e di informazioni in grado di indurre il genoma a modificare la propria espressione e, addirittura, nelle prime fasi della vita, la propria *programmazione*.

Se infatti la sequenza-base del DNA è un'entità relativamente stabile nei millenni, è evidente che trasformazioni collettive epocali del fenotipo umano<sup>12</sup> come quella che la WHO ha definito *pandemia di obesità e diabesi*<sup>13</sup> (e che negli US riguarda ormai 1:3 individui) non possono essere il prodotto di mutazioni del DNA, ma appunto dell'**effetto che le troppo rapide modifiche ambientali, nutrizionali e negli stili di vita hanno avuto sulle componenti più dinamiche del genoma (epigenoma) nelle primissime fasi di vita**.

Per quanto concerne l'**ambiente** le principali domande che ci si dovette porre furono le seguenti: in che misura le **migliaia di nuovi agenti chimici di sintesi e/o di scarto** che abbiamo immesso in pochi decenni in atmosfera e catene alimentari possono interferire con il funzionamento, con la stabilità, con la corretta trasmissione del nostro DNA (o del nostro genoma) da una generazione all'altra? Quante tra queste

“nuove” molecole, che non sono il prodotto di una lenta co-evoluzione molecolare, sono state sufficientemente indagate, tanto da poter dimostrare o escludere un loro possibile effetto dannoso sul genoma e quindi sulla salute umana? E, analogamente, per quanto concerne l'introduzione in ambiente di sempre nuove sorgenti di radiazioni non ionizzanti: cosa sappiamo circa la **possibilità che le diverse radiofrequenze** (da sole o in sinergia con altre fonti e forme di inquinamento chimico-fisico) possano interferire con il nostro DNA e/o con le principali *pathways* segnaletiche intra- e intercellulari? E ancora: in che misura i continui e stupefacenti progressi nel campo della genetica, della biologia molecolare e più specificamente dell'epigenetica hanno cambiato il nostro modo di studiare, interpretare, valutare gli effetti che una tale, drammatica trasformazione ambientale potrebbe avere sulla nostra salute e persino sul processo bio-evolutivo in cui siamo inseriti? E per converso: in che misura le trasformazioni epidemiologiche in atto sono state fin qui correttamente analizzate e collegate a quanto andiamo scoprendo (e ci sforziamo di comprendere) in campo molecolare? E soprattutto: in che misura una più adeguata conoscenza dei principali meccanismi patogenetici implicati potrebbe permetterci di intercettare e possibilmente frenare il su accennato incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche che abbiamo definito come Transizione Epidemiologica del XXI secolo?

A questo punto possiamo anche affermare che **l'epigenetica può essere definita e studiata in due modi differenti e complementari:**

- in chiave **riduzionista**, a partire almeno dalla definizione di Robert Holliday<sup>14</sup>, come lo studio delle specifiche modifiche molecolari che, senza incidere sulla sequenza-base del DNA, ne modificano l'espressione;

- in chiave **sistemica**, come lo studio delle interazioni reattive, programmatiche e potenzialmente adattative (pro-evolutive) della componente più dinamica del genoma (codice istonico, metilazioni della sequenza, modifiche della cromatina e dei network degli RNA non codificanti) con l'ambiente.<sup>15</sup>

Questa seconda chiave di lettura è quella che meglio ci aiuta a comprendere la capacità (e necessità) del feto di rispondere in modo **adattivo e predittivo** (*fetal programming*)<sup>16</sup> alle informazioni (in particolare nutrizionali)<sup>17</sup> provenienti dall'ambiente e avvertite dall'organismo in via di sviluppo come potenzialmente non favorevoli (teoria delle origini embrio-fetali delle malattie degli adulti - DOHaD).<sup>18</sup>

In questo **modello sistemico, aperto, dinamico**

- il **DNA** rappresenta essenzialmente una banca dati specie-specifica, relativamente stabile nel tempo, da cui ogni organismo in via di sviluppo attinge le informazioni necessarie per adattarsi ad un ambiente in sempre più rapida trasformazione, mentre l'epigenoma costituisce la parte più dinamica, reattiva, mutevole. Alcuni scienziati hanno anche paragonato il DNA all'*hardware* e l'epigenoma al *software*: una terminologia discutibile e impropria, che può comunque aiutarci a comprendere alcuni aspetti del problema;

- l'**ambiente** (inteso come composizione molecolare dell'aria che respiriamo, dell'acqua che bevia-

mo, delle catene alimentari e del cibo che mangiamo, ma anche del microbiota/microbioma endogeno ed esogeno e della gamma complessa di radiazioni ionizzanti e non che ci circonda) ha un ruolo chiave, quale fonte di informazioni, altrettanto importante del DNA, tanto in ambito *filogenetico* che *ontogenetico*: come le informazioni provenienti dall'ambiente hanno indotto e selezionato nei milioni di anni (*filogenesi*) modifiche fondamentali (potenzialmente adattative) tanto nel fenotipo, che nel genoma umano, così le informazioni provenienti dall'ambiente inducono nel corso dell'*ontogenesi* embrio-fetale (attraverso la madre e con il tramite fondamentale della *placenta*) e in misura relativamente e progressivamente minore nel corso dei primi anni di vita modifiche adattative dapprima nel *software* epigenetico e poi nel genoma e nel fenotipo.

In questo contesto il processo chiave è indubbiamente quello della differenziazione cellulare, mediante il quale da un'unica cellula, lo *zigote*, che racchiude in sé il genoma-base, ereditato dai genitori, si vanno via via formando oltre 200 tipi cellulari diversi sul piano morfo-funzionale che proliferando e migrando secondo *pattern* spaziali e cronologici precisi (prodotti della *filogenesi*) definiscono la forma complessiva e i diversi distretti anatomo-funzionali propri di ogni singolo organismo appartenente a una data specie. È estremamente importante sottolineare la natura primariamente ed essenzialmente epigenetica di questo processo sistemico complesso: nel senso che ogni linea cellulare è caratterizzata

da un assetto epigenetico specifico in parte trasmesso da una generazione all'altra, in parte indotto e modulato diversamente, nel singolo individuo, dalle informazioni provenienti dall'ambiente.

Il periodo dell'**ontogenesi** embrio-fetale rappresenta, quindi, la fase della vita di gran lunga più sensibile alle informazioni provenienti dall'ambiente e in particolare allo stress materno-fetale, agli errori nutrizionali, agli agenti inquinanti, proprio in quanto le cellule in via di differenziazione sono estremamente *plastiche*: sono infatti le diverse marcature epigenetiche a comporre il programma-base per la costruzione del nostro fenotipo individuale (valido per tutta la vita).

Con il termine **fetal programming** ci si riferisce, appunto, alla **capacità** e **necessità** delle cellule embrio-fetali di definire il proprio assetto epigenetico in risposta alle informazioni provenienti dalla madre e, attraverso di essa, dal mondo esterno. Il programma (epi)genetico individuale definitivo si forma quindi nei nove mesi dell'ontogenesi embrio-fetale, in base alle informazioni provenienti dall'ambiente e, come su accennato, in modo adattivo e predittivo.<sup>19</sup>

Tutto questo ha portato alla enunciazione di una teoria che sembra anche poter fornire un quadro di riferimento generale alla *Transizione Epidemiologica* in atto: la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie croniche degli adulti (DOHaD)<sup>20</sup> che spiega come, nella primissima fase della vita (in particolare nel corso dell'ontogenesi embrio-fetale: la fase dei processi di differenziazione cellulare e tissutale), le informazioni provenienti dall'ambiente possano indurre modificazioni nello svi-

luppo dell'organismo che possono avere un impatto di lungo termine sul rischio di salute e di malattia: tanto per l'organismo direttamente interessato, quanto per le generazioni successive.

In questo contesto possiamo anche affermare

- che non esiste modifica stabile del nostro fenotipo, tanto fisiologica che patologica, che non sia indotta dall'ambiente, modulata dall'epigenoma e condizionata dal DNA (nella sua doppia componente codificante e regolatrice)
- che la fase dell'ontogenesi embrio-fetale è quella di gran lunga più importante nella programmazione e definizione del nostro fenotipo e della sua reattività e capacità di adattamento all'ambiente e alle sue modifiche (*fetal programming*), proprio in ragione della massima plasticità epigenetica (*developmental plasticity*) delle cellule in via di differenziazione (nell'ordine: cellule embrionali e fetali, gameti e cellule staminali residenti nei diversi tessuti e deputate al rinnovo di questi);
- che l'intero processo si svolgerà in modo essenzialmente fisiologico nella misura in cui tali informazioni e sollecitazioni provenienti dall'ambiente saranno simili a quelle che per milioni di anni hanno modulato il processo di sviluppo e differenziazione cellulare (*fetal programming*) e in modo potenzialmente disturbato e potenzialmente patogenetico in caso contrario (nel senso che i segnali provenienti dall'ambiente attraverso la madre vengano recepiti come potenzialmente pericolosi/perturbanti dall'organismo in via di sviluppo e, in particolare, dalla componente molecolare

sensoriale delle cellule in via di differenziazione);

- che un'altra, importante causa di *mismatch* consiste nel possibile gap tra programmazione epigenetica embrio-fetale (predittiva e potenzialmente adattativa) e composizione biochimico-fisica dell'ambiente e modalità di alimentazione in epoca post-natale;
- che le cosiddette *finestre di esposizione* rappresentano in pratica i momenti di massima plasticità e sensibilità di cellule tessuti e organi in via di formazione alle informazioni provenienti dall'ambiente (e in particolare alle *noxae patogene*);
- che per alcuni tessuti e popolazioni cellulari, in particolare *linfociti* e *neuroni* (le due linee cellulari deputate più di ogni altra alla acquisizione e stabilizzazione di una memoria individuale, adattativa) la plasticità, tanto epigenetica, che genetica, dura per tutta la vita;
- che, in particolare, il cervello è l'organo di gran lunga più plastico, che più di ogni altro tessuto/organo risponde alle sollecitazioni e informazioni provenienti dall'ambiente modificando continuamente (sotto controllo epigenetico) il proprio *software*, che è definibile essenzialmente in termini di reti neurali (connettoma): come meglio vedremo, molti disturbi del neurosviluppo (compresi i Disturbi di Spettro Autistico) devono essere analizzati e studiati in questo contesto.

### **Plasticità dello sviluppo cerebrale**

Il cervello è di gran lunga l'organo più plastico durante tutta la vita umana. Ma la sua plasticità è veramente stupefacente durante i pri-



mi mille giorni: gli ultimi tre mesi di gravidanza e i primi due-tre anni di vita post-natale sono cruciali per lo sviluppo del *connettoma*, cioè delle reti neurali, che costituiscono, per così dire, il *software* cerebrale e si sviluppano interamente sotto controllo epigenetico (al contrario dell'*hardware*, che è costituito dalle grandi aree cerebrali e dalle principali connessioni tra queste che sono simili in tutti noi, essendo un prodotto della filogenesi e il cui sviluppo è geneticamente programmato e controllato). Le dimensioni del cervello alla nascita sono il 70% di quello adulto, mentre il peso corporeo è solo il 5%. Durante il primo anno di vita, si verifica il 15% della crescita del cervello. Il restante 10% della crescita del cervello si verifica durante gli anni in *età prescolare*. La DOHaD ha quindi importanti implicazioni per le nostre società e per la politica sanitaria globale e persino per il futuro "evolutivo" della nostra specie. E già da quanto detto fin qui appare evidente come il concetto chiave di fronte a quanto sta

accadendo non possa che essere quello di **prevenzione primaria**, intesa come l'insieme delle strategie mirate in particolare alla **riduzione dell'esposizione a fattori di rischio durante la vita embrio-fetale e nella primissima infanzia**.

**Dal Modello alla pratica**

Tutto quello che abbiamo detto fin qui, in particolare riguardo alla necessità di un **modello** sistemico (per ciò che concerne le interazioni tra organismo e ambiente in questa prima fase della vita) non ha un significato e un valore puramente teorico, ma è estremamente importante per interpretare correttamente le modalità e gli effetti dell'interazione tra le diverse componenti dell'ambiente e le modifiche programmatiche, fisiologiche e patologiche, proprie degli organismi in via di sviluppo.

Studiare tali modifiche al di fuori di un **modello interattivo**, sistemico e dinamico ci impedirebbe non soltanto di comprendere i meccanismi

in atto e le loro conseguenze, ma anche di mettere a punto strategie efficaci di **prevenzione primaria** in grado di ridurre l'incremento continuo e l'anticipazione dell'età di insorgenza delle patologie croniche (*Transizione epidemiologica del XX-XXI secolo*).

Cosa si deve intendere per *prevenzione (pre)primaria*

La denuncia del ruolo "sempre più marginale a cui è stata relegata, particolarmente nel nostro paese, la **prevenzione primaria**, nell'ambito di un Sistema e di una "Ideologia" sanitaria sempre più condizionati dai grandi interessi economici e da una prassi medica sempre più commerciale e ipertecnologica, sempre più incentrata su diagnosi, terapia e prevenzione secondaria e sempre meno interessata agli aspetti preventivi e partecipativi della tutela della salute" è stata uno dei leitmotiv fondamentali della testimonianza morale e scientifica di Tomatis, a lungo direttore dell'Agencia Europea di Ricerca sul Cancro di Lione, Presidente del Comitato Scientifico Internazionale di ISDE.<sup>21</sup>

Tomatis aveva sempre denunciato con chiarezza i rischi connessi alla sempre più comune prassi di "spacciare" per *prevenzione (secondaria)* la **diagnosi precoce**, che è e rimane, per definizione, una semplice certificazione di danno avvenuto. Utile, in alcuni casi, ad un più efficace intervento terapeutico, ma certamente non in grado di limitare l'insorgenza e il continuo incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche che, in alcuni casi, stanno raggiungendo frequenze tali da spingere alcuni autori (e in alcuni casi le stesse agenzie sanitarie internazionali) a utilizzare

**Box 1. Sinaptogenesi e potatura sinaptica.**

Il cervello cresce ad un ritmo sorprendente durante lo sviluppo fetale e infantile. Durante lo sviluppo nel cervello fetale, **250.000 neuroni vengono aggiunti ogni minuto** (ma per la legge stessa dei grandi numeri la gran parte di questi si forma, in realtà, nell'**ultimo mese** dell'ontogenesi fetale!). Alla nascita la gran parte dei neuroni che il cervello potrà mai avere sono presenti. Tuttavia, il cervello continua a crescere per molti anni dopo la nascita, essenzialmente costruendo **connessioni e reti neurali** (fase **istruttiva**). All'età di 2 anni, il cervello ha raggiunto circa l'80% della dimensione adulta. Alla nascita, ogni neurone nella corteccia cerebrale ha circa **2.500 sinapsi**. In un bimbo di due anni il numero è di circa **15.000 sinapsi per neurone**, una quantità esorbitante, circa due volte quella di un cervello medio adulto. Negli anni successivi (e in particolare durante l'adolescenza), molti collegamenti superflui vengono eliminati attraverso un processo di **potatura sinaptica** (*pruning*: fase **selettiva**). Le connessioni inefficaci o deboli (poco utilizzate) sono "potate" più o meno allo stesso modo in cui un giardiniere potrebbe un albero o un cespuglio, dando alla pianta la forma desiderata (**connettoma**). È questa straordinaria **plasticità** dello sviluppo, indotta dalle informazioni provenienti dall'ambiente ed **epigeneticamente** modulata (**programming**) che consente al cervello del bambino di adattarsi al suo ambiente.

definizioni inquietanti come quelle di *epidemia* o *pandemia* di obesità<sup>22</sup> e diabete<sup>23</sup>, di autismo<sup>24</sup>, di cancro.<sup>25</sup> Alcuni dei maggiori fallimenti in campo sanitario degli ultimi anni, sia in termini economici (spesa sanitaria), che come benefici sanitari (incidenza/mortalità per cause specifiche), sono derivati da inadeguato investimento di risorse per "screening di massa" che non hanno portato ai risultati sperati.<sup>26</sup> Altro grande tema, sempre più dibattuto, è quello dell'uso sempre più diffuso e non sempre giustificato dei *test genetici predittivi*. Potremmo sintetizzare il problema ricordando<sup>27</sup> come le analisi della suscettibilità alla maggior parte dei fenotipi complessi appaiano oggi premature per quasi tutte le malattie indagate; come i test predittivi o di suscettibilità, fatte salve alcune rare eccezioni, non trovino al momento alcuna valida applicazione clinica; come si vada sempre più configurando uno scenario in cui le malattie più comuni sono determinate dall'effetto cumulativo di geni il cui effetto singolo conferisce un rischio di malattia molto modesto (anche se rilevante quando associato a molti/moltissimi altri) ma, soprattutto, da una programmazione epigenetica di tessuti ed organi imperfetta (disturbata nelle prime fasi della vita). Vista la diffusione sempre più capillare (onnipervasiva) degli inquinanti ambientali (si dovrebbe ormai parlare di trasformazione della composizione chimica dell'atmosfera, della biosfera, delle catene alimentari), un'adeguata *analisi del rischio* dovrebbe sempre e necessariamente affiancare l'epidemiologia osservazionale (*analisi del danno*) al fine di consentire adeguate misure preventive non solo per limitare i

danni da esposizione negli adulti ma anche (e soprattutto) per evitare l'esposizione embrio-fetale e pediatrica.

Numerose evidenze scientifiche dimostrano, come detto, come il passaggio trans-placentare di inquinanti e la conseguente possibile alterazione delle marcature epigenetiche (programmatiche) in epoca embrio-fetale possano predisporre a patologie ad insorgenza tardiva (in età adulta) o, addirittura, nelle generazioni successive (trasmissione gametica, transgenerazionale del danno).<sup>28</sup>

In particolare le sempre più numerose evidenze scientifiche (epidemiologiche e sperimentali) sugli interferenti endocrini - molecole mimetiche sempre più diffuse, in particolare nelle catene alimentari (pesticidi), nell'aria che respiriamo (metalli pesanti) e negli utensili di uso comune (plastificanti, ritardanti di fiamma) e in grado di interferire negativamente sulla programmazione epigenetica del genoma<sup>29</sup> - dimostrano come l'importanza dell'esposizione materno-fetale e, successivamente, del bambino e dell'adulto ad inquinanti estesamente diffusi sia enormemente e costantemente sottovalutata (anche perché i comuni studi epidemiologici e tossicologici sono raramente in grado di valutare le frequenza e l'entità dei danni correlati alla diffusione sempre più ubiquitaria di queste molecole).<sup>30</sup>

**Le strategie urgenti di intervento** dovrebbero prevedere azioni sistemiche (politiche di sostenibilità in ambito ambientale, energetico ecc.) e di ambito socio-sanitario.

**Suggerimenti generali per minimizzare l'esposizione:**

- ridurre drasticamente l'esposizione materno-fetale al traffico veicolare
- ridurre l'esposizione a campi elettromagnetici
- acquistare prodotti biologici
- mangiare pesce pescato in loco e di dimensioni ridotte
- filtrare l'acqua del rubinetto
- utilizzare pentolame in ghisa e acciaio inossidabile anziché in materiali antiaderenti
- acquistare i prodotti per la cura personale, come shampoo, cosmetici e dentifrici in modo da evitare sostanze schiumogene contenenti triclosan
- evitare smalti per unghie e tinture per capelli scure e controllare gli altri prodotti riportati nella banca dati cancerogeni dell'Istituto Superiore di Sanità (<https://w3.iss.it/site/BancaDatiCancerogeni/>)

### **Il ruolo del Pediatra**

I bambini precocemente esposti a *stress tossico* sono ad alto rischio per una serie di *outcomes* di salute in età adulta, tra cui malattie cardiovascolari, cancro, asma e depressione. L'American Academy of Pediatrics ha recentemente chiamato i Pediatri, sulla scorta delle recenti ricerche nel campo della biologia molecolare, della genomica, dell'immunologia, delle neuroscienze, a diventare *leader* per una concreta promozione della salute per tutta la vita, basata su strategie scientificamente fondate.

In questa Consensus forniamo una panoramica aggiornata delle conoscenze scientifiche sullo *stress tossico*; sintetizziamo le conoscenze sullo sviluppo del sistema immuno-neuro-endocrino e spieghiamo in che modo le sue funzioni possano essere disturbate da precoci

interferenze negative e come tali alterazioni possano aumentare la vulnerabilità alle malattie. Il fatto che i primi ambienti di vita abbiano un ruolo fondamentale nella formazione e regolazione dei sistemi biologici rappresenta da un lato un ammonimento a non sottovalutare tali periodi critici nello sviluppo, dall'altro motivo di ottimismo circa le possibilità di intervento. Anche nei casi più estremi, tempestive modifiche ambientali sono in grado di migliorare la salute dei bambini e di evitare patologie future. I pediatri sono in una posizione unica per contribuire al dibattito in corso in tema di salute pubblica e benessere sociale, per chiarire in che modo eventi che sembrano lontani dalla salute dei bambini possano, se affrontati correttamente, contribuire alla risoluzione di alcuni dei più complessi problemi di salute pubblica della nostra generazione. Dobbiamo prendere in considerazione le sfide e le opportunità per la prevenzione dello *stress tossico* nel contesto della pratica pediatrica contemporanea.<sup>31</sup>

In particolare, per quanto concerne i **pediatri**, le possibili aree di intervento sono:

- attività di **counseling** alle famiglie (necessaria una **formazione ad hoc**);
- lavoro **interdisciplinare** (con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti) coordinato su territorio, ospedali, famiglie;
- adeguamento e miglior utilizzazione dei **bilanci di salute**, una risorsa ideata per consentire, direttamente sulla famiglia, interventi mirati di educazione sanitaria, volta non solamente ad aumen-

tare il livello di salute del singolo, ma anche all'utilizzo razionale dei servizi sanitari. I bilanci di salute rappresentano lo strumento ideale per il controllo dello sviluppo psicofisico del lattante e del bambino e per la ricerca di fattori di rischio per la individuazione precoce dei soggetti potenzialmente destinati a sviluppare *disturbi del neurosviluppo, malattie endocrino-metaboliche, patologie immuno-mediate*.

- **follow-up** accurato, mirato e costante delle triadi genitori-bambini nei primi 1000 giorni.
- ruolo politico e di **advocacy** di medici e operatori socio-sanitari per la riduzione di PM, benzene, metalli pesanti, pesticidi e insetticidi nell'aria che respiriamo, nell'acqua che beviamo, nelle catene alimentari.

### Bibliografia

- 1 Burgio E. Environment and Fetal Programming: the origins of some current "pandemics". *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2015;4 (2):e040237. doi: 10.7363/040237; Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) Gennaio 2013
- 2 Burgio E. Obesità infantile. Cause genetiche e ambientali *Il Pediatra* (Aprile 2012); Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79
- 3 Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders *Pediatr Res*, 65 (2009), pp. 591-598
- 4 A. Tchaconas, A. Adesman Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update *Curr Opin Pediatr*, (2013) 25, 130-144
- 5 Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* (2007); 3(3):186-91.
- 6 Bach JF The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* (2002) 19;347(12):911-20
- 7 Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Sep 1;207(2 Suppl):501-5; Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):77-90;
- 8 Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Au-

- tomated Childhood Cancer Information System project *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(13):1961-71.; Kaatsch P Epidemiology of childhood cancer *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun;36(4):277-85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003;
- Burgio E. Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM (2011) pp. 28-40; Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. *Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM* (2011) pp. 51-61
- 9 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr. Res.* ( 2004); 56:311-17; Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN, Trasande L, Callan R, Droller D. Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. *Environ Health Perspect* (2005);113:1230-1233; Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. *Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM* (2011) pp. 51-61
- 10 Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. Capitolo 7 Verso un nuovo "Paradigma": Epigenetica e Rivoluzione Epidemiologica del XX Secolo (PARTE B) CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) (2013) pag 61-67
- 11 Cfr ad es.: Ecker JR, Bickmore WA, Barroso I, Pritchard JK, Gilad Y, Segal E Genomics: ENCODE explained *Nature* (2012). 489 (7414): 52-5; Gerstein MB, Kundaje A, Hariharan M, Landt SG, Yan KK, Cheng C, Mu XJ, Khurana E, Rozowsky J et al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data *Nature* (2012) 489 (7414): 91-100
- 12 Wells JCK The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis. Model. Mech.* 2012 5:595-607
- 13 Il termine diabesity/diabetesità inteso come tendenza (sempre più diffusa in tutto il mondo) a sviluppare obesità+diabete (e in particolare insulino-resistenza e diabete 2) è ormai invalso nell'uso comune e utilizzato anche nei documenti e nei siti ufficiali delle maggiori istituzioni politico-sanitarie: [http://ec.europa.eu/research/health/events-12\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/events-12_en.html)
- 14 Holliday R Epigenetics: an overview. *Dev Genet.* 1994;15(6):453-7
- 15 Aguilera O, Fernández A. F., Muñoz A., Fraga M. F. Epigenetics and environment: a complex relationship *J. Appl. Phys.* (2010) 109: 243-251; Ho DH1, Burggren WW. Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective. *J Exp Biol.* (2010) 1;213(1):3-16. doi: 10.1242/jeb.019752; Burris H. H., Baccarelli A. A. Environmental epigenetics: from novelty to scientific discipline. *J. Appl. Toxicol.* (2014) 34: 114-116
- 16 Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* (2001);4(2B):611-24.
- 17 Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current Thoughts on Maternal Nutrition and Fetal Programming of the Metabolic Syndrome. *Journal of Pregnancy.* 2013;2013:368461. doi:10.1155/2013/368461.
- 18 Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms *Semin Reprod Med.* (2009);27(5):358-68. doi: 10.1055/s-0029-1237424
- 19 Hochberg Z, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev.* (2011); 32(2):159-224.
- 20 Gillman MW, Barker D, Bier D, et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) *Pediatr Res.*

- 2007;61(5 Pt 1):625–629.
- 21 da Romizi R. Introduzione alla la Giornata in Ricordo di Lorenzo Tomatis su "Cancerogenesi ambientale. Il contributo della scienza medica alla risoluzione dei problemi di inquinamento ambientale" - Roma ISS 4 Novembre 2008 <http://www.isde.it/chi-siamo/lorenzo-tomatis/>
- 22 James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S120-6; Wells JCK The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis. Model. Mech.* 2012 5:595-607
- 23 Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. (1999) Feb;22(2):345-54.
- 24 Frances A, Batstra L. Why so many epidemics of childhood mental disorder? *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(4):291-2; Basu S, Parry P. The autism spectrum disorder 'epidemic': Need for biopsychosocial formulation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(12):1116-8; Bateman C. Autism--mitigating a global epidemic. *S Afr Med J.* 2013;103(5):276-7
- 25 <http://www.cancer.org/research/infographicgallery/rising-global-cancer-epidemic>
- 26 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 Sep 14;341:c4543; Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD004720
- 27 Vedi: [http://www.istud.it/up\\_media/pw\\_scientiati/diagnostica\\_predittiva.pdf](http://www.istud.it/up_media/pw_scientiati/diagnostica_predittiva.pdf)
- 28 Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21:214–222; Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005; 308:1466–1469.
- 29 McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev.* (2001);22(3):319-41
- 30 Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* (2009) 30 (4): 293–342.
- 31 Johnson S, Riley A. et al. The Science of Early Life Toxic Stress for Pediatric Practice and Advocacy. *PEDIATRICS* Volume 131, Number 2, February 2013

## MICROBIOTA INTESTINALE, DISBIOSI E MICROBIOMA

### Key Points

A partire dalla nascita, un'enorme moltitudine di batteri colonizza praticamente tutte le superfici del nostro organismo esposte all'ambiente, con distribuzione sito-specifica: cute, cavità orale, apparato respiratorio, tratto urogenitale e soprattutto gastrointestinale.

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon (microbiota intestinale) è una biomassa di microrganismi (batteri, batteriofagi, virus, funghi e archei) il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano.

Il singolo strato di cellule epiteliali intestinali con cui si interfaccia il microbiota rappresenta un dinamico confine fra i contenuti endoluminali e il sottostante sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue): una sofisticata trincea tra il self e il non-self.

Il microbiota intestinale è un 'organo batterico' metabolicamente e immunologicamente attivo, in grado di condizionare precocemente l'ome-

ostasi glicidica, l'immunità innata e adattativi (imprinting).

Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto sistema endocannabinoide (endocannabinoidi, relativi recettori ed enzimi) sia in ambito fisiologico che patogenetico.

Il sequenziamento del 16S rDNA ha confermato alterazioni quali-quantitative nella composizione del microbiota intestinale (disbiosi) in soggetti nati da parto cesareo, pretermine e sottoposti a terapia antibiotica in epoca perinatale. L'adozione di metodiche metagenomiche ha dimostrato che la disbiosi si associa ad alterazione dei profili lipidici intestinali e metabolici plasmatici.

Diversi lavori scientifici hanno riscontrato associazione tra impiego di antibiotici nella prima infanzia ed incrementato rischio di sviluppare soprappeso/obesità, wheezing/asma e malattie infiammatorie croniche intestinali.

L'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. (2A)

Numerosi studi clinici e alcune meta-analisi, finalizzati a valutare la valenza preventiva dei biomodulatori intestinali (probiotici, prebiotici, sinbiotici e postbiotici) nelle diverse patologie allergiche, sono approdati a conclusioni talvolta discordanti.

Per la Consensus SIPPS sulla Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie "la somministrazione di probiotici non può essere presa in considerazione per la prevenzione di asma, rinite e allergia alimentare considerando l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura. La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura. Allo stato attuale delle conoscenze non si può emettere alcuna raccomandazione per i prebiotici".

## "Homo Bacteriens"

A partire dalla nascita un'enorme moltitudine di batteri colonizza praticamente tutte le superfici del nostro organismo esposte all'ambiente, con distribuzione sito-specifica: cute, cavità orale, apparato respiratorio, tratto urogenitale e soprattutto gastrointestinale.

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon<sup>8,9</sup> (**microbiota intestinale**) è una biomassa di microrganismi (batteri, batteriofagi, virus, funghi e archei) il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano. L'iniziale colonizzazione intestinale costituisce il core di un vero e proprio 'organo microbico' metabolicamente ed immunologicamente attivo. Attraverso un processo sequenziale, la composizione del microbiota intestinale si completa entro i primi 2-3 anni di vita. Le comunità microbiche che lo compongono rappresentano un complesso ecosistema i cui prodotti metabolici, insieme al cospicuo corredo genetico (**microbioma**), interagisce con l'organismo ospite attraverso uno stretto rapporto simbiotico.

Milioni di sequenze geniche codificano per "proteine di segnale" che contribuiscono allo sviluppo del sistema neuro-immuno-endocrino. La composizione batterica è pertanto il risultato del sofisticato *interplay* commensalistico che si stabilisce con l'organismo ospite nell'ambito delle comunità microbiche. Sostanzialmente stabile nel tempo, il microbiota intestinale si modifica a seguito di fattori fisiologici e patologici<sup>10</sup>. Nonostante l'elevata variabilità interindividuale, si ipotizza che vi sia un "nucleo" comune di batteri (*core*

*microbiota*) e dei relativi geni (*core microbioma*) che garantirebbero un set di attività trofiche/metaboliche ("stabilità di funzione").<sup>11</sup>

Allo stato attuale delle conoscenze sono state identificate oltre 1.000 specie batteriche appartenenti a distinte divisioni (*phyla*): Batteroidi (*Bacteroides*), Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*), Actinobatteri (bifidobatteri) e Proteobatteri (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*).

Considerando che circa il 70-80% dei microrganismi simbiotici non è coltivabile (*culture-independent*), l'avvento delle scienze meta-omiche (*cultivation-free molecular methods*) ha rivoluzionato la 'strumentazione di bordo' utilizzata fino a pochi anni fa per scrutare il complesso ecosistema intestinale umano. Quando le tessere del puzzle saranno completate, potremo consolidare le ipotesi prospettate sul ruolo del microbiota intestinale nella prevenzione o nella patogenesi delle malattie croniche infiammatorie e immuno-mediate.<sup>12</sup> Per lungo tempo il tratto gastrointestinale umano è stato percepito quale apparato deputato a funzioni esclusivamente digestive. Tale concezione è stata radicalmente integrata nel corso degli ultimi decenni quando è emerso che, grazie alla presenza del microbiota, le sue funzioni comportano processi regolatori con effetti sistemici ad ampio raggio con impatto sulla flogosi locale e sistemica<sup>8</sup>, sul metabolismo<sup>13</sup> e anche sul comportamento.<sup>14</sup>

Recenti evidenze attribuiscono alla popolazione microbica intestinale un ruolo determinante nel processo di maturazione e polarizzazione del sistema immunitario<sup>15</sup> in epoche precoci della vita.<sup>20</sup> Tale massa batterica comporta, difatti, un efficace

e fisiologico carico antigenico determinante nell'attivare meccanismi regolatori che garantiscono un profilo immunitario non atopico e l'acquisizione della tolleranza orale.<sup>16-18</sup>

## Un provvidenziale challenge

Il singolo strato di cellule epiteliali intestinali con cui si interfaccia il microbiota rappresenta un dinamico confine fra i contenuti endoluminali e il sottostante sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissues*): una sofisticata trincea tra il *self* e il *non-self*. Il continuo "dialogo" tra ecosistema batterico, enterocita e GALT si traduce in una funzione immunomodulante che consolida la barriera mucosale, vantaggiosa prerogativa anatomo-funzionale finalizzata a regolare il traffico di antigeni e discriminare il passaggio.

Attraverso un complesso *cross-talk* con l'enterocita ed il GALT, il microbiota invia segnali che ne favoriscono la maturazione post-natale e, in ultima analisi, l'omeostasi immunitaria. L'alterazione di tale processo altamente integrato comporta un patogenetico concatenamento sequenziale: alterata permeabilità, passaggio indiscriminato di contenuto luminale attraverso le giunzioni epiteliali, rottura della tolleranza orale, insorgenza di infiammazione, danno tissutale. Tale disregolazione è coinvolta nella patogenesi di malattie immuno-mediate (allergie, malattie autoimmuni).<sup>20</sup>

In un individuo sano le risposte immunitarie verso determinati antigeni ambientali sono orientate prevalentemente in senso T helper (Th) 1 mentre nei soggetti con fenotipo allergico domina un *pattern* citochinico di tipo Th2.

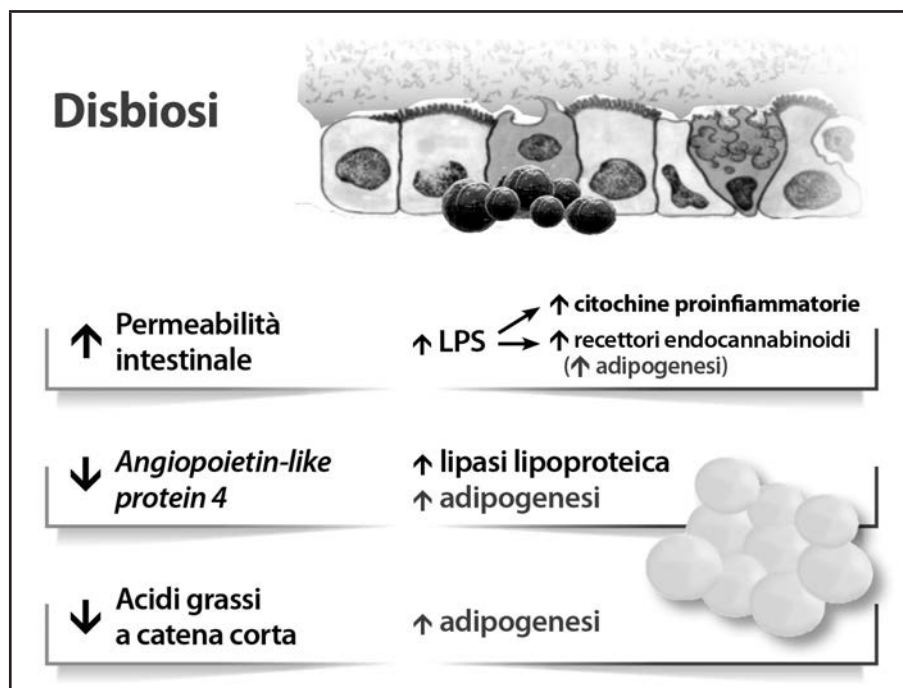
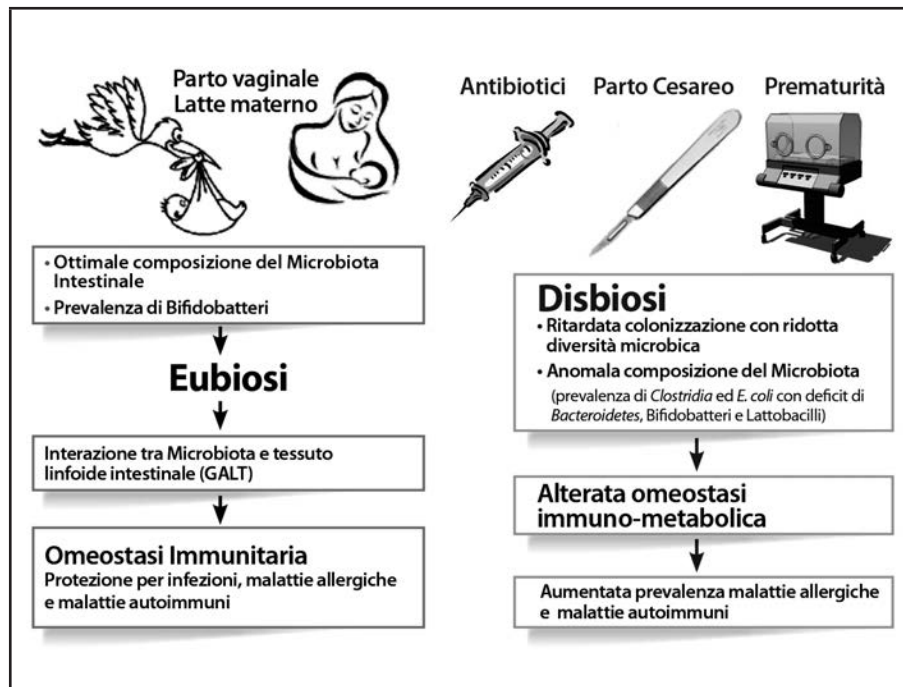
Durante la vita intrauterina il prodotto del concepimento, con un corredo genetico parzialmente ereditato dal padre, rappresenta un non-self antigenico per l'organismo materno e, come tale, potenzialmente a rischio di rigetto (aborto). Tale reazione, fisiologicamente mediata da linfociti Th1, non avviene grazie alla peculiare reattività fetale polarizzata verso risposte immunitarie Th2. Dopo la nascita, però, tale prerogativa risulta inadeguata ad affrontare le infezioni da virus e patogeni unicellulari. Pertanto, a partire dai primi giorni di vita inizia un vantaggioso processo immunitario di conversione (*shift*) che si completa nel corso dei primi anni di vita. Lo stato reattivo Th2 (caratteristico dei soggetti atopici, ma fisiologico nella vita fetale e nella prima infanzia) si traduce progressivamente in una condizione dominata da risposte Th1. Gli individui atopici conservano un sistema immunitario Th2-polarizzato, verosimilmente imputabile ad un inefficace shift e/o al deficit di citochine che lo catalizzano (INF- $\gamma$  e IL-12).

Secondo la "teoria dell'igiene" (*hygiene hypothesis*), proposta da Strachan nel 1989, la pressione antigenica indotta dagli agenti infettivi risulterebbe determinante nel catalizzare il progressivo processo maturativo di immuno-conversione Th2→Th1.<sup>21</sup>

La rapida espansione epidemiologica di malattie allergiche registrata nei Paesi ad economia post-industriale sarebbe pertanto riconducibile alla riduzione delle infezioni (in particolare quelle a trasmissione orofecale), conseguente alle migliorate condizioni igienico-sanitarie, pratiche vaccinali e uso degli antibiotici. In modo suggestivo, Ger-

rard definisce la pandemia allergica il prezzo da pagare per essere stati affrancati da infezioni e infestazioni parassitarie durante l'infanzia. Ma la realtà biologica è decisamente più complessa della paradigmatica dicotomia Th1/Th2 prospettata dall'ipotesi igienica. I vari stimoli antigenici, difatti, non inducono risposte esclusivamente Th1 o Th2.

Inoltre, negli stessi contesti sociali in cui si è assistito all'esponentiale incremento di patologie allergiche (Th2-mediate) è stato registrato anche un sensibile aumento nella prevalenza di patologie legate all'over-expression di risposte Th1 (diabete di tipo 1, celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali). L'ipotesi igienica è stata pertanto



integrata dalla "biodiversity hypothesis". Nell'ambito della colonizzazione post-natale un microbiota abbondante e diversificato stimolerebbe cellule dendritiche tollerogeniche produttrici di TGF- $\beta$  e l'espansione dei linfociti T regolatori (Treg) in grado di inibire l'overexpression sia di linfociti Th2 (malattie allergiche) che Th1 (malattie autoimmuni). In questo scenario omeostatico rivestirebbero un ruolo chiave il sofisticato equilibrio tra le varie popolazioni linfocitarie (Th1, Th2, Th17, Treg) e l'espressione delle citochine immunomodulanti (IL-10 e TGF- $\beta$ ).<sup>22-24</sup> Il microbiota intestinale e il suo genoma (microbioma) attiverebbero un *network* regolatore gestito dalle Treg, finalizzato a prevenire risposte polarizzate verso un profilo Th2 (allergie) o Th1 (malattie autoimmuni).<sup>25</sup> Un ruolo decisamente più efficace di quello svolto dalle infezioni (protagonisti della teoria igienica) nell'addestrare un sistema immunitario ancora immaturo.<sup>26-27</sup>

**Microbiota intestinale e modalità del parto**

Il microbiota intestinale è un'organo batterico immunologicamente attivo, in grado di condizionare precocemente l'immunità innata e adattativi (*imprinting*).<sup>28</sup>

Nelle prime epoche della vita la composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori:<sup>29-33</sup>

- età gestazionale;
- antibioticoterapia in epoca perinatale;
- modalità del parto (vaginale vs cesareo);
- sede del parto (nosocomiale vs domiciliare);
- tipo di alimentazione (allattamen-

to materno, artificiale o misto, composizione e *timing* dell'alimentazione complementare);

- atopia;
- BMI e incremento ponderale materno durante la gravidanza;
- fattori epigenetici.

In relazione al range ottimale di ricorso al parto cesareo, un recente documento redatto dall'OMS nel 2012 ribadisce le precedenti raccomandazioni pubblicate nel 1985, precisando che valori superiori al 10-15% potrebbero risultare dannosi sia per la mamma che per il neonato. La posizione dell'OMS deriva dall'allarmante incremento del ricorso a tale modalità registrato negli ultimi decenni in Paesi con stile di vita occidentale.<sup>34-36</sup>

In ambito europeo l'Italia detiene il primato. Dal Rapporto realizzato dal Ministero della Salute nel 2013 si evince che il 35,5% dei parti è avvenuto attraverso taglio cesareo, con una sensibile variabilità interregionale che comunque evidenzia un ricorso eccessivo alla via chirurgica.

Oltre a presentare una vantaggiosa diversità di specie, il microbiota dei nati a termine da parto naturale è dominato da generi batterici quali batteroidi (*Bacteroidetes*), bifidobatteri (Actinobatteri), lattobacilli (*Firmicutes*) ed enterobatteri (Proteobatteri), distribuiti con armonico rapporto simbiotico (eubiosi). Il *pattern* microbico di colonizzazione post-natale del neonato partorito con taglio cesareo è invece caratterizzato da sostanziali alterazioni compositive di ordine quali-quantitativo (disbiosi) e di conseguenza funzionali:<sup>37-38</sup>

- ridotta diversità batterica;
- prevalenza di germi potenzialmente patogeni (*Clostridium difficile* ed *Escherichia coli*);

- ridotta concentrazione di commensali benefici (batteroidi, bifidobatteri e lattobacilli);
- alterata omeostasi immuno-metabolica.

L'inadeguata colonizzazione post-natale, indotta da parto cesareo, prematurità, permanenza in ospedale ed esposizione precoce ad antibiotici, risulta determinante nell'alterare la composizione del microbiota, imputata nella patogenesi di alcune malattie immuno-mediate e metaboliche.

Recenti studi hanno correlato alterazioni compositive delle comunità batteriche intestinali con l'esordio di patologie quali obesità<sup>39-43</sup>, diabete di tipo 1 e di tipo 2<sup>44-49</sup>, patologie cardio-vascolari<sup>50</sup>, malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>51</sup>, asma.<sup>52</sup>

La disbiosi costituisce difatti il *primum movens* di eventi concatenati: ritardo nella maturazione della barriera intestinale (*gut closure*), passaggio di antigeni batterici e alimentari, flogosi locale e disregolazione metabolico-immunitaria.<sup>53</sup>

**Disbiosi intestinale e antibiotici**

Nei Paesi industrializzati gli antibiotici sono i farmaci più utilizzati in età pediatrica, soprattutto a livello ambulatoriale.<sup>54</sup> Il maggior numero di prescrizioni avviene per il trattamento delle infezioni respiratorie.<sup>55</sup>

Le attuali conoscenze sulla composizione del microbiota intestinale sono state acquisite grazie a tecniche molecolari (coltura-indipendenti) basate sullo studio del gene che codifica per rRNA 16S, considerato un prezioso "orologio molecolare". A livello della sequenza del 16S, difatti, si possono individuare regioni filogeneticamente "conservate" (uguali per tutti i batteri), "semiconservate"

(identiche o molto simili nell'ambito di batteri appartenenti allo stesso *phylum*) e soprattutto "variabili", il cui sequenziamento viene utilizzato per l'identificazione della specie batterica in quanto sensibilmente differenti anche tra batteri imparentati.

Il sequenziamento del 16S rDNA ha confermato alterazioni quali-quantitative nella composizione del microbiota intestinale (disbiosi) indotte da antibiotici mentre l'adozione di metodiche metagenomiche ha dimostrato che la disbiosi si associa ad alterazione dei profili lipidici intestinali e metabolici plasmatici.

Diversi lavori scientifici hanno riscontrato associazione tra impiego di antibiotici nella prima infanzia ed incrementato rischio di sviluppare sovrappeso/obesità<sup>56-59</sup>, *wheezing/asma*<sup>60</sup> e malattie infiammatorie croniche intestinali.<sup>61</sup>

I risultati della *Danish National Birth Cohort*<sup>62</sup> inducono a doverose riflessioni: bambini nati da donne normopeso ed esposti durante i primi 6 mesi di vita ad antibiotici presentavano all'età di 7 anni un incrementato rischio di sovrappeso. Lo studio non ha comunque considerato le ricadute metaboliche dell'antibiotico-terapia in epoche successive al primo semestre di vita.

Utilizzando la vasta coorte dello studio ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*)<sup>63</sup> Trasande e coll.<sup>64</sup> hanno colmato il gap valutando gli effetti dell'esposizione ad antibiotici durante 3 differenti finestre temporali della prima infanzia (<6 mesi, 6–14 mesi, 15–23 mesi), registrando l'indice di massa corporea in 5 time points (6 settimane, 10 mesi, 20 mesi, 38 mesi e 7 anni). I risultati evidenziano una particolare vulnerabilità del primo semestre, non

escludendo dal danno biologico indotto da antibiotici epoche successive della vita.

Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto *sistema endocannabinoide* sia in ambito fisiologico che patogenetico.

La disbiosi indotta da antibiotico-terapia comporterebbe alterata permeabilità intestinale, incremento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS, componenti della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi), produzione di citochine proinfiammatorie, persistente flogosi *low-grade*. Tali fattori sono imputati nella modulazione del bilancio energetico e dell'obesità.<sup>65-66</sup> Sistema endocannabinoide e lipopolisaccaridi batterici (endotossine) sono coinvolti nella regolazione della adipogenesi. L'ipertono del sistema eCB che consegue alla *low-grade inflammation* induce adipogenesi<sup>67</sup>. A supporto dell'ipotesi '*metabolic endotoxaemia*' (disbiosi responsabile di infiammazione sistemica e del tessuto adiposo)<sup>68</sup> è stato recentemente dimostrato che soggetti affetti da sindrome metabolica presentano una rimarchevole endotossinemia.<sup>69</sup>

Alla base dell'eccessiva prescrizione di antibiotici in pediatria vi sono vari fattori: frequente difficoltà nell'acquisire una diagnosi microbiologica, pressioni da parte dei genitori, medicina "difensiva" e talvolta scarsa aderenza dei pediatri alle raccomandazioni espresse dalle linee guida.

A fronte di quanto esposto, anche l'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili.

## Bibliografia

1. Islam SM, Purnat TD, Phuong NT, et al. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. *Global Health*. 2014; 10:81.
2. Geneau R, Stuckler D, Stachenko S, et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. *Lancet*. 2010; 376: 1689–1698.
3. World Health Organization: Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Edited by WHO. Geneva, Switzerland: WHO; 2013: 55.
4. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 3-13
5. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 23-30.
6. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3: 279-88.
7. Ke X. Presence of multiple independent effects in risk loci of common complex human diseases. *Am J Hum Genet*. 2012; 91: 185-92.
8. Sekirov I, Russell, Antunes L, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 859-904.
9. Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes*. 2011; 2: 99-104.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-21.
11. Jost T, Lacroix C, Braegger C, et al. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Curr Microbiol*. 2014; 68: 419–27.
12. Yoon SS, Kim EK, Lee WJ. Functional genomic and metagenomic approaches to understanding gut microbiota-animal mutualism. *Curr Opin Microbiol*. 2015; 24: 38-46.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 361–380.
14. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 3047–3052.
15. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006; 7: 688-93.
16. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 9: 560–9.
17. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013; 21: 167-73.
18. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol*. 2012; 4: 9367.
19. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012; 12: 611-22.
20. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007; 62: 1223-36.
21. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
22. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Kozarov E, et al. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota



to mucosal tolerance. *Front Microbiol.* 2015; 5: 781.

23. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ : the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006; 117: 433-442.
24. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol.* 2009; 21: 1105-11.
25. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 43-53.
26. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 635: 113-34.
27. Russell SL, Finlay BB. The impact of gut microbes in allergic diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 28: 563-9.
28. Chung H, Kasper DL. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. *Curr Opin Immunol.* 2010; 22: 455-60.
29. Rigon G, Vallone C, Lucantoni V, et al. Maternal factors pre- and during delivery contribute to gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 93.
30. Roger LC, Costabile A, Holland DT, et al. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology (Reading, Engl).* 2010; 156: 3329-41.
31. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 434-40, 440.
32. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr.* 2010; 104: 83-92.
33. O'Sullivan A, He X, McNiven EM, et al. Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. *J Proteome Res.* 2013; 12: 2833-45.
34. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P, et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Med* 2010; 10: 8-71.
35. Lavender T, Hofmeyr GJ, et al. Caesarean section for non-medical reasons at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD004660.
36. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 11971-5.
37. Song SJ, Dominguez-Bello MG, Knight R. How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. *CMAJ.* 2013; 185: 373-4.
38. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut.* 2014; 63: 559-66.
39. Borgo F, Verduci E, Riva A et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. *Child Obes.* 2016 Mar 23.
40. Luoto R, Collado MC, Salminen S, et al. Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk? *Ann Nutr Metab.* 2013; 63: 17-26.
41. Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin.* 2014; 66: 450-9.
42. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients.* 2015; 7: 2237-60.
43. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444, 1022-1023.
44. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016 18; 15: 108.
45. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008; 51: 726-35.
46. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE.* 2011; 6, e25792.
47. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE.* 2010; 5, e9085.
48. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013; 339, 1084-1088.
49. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Faecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2013; 62, 1238-1244.
50. Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 10; 5(6).
51. Malmborg P, Bahmanyar S, Grahnquist L, et al. Caesarean section and the risk of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 703-8.
52. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-33.
53. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, et al. Gut microbiota biomodulators: when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta.* 2015; 451: 88-96.
54. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs.* 2011; 71: 745-55.
55. Chiappini E, Mazzantini R, Miniello VL et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15: 231-6.
56. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes.* 2014; 38: 1290-8.
57. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 1063-9.
58. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I et al; ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes.* 2014; 38: 1115-9.
59. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U et al. Antibiotic expo-  
sure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics.* 2015; 135: 617-26.
60. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J.* 2011; 38: 295-302.
61. Hviid A, Svanson H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011; 60: 49-54.
62. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes.* 2011; 35: 522-9.
63. Headley J, Northstone K. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 189-95.
64. Trasande L, Blustein J, Liu M et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes.* 2013; 37: 16-23.
65. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016; 15:43.
66. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009; 5: 546-58.
67. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, et al. Endocannabinoids at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 133-43.
68. Burcelin R. Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. *Physiology* 2012; 27: 300-7.
69. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1809-15.

## BIOMODULATORI DEL MICROBIOTA INTESTINALE

L'idea di poter 'manipolare' la composizione microbica intestinale deve la paternità scientifica a Ilja Metchnikoff che all'inizio del secolo scorso attribuì effetti vantaggiosi ad alimenti fermentati contenenti batteri lattici vivi.<sup>1</sup> Nonostante l'ingrato oblio inflitto dal tempo e dagli uomini, le osservazioni del Nobel ucraino sono germogliate sull'albero della Scienza. Dopo aver superato il doveroso passaggio dall'aneddotica popolare all'*Evidence-Based Medicine*, la sua geniale intuizione rappresenta oggi il razionale preventivo e terapeutico dei cosiddetti biomodulatori del microbiota intestinale (Miniello)<sup>2</sup>: probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici (Tab. 1).

**Tabella 1.**

<b>Biomodulatori del Microbiota Intestinale</b>
<b>Probiotici:</b> microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici
<b>Prebiotici:</b> costituenti di origine alimentare non digeribili che, assunti in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale
<b>Sinbiotici:</b> associazione di Prebiotici e Probiotici
<b>Postbiotici:</b> prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici con attività biologica per l'ospite

Numerosi studi clinici e alcune metanalisi, finalizzati a valutare la valenza preventiva dei biomodulatori intestinali nelle diverse patologie allergiche, sono approdati a conclusioni talvolta discordanti.<sup>3-17</sup> Le motivazioni di tale conflittualità sono riconducibili all'ampia eterogeneità relativa a ceppi probiotici impiegati,

durata del trattamento, protocollo di studio, *outcome* primari e secondari, fenotipo allergico, caratteristiche del paziente (età, condizione atopica). È chiaro che tali variabili rendono difficile un'interpretazione complessiva dei dati.

Sull'adozione dei biomodulatori intestinali nella prevenzione allergica primaria si sono espresse le recenti Linee Guida della WAO (*World Allergy Organization*)<sup>18</sup> e dell'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)<sup>19</sup> nonché la Consensus SIPPS (Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale).<sup>20</sup> Come titolato nel documento ("Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie"), obiettivo dell'*expert panel* era definire le evidenze relative al reale impatto di interventi preventivi a differenti livelli (ambientale, comportamentale e nutrizionale) sull'incidenza delle allergopatie respiratorie e alimentari in soggetti ad alto rischio di sviluppare allergia IgE-mediata. Le Società scientifiche ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) e AAP (*American Academy of Pediatrics*) definiscono "ad alto rischio" un bambino con un consanguineo di primo grado (genitori, fratelli) affetto da patologia atopica (allergia alimentare, rino-congiuntivite o asma bronchiale).

Sono stati considerati target per un potenziale intervento preventivo con probiotici e prebiotici donne in gravidanza, nutrici e lattanti alimentati al seno (esclusivamente e non). Per la Consensus SIPPS "la somministrazione di probiotici non può essere presa in considerazione per la prevenzione di asma, rinite e allergia alimentare considerando l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura. La somministrazione di

probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura. Allo stato attuale delle conoscenze non si può emettere alcuna raccomandazione per i prebiotici".

Le linee guida GLAD-p (*GuideLines on Atopic Disease - prevention*) sono il risultato di un lavoro congiunto della *World Allergy Organization* e del Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica della McMaster University (Ontario, Canada), finalizzato a valutare le prove di efficacia attualmente disponibili sugli effetti preventivi dei probiotici nelle malattie allergiche del lattante (in particolar modo l'eczema/dermatite atopica). Gli estensori si sono posti tre quesiti: 1) opportunità dell'uso di probiotici nelle donne in gravidanza, 2) nelle donne che allattano e 3) nei lattanti sani.

Le GLAD-p hanno vagliato le evidenze con metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*).<sup>21</sup> La raccomandazione 1 del panel WAO suggerisce "di usare i probiotici nelle donne in gravidanza i cui figli sono ad alto rischio di allergie in quanto, considerati tutti gli *outcomes* critici, vi è un netto beneficio derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione condizionale, qualità delle prove molto bassa)". Tale raccomandazione viene adottata anche per i quesiti 2 e 3 (nutrice e lattante). Traducendo i benefici in cifre, la somministrazione di probiotici nella gestan-

te con feto a rischio allergico riduce la probabilità di sviluppare eczema nel bambino (RR, *risk rate* = 0,72). L'utilizzo durante l'allattamento o nel lattante, a partire dalla nascita, comporta un RR rispettivamente = 0,61 e 0,81. Sulla valenza preventiva dei prebio-

tici<sup>22</sup> il panel WAO delle linee guida GLAD-p suggerisce: "*using prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants and not using prebiotic supplementation in exclusively breastfed infants*". Entrambe le raccomandazioni sono condizionali con qualità delle prove molto bassa.

Infine, considerando che non sono stati trovati studi sperimentali o osservazionali sulla supplementazione di prebiotici nella gestante e nella nutrice, le GLAD-p optano per "*not to provide a recommendation about prebiotic supplementation in pregnancy or during breastfeeding, at this time*".

**Box 1. Prebiotics**

Considerati a lungo come metabolicamente "inerti" per l'ospite, gli inimitabili oligosaccaridi presenti nel latte materno (quasi 200 identificati) rivestono una valenza biologica determinante. È stato ipotizzato che possano agire da *decoy receptors*, trappole molecolari che competono con patogeni microbici sui siti di adesione delle cellule epiteliali intestinali. Tali composti sono in grado di incrementare la quota di bifidobatteri e lattobacilli del microbiota intestinale (azione prebiotica). Inoltre, essendo carboidrati non digeribili, raggiungono inalterati il colon, dove vengono fermentati con produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA, *short-chain fatty acids*) quali butirrico, acetico e propionico. Questi inducono a livello del colon specifici effetti: azione energetica e trofica epiteliale, stimolazione del flusso ematico e regolazione dell'assorbimento di acqua e sodio.

Considerati nutrienti indiretti, gli SCFA risultano determinanti nel metabolismo energetico e nell'espansione del tessuto adiposo, agendo da molecole di segnale (modulatori metabolici).

Recentemente è stato evidenziato il ruolo cruciale degli SCFA nella tolleranza orale e nel mantenimento della barriera mucosale. Legandosi ai recettori GPRs (*G protein-coupled receptors*) degli enterociti, inducono la produzione di interleuchina (IL)-18 che promuove l'integrità della barriera epiteliale (*tight junctions*) e l'omeostasi intestinale.<sup>23</sup>

Gli oligosaccaridi supplementati nei lattati formula sono strutturalmente diversi da quelli presenti nel latte umano e pertanto verosimilmente non equivalenti dal punto di vista funzionale.

Vengono utilizzati frutto-oligosaccaridi (FOS) a catena medio-lunga (*long chain*) e trans galatto-oligosaccaridi (GOS) a catena corta (*short chain*), in quantità definite dalla Direttiva Comunitaria 2006/141 (FOS + GOS ≤ 0.8 g/100 mL).

I risultati di studi sull'efficacia di una miscela di sc-GOS/lcFOS (con rapporto 9:1) in lattanti pretermine e a termine sono favorevoli per quanto riguarda la consistenza delle feci<sup>24</sup> e l'incremento di lattobacilli e bifidobatteri (azione prebiotica).<sup>25-27</sup> I dati sulla frequenza delle evacuazioni non sono clinicamente rilevanti.

Per la prevenzione delle malattie allergiche le evidenze disponibili in letteratura sui prebiotici non consentono di raggiungere conclusioni definitive per raccomandarne la supplementazione. Seppur intriganti, i risultati pubblicati dalla Cochrane<sup>28</sup> sulla possibile riduzione del rischio di dermatite atopica vanno interpretati con cautela, dato che è necessario trattare 25 lattanti per prevenire un singolo caso di dermatite e che alcuni studi soffrono di una percentuale elevata di pazienti persi al *follow-up*. A tal riguardo, il documento EFSA conclude "*On the basis of the data available and in consideration of the modest quality of the available studies, the Panel considers that there is insufficient evidence for beneficial effects on infant health of the non-digestible oligosaccharides that have been tested to date in RCTs when added to infant formulae or follow-on formulae*".<sup>29</sup>

Recentemente è stato condotto un RCT (*Randomized Controlled Trial*) su una popolazione di bambini sani (12-48 mesi) assegnati a ricevere giornalmente, per tre mesi durante la stagione invernale, latte di crescita con matrice fermentata da *Lactobacillus paracasei* CBA L74 o supplementato con placebo (maltodestrine).<sup>30</sup> L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato nel gruppo attivo una

minore incidenza (51.8%) di almeno una delle comuni affezioni infettive, rispetto al gruppo placebo (80.3%). Analizzando i dati su bambini che hanno portato a termine lo studio (*per-protocol analysis*), gli Autori hanno riscontrato minore incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie (48.2%) e di gastroenterite acuta (13.1%), rispetto ai coetanei che assumevano latte con maltodestrine

(rispettivamente 70.5% e 31.1%). I prodotti metabolici derivati dalla fermentazione del lattobacillo (postbiotici) sarebbero in grado di modulare la produzione di alcune citochine: riduzione di IL-12p70 (dotata di proprietà pro-infiammatorie) e incremento di IL-10 (azione immuno-regolatoria).

**Bibliografia**

1. Metchnikoff E. The prolongation of life. Putman and sons 1908; 1-38.
2. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, et al. Gut microbiota biomodulators: when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015; 451:88-96.
3. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 1076-9.
4. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 119-21.
5. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1174-80.
6. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 192-8.
7. Huurre A, Laitinen K, Rautava S et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1342-8.
8. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 611-8.
9. Wickens K, Black PN, Stanley TV et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 788-94.
10. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A et al. Double-blind, placebo controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*. 2008; 121: e850-6.
11. Niers L, Martin R, Rijkers G et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy*. 2009; 64: 1349-58.
12. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 616-23.
13. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: e386-93.
14. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011; 66: 509-16.
15. Ou CY, Kuo HC, Wang L et al. Prenatal and postnatal probiotics reduces maternal but not childhood allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 1386-96.
16. Rautava S, Kainonen E, Salminen S et al. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1355-60.
17. Allen SJ, Jordan S, Storey M et al. Probiotics and atopic eczema: a double blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 1014-9.
18. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C et al. World Allergy World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *Organ J*. 2015; 8: 1-13.
19. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014; 69: 590-601.
20. Di Mauro G, Bernardini R, Miniello VL et al. Consensus SIPPS 2014. Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2014; 4: 1-49.
21. Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328:1490.
22. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2016; 9:10.
23. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 984-97.
24. Di Mauro G, Staiano A, Miniello VL et al. Consensus SIPPS 2015. I disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2015;3:262-330.
25. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Probiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010; 104 Suppl: S1-63.
26. Moro GE, Mosca F, Miniello V et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91: 77-9.
27. Miniello VL, Moro GE, Armenio L. Probiotics in infant milk formulas: new perspectives. *Acta Paediatr*. 2003; 91: 568-76.
28. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD006474.
29. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12: 3760.
30. Nocerino R, Paparo L, Terrin G et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2015.

## PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI

### Key points

L'inquinamento atmosferico non è solo l'incremento più o meno significativo di alcuni inquinanti che possono favorire infarti, crisi asmatiche e ictus nei soggetti più fragili o predisposti: è soprattutto un vero e proprio mix di gas tossici, metalli pesanti, particolato ultrafine, molecole tossiche persistenti che attraverso le vie aeree raggiungono il sangue, superano tutte le membrane biologiche, compresa la placenta, giungendo al feto e quindi a organi e tessuti particolarmente sensibili perché in via di sviluppo, inducendo il trasferimento di alcune "famiglie" di sequenze mobili deputate alla riformattazione genetica continua/reattiva di alcuni tessuti, primo fra tutti il SNC. Nei tessuti embrio-fetali in via di formazione, interferiscono con tutti i meccanismi di segnalazione intercellulare e intracellulare comprese le tappe fondamentali dell'espressione genica favorendo le modifiche dell'assetto cromatinico, interferendo con la trascrizione e la traduzione delle sequenze geniche codificanti e con il folding proteico. Una tale esposizione sempre più massiccia e precoce a molecole e fattori inquinanti determina uno stato di infiammazione sistemica cronica o subacuta di basso-grado che ci accompagna per gran parte della nostra vita e che apre la strada ad aterosclerosi e malattie cardiovascolari e cerebrovascolari connesse; malattie immunomediatae come allergie e malattie autoimmuni; patologie endocrino-metaboliche, tra cui obesità e diabete, patologie del neurosviluppo e neurodegenerative,

tumori; interferisce con i processi di differenziazione e proliferazione cellulare

- delle **cellule staminali dei vari tessuti** in soggetti adulti aprendo la strada a processi proliferativi e differenziativi patologici (disreattivi e pro-neoplastici)
- delle **cellule embrio-fetali** durante l'intero periodo dello sviluppo ontogenetico, condizionando i processi di differenziazione cellulare e quindi il programming epigenetico
- dei **gameti**, con susseguente eredità epigenetica transgenerazionale; rende possibile la trasmissione di alcune delle marcature epigenetiche reattive da una generazione all'altra, fenomeno che potrebbe implicare una progressiva amplificazione transgenerazionale del danno. Tra gli agenti inquinanti più pericolosi, gli interferenti endocrini mimano o interagiscono in vario modo con l'azione di molecole-segnaletto, ormoni e neurotrasmettitori che modulano la realizzazione del programma genetico ed epigenetico durante l'intero sviluppo embriofetale e possono interferire in concentrazioni minimali.

### Fumo

L'esposizione al fumo può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione fetto-placentale, per il fumo materno attivo "di prima mano" o per il fumo materno passivo "di seconda mano" (da alcune meta-analisi emerge l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta in generale). Durante l'infanzia e l'adolescenza un soggetto può essere esposto anche al fumo di "ter-

za mano" rappresentato dai residui tossici rilasciati da sigarette spente nell'ambiente.

Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno ed è ancora poco noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina. Nei figli di madri fumatrici sono stati osservati alterazioni del ritmo sonno-veglia e risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo, dovuti a effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (che sembra essere dose-dipendente) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre. Ha inoltre effetti nocivi anche a lungo termine sulla salute del bambino per l'aumentato rischio di insorgenza di non communicable-diseases come l'obesità, probabilmente per il ridotto apporto di ossigeno legato al consumo di nicotina che determina cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo.

Per il neonato, l'esposizione al fumo ambientale rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, otite media, perforazione timpanica, colesteatoma, perdita dell'udito, ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, bronchiolite; può compromettere inoltre lo sviluppo cognitivo, riducendo le prestazioni scolastiche, può associarsi a disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della

vita, instabilità emozionale, disturbo dell'attenzione, aggressività e comportamenti distruttivi.

Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.

Bambini esposti in epoca pre-natale al fumo materno hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare tale associazione.

Figli di madri che fumano durante l'allattamento, inoltre, hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno e perché l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno causa una sovraesposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza. Il fumo materno induce cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno, in particolare una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA),

non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima  $\Delta 5$ -desaturasi.

Elementi critici, infine, riguardano l'utilizzo della sigaretta elettronica per la quantità di nicotina che viene rilasciata, per le potenziali sostanze dannose contenute e per i prodotti derivanti dalla combustione.

### **Alcool**

La raccomandazione all'astensione dall'assunzione di bevande alcoliche in gravidanza è tassativa, a causa dei possibili effetti negativi sia nell'immediato periodo neonatale che a nel lungo termine. L'alcool etilico è un potente agente teratogeno ed una delle principali cause di anomalie congenite e ritardo cognitivo di origine non genetica.

La diagnosi di sindrome alcolica fetale (dismorfismi faciali, ritardo di crescita, anomalie del sistema nervoso centrale ed assunzione di alcool in gravidanza), riconosce meccanismi epigenetici: alterata metilazione del DNA, modificazione di proteine istoniche, disregolazione di molecole di microRNA che interagiscono con l'RNA messaggero e ne regolano l'attività.

Il consumo di alcool in gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro, e nei nati prematuri così come nei nati a termine, di complicanze respiratorie, neurologiche, gastroenteriche e cardiocircolatorie, con maggiore incidenza rispetto ai neonati non esposti ad alcool qualsiasi fosse l'entità del consumo materno.

L'esposizione ad etanolo in gravidanza aumenta il rischio di neoplasie in quanto l'etanolo attraversa la barriera placentare e l'acetaldeide e

i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto.

L'American Academy of Pediatrics considera il consumo di alcool compatibile con l'allattamento al seno, ma poiché non è possibile stabilire una soglia di sicurezza, raccomanda di allattare al seno il neonato prima di consumare alcool e di ritardare la successiva poppata di almeno 2-3 ore dall'assunzione. Comunque, il consumo cronico di alcool non è raccomandato durante l'allattamento al seno. Numerosi effetti avversi sono infatti riportati anche per quantità moderate: alterata attività motoria, sonnolenza o insonnia, perdita di peso e diminuita assunzione di latte, ipoglicemia.

### **Caffè**

Durante il periodo della gravidanza è raccomandabile l'assunzione di quantità di caffeina (contenuta anche in tè, cola, cioccolato) in dosi che non superino i 200 mg al giorno per l'aumentato rischio di leucemia acuta, linfoblastica e mieloblastica (dal 22% al 72% in base alla quantità di caffè consumata).

Gli effetti della caffeina si estendono anche al periodo dell'allattamento, raccomandandone un uso occasionale. Il picco di concentrazione del livello di caffeina nel latte materno avviene circa 1-2 ore dopo l'ingestione e a causa dell'imaturità delle vie del metabolismo epatico, l'eliminazione della caffeina nel neonato è sorprendentemente lenta, perciò i neonati possono potenzialmente accumulare concentrazioni tossiche con conseguenti reazioni avverse quali irritabilità e insonnia.

## INQUINANTI E INTERFERENTI ENDOCRINI

### Inquinamento atmosferico outdoor e indoor

#### Cosa si deve intendere per inquinamento atmosferico<sup>1</sup>

Ciò che viene generalmente designato con il termine inquinamento e in particolare quello che denotiamo con il binomio inquinamento atmosferico

- non consiste soltanto in un incremento più o meno significativo di alcuni inquinanti che possono favorire infarti, crisi asmatiche e ictus nei soggetti più fragili o predisposti per motivi costituzionali o di età, ma in un vero e proprio mix di gas tossici, metalli pesanti, particolato ultrafine, molecole tossiche persistenti che penetrano attraverso le vie aeree, raggiungono il sangue, superano tutte le membrane biologiche (compresa la placenta, la barriera emato-cerebrale, le membrane plasmatica e nucleare...), penetrano nel sistema nervoso centrale e nei tessuti embrio-fetali in via di formazione, interferiscono con tutti i meccanismi di segnalazione intercellulare e intracellulare e, di conseguenza, con tutti i principali meccanismi biochimici e molecolari, comprese le tappe fondamentali dell'espressione genica (favorendo le modifiche dell'assetto cromatinico, interferendo con la trascrizione e la traduzione delle sequenze geniche (codificanti) e con il *fold*ing proteico, inducendo il trasferimento di alcune "famiglie" di sequenze mobili deputate alla ri-formattazione genetica continua/reattiva di alcuni tessuti e in

particolare del tessuto cerebrale)

- non si limita a produrre alcune migliaia di morti al giorno (secondo le stesse statistiche della WHO 5-7 milioni di morti prevenibili/anno)<sup>2</sup> ma è uno dei principali determinanti di quello stato di infiammazione sistemica cronica o subacuta di basso-gradato che ci accompagna per gran parte della nostra vita e che apre la strada a: aterosclerosi e malattie cardiovascolari e cerebrovascolari connesse; malattie immunomediatae come allergie e malattie autoimmuni; patologie endocrino-metaboliche, tra cui obesità e diabete; patologie del neurosviluppo e neurodegenerative; tumori, non per caso tutte patologie in grande aumento (→ *Transizione epidemiologica del XX-XXI secolo*)

- e, soprattutto, interferisce con i processi di differenziazione e proliferazione cellulare che concernono tanto le cellule staminali dei vari tessuti in soggetti adulti (specie in caso di stress o danno tessutale), aprendo la strada a processi proliferativi e differenziali patologici (disreattivi e pro-neoplastici); *quanto* le cellule embrio-fetali durante l'intero periodo dello sviluppo ontogenetico, condizionando i processi di differenziazione cellulare e quindi il *programming* epigenetico dei diversi tessuti ed organi e dell'intero sistema (per tutta la vita); *quanto*, infine, i gameti, con effetti potenzialmente transgenerazionali, come dimostrano numerosi studi tossicologici ed epidemiologici.

**NOTA:** L'ultimo rapporto sulla qualità dell'aria pone l'Italia al primo posto in Europa per morti premature

con ben 84.400 decessi a causa dei livelli di PM2.5, ossidi di azoto, ozono.<sup>3</sup>

Possiamo riassumere i principali meccanismi patogenetici legati al traffico veicolare in questi termini: quando il particolato ultrafine col suo carico di IPA, molecole diossino-simili, metalli pesanti<sup>4</sup>, viene inalato *by-pass* le vie aeree superiori (e quindi tutti i dispositivi fisiologici di difesa: muco, apparato ciliare, enzimi detossificanti)<sup>5</sup> raggiunge gli alveoli<sup>6</sup> dove intasa e paralizza i macrofagi<sup>7</sup>, inducendoli a produrre citochine e chemochine proinfiammatorie<sup>8</sup> che innescano uno stato di flogosi locale latente ma progressiva<sup>9</sup> (con stress ossidativo protratto<sup>10</sup>, potenzialmente mutageno e pro-cancerogeno<sup>11</sup>) e, mediante il rilascio di altri mediatori chimici, aprono la strada ad uno stato di **flogosi subacuta sistemica**.<sup>12</sup> Successivamente attraversa le pareti alveolari e penetra nel torrente circolatorio dove determina una **endotelite** lentamente progressiva<sup>13</sup>, dapprima distrettuale e poi sistemica<sup>14</sup>, aprendo la strada a quella che è la vasculite sistemica per eccellenza, l'**aterosclerosi**<sup>15</sup> che, non per caso, diviene patologia sempre più precoce<sup>16</sup> favorendo l'insorgenza di una vera e propria (mio)cardite reattiva<sup>17</sup> e determinando l'insorgenza di trombosi<sup>18</sup>, infarti e ictus<sup>19</sup> nella popolazione esposta<sup>20</sup> (e in particolare tra le donne<sup>21</sup> "naturalmente" meno soggette a tali problemi, grazie all'ombrello protettivo estrogenico); penetra in tutti i tessuti e organi nobili e segnatamente nel SNC<sup>22</sup> dove si accumula favorendo l'instaurarsi di stress ossidativo e flogosi lentamente progressive<sup>23</sup> aprendo la strada alle principali patologie neuro-degenerative

croniche (in continua, drammatica espansione in tutto il mondo industrializzato).<sup>24</sup>

Tutti i meccanismi patogenetici sopra elencati sono stati, nel giro di pochi anni, dapprima ipotizzati, poi studiati e confermati in laboratorio su cavie e su linee cellulari umane, infine avvalorati da ampi studi epidemiologici. Tra i più impressionanti, è importante citare quelli condotti da un gruppo di pediatri ed epidemiologi americani e messicani, dapprima su **cani** in città particolarmente inquinate<sup>25</sup>, quindi sugli esseri umani e in particolare sui **giovani** ivi residenti<sup>25</sup>, che hanno dimostrato un chiaro nesso tra inquinamento ambientale (con particolare riferimento a particolato ultrafine/metalli pesanti), flogosi cronica sistemica e distrettuale a carico delle vie aeree e del SNC, stress ossidativo e attivazione dei su accennati meccanismi patogenetici, incremento di malattia di Alzheimer e di altre patologie neurodegenerative e neoplastiche.

Se già i dati su esposti appaiono allarmanti per quanto rischia di prodursi tra gli adulti della nostra specie, il progressivo aumento di patologie cronico-degenerative, flogistiche e neoplastiche tra le popolazioni più esposte dovrebbe essere valutato come un segnale di allarme per il futuro, oltre che come indice di una drammatica realtà già in atto: il discorso, infatti, si fa più preoccupante per ciò che concerne le generazioni future. E questo non soltanto per l'evidente ragione che un'esposizione sempre più massiccia e precoce a molecole e fattori inquinanti mette seriamente a rischio la salute dei bambini attuali, ma anche e soprattutto in ragione del bioaccumulo progressivo di inquinanti

nei tessuti materni; dell'altrettanto ben documentato trasferimento degli stessi e del particolato ultrafine inalato/ingerito dalla madre, attraverso la placenta, al feto<sup>26</sup> e quindi a organi e tessuti particolarmente sensibili perché in via di sviluppo, primo fra tutti il SNC (con susseguenti e ben documentate interferenze sui processi di *neurogenesi*, *sinaptogenesi*, *mielinizzazione*)<sup>27</sup>; di possibili alterazioni epigenetiche e genetiche a carico dei gameti e della susseguente eredità *epigenetica transgenerazionale*.<sup>28</sup>

Possiamo ricordare, a questo proposito, come sia stato sperimentalmente dimostrato, non solo su cavie murine ma anche su primati<sup>29</sup>, che l'esposizione in utero a particolato ultrafine/metalli pesanti apre la strada a varie patologie neurodegenerative<sup>30</sup> e in particolare alla Malattia di Alzheimer, utilizzata come patologia-sentinella, in ragione del preoccupante incremento "epidemico" degli ultimi decenni<sup>31</sup> e dell'ormai acclarato meccanismo patogenetico: tanto i suddetti studi sperimentali su cavie e primati, quanto gli studi epidemiologici messicani hanno infatti portato importanti contributi alla nostra conoscenza dei complessi meccanismi patogenetici che sono all'origine di questa e di altre patologie neurodegenerative (Morbo di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica) in cui lo stress ossidativo cronico, connesso alla esposizione prolungata a inquinanti ambientali (ancora una volta: particolato ultrafine/*metalli pesanti*) svolge un ruolo di primo piano.<sup>32</sup> Contributi significativi sono giunti in questo campo anche dalle indagini sulla tossicità connessa alla inalazione del particolato ultrafine/nanoparticolato (*nanotossicologia*)

e in particolare alla diretta traslocazione del particolato ultrafine attraverso il nervo olfattivo al cervello<sup>33</sup>; alla deposizione di metalli pesanti nelle aree telencefaliche maggiormente implicate nella patogenesi dell'Alzheimer (lobo frontale, ippocampo)<sup>34</sup>; alla successiva attivazione, da parte dei depositi di particolato ultrafine/metalli pesanti, dei meccanismi pro-flogistici connessi alla liberazione locale di ROS (radicali dell'ossigeno)<sup>35</sup> e (per catalisi diretta) del clivaggio enzimatico della  $\beta$ -amiloide e del *folding* proteico, per interferenza con le proteine dello stress (HSPs) e attivazione delle *pathways* biochimiche correlate: SAPK-chinasi.<sup>36</sup>

Sempre più numerosi sono, infine, gli studi che dimostrano come l'esposizione cronica ai comuni livelli di inquinamento atmosferico e di particolato fine/ultrafine abbia **effetti particolarmente gravi sul bambino<sup>37</sup> e interferisca negativamente con lo sviluppo del suo apparato respiratorio.**<sup>38</sup> E anche in questo senso è importante ribadire come le attuali modalità di valutazione dell'impatto ambientale e sanitario di fonti di inquinamento, sempre più numerose e diffuse sul territorio, siano insufficienti, a fronte di una condizione di esposizione cronica e progressiva che concerne la quasi totalità dei bambini di un pianeta nel quale anche l'inquinamento si sta globalizzando.

#### **Interferenti endocrini (EDCs).**<sup>39</sup>

Tra gli agenti inquinanti più pericolosi devono essere annoverati gli interferenti endocrini: molecole di sintesi sempre più diffuse in ambiente e catene alimentari che possono interferire con l'azione di



ormoni, neurotrasmettitori e molecole segnale che regolano il nostro metabolismo e il funzionamento dei sistemi nervoso, endocrino, immunitario. Sostanze come il bisfenolo A, che è stato utilizzato a lungo come plastificante persino nei biberon e in altri contenitori per alimenti, pesticidi utilizzati in agricoltura e presenti nei cibi, metalli pesanti che si accumulano per anni nei tessuti materni possono in tal modo interferire sullo sviluppo e il funzionamento di organi e apparati. Ma il dato più preoccupante, per quanto concerne tali sostanze è che esse esplicano la loro massima attività nelle primissime fasi dell'ontogenesi embrio-fetale. L'intero sviluppo embriofetale è regolato da molecole segnale, i cosiddetti morfogeni, che modulano la realizzazione del programma genetico ed epigenetico.

Mimando o interagendo in vario modo con l'azione di tali molecole-segnale, gli interferenti endocrini possono interferire su tutte le tappe della differenziazione cellulare e della programmazione epigenetica di organi e tessuti.

Nel 1997 l'*Environmental Protection Agency* (EPA) definì tali sostanze con il termine di interferenti o distruttori endocrini (EDCs-*Endocrine Disruptor Chemicals*): agenti chimici in grado di interferire con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, il legame, l'azione, l'eliminazione degli ormoni naturali responsabili del mantenimento dell'omeostasi, delle funzioni riproduttive, dello sviluppo e del comportamento<sup>40</sup>. Ben presto si capì che, come gli ormoni sono in grado di agire in concentrazioni minimali (in ragione della specificità del loro meccanismo di

attivazione recettoriale), così queste sostanze, presenti ormai in tutti gli ambiti dell'ecosfera, possono, in quantità minime, produrre effetti gravissimi mimando o bloccando l'azione degli ormoni e, più in generale, di decine di molecole segnale.

Tra gli effetti combinati più noti possiamo ricordare le alterazioni nella produzione di testosterone dovute a quantità minime di ftalati diversi<sup>41</sup> e le alterazioni della sfera genitale femminile secondarie alla esposizione a miscele di interferenti endocrini dotate di effetto estrogenico (bisfenolo A, genisteina, estradiolo, dietilstilbestrolo) somministrate in dosi insignificanti.<sup>42</sup>

I possibili effetti combinati e sinergici rendono estremamente difficile la valutazione degli effetti tossici complessivi.<sup>43</sup> Ed è importante notare come, mentre i primi studi si erano concentrati sull'identificazione di prodotti chimici in grado di interferire direttamente sui recettori degli steroidi e degli ormoni tiroidei e di danneggiare la sfera sessuale/riproduttiva, gli studi più recenti

abbiano messo in rilievo come gli interferenti endocrini possano disturbare tutte le principali *pathways* segnaletiche intercellulari e intracellulari e i circuiti di regolazione omeostatica e metabolica<sup>44</sup>; come alcune di queste molecole possano agire sulle cellule embrio-fetali in via di differenziazione, alterando la programmazione dei tessuti centrali (ipotalamo/asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico) e periferici (tessuto adiposo, tessuto muscolare) e causando, in particolare nelle zone caratterizzate da inquinamento persistente, un incremento significativo di patologie complesse e in particolare di obesità e diabete 2;

come la "diffusione globale" in ambiente e catene alimentari di "interferenti obesogeni"<sup>55</sup> potrebbe rappresentare la causa più importante delle grandi epidemie di obesità/diabesità che allarmano le maggiori agenzie internazionali.<sup>46</sup>

Ma l'aspetto forse più preoccupante concerne la possibile trasmissione di alcune delle marcature epigenetiche reattive da una generazione all'altra, che potrebbe implicare una progressiva amplificazione transgenerazionale del danno.<sup>47</sup>

E non sono soltanto le "pandemie" di obesità e diabete a rendere questa ipotesi verosimile: in pochi decenni, infatti, quasi tutte le patologie di ambito endocrino-metabolico (compresi i tumori a carico di tiroide, ipofisi, mammella, prostata, testicolo e pancreas)<sup>48</sup> sono notevolmente aumentate, spingendo numerosi ricercatori a indagare circa le cause ambientali (EDCs) di un tale incremento.<sup>49</sup>

Per quanto concerne la sfera genitale e riproduttiva è noto come la concentrazione spermatica nel 1990 risultasse già dimezzata rispetto a cinquant'anni prima<sup>50</sup> e come il numero di bambini con malformazioni genitali (criptorchidismo, ipospadia etc.) sia in grande aumento in tutto il mondo<sup>51</sup> e anche in Italia, in specie nelle aree più inquinate.<sup>52</sup> È proprio il contemporaneo verificarsi di trend crescenti in svariate patologie dell'apparato riproduttivo maschile (ipospadie, criptorchidismo e cancro testicolare) e femminile (pubertà precoce<sup>53</sup>, irregolarità mestruali<sup>54</sup>, sindrome dell'ovaio policistico<sup>55</sup>) a suggerire che all'origine di tutto questo ci sia un'aumentata esposizione a interferenti endocrini.<sup>56,57</sup>

**Bibliografia**

- 1 Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) Gennaio 2013. Cap 8 Inquinamento atmosferico: uno spettro si aggira per le città dell'uomo Pag. 68 – 72
- 2 Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks. In: World Health Organization G, ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2016.
- 3 <http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015>
- 4 M.R. Wilson, J.H. Lightbody, K. Donaldson, J. Sales and V. Stone, Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 184 (2002), pp. 172–179;
- 5 Rosas Pérez I, Serrano J, Alfaro-Moreno E, Baumgardner D, García-Cuellar C, Martín Del Campo JM, Raga GB, Castillejos M, Colín RD, Osornio Vargas AR. Relations between PM10 composition and cell toxicity: a multivariate and graphical approach. *Chemosphere.* (2007);67(6):1218-28
- 6 Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Vanhecke D, Blank F, Ochs M, Gehr P. Interaction of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2008); 294(5):L817–29.
- 7 Renwick L.C., Donaldson K., Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172 (2001), pp. 119–127
- 8 Y.C. Huang, Z. Li, S.D. Harder and J.M. Soukup, Apoptotic and inflammatory effects induced by different particles in human alveolar macrophages, *Inhal Toxicol* 16 (14) (2004), pp. 863–878
- 9 Becker S, Mundandhara S, Devlin RB, Madden M. Regulation of cytokine production in human alveolar macrophages and airway epithelial cells in response to ambient air pollution particles: further mechanistic studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2005)1;207(2 Suppl):269-75
- 10 Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic Biol Med.* (2008) 1;44(9):1689-99
- 11 Lewtas J Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutat Res.* (2007);636(1-3):95-133
- 12 J. Chen, M. Tan, A. Nemmar, W. Song, M. Dong, G. Zhang and Y. Li, Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheal-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide, *Toxicology* (2006), 222, pp. 195–201.
- 13 Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K, Zhang X, Xing L, Li Y, Laher I, Sin DD, Man SF, van Eeden SF. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2008);295(1):L79-85
- 14 Nurkiewicz TR, Porter DW, Barger M, Millecchia L, Rao KM, Marvar PJ, Hubbs AF, Castranova V, Boegehold MA. Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. *Environ Health Perspect.* (2006);114(3):412-9;
- 15 Yatera K, Hsieh J, Hogg JC, Tranfield E, Suzuki H, Shih CH, Behzad AR, Vincent R, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2008);294(2):H944-53
- 16 Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennett BJ, Gong KW, Navab M, Harkema J, Sioutas C, Lusk AJ, Nel AE. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res.* (2008) 14;102(5):589-96.
- 17 Totlandsdal AI, Refsnes M, Skomedal T, Osnes JB, Schwarze PE, Låg M. Particle-induced cytokine responses in cardiac cell cultures—the effect of particles versus soluble mediators released by particle-exposed lung cells. *Toxicol Sci.* (2008);106(1):233-41
- 18 Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, Kleinman MT, Vaziri ND, Longhurst J, Zaldivar F, Sioutas C. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect.* (2008);116(7):898-906
- 19 Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, Aalto PP, Koskentalo T, Kulmala M, Salomaa V, Pekkanen J. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke.* (2007);38(3):918-22.
- 20 Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci (Lond).* (2008);115(6):175-87.
- 21 Cfr. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* (2007)1;356(5):447-58
- 22 Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A., Gelein R., Kreyling W. et al., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhal Toxicol* (2004), 16, 437–445
- 23 Campbell, M. Oldham, A. Becaria, S.C. Bondy, D. Meacher, C. Sioutas, C. Misra, L.B. Mendez and M.T.A. Kleinman, Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain, *Neurotoxicology* 26 (2005), 133–140
- 24 M.L. Block and J.S. Hong, Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism, *Prog. Neurobiol.* (2005), 76, 77–98;
- 25 Calderón-Garcidueñas L, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol Pathol.* (2003);31(5):524-38
- 26 Calderón-Garcidueñas L, et al. Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: nose, lung, heart, and brain pathology *Toxicol Pathol.* (2007);35(1):154-62.
- 27 Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* (2007);17(5):426-32
- 28 Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* (2008);20:172–177.
- 29 Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Dioxin (TCDD) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult Onset Disease and Sperm Epimutations. *PLoS ONE* (2012) 7(9): e46249
- 30 Wu J, Basha MR, Brock B, Cox DP, Cardozo-Pelaez F, McPherson CA, Harry J, Rice DC, Maloney B, Chen D, Lahiri DK, Zawia NH. Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD. *J Neurosci.* (2008) 2;28(1):3-9.
- 31 Basha MR, Wei W, Bakheet SA, Benitez N, Siddiqi HK, Ge YW, Lahiri DK, Zawia NH. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain. *J Neurosci.* (2005) 26;25(4):823-9.
- 32 Alzheimer's Association. 2008 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2008 Mar;4(2):110-33
- 33 Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(1):172-88
- 34 G. Oberdorster, Z. Sharp, V. Atudorei, A. Elder, R. Gelein and W. Kreyling et al., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhal Toxicol* (2004), 16 pp. 437–445
- 35 Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques and down regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28(1):93-107
- 36 Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, Vanhecke D, Ochs M, Gehr P. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2008);294(5):L817-29
- 37 Adair-Kirk TL, Atkinson JJ, Senior RM. Smoke particulates stress lung cells. *Nat Med.* 2008 Oct;14(10):1024-5.
- 38 O'Connor, G.T., Neas, L., Vaughn, B. et al Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2008). 121(5), 1133-1139.
- 39 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age *N Engl J Med.* (2004) 9;351(11):1057-67;
- 40 Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. Capitolo 13 Il caso degli Interferenti endocrini: una breve storia drammatica CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) (2013) pag 131-137
- 41 Environmental Protection Agency. Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, 1997
- 42 Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR, Hotchkiss AK, Gray LE Jr. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci.* 2008 Sep;105(1):153-65
- 43 Tinwell H, Ashby J. Sensitivity of the immature rat uterotrophic assay to mixtures of estrogens. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(5):575-82
- 44 Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. *Int J Androl.* (2010);33(2):443-62;
- 45 Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* (2011);73:135–162
- 46 Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol* (2009);304:19–29
- 47 James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).* (2008);32 Suppl 7:S120-6
- 48 Anway MD, Leathers C, Skinner MK. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology* 2006;147:5515–5523
- 49 Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors *Environ Health Perspect.* 2003; 111(4):389-94
- 50 Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens *Nat Rev Endocrinol.* (2010);6(7):363-70

- 51 Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* (1993); 341:1392-1395
- 52 Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev.* 2012;22:56-71
- 53 Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, Sultan C. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3155-62;
- 54 Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006, 18(5):487-491; Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr Dev.* (2012);22:84-100.
- 55 Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Buzi F, Radetti G, Tatò L, Tonini G, De Sanctis C, Perissinotto E Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data *Ital Journal Ped.* 2012; 38: 38;
- 56 Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond).* (2008);32(7):1035-41
- 57 Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med* (2001); 58: 281-288

**FUMO, ALCOOL, CAFFÈ**

**La raccomandazione all’astensione dal fumo (anche passivo) in gravidanza è tassativa, a causa dei potenziali effetti negativi del fumo nel periodo gestazionale e post-gestazionale.**

**Attenzione particolare va posta alle madri fumatrici fin dal periodo preconcezionale (per l’effetto epigenetico sui gameti), durante la gestazione e l’allattamento.**

**FUMO**

L’abitudine al fumo di tabacco è diffusa a livello mondiale e coinvolge più di 1 miliardo di soggetti; tale numero è destinato a raddoppiare entro il 2025. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tale abitudine causa più di 6 milioni di vittime all’anno e rappresenta un’importante capitolo della spesa sanitaria annua di tutti gli Stati<sup>1</sup>. Il fumo di tabacco è un’abitudine ancora molto diffusa nella popolazione. Anche molte donne in gravidanza sono fumatrici: dati del *European perinatal health report*, pubblicati nel 2008, hanno riportato che più del 10% delle donne fuma durante la gravidanza, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo.<sup>2</sup> Le maggiori difficoltà nell’abbandono della sigaretta si

riscontrano in quelle donne che vivono con un partner fumatore e nelle donne che hanno più figli; non bisogna poi dimenticare che un ulteriore fattore “inibente” l’abbandono della sigaretta è il ruolo “calmante” ad essa associato.<sup>3</sup>

Il fumo di tabacco è una miscela chimica aerosolica costituita da particelle liquide (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, fitosteroli e metalli), denominate “fase particolata”, sospese in gas (azoto, ossigeno, ma anche prodotti di combustione quali monossido di carbonio, diossido di carbonio e ossido nitrico) e composti semi-volatili (fenoli, cresoli).<sup>4</sup> La nicotina, un alcaloide prodotto dalle foglie della pianta di tabacco, è il componente fondamentale della sigaretta che, una volta inalato, raggiunge i diversi organi attraverso i vasi sanguigni.<sup>5</sup>

L’esposizione al fumo può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione feto-placentale, per il fumo materno attivo “ di prima mano” (in inglese *First-Hand Smoking* FHS) o per il fumo materno passivo “di seconda mano” (in inglese, *Second-Hand Smoking* SHS).

Durante l’infanzia e l’adolescenza un soggetto può essere esposto anche al fumo di “terza mano” (in inglese, *Third-Hand Smoking* THS), rappresentato dai residui tossici rilasciati da sigarette spente nell’am-

biente. Tali residui si depositano su pelle, capelli, vestiti, tappezzeria, oggetti, mobili e possono essere inalati con effetti nocivi per la salute, soprattutto dei bambini.

Il fumo che si libera dalla sigaretta di un fumatore nell’ambiente e viene inalato involontariamente dalle persone che si trovano vicino viene anche definito fumo di tabacco ambientale (in inglese, *Environmental Tobacco smoke*, ETS).

Il fumo consiste in più di 4000 composti chimici, dei quali più di 250 sono stati identificati come cancerogeni o tossici (es, monossido di carbonio, acido cianidrico, butano, arsenico, idrocarburi policiclici aromatici). Il fumo passivo, prodotto dal tabacco che brucia ad alte temperature è più tossico del fumo inalato dal fumatore ed è particolarmente irritante per la mucosa bronchiale. Nella miscela che si genera con l’aria ambientale, infatti, le particelle prodotte dalla combustione presentano dimensioni ridotte e quindi sono più facilmente inalabili.<sup>6</sup>

L’ETS rappresenta il principale inquinante degli ambienti chiusi e contribuisce in modo significativo ad incrementare la morbilità e la mortalità dei soggetti esposti. Particolarmente suscettibili agli effetti nocivi del fumo di tabacco ambientale sono i bambini; durante la respirazione a volume corrente il bambino inala un volume di aria

pro kilogrammo di peso corporeo superiore rispetto all'adulto.

L'abitudine al fumo dei genitori, in particolare quello materno e

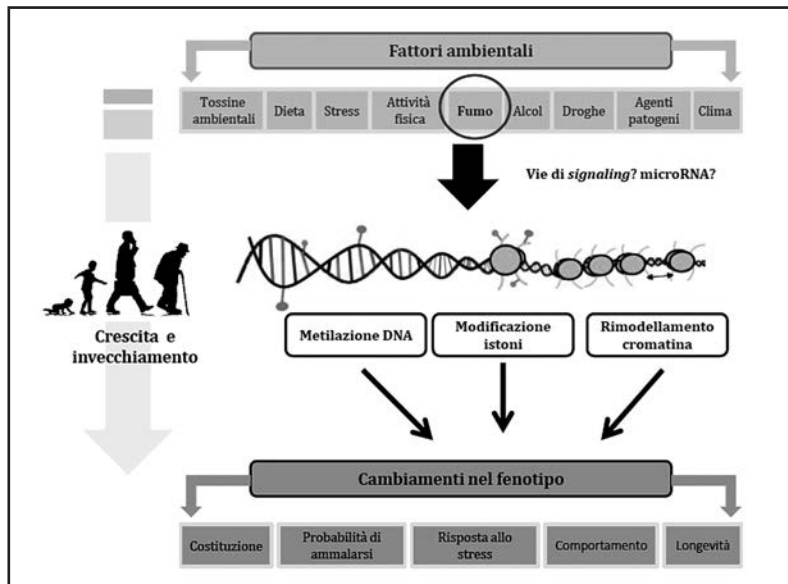
dell'ambiente domestico, rappresenta la principale fonte di esposizione al fumo passivo, sebbene il bambino possa essere esposto

anche nelle scuole, nei ristoranti e più in generale nei luoghi pubblici che frequenta.<sup>7</sup>

### Box 2. Fumo di tabacco ed epigenetica

Secondo la teoria del *fetal programming* (dall'inglese, programmazione fetale), un ambiente intrauterino avverso può causare conseguenze negative sulla salute del feto (ridotta crescita fetale intrauterina, nascita pretermine, alterazione della funzionalità polmonare) e del bambino.<sup>8</sup>

La teoria epigenetica fornisce una spiegazione su come fattori ambientali e nutrizionali possano modificare il rischio di molte malattie comuni attraverso cambiamenti nell'espressione genica senza alterare la sequenza di DNA. I principali meccanismi epigenetici di regolazione comprendono: metilazione del DNA, *imprinting*, modificazione degli istoni e regolazione genica mediata da RNA non codificante (microRNA). Tali meccanismi possono verificarsi in ogni momento della vita di un individuo.<sup>9</sup> (Immagine modificata da *Epigenetics: the link between nature and nurture*. Mol Aspects Med 2013; 34: 753-64).<sup>10</sup>



I principali meccanismi epigenetici messi in relazione con l'esposizione al fumo di tabacco in utero riguardano la metilazione del DNA in alcuni geni associati con la restrizione della crescita (e.g. CYP1A1 promoter)<sup>8,9</sup>. Quanto più precocemente questi meccanismi si verificano, tanto maggiori saranno le conseguenze nel breve e nel lungo termine. Recentemente è stato segnalato l'accorciamento dei telomeri fetali come conseguenza dell'esposizione intrauterina al tabacco, a conferma di un effetto diretto del fumo di sigaretta sulla parte terminale del cromosoma composta di DNA altamente ripetuto.<sup>11</sup>

### Fumo di tabacco e gravidanza: effetti a breve e lungo termine

È noto che il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (LBW, *low birth weight*, ossia neonati con peso alla nascita <2500 g) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre.<sup>12</sup> L'associazione tra fumo durante la gravidanza e composizione corporea del neonato alla nascita sembra essere dose-dipendente (per ogni pacchetto fumato

in gravidanza, infatti, c'è una riduzione della massa grassa di 0.7 g e di 2.1 g di massa magra).<sup>13</sup> I risultati degli studi che hanno analizzato l'effetto del fumo paterno (fumo quindi passivo) in gravidanza sono più conflittuali, anche se nella maggior parte dei casi sembra un forte fattore di rischio per basso peso alla nascita.<sup>14</sup>

Il meccanismo che spiega questa relazione tra basso peso alla nascita e fumo di tabacco risiede nel fatto che il monossido di carbonio ha un'elevata affinità per l'emoglobina e

per altre molecole coinvolte nel trasporto dell'ossigeno (mioglobina, citocromo P450, citocromo ossidasi, complesso della catena respiratoria mitocondriale, etc), aumentando, quindi, i livelli di carbossiemoglobina nei vasi ombelicali con conseguente minore rilascio di ossigeno alle cellule del feto e successiva ipossia.<sup>12</sup> Ulteriori meccanismi coinvolti sono l'incremento dell'apoptosi delle cellule placentari (mediante alterazione della funzione della catena respiratoria con incremento dei radicali liberi dell'ossigeno)<sup>15</sup> e

la riduzione della sintesi di acido docosaesaenoico (DHA).<sup>16</sup> L'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sembra influire sul DNA mitocondriale e sulla catena respiratoria, anche nel periodo neonatale.<sup>17</sup>

Il fumo di tabacco in gravidanza, inoltre, ha effetti nocivi anche a lungo termine, ossia sulla salute del bambino e sull' aumentato rischio di insorgenza di non communicable-diseases (NCDs).

Diversi studi hanno evidenziato, ad esempio, un **maggiore rischio di obesità** nei figli nati da madri fumatrici durante la gestazione<sup>18,19</sup> e come questo rischio sia strettamente dipendente dalla durata dell'abitudine al fumo materno.<sup>20</sup> È stato ipotizzato che gli effetti del fumo materno in gravidanza<sup>21</sup> potrebbero essere spiegati dall'ipotesi del "fenotipo risparmiatore", secondo cui un feto iponutrito (per il ridotto apporto di ossigeno legato al consumo di nicotina) presenterà dei cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo che favoriscono un'accelerata crescita post-natale.<sup>22</sup> Un'ulteriore spiegazione potrebbe risiedere in una vera e propria alterazione dei meccanismi che regolano l'assunzione e l'utilizzo di energia a livello ipotalamico, oltre che ad una differente attivazione di vie autonome e centrali (Ino T. Int J Obes 2008). Un recente studio di Raum et al.<sup>23</sup> ha mostrato che l'esposizione al fumo nei primi 12 mesi aumenta il rischio di sviluppare obesità a 6 anni di vita. Cutler et al.<sup>24</sup> hanno osservato che i bambini che vivono in famiglie con genitori fumatori hanno una probabilità maggiore (circa il doppio) di essere esposti ad alimenti non sicu-

ri, il cui consumo si associa a scarsa attività fisica, scarso sviluppo neuropsicologico e scarso rendimento scolastico.

L'associazione tra **fumo di tabacco (materno ma anche paterno) e ipertensione nel bambino** è invece meno chiara. Alcuni studi riportano un'associazione tra fumo materno in gravidanza e aumentati valori di pressione sistolica o diastolica nel bambino<sup>25,26</sup>, altri, invece, non trovano nessuna relazione.<sup>27</sup> I meccanismi che potrebbero essere coinvolti comprendono la disfunzione endoteliale, i cambiamenti nella struttura e nella funzione del rene, oltre che cambiamenti nella composizione corporea (soprattutto, un aumento del tessuto adiposo perivascolare).<sup>28</sup> Nei figli di madri che hanno fumato in gravidanza, sembra essere maggiore anche il rischio di alterazioni del metabolismo gluco-insulinemico e del quadro lipidico: sono riportati un aumento del rischio di diabete mellito di tipo 2<sup>29</sup> e di insulino-resistenza<sup>30</sup>, soprattutto in caso di fumo prolungato (oltre i 4-6 mesi di gestazione), e un aumentato rischio di elevato BMI, elevata pressione arteriosa e alterato profilo lipidico.<sup>31</sup>

Il fumo materno durante la gravidanza si associa anche a un **aumentato rischio di respiro sibilante, asma, iperattività bronchiale e bronchiti nel bambino**. L'esposizione al fumo ambientale riduce in misura variabile (0,5-7%) la capacità polmonare secondo quanto testimoniato da numerosi studi. L'effetto negativo dell'ETS sull'apparato respiratorio sembra essere dose-dipendente.<sup>32</sup> Bambini esposti hanno un maggiore rischio di sviluppare iperattività bronchiale, respiro sibilante e asma o di presentare

un peggioramento della sintomatologia se già affetti. Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Jaakkola J et al.<sup>33</sup> ha dimostrato che l'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di sviluppare respiro sibilante ed asma fino al 20%. Tale rischio è particolarmente rilevante quando l'esposizione si verifica nel periodo post-natale ed è conseguente al fumo materno. Un recente studio longitudinale di corte condotto da Tabuchi et al.<sup>34</sup> ha confermato l'associazione tra esposizione al fumo passivo dei genitori nei primi anni di vita e asma ed evidenziato l'importanza del ruolo del fumo materno: bambini esposti al fumo passivo esclusivamente paterno non hanno un incremento statisticamente significativo di sviluppare asma rispetto ai bambini non esposti a fumo passivo. Quest'osservazione potrebbe essere giustificata dal maggior numero di ore che il bambino trascorre con la madre. Inoltre, l'esposizione al fumo in ambiente domestico chiuso (*indoor*) o aperto (*outdoor*) non si associa ad una differenza statisticamente significativa del rischio di sviluppare la malattia. La meta-analisi condotta da Burke et al.<sup>35</sup> ha mostrato che l'esposizione al fumo in epoca post-natale aumenta l'incidenza di respiro sibilante nei primi 2 anni di vita in misura maggiore rispetto all'esposizione pre-natale; al contrario l'incidenza di asma è maggiore se l'esposizione è intra-uterina. L'esposizione al fumo ambientale rappresenta, inoltre, il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte vie respiratorie. In particolare è stata osservata una maggiore incidenza di patologie dell'orecchio medio (otite media, perforazione timpanica, colestea-



toma, perdita dell'udito), ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, broncopatia. L'ETS incrementa anche il rischio di sviluppare infezioni delle basse vie respiratorie; tale rischio è superiore rispetto a quello determinato dall'esposizione pre-natale, soprattutto per quanto riguarda la bronchiolite.<sup>36</sup>

Oltre alle infezioni respiratorie, la letteratura suggerisce che l'esposizione al fumo passivo determina un generale incremento del rischio patologie infettive, quali enterocolite necrotizzante, meningiti batteriche e AIDS (per trasmissione verticale del virus).

Numerosi studi hanno documenta-

to, inoltre, un'umentata incidenza di SIDS in lattanti esposti al fumo non solo in epoca pre-natale ma anche post-natale<sup>37</sup> verosimilmente per una compromissione della capacità delle cellule cromaffini adrenomidollari a fronteggiare lo stress ipossico causato dall'azione della nicotina.

**Tabella 1 Effetti del fumo di tabacco dei genitori sulla salute dei figli.** (a) Effetti dimostrati in vitro e/o in modelli animali. (b) Effetti ipotizzati nell'uomo.

		Abitudine al fumo di tabacco dei genitori	
		Effetti sulla salute dei figli	
		A breve termine	A lungo termine
<b>Durante la gravidanza</b>			
	Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ridotta variabilità della frequenza cardiaca fetale (b)</li> <li>•Nascita pretermine (b)</li> <li>•Ridotta crescita fetale (b)</li> <li>•Basso peso alla nascita (b)</li> <li>•Ridotta alveolizzazione (b)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b)</li> <li>•Valori di pressione arteriosa maggiori rispetto alla media (a) (b)</li> <li>•Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b)</li> <li>•Aumentato rischio di sviluppare wheezing, asma, iperreattività bronchiale, alterazione della funzionalità polmonare, bronchiti (b)</li> </ul>
	Fumo paterno	•Basso peso alla nascita (b)	<i>Non completamente noti.</i>
<b>Durante l'allattamento</b>			
	Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (SIDS) (b)</li> <li>•Alterazioni neuro-comportamentali (b)</li> <li>•Alterazioni del ritmo sonno-veglia (b)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b)</li> <li>•Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b)</li> <li>•Aumentato rischio di pneumopatie allergiche (a) (b)</li> </ul>
	Ambiente		Aumentata prevalenza di infezioni delle alte basse vie aeree, wheezing e asma (b)

Nelle ultime due decadi studi epidemiologici hanno studiato l'associazione tra esposizione al fumo di seconda mano in epoca pre e post natale e **rischio di sviluppare tumori** in età pediatrica. La recente metanalisi di Boffetta et al.<sup>38</sup>, includente più di 30 studi epidemiologici, suggerisce che bambini esposti in epoca pre-natale al fumo mater-

no hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie.<sup>39</sup> Per quanto riguarda il *fumo materno* la maggior parte degli studi caso-controllo condotti negli ultimi 30 anni non mostra un'associazione significativa tra il fumo materno nel periodo precedente al concepimento o durante la gravidanza ed un aumentato rischio di sviluppare

leucemia linfoblastica o mieloblastica.<sup>40-60</sup> Per quanto riguarda i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), gli studi non mostrano un'associazione significativa con il fumo materno in gravidanza.<sup>61</sup> Pochi studi sono disponibili per l'epatoblastoma<sup>62-65</sup> e mostrano un aumentato rischio legato al fumo materno prima del concepimento.

Il fumo paterno prima del concepimento è stato suggerito come fattore di rischio per lo sviluppo di leucemia acuta. Il fumo di sigaretta potrebbe ridurre l'attività antiossidante plasmatica e tissutale e aumentare il danno ossidativo a carico del DNA degli spermatozoi.<sup>66</sup> La maggior parte degli studi (12 su 17) ha mostrato un'associazione positiva significativa tra fumo paterno prima del concepimento e un aumentato rischio di leucemia linfoblastica acuta.<sup>67,68</sup>

Per la leucemia mieloblastica acuta, il fumo paterno prima del concepimento è positivamente associato in 6 studi su 12.

Diverse meta-analisi sono state condotte: quella di Lee del 2009<sup>68</sup> ha mostrato che il rischio di leucemia linfoblastica acuta è associato al fumo paterno in generale, nello specifico al fumo prima ma non dopo il concepimento confermando i risultati dei singoli studi precedenti (in questa meta-analisi non è stato valutato il rischio durante la gravidanza). Un'altra meta-analisi del 2011 che include 18 studi mostra che il fumo paterno prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo è associato ad un aumentato rischio di sviluppare la leucemia linfoblastica acuta.<sup>69</sup> È riportata, inoltre, anche una positiva relazione dose-risposta per l'esposizione al fumo paterno prima della gravidanza e dopo.

I dati di queste meta-analisi rafforzano l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta, in generale e in modo particolare nel periodo prima del concepimento, mentre l'esposizione durante la gravidanza e dopo la nascita richiede ulteriori conferme.

Diversi studi su linfomi mostrano

un rischio aumentato con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento, tuttavia la maggior parte è basata su campioni numericamente piccoli.<sup>70</sup>

Per quanto riguarda i tumori del cervello e del sistema nervoso centrale, gli studi non mostrano un'associazione con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento.<sup>71,73</sup>

Dati recenti suggeriscono, inoltre, che l'esposizione al fumo passivo nella prima infanzia può compromettere lo **sviluppo cognitivo**, riducendo le prestazioni scolastiche.<sup>74</sup> L'esposizione post-natale, in particolare, sembra associarsi a problemi di interazione sociale, disturbo dell'attenzione, instabilità emozionale, aggressività e comportamenti distruttivi non solo durante l'infanzia ma anche in adolescenza. È stata inoltre osservata un'associazione tra esposizione al fumo di seconda mano e sviluppo di deficit dell'attenzione/iperattività (in inglese, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* ADHD).

È difficile, tuttavia, identificare i meccanismi patogenetici sottostanti e soprattutto distinguere tra gli effetti conseguenti all'esposizione pre-natale e quelli conseguenti all'esposizione post natale al fumo passivo; nella maggior parte dei casi, infatti, le due modalità di esposizione co-esistono nello stesso soggetto. Tra le ipotesi più recenti ed accreditate vi è quella che suggerisce che la frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni, tipica di bambini esposti a SHS, potrebbe spiegare la riduzione del QI di questi ultimi e le conseguenti ridotte prestazioni cognitive e alterazioni comportamentali.<sup>75</sup>

## **Fumo di tabacco e allattamento al seno**

Il fumo di tabacco influenza la durata dell'allattamento al seno, causando un'interruzione precoce. Tale effetto sembra essere attribuibile a diversi meccanismi, tra i quali la percezione di un senso di inadeguatezza del proprio latte da parte della madre fumatrice e la maggiore suscettibilità dei bambini a sviluppare coliche e pianto inconsolabile, con conseguente necessità di ricercare altre modalità di allattamento. Il fumo materno, inoltre, può causare disordini neuro-comportamentali nel bambino. Tale effetto della nicotina dipende sia dal numero di sigarette *pro die* consumate dalla madre sia dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima sigaretta fumata e l'inizio della poppata.

Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno; questo dato è estremamente rilevante se si considera che non è ancora noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina.

Nei figli di madri fumatrici è stata osservata una alterazione del ritmo sonno-veglia<sup>76</sup>, caratterizzata da una riduzione del sonno non-REM e del sonno REM e da risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo. La nicotina sembra infatti esercitare effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo di tabacco, infine, si associa a maggior rischio di sviluppare disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della vita.

Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri com-

ponenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.<sup>77</sup>

Gli effetti dell'esposizione al fumo di tabacco nel primo periodo della vita si osservano anche durante l'adolescenza e la vita adulta. È noto infatti che figli di madri che hanno fumato durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno. Un'altra possibile spiegazione è che l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno possa causare una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza.

Diversi studi hanno indagato gli effetti che la nicotina presente nel latte materno è in grado di indurre sulla funzionalità di organi ed apparati e sul ruolo che tale sostanza può rivestire nella patogenesi delle relative malattie in età adulta. Studi recenti condotti su modelli animali hanno dimostrato come il fumo materno induca cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo.

Per quanto concerne il danno polmonare si precisa che l'effetto irritante esercitato dal fumo, in aggiunta al trasferimento di allergeni attraverso il latte materno, sembra portare all'insorgenza di manifestazioni respiratorie di natura allergica

(asma e rinite).

**Le organizzazioni internazionali della salute, tuttavia, affermano unanimi che i benefici che l'allattamento al seno può garantire sia alle madri che ai loro bambini superano il rischio dell'esposizione al fumo e l'allattamento al seno rimane la pratica di nutrizione indicata anche per i figli di madri che non smettono di fumare.**

L'allattamento al seno rappresenta un efficace mezzo preventivo per lo sviluppo di malattie respiratorie acute. Considerando che un lattante può essere esposto a componenti del fumo di tabacco non solo attraverso il latte materno ma anche attraverso l'esposizione al fumo passivo o per contatto con il fumo di terza mano, ulteriori studi sono necessari per dimostrare gli effetti aggiuntivi della simultanea esposizione a fumo di seconda mano sulla salute dei bambini, anche perché questa esposizione è meno quantificabile. A tal proposito l'*American Academy of Pediatrics*<sup>78</sup> ha riconosciuto che il latte materno e il fumo dei genitori sono meno determinanti per la salute dei bambini rispetto all'alimentazione con formula e al fumo dei genitori.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno. In particolare è stata osservata una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA), non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima  $\Delta 5$ -desaturasi, coinvolto della sintesi di queste sostanze nelle cellule della ghiandola mammaria.<sup>79,80</sup>

## **Utilizzo della sigaretta elettronica durante la gravidanza**

Negli ultimi anni l'utilizzo della sigaretta elettronica è aumentato rapidamente, in particolare tra i giovani e gli adolescenti<sup>81</sup>, complice anche il fatto che il suo utilizzo è ritenuto più sicuro rispetto ad una sigaretta tradizionale. Vi sono numerosi problemi, in particolare il rischio di sviluppare dipendenza da nicotina, il possibile passaggio da sigaretta elettronica al fumo di tabacco e infine i possibili effetti collaterali della nicotina che è comunque contenuta nelle sigarette elettroniche.<sup>82,83</sup>

Un altro problema è l'utilizzo della sigaretta elettronica durante la gravidanza data la combinazione della dipendenza da nicotina e dal fatto che è ritenuta sicura<sup>84</sup>: infatti è stato dimostrato che circa il 40% delle donne non sa che la sigaretta elettronica contiene nicotina e sempre il 40% delle donne la reputa meno pericolosa di una sigaretta convenzionale.

Definita anche come "dispositivo di rilascio di nicotina", la sigaretta elettronica è costituita da una batteria e da una resistenza che riscalda una soluzione di nicotina contenuta in un piccolo serbatoio per liberarla vaporizzata. La soluzione di nicotina tipicamente contiene glicole propilenico o glicerina vegetale come veicoli per la nicotina e varie sostanze aromatizzanti. Inoltre, negli ultimi modelli sono disponibili batterie con diversa potenza, per cui maggiore è la potenza della batteria maggiore è la nicotina che viene aspirata da chi ne fa uso.<sup>85</sup> Sul mercato sono stati immessi diversi marchi con un numero molto elevato di fragranze disponibili.

Elementi critici dell'utilizzo della



sigaretta elettronica riguardano la quantità di nicotina rilasciata, le potenziali sostanze dannose contenute in esse e i prodotti derivanti dalla combustione.

Recentemente è stato dimostrato che il rilascio di nicotina dalla sigaretta elettronica dipende dalla concentrazione di nicotina contenuta nel liquido, dalla temperatura raggiunta dalla resistenza e dal volume di aria inspirata. In termini pratici, se vengono utilizzate soluzioni ad elevate concentrazioni di nicotina ed il soggetto inala volumi elevati, la quantità di nicotina inalata sarà elevata. Inoltre, tanto più il consumatore diventa pratico nell'utilizzo della sigaretta elettronica tanto maggiore sarà l'inalazione di volumi elevati ed i livelli di nicotina arriveranno ed essere paragonabili a quelli di una sigaretta normale.<sup>86</sup>

Numerosi studi sull'effetto dell'esposizione prenatale alla nicotina sono stati eseguiti sugli animali che hanno consentito di capire quali fossero gli effetti. In particolare, quelli condotti su modello murino<sup>87,88</sup> hanno sottolineato come l'esposizione prenatale alla nicotina determini una maggiore ramificazione dell'albero bronchiale, con un effetto dose dipendente, grazie all'espressione del recettore colinergico nicotinico  $\alpha 7$ . Una volta nati, questi topi mostravano una riduzione della funzionalità respiratoria. Tale dato sottolinea come la nicotina stimoli la crescita delle cellule epiteliali e la ramificazione bronchiale generando vie aeree più lunghe, tortuose e strette in cui l'aria fatica maggiormente nel suo passaggio. Studi successivi<sup>89</sup> hanno dimostrato un'aumentata espressione di varie sottoclassi del recettore colinergico nicotinico  $\alpha 7$  anche

nelle cellule epiteliali, nei fibroblasti e attorno ai vasi delle vie respiratorie di topi sottoposti ad esposizione prenatale di nicotina, giustificando quindi una ridotta compliance respiratoria delle vie aeree. Inoltre, la nicotina è responsabile anche di modificazioni a livello alveolare con semplificazione degli alveoli, conseguente aumento del volume alveolare ma riduzione della superficie di scambio gassoso. Un simile effetto proliferativo è stato osservato anche sugli pneumociti di tipo II e sulle cellule neuroendocrine polmonari con conseguente aumento della produzione del surfattante.<sup>90</sup> Infine va ricordato che l'esposizione materna alla nicotina in gravidanza aumenta i marcatori di stress ossidativo<sup>91</sup>, effetto potenzialmente reversibile con la somministrazione di vitamina C.<sup>92</sup>

Recenti evidenze sottolineano come la maggior parte degli effetti del fumo in gravidanza sulla funzionalità polmonare del bambino sono mediati dalla nicotina, rendendo quindi altamente probabile che l'uso della sigaretta elettronica in gravidanza potrebbe avere lo stesso effetto dannoso delle sigarette convenzionali.<sup>93</sup> È pertanto auspicabile che attraverso specifici interventi educativi sia possibile attuare un'efficace prevenzione degli effetti negativi sui nascituri.

## **ALCOOL**

**La raccomandazione all'astensione dall'assunzione di bevande alcoliche in gravidanza è tassativa, a causa dei possibili effetti negativi delle bevande alcoliche sia nell'immediato periodo neonatale che a nel lungo termine.**

L'alcool etilico è un potente agente teratogeno ed una delle principali cause di anomalie congenite e ritardo cognitivo di origine non genetica. Che l'abuso di alcool in gravidanza potesse essere dannoso per il feto era noto già in tempi antichi. Si possono trovare riferimenti persino nella Bibbia (Giudici, 13:7: "Ecco, tu concepirai e partorirai un figlio; ora non bere né vino né bevanda alcolica") o negli scritti di filosofi greci quali Aristotele, a cui si attribuisce l'osservazione per cui "...le donne sciocche, ubriache e sventate molto spesso concepiscono bambini simili a loro, cupi e lamentevoli...".

Il legame tra l'esposizione all'alcool etilico in utero e la presenza di anomalie congenite e disturbi cognitivi non è stato tuttavia unanimemente riconosciuto dal mondo scientifico fino agli anni '60, anni in cui i lavori pubblicati da Lemoine, in Francia, nel 1968<sup>94</sup> e successivamente da Jones e Smith, negli Stati Uniti, nel 1973<sup>95</sup> richiamarono fortemente l'attenzione su quella che è ormai nota come *sindrome alcoolica fetale*, quadro che rientra nel gruppo più ampio dei *disturbi dello spettro alcoolico fetale*.

La diagnosi di **sindrome alcoolica fetale** (*fetal alcohol syndrome, FAS*) si pone in presenza di quattro elementi fondamentali: dismorfismi faciali, ritardo di crescita, anomalie del sistema nervoso centrale ed as-

sunzione di alcool in gravidanza da parte della madre.<sup>96,97</sup>

Dismorfismi facciali: labbro superiore sottile, solco naso-labiale allungato e piatto, rima palpebrale corta ed ipoplasia medio-faciale rappresentano il fenotipo caratterizzante degli individui affetti da sindrome fetto-alcoolica. Sono state identificate altre anomalie cranio-facciali ricorrenti in soggetti esposti ad alcool etilico in gravidanza che non rientrano nei criteri diagnostici di FAS, quali le pieghe epicantiche, il naso con columella prominente, la radice nasale piatta, la micrognazia, le anomalie delle orecchie, i padiglioni auricolari scarsamente modellati.

Ritardo di crescita: i soggetti affetti da sindrome alcoolica fetale possono essere affetti da ritardo di crescita sia pre- che post-natale, con peso, altezza o BMI ai limiti inferiori per sesso ed età. Ciò è evidente soprattutto nell'infanzia, sembra invece che le disparità in peso ed altezza rispetto ai coetanei sani si attenuino con il raggiungimento dell'età adulta.

Anomalie del sistema nervoso centrale: si può trattare di anomalie strutturali e/o funzionali. Tra le prime rientrano la microcefalia e le anomalie di sviluppo di strutture quali il verme cerebellare, i gangli della base e l'ippocampo. Tra le seconde invece sono compresi disturbi cognitivi (basso quoziente intellettivo, difficoltà nell'apprendimento - soprattutto in aritmetica, ma anche in lettura e scrittura -, disturbi della memoria), disturbi della funzionalità esecutiva e della capacità di astrazione, disturbi motori (scarsa coordinazione, ipotonia), iperattività e disturbi dell'attenzione, difficoltà nelle interazioni e nella socializzazione.

Assunzione di alcool in gravidanza: a seconda delle diverse linee guida si può porre diagnosi di FAS solo in presenza di un'assunzione materna di alcool accertata (mediante appositi questionari o la ricerca di marcatori di origine materna o neonatale) oppure anche in presenza del solo sospetto di abuso alcoolico in gravidanza.

La sindrome alcolica fetale rientra nella più ampia categoria dei 'disturbi dello spettro alcoolico fetale' (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Si tratta di condizioni cliniche in cui si possono presentare dismorfismi facciali, anomalie del sistema nervoso centrale e ritardo di crescita, in vari gradi di espressione ed in associazione al consumo di alcool materno in gravidanza.<sup>98-100</sup>

La prevalenza di FASD è varia a seconda della popolazione studiata. Una recente metanalisi<sup>101</sup> ha stimato una prevalenza, a livello globale, di 2,89:1000 per la sindrome alcolica fetale e complessivamente di 23:1000 per i disturbi dello spettro alcoolico fetale (con una prevalenza maggiore in Sudafrica, Stati Uniti e Canada). Uno studio condotto in Italia tra il 2006 ed il 2008 su bambini in età scolare<sup>102</sup>, ha stimato una prevalenza di FAS di 4-12:1000 e di FASD di 23-62:1000.

I disturbi neurologici presenti in individui affetti da FASD possono essere ricondotti ad un danno ubiquitario del sistema nervoso centrale causato dall'alcool etilico, con aumentato danno ossidativo, induzione di apoptosi, diminuite interazioni cellulari, disorganizzazione strutturale, errori nella migrazione neuronale. Il danno dell'alcool riguarda sia, direttamente, i neuroni, che, indirettamente, le cellule gliali che ne influenzano migrazione e

plasticità.

I meccanismi epigenetici che contribuiscono al danno da alcool etilico sul sistema nervoso centrale, sono: alterata metilazione del DNA, modificazione di proteine istoniche, disregolazione di molecole di microRNA che interagiscono con l'RNA messaggero e ne regolano l'attività.<sup>103,104</sup> Queste modificazioni epigenetiche compromettono la neurogenesi e lo sviluppo di comunicazioni intercellulari e circuiti neurali. Possono essere modifiche *de novo* oppure trasmesse dalla cellula madre alle cellule figlie; è stato inoltre ipotizzato anche un contributo paterno a questi disturbi, poiché il consumo di alcool prima del concepimento può alterare il *pattern* di metilazione dell'RNA messaggero negli spermatozoi. L'alcool inoltre è causa di ipossia fetale, sia poiché induce ipossia nella madre sia tramite la risposta vasocostrittiva che hanno la placenta ed i vasi ombelicali in presenza di quantità anche ridotte di alcool. All'ipossia fetale sono attribuibili ritardo di crescita intrauterino e danno cellulare sia a livello del sistema nervoso centrale che di tutti gli altri organi che presentano anomalie di sviluppo nei soggetti affetti da FASD.

L'esposizione ad alcool etilico in gravidanza può determinare altre condizioni cliniche che non rientrano nei criteri per la diagnosi di FASD. Tra queste condizioni vanno sottolineati i disturbi del sistema immunitario.<sup>105</sup> Il consumo di alcool in gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro, e nei nati prematuri le complicanze infettive hanno una maggiore frequenza. In particolare infezioni e complicanze respiratorie, neurologiche, gastroenteriche e cardiocircolatorie hanno mostrato

una maggiore incidenza rispetto ai neonati non esposti ad alcool. È stato inoltre osservato un maggior rischio infettivo anche nei nati a termine esposti ad alcool durante la gravidanza, qualsiasi fosse l'entità del consumo materno. Studi condotti su animali hanno osservato, in soggetti esposti ad alcool etilico durante la vita fetale, un danno ad alcune proteine del surfattante che riducono la funzionalità di linfociti T, cellule dendritiche e macrofagi alveolari. Inoltre è stata osservata una riduzione del glutatione nello spazio alveolare con conseguente danno ossidativo per i macrofagi. È stata inoltre ipotizzata una compromissione dell'immunità innata ed adattativa legata alla deplezione di zinco osservata in soggetti esposti all'alcool in utero.

All'abuso di alcool in gravidanza si associano inoltre malformazioni cardiache, renali, scheletriche, oculari ed auricolari.

I soggetti affetti da FASD hanno infine una prevalenza aumentata, rispetto alla popolazione generale, di anomalie del sistema nervoso periferico, otite media cronica o ricorrente, disturbi visivi, patologie retiniche, ipoacusia centrale o di conduzione, anomalie vertebrali.

L'esposizione ad etanolo in gravidanza aumenta il rischio di neoplasie in quanto l'etanolo attraversa la barriera placentare e l'acetaldeide e i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto.<sup>107</sup>

Una meta-analisi condotta su 21 studi caso-controllo<sup>106</sup> ha mostrato un maggiore rischio di sviluppo di leucemia nei bambini che erano stati esposti all'alcool durante la gravidanza. La recente rivalutazione della IARC<sup>108</sup> conferma questa associazione, ma nota la presenza

di eterogeneità fra gli studi e l'assenza di una relazione dose-effetto che potrebbe indicare un problema di *recall bias* da parte dei genitori.

Il consumo di alcool è stato valutato in rari studi su tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastomi, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, che non hanno dato risultati significativi. Sono necessari ulteriori studi con una raccolta più dettagliata del consumo di alcool per confermare questa associazione.

È molto difficile stabilire quale sia, e se esista, una quantità "sicura" di alcool da poter assumere in gravidanza. Un consumo a rischio (ad esempio *'binge drinking'* o eccessivo consumo quotidiano di bevande alcoliche, la cui soglia è peraltro variabile a seconda degli studi) è sicuramente associato ad un aumentato rischio di esiti avversi fetali, mentre non esistono dati chiari ed univoci su un consumo scarso o moderato di bevande alcoliche. La suscettibilità all'alcool è infatti varia, e dipende da fattori genetici, sia materni che fetali, ambientali e nutrizionali, all'età materna ed a patologie concomitanti.

### **Alcool e allattamento al seno**

Se è ben chiaro che il consumo di alcool in gravidanza possa provocare frequenti e gravi danni al feto, il rischio durante l'allattamento al seno non è ben definito.

L'alcool consumato dalla madre passa facilmente nel latte materno in concentrazioni simili a quelle del plasma. Il neonato nelle prime settimane di vita ha però una velocità di detossificazione ridotta del 50% rispetto alla madre.

Sono stati riportati numerosi effetti avversi dell'assunzione di alcool at-

traverso il latte materno anche per quantità moderate: alterata attività motoria, sonnolenza o insonnia, perdita di peso e diminuita assunzione di latte, rischio di ipoglicemia. Quando i livelli ematici materni di alcool raggiungono i 300 mg/dl, sono stati osservati letargia e sopore.

Il dosaggio di alcool responsabile di gravi danni neuronali e morte in un neonato di 3 kg di peso è stato stimato rispettivamente di 450 mg e 9 g.

*L'American Academy of Pediatrics (AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs, Pediatrics 2011) considera il consumo di alcool compatibile con l'allattamento al seno, ma poiché non è possibile stabilire una soglia di sicurezza della concentrazione dell'alcool nel latte materno, raccomanda di allattare al seno il neonato prima di consumare alcool e di ritardare la successiva poppata di almeno 2-3 ore dall'assunzione dell'alcool.*

Il consumo elevato e cronico di alcool non è raccomandato durante l'allattamento al seno.<sup>109</sup>

## CAFFÈ

**Durante il periodo della gravidanza è raccomandabile l'assunzione di quantità di caffeina in dosi che non superino i 200 mg al giorno per gli effetti collaterali cui è esposto il feto. È bene sottolineare che la caffeina è contenuta non solo nel caffè ma anche in altre bevande (tè, cola) e in alcuni alimenti (cioccolato).**

### Quantità di caffeina

- Espresso o moka 40-80 mg per tazzina
- Caffè americano 115-120 mg per tazza
- Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza
- Caffè decaffeinato <5 mg per tazzina
- Cappuccino 70-80 mg per tazza
- Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr
- Tè 40-50 mg per tazza
- Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina
- Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg

La caffeina, nonostante il suggerimento di diminuirne il consumo, è largamente usata dalle donne gravidе e dalle madri che allattano in particolare attraverso il consumo di bevande che la contengono: caffè, tè e bibite al gusto cola.

Il consumo di caffè in gravidanza è stato associato ad un aumentato rischio di leucemia acuta, con un rischio che va dal 22% al 72% in base alla quantità di caffè consumata. Tale associazione è significativa sia per la leucemia linfoblastica che per quella mieloblastica.<sup>110</sup> Il caffè contiene infatti una grande quantità di caffeina, inibitore della topoisomerasi II (TOPO II), enzima implicato nella trascrizione e replicazione del DNA. Un'eccessiva esposizione ad inibitori della topoisomerasi II in gravidanza potrebbe portare ad anomalie nel feto.

Gli effetti della caffeina si estendono

anche al periodo dell'allattamento. Il picco di concentrazione del livello di caffeina nel latte materno avviene circa 1-2 ore dopo l'ingestione. La dose media di caffeina nel latte dopo un abbondante consumo materno (750 mg/die o 6-8 tazze di caffè al giorno) è 0,6-0,8 mg kg<sup>-1</sup> die<sup>-1</sup>,<sup>111</sup> dosaggio significativamente inferiore a quello utilizzato come stimolante della respirazione nel trattamento delle apnee del neonato prematuro. A causa dell'imaturità delle vie del metabolismo epatico, l'eliminazione della caffeina nel neonato è sorprendentemente lenta; perciò, i neonati allattati al seno con significativa assunzione quotidiana di caffeina attraverso il latte materno, possono potenzialmente accumulare concentrazioni tossiche di caffeina con conseguenti reazioni avverse quali irritabilità e insonnia.

Irritabilità, vomito e insonnia sono stati osservati nei neonati allattati da madre con elevato consumo di caffeina. I dati della letteratura evidenziano concentrazioni molto variabili di caffeina nel latte materno delle donne che la consumano: 47-4000 ng/ml, da cui si stima una dose variabile assunta dal neonato di 7-600 ug/kg/die.

Nessuno studio della letteratura evidenzia però una precisa correlazione attendibile tra la concentrazione della caffeina nel latte materno e la comparsa degli eventi avversi nel neonato.

L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) (AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs, Pediatrics 2011) considera la caffeina compatibile con l'allattamento al seno, raccomandandone un uso occasionale e restringendone il consumo a 300 mg/die pari a circa tre tazze di caffè.

## Bibliografia

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. World Health Organization 2011; ISBN 978 92 4 156426 7.
2. "EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report by the EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT, 2008" <http://www.europeristat.com>
3. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29: 81-90.
4. Thienlen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:141-56.
5. Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol* 2012; 3:437.
6. Pietinalho A, Pelkonen A, Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma. *Allergy*. 2009; 64(12):1722-7.
7. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168:897-905.
8. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects in child development. *Dev Psychopathol* 2012; 24:1377-90.
9. Lee KW, Richmond R, Hu P et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ Health Perspect* 2015;123:193-9.
10. Tammen SA, Friso S, Choj SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013; 34(4): 753-64.
11. Salihu HM, Pradhan A, King L et al. Impact of intrauterine tobacco exposure on fetal telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:205.e1-8.
12. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatr Neonatol* 2014; 55:20-7.
13. Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L, Fingerlin TE, Glueck DH, Brinton JT, Dabelea D. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the health start study. *J Pediatr* 2014; 165:707-12.
14. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F351-61.
15. Garrabou G, Hernández AS, Catalán García M et al. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol* 2016;21:159-70.
16. Agostoni C, Galli C, Riva E, Colombo C, Giovannini M, Marangoni F. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mother who smoke. *J Pediatr* 2005; 147:854-6.
17. Pirini F, Guida E, Lawson F, et al. Nuclear and mitochondrial DNA alterations in newborns with prenatal exposure to cigarette smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12:1135-55.
18. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and

offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int* 2010; 52:94-9 – Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008; 32:201-10.

19. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta analysis. *Int J Obes* 2008; 32:201-10.

20. Ino T, Shibuya T, Saito K, Inaba Y. Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. *Int J Obes* 2012; 36:554-8.

21. Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2006; 164:317-25.

22. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008; 30:156-66.

23. Raum E, Kpiper-Nybelen J, Lamerz A, Hebebrand J, Herpertz Dahlmann B, Brenner H. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. *Obesity* 2011;19(12):2411-7.

24. Cutler Triggs C, Fryer G, Miyoshi T, Weitzman M. Increased rates and severity of child and adult food insecurity in households with adult smokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(11):1056-62.

25. Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005; 13:2012-8

26. Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, Kimpfen JL, Uiterwaal CS. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension* 2007; 50:572-8

27. Whincup PH, Cook DG, Papacosta O. Do maternal and intrauterine factors influence blood pressure in childhood? *Arch Dis Child* 1992; 67:1423-9

28. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010; 116:364-74.

29. Montgomery SM, Ekblom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 2002; 324:26-7.

30. Thiering E, Brüske I, Kratzsch J et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214:361-8.

31. Huang RC, Burke V, Newnham JP et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes* 2007; 31:236-44.

32. Pietinalho A, Pelkonen A, Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma. *Allergy*. 2009; 64(12):1722-7.

33. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94:136-40.

34. Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, Kondo N. Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: A nationwide prospective birth cohort study. *Drug and Alcohol Dependence* 2015; 147:103-108.

35. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129 (4):735-44.

36. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta- analysis. *Respir Res* 2011;12:5.

37. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med (Tokyo)* 2013;15(3):115-21.

38. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2000;108:73-82.

39. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, Behavioral, and Cognitive Effects of Prenatal Tobacco and Postnatal Secondhand Smoke Exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44:219-24.

40. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandembroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol*. 1985;14:555-559.

41. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori*. 1990;76:413-419.

42. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol*. 1991;133:123-132.

43. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol*. 1995;5:354-359.

44. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:24-31.

45. Ji BT, Shu XO, Linet MS et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:238-244.

46. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer*. 1999;85:1380-1388.

47. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer*. 2001;84:141-146.

48. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003;88:373-381.

49. Menegaux F, Steffen C, Bellec S et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev*. 2005;29:487-493.

50. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*. 2006;163:1091-1100.

51. Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:293-299.

52. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control*. 2008;19:283-295.

53. Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control*. 2008;19:1277-1290.

54. Milne E, Greenop KR, Scott RJ et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol*. 2012;175:43-53.

55. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1600-1611.

56. Farioli A, Legittimo P, Mattioli S et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. *Cancer Causes Control*. 2014;25:683-692.

57. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. *PLoS One*. 2014;9:e111028.

58. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control*. 2015;26:1003-1017.

59. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol*. 2011;2011:854584.

60. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2000;108:73-82.

61. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol*. 2002;57:51-57.

62. Pu CL, Guo CB, Jin XQ et al. [Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2009;17:459-461.

63. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol*. 2006;163:818-828.

64. Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br J Cancer*. 2004;90:1016-1018.

65. Spector LG, Ross JA. Smoking and hepatoblastoma: confounding by birth weight? *Br J Cancer*. 2003;89:602.

66. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res*. 1996;351:199-203.

67. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999;28:631-639.

68. Lee KM, Ward MH, Han S et al. Paternal smoking,

- genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res.* 2009;33:250-258.
69. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol.* 2011;2011:854584.
  70. IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
  71. Cordier S, Monfort C, Filippini G et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1109-1116.
  72. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. *Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans.* *Int J Cancer.* 2002;100:206-213.
  73. Plichart M, Menegaux F, Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:376-383.
  74. Davis et al. Passive Smoke Exposure and Its Effects on Cognition, Sleep, and Health Outcomes in Overweight and Obese Children. *Child Obes* 2016;12(2):119-25.
  75. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, Behavioral, and Cognitive Effects of Prenatal Tobacco and Postnatal Secondhand Smoke Exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44:219-241.
  76. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breast-feeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics* 2007; 120:497-502.
  77. Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31:392-7.
  78. AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-89.
  79. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 2014; 6:1711-1724.
  80. Szlagaty-Sidorkiewicz A, Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, Zagierski M, Kaminska B. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. *Acta Paediatr* 2013; 102:e353-9.
  81. Arrazola RA, Neff LJ, Kennedy SM, Holder-Hayes E, Jones CD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco use among middle and high school students: United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:1021-1026.
  82. Porter L, Duke J, Hennon M, Dekevich D, Crankshaw E, Homs G, Farrelly M. Electronic cigarette and traditional cigarette use among middle and high school students in Florida, 2011-2014. *Plos One.* 2015;10:e0124385.
  83. Wills TA, Knight R, Williams RJ, Pagano I, Sargent JD. Risk factors for exclusive e-cigarette use and dual e-cigarette use and tobacco use in adolescents. *Pediatrics* 2015;135:e43-e51.
  84. Mark KS, Farquhar B, Chisolm MS, Coleman-Cowger VH, Terplan M. Knowledge, attitudes, and practice of electronic cigarette use among pregnant women. *J Addict Med* 2015;9:266-272.
  85. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, Baalbaki R, Saliba N, Shihaideh A. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. *Nicotine Tob Res* 2015;17:150-157.
  86. Farsalinos KE, Spyrou A, Stefanopoulos C, Tsimopoulou K, Kourkovi P, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Poulas K, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naïve users (smokers). *Sci Rep* 2015;5:11269.
  87. Wongtrakool C, Roser-Page S, Rivera HN, Roman J. Nicotine alters lung branching morphogenesis through the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293: L611-L618.
  88. Wuenschell CW, Zhao J, Tefft JD, Warburton D. Nicotine stimulates branching and expression of SP-A and SP-C mRNAs in embryonic mouse lung culture. *Am J Physiol* 1998;274:L165-L170.
  89. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J* 2004;23:906-915.
  90. Fu XW, Nurse CA, Farragher SM, Cutz E. Expression of functional nicotinic acetylcholine receptors in neuroepithelial bodies of neonatal hamster lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285:L1203-L1212.
  91. Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr* 2011;170:645-651.
  92. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, Buntun C, Leiva M, Gonzales D, Hollister-Smith J, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2074-2082.
  93. Spindel ER and McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease Implications for Dangers of E-Cigarettes. *AJRCCM* 2016;193:486-494.
  94. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC; Children of Alcoholic Parents - Observed Anomalies: Discussion of 127 Cases. *Ouest Med* 1968; 8: 476-482
  95. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302:999-1001.
  96. Coles, CD; Gailey, AR; Mulle, JG; Kable, JA; Lynch, ML; Jones, KL; A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016; 40 (5): 1000-1009.
  97. Cunningham, FG; Leveno, KJ; Bloom, SL; Spong, CY; Dashe, JS; Hoffman, BL; Casey, BM; Sheffield, JS; Williams Obstetrics, 24th edition; McGraw Hill 2014
  98. Guida alla diagnosi dello spettro dei disordini fetto-alcolici. A cura dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, 2010.
  99. Dorrie, N; Focker, M; Freunsch, I; Hebebrand, J; Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 863-875 .
  100. Popova, S; Lange, S; Shield, K; Mihic, A; Chudley, AE; Mukherjee, RAS; Bekmuradov, D; Rehm, J; Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 978-87.
  101. Roozen, S; Peters, GY; Kok, G; Townend, D; Nijhuis, J; Curfs, L; Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016; 40(1):18-32
  102. May, PA; Fiorentino, D; Coriale, G; Gossage, JP; Kalberg, WO; Hoyme, HE; Aragòn, AS; Buckley, D; Stellavato, C; Robinson, LK; Jones, KL; Manning, M; Ceccanti, M; Prevalence of Children with Severe Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Communities Near Rome, Italy: New Estimated Rates Are Higher than Previous Estimates. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8: 2331-2351
  103. Basavarajappa, BS; Subbanna, S; Epigenetic Mechanisms in Developmental Alcohol-Induced Neurobehavioral Deficits. *Brain Sci* 2016; 6(2)
  104. Wilhelm, CJ and Guizzetti, M; Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview from the Glia Perspective. *Front Integr Neurosci* 2016; 9:65
  105. Gauthier TW; Prenatal Alcohol Exposure and the Developing Immune System. *Alcohol Research* 2015; 37(2): 279-85.
  106. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S67-S74.
  107. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1238-1260.
  108. IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
  109. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano. Position Statement 2015 SIP, SIN, SiCuPP, SIGENP e SIMP.
  110. Cheng J, Su H, Zhu R et al. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210:151.
  111. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione, Ottobre 2014. SICS Editore.

## LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA

## OBESITÀ

**Key points**

*Una causa emergente di obesità è presumibilmente il mismatch tra la programmazione embrio-fetale e la nutrizione ipercalorica del "cibo spazzatura" in un ambiente in rapidissimo cambiamento.*

*Situazioni di stress in gravidanza e nei primi anni di vita del nuovo nato, agendo sul microambiente uterino, possano causare una riprogrammazione epigenetica (fetal programming) a carico dei geni destinati al controllo metabolico-endocrino dell'organismo.*

*Obesità come condizione endocrino-metabolica francamente patologica, in grado di favorire l'insorgenza di insulino-resistenza-sindrome*

*metabolica-diabete 2, ipertensione, malattie cardio-vascolari e altre patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche.*

*Il tessuto adiposo dell'obeso è un organo secernente in cui prevale un fenotipo infiammatorio associato a notevole incremento tanto numerico che di volume degli adipociti; infiltrazione massiva di macrofagi attivati; angiogenesi limitata e conseguente ipossia con induzione di un programma fibrotico.*

*In pochi decenni sono state immesse nell'ambiente migliaia di nuove sostanze (distribuzione ubiquitaria di idrocarburi policiclici aromatici, ftalati, bisfenolo A, tributilina e l'obesogen hypothesis), derivate da*

*processi industriali, resistenti al metabolismo e capaci di concentrarsi nella catena alimentare e in grado di agire da interferenti endocrini.*

*Gli interferenti endocrini mimando o interferendo con l'azione degli ormoni naturali (estrogeni, androgeni, ormoni tiroidei, ipotalamici e ipofisari) promuovono l'iperplasia degli adipociti, facilitando le pathways dell'adipogenesi, disturbano l'omeostasi lipidica e interferiscono con i meccanismi feedback dell'appetito e della sazietà.*

*Alcune ricerche suggeriscono una trasmissione da una generazione alla successiva del danno epigenetico e quindi della predisposizione all'obesità.*

La prevalenza dell'obesità è in aumento sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo e sta rapidamente diventando un problema di salute pubblica in tutto il mondo da mettere presumibilmente in relazione con la rapidità delle trasformazioni alimentari e degli stili di vita e quindi con il *mismatch* tra la programmazione embrio-fetale e le nuove esigenze poste da un ambiente in rapidissimo cambiamento e, soprattutto, da una nutrizione ipercalorica ricca di grassi e zuccheri ("cibo spazzatura")

Nel 2010, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che più di 700 milioni di persone sono obese e che circa 2 miliardi di persone sono sovrappeso. Anche la prevalenza dell'obesità infantile è in aumento e ciò costituisce un importante fattore di rischio per il futuro. Inoltre, la maggior parte

degli individui affetti da obesità presenta svariate comorbidità che si traducono in una condizione endocrino-metabolica francamente patologica, in grado di favorire l'insorgenza di gravi complicanze come insulino-resistenza-sindrome metabolica-diabete 2, ipertensione, malattie cardio-vascolari e di altre patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche. Il *Rand Institute* ha calcolato che l'obesità predispone a tali patologie più di indigenza, fumo o alcool.<sup>1</sup>

Secondo alcuni studi i bambini in sovrappeso avrebbero un rischio 5 volte maggiore di ridotta qualità della vita per problemi di salute: un rischio simile a quello che si osserva nei bambini affetti da cancro<sup>2</sup>. E secondo alcuni autori l'impatto psicologico dell'obesità non è meno devastante delle implicazioni di ambito organico<sup>3</sup>.

È ormai ampiamente dimostrato non solo che i bambini obesi sono a rischio di diventare adulti obesi<sup>4</sup>, ma anche che l'obesità è il prodotto di una imperfetta programmazione di organi e tessuti nelle prime fasi della vita.

Si è calcolato che oltre il 60% dei bambini che sono in sovrappeso prima della pubertà sarà in sovrappeso in età adulta.

Via via che la ricerca ha trasformato, in particolare nel corso dell'ultimo decennio, la nostra rappresentazione del tessuto adiposo e delle sue mansioni e funzioni, costringendoci a riconoscere in esso il più esteso organo endocrino in grado di secernere decine di molecole-segnale e di ormoni, in risposta alle diverse informazioni e alle esigenze dell'organismo e di contribuire in modo significativo alla regolazione della pressione arteriosa, della secrezione

di altri ormoni e della coagulazione del sangue<sup>5</sup>, anche i meccanismi patogenetici fondamentali all'origine di obesità e *diabesità* sono stati rivisitati<sup>6</sup>.

I punti chiave della nuova rappresentazione possono essere riassunti in questi termini:

(1) il tessuto adiposo svolge importanti funzioni endocrino-metaboliche e immunitarie<sup>7</sup>, oltre che di accumulo di energia;

(2) le adipochine rilasciate dalle cellule adipose svolgono funzioni utili, a meno che il corpo accumuli troppo grasso, nel qual caso le stesse molecole segnale producono anomalie, contribuendo al progressivo accumulo e alla progressione della malattia<sup>8</sup>;

(3) uno stato di infiammazione cronica sistemica accompagna l'accumulo di grassi in eccesso<sup>9</sup> ed è coinvolto nella progressione verso insulino-resistenza<sup>10</sup> e diabete 2<sup>11</sup>;

(4) la localizzazione anatomica dei depositi di grasso esercita effetti importanti sulla salute: è sempre più evidente che l'incremento di grasso addominale (viscerale) ha effetti diversi e peggiori rispetto all'incremento di grasso sottocutaneo<sup>12</sup>;

(5) sembra ormai assodato che il tessuto adiposo dell'obeso è sempre caratterizzato da un incremento tanto delle dimensioni (ipertrofia), che del numero (iperplasia) delle cellule, a partenza da un cospicuo pool di cellule staminali stromali<sup>13</sup> [le cellule multipotenti da cui originano gli adipociti sono cellule staminali mesenchimali (MSCs: mesenchymal stem cells)<sup>14</sup> e più precisamente periciti, cellule stromali perivascolari diffuse in tutto l'organismo<sup>15</sup>].

Sembra assodato che un'alimentazione poco corretta possa determinare l'ipertrofia, ma non l'iperplasia

(ipercellularità) tipica dell'obesità patologica. Nel soggetto normale infatti gli adipociti genererebbero altri adipociti solo quando la loro capacità di accumulare grassi è completamente esaurita<sup>16</sup> (e tra il numero degli adipociti presenti in una certa sede e le dimensioni degli adipociti stessi ci sarebbe una relazione inversa<sup>17</sup>). Un tessuto adiposo ipercellulare tenderebbe inoltre a captare grassi.

In definitiva nelle obesità patologiche prevale un fenotipo infiammatorio associato a insulino-resistenza sistemica e il tessuto adiposo è caratterizzato da notevole incremento tanto numerico che e di volume degli adipociti; infiltrazione massiva di macrofagi attivati; angiogenesi limitata e conseguente ipossia con induzione di un programma fibrotico<sup>18</sup>.

È interessante notare come l'attuale aumento dell'obesità e di altre malattie metaboliche correli con un significativo incremento della produzione e dell'esposizione a sostanze chimiche presenti nell'ambiente.

Secondo le indagini dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, gli apporti nutrizionali della nostra popolazione non sono davvero aumentati, anche se è cambiata la composizione dei macronutrienti. La sedentarietà della popolazione, in particolare nella prima infanzia, forse non è tale da spiegare completamente il fenomeno.

Oggi sempre più spesso la letteratura parla di un'altra possibile spiegazione dell'epidemia: l'epigenetica. Situazioni di stress ambientale dovute a eventi stressanti, quali carenze o eccessi o squilibri nutrizionali, esposizione del feto a stress croni-

co, esposizione a tossici ambientali, agendo sull'embrione e sull'individuo durante le prime fasi della vita, possono determinare piccole modificazioni della sua genetica, trasmissibili alle generazioni successive. Sono marcature epigenetiche a carico degli istoni e della sequenza stessa del DNA, essenzialmente metilazioni (modifiche più stabili e quindi trasmissibili alla prole), che possono causare silenziamento o attivazione di specifici geni. L'ipotesi è nota con il nome del suo ideatore David Barker, un cardiologo inglese che, partendo da osservazioni epidemiologiche sulla correlazione fra basso peso alla nascita e mortalità per cardiovasculopatia nell'età adulta, ha ipotizzato che situazioni di stress in gravidanza e nei primi anni di vita del nuovo nato, agendo sul microambiente uterino, possano causare una riprogrammazione epigenetica (fetal programming) a carico dei geni destinati al controllo metabolico-endocrino dell'organismo, aumentando così la sua predisposizione ad alcune malattie in età adulta, fra cui appunto obesità, sindrome metabolica e diabete mellito II. **È in questo modo che i fattori ambientali modificherebbero lo sviluppo fetale, diventando prioritari rispetto a quelli genetici.** Studi successivi hanno confermato queste prime osservazioni, rafforzando le 2 teorie del Thrifty phenotype (fenotipo risparmiatore) di Hales e Barker<sup>19</sup> e della Plasticità perinatale di Bateson e Barker<sup>20</sup>.

Da tali studi sembrerebbe che il feto, che subisce l'ambiente materno, sia capace di rispondere ad esso sviluppando attitudini metaboliche peculiari: la sottanutrizione come la ipernutrizione



correlano secondo una curva ad U con la Sindrome Metabolica<sup>21</sup>. Da studi sull'animale si dimostra che, alterando i comportamenti della madre, si modifica l'attività dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, aumentando il contenuto di grassi nella sua dieta aumenta il peso dei piccoli<sup>22</sup>. La dieta ricca di grassi saturi in gravidanza altera lo sviluppo ipotalamico e l'omeostasi energetica agendo sul meccanismo di regolazione dell'appetito e predispone allo sviluppo della SM<sup>23</sup>.

I meccanismi descritti sono vari: alterato sviluppo delle beta cellule<sup>24</sup>, sovra espressione di NPY e AgRP da leptino resistenza<sup>25</sup>, iperfagia e accelerazione della crescita, riduzione del MC4R<sup>26</sup>. Il sistema melanocortinico ipotalamico dei primati si sviluppa nel 3° trimestre di gravidanza e la dieta ricca di grassi in gravidanza attraverso un'attivazione delle citochine proinfiammatorie ne determinerebbe un'alterazione<sup>27</sup>. Una dieta ricca di grassi in gravidanza spinge il feto a sviluppare lipogenesi epatica e lo predispone a steatoepatite non alcolica<sup>28</sup>. Anche stress psicofisici cronici precoci, determinano nel nascituro una riduzione del trasporto di elettroni nei mitocondri, quindi una minore capacità ossidativa<sup>29</sup> e un'alterazione permanente della massa muscolo-scheletrica<sup>30</sup>. Lo stress cronico, come la somministrazione di glicocorticoidi in gravidanza, altera l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene causando iperfunzione, ipertensione e iperglicemia in futuro<sup>31</sup>. Nel 2006 Grün e Blumberg formularono la "obesogen hypothesis", secondo cui la pandemia di obesità sarebbe, almeno in parte, conseguenza della diffusione in ambiente (e soprattutto nelle catene alimen-

tari), di xenobiotici capaci di agire come interferenti endocrini, principalmente sul fetal programming: promuovendo l'iperplasia degli adipociti, facilitando le pathways dell'adipogenesi, disturbando l'omeostasi lipidica, interferendo con i meccanismi feedback dell'appetito e della sazietà.<sup>32</sup>

È un dato di fatto che in pochi decenni sono state immesse in ambiente migliaia di nuove sostanze, derivate da processi industriali, resistenti al metabolismo e capaci di concentrarsi nella catena alimentare e in grado di agire da interferenti endocrini, mimando o interferendo con l'azione degli ormoni naturali (estrogeni, androgeni, ormoni tiroidei, ipotalamici e ipofisari) con vari meccanismi d'azione: legame con i recettori nucleari per gli estrogeni, antagonismo verso il recettore, inibizione delle aromatasi, attivazione degli enzimi legati al citocromo P450, alterazione della formazione di sinapsi neuronali di sedi deputate alla produzione di neuroormoni con un ruolo chiave nel bilancio energetico etc.<sup>33</sup>

Per confermare questi fenomeni sull'uomo sono stati predisposti vari studi epidemiologici di vasta portata, come il National Children Study (NCS) avviato in USA su 750 mila donne in età fertile di 105 paesi per studiare circa 100 mila bambini<sup>34</sup> e il Progetto OBELIX, condotto in Europa tra 2009 e 2013 e destinato a valutare il collegamento tra esposizione precoce a interferenti endocrini e sviluppo di obesità più tardi nella vita, mediante un approccio multidisciplinare che collega neonatologia, endocrinologia, tossicologia e chimica analitica e valutazione epidemiologia del rischio<sup>35</sup>. Studi che hanno tra l'altro confermato

l'obesogen hypothesis, documentando una distribuzione ubiquitaria di questi prodotti nell'ambiente e persino nelle urine e nel plasma di tutte le popolazioni testate.

In oltre venti anni di ricerca sono state identificate molte sostanze in grado di agire da "obesogeni", dapprima in studi sperimentali su animali, in seguito anche nell'uomo: estrogeni come il DES (dietilstilbestrolo) e la genisteina<sup>36</sup>, organotinine come tributiltina (che stimola l'adipogenesi già a concentrazioni nanomolari e tale stimolo inizia a partire dalle cellule staminali mesenchimali), tributilstagno-TBT, trifenilstagno-TPT<sup>37</sup>, perfluoroctanoati<sup>38</sup>, nonilfenolo; ritardanti di fiamma, plastificanti come ftalati e bisfenolo A<sup>39</sup>; farmaci anti-psicotici e anti depressivi<sup>40</sup>; antidiabetici orali (spesso con azione diretta sul recettore per gli attivatori dei perossisomi -PPAR)<sup>41,42</sup>.

Una molecola dotata di attività endocrino-mimetica tra le più studiate e recentemente assurta a grande notorietà, è il bisfenolo A: essenzialmente a causa della sua presenza nei biberon e più in generale nei contenitori di plastica per gli alimenti infantili. Molti studi ne hanno documentato l'attività obesogena<sup>43</sup> e predisponente alla sindrome metabolica<sup>44</sup>; alcuni autori hanno proposto questa molecola come una delle maggiori candidate al ruolo di fattore-chiave nella genesi della pandemia di obesità<sup>45</sup>, mentre altri non sembrano altrettanto convinti<sup>46</sup>. Ubiquitari, gli idrocarburi policiclici aromatici sono sostanze chimiche rilasciate dalla benzina, dal carbone o dal catrame e prodotti della combustione di combustibili fossili e di biomasse.

Uno studio su donne gravide du-

rante il secondo trimestre ha dimostrato come l'esposizione prenatale agli idrocarburi policiclici sia associata ad un aumento del peso dei loro figli all'età di 5 anni e 7 anni. Inoltre, l'inquinamento atmosferico di solito presente nelle vicinanze di importanti arterie stradali può contribuire all'obesità in età adolescenziale se l'esposizione si verifica durante lo sviluppo fetale o nei primi anni di vita.

L'esposizione, nel corso del periodo dello sviluppo embrio-fetale, a piccole dosi quotidiane di interferenti endocrini (EDCs) modificherà l'assetto epigenetico delle cellule staminali multipotenti, "polarizzandole", preferenzialmente verso la linea cellulare degli adipociti a scapito del tessuto osseo e si tradurrà in un incremento stabile del pool degli adipociti e in una perenne difficoltà nel mantenere una massa corporea entro i limiti della norma<sup>47</sup>.

Un dato particolarmente allarmante è quello dei possibili effetti transgenerazionali degli interferenti endocrini, un rischio che ha cominciato a delinearsi dopo che gli studi sperimentali su topine gravide esposte al fungicida *vinclozolina*, hanno documentato la possibile trasmissione transgenerazionale di marcature epigenetiche specifiche a carico dei gameti e i conseguenti effetti negativi - sterilità, alterazioni comportamentali e obesità - per almeno 3 generazioni, nella progenie maschile.<sup>48</sup>

La possibile trasmissione transgenerazionale degli effetti obesogeni e diabetogeni era stata, del resto, dapprima sospettata<sup>49</sup> e poi confermata<sup>50</sup> anche in ambito umano sulla base di studi epidemiologici "rivoluzionari", che avevano dimo-

strato come un'alimentazione ipercalorica durante la pubertà potesse avere notevoli effetti sulla salute dei discendenti dello stesso sesso, determinando in essi un notevole incremento di rischio per malattie cardiovascolari e diabete. In pratica questi studi hanno dimostrato che il periodo immediatamente precedente il picco di crescita puberale rappresenta un periodo critico nel quale gli eccessi nutrizionali potrebbero indurre nei gameti, a carico di geni fondamentali per la programmazione dei tessuti-chiave in ambito metabolico, le marcature epigenetiche specifiche e trasmissibili da una generazione all'altra.

### Bibliografia

- 1 Sturm R The Effects Of Obesity, Smoking, And Drinking On Medical Problems And Costs Health Aff. (2002) 21, 245
- 2 Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*. 1998;101:518-525; JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life severely obese children and adolescents. *JAMA*.2003;289 :1813- 1819; Knight JA Diseases and Disorders Associated with Excess Body Weight *Ann Clin Lab Sci* (2011) 41:2107-121
- 3 Jonides L, Buschbacher V, Barlow SE. Management of child and adolescent obesity: psychological, emotional, and behavioral assessment. *Pediatrics*. 2002;110:215-221
- 4 Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr*.1999; 70(suppl):1455- 1485;
- 5 Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso MI, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. (2007);83:5192-5203
- 6 Stehno-Bittel L. Intricacies of Fat *Phys Ther*. (2008); 88(11):1265-78
- 7 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56
- 8 Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-45; Coppack SW Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue *Proc Nutr Soc* (2001) 60 349 - 356
- 9 Das UN Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* (2001) 17 953 - 966; Trayhurn P, Stuart Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* (2004), 92, 347-355
- 10 Hirosumi J, Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance *Nature* (2002);420:333-336; Xu H., Barnes G.T.,

- Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance *J Clin Invest* (2003)112:1821-1830; Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB *Nat Med* (2005)11:183-190
- 11 Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity *Diabetes Metab*. (2008);34(1):2-11
- 12 Lafontan M., Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* (2003); 24 : 276-283
- 13 Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest*. (1989);84:1663-1670
- 14 Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out *Nat Rev Mol Cell Biol* (2006) 7:885-896
- 15 Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* (2008). 3:301-313
- 16 Shillabeer G, Forde JM, Lau DC. Induction of preadipocyte differentiation by mature fat cells in the rat. *J Clin Invest* (1989).84:381-387
- 17 Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* (2010) 59:105-109
- 18 Sun K, Kusminski C M, Scherer Ph E Adipose tissue remodeling and obesity *J Clin Invest*. (2011); 121(6):2094
- 19 Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20
- 20 Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430:419-21
- 21 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S62-71
- 22 Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, Lane RH. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*. 2008;41:91-102
- 23 Page KC, Malik RE, Ripple JA, Anday EK. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297:R1049-57
- 24 12. Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets*. 2007;8:935-41
- 25 Stofkova A, Skurlova M, Kiss A, Zelezná B, Zorad S, Jurcovicova J. Activation of hypothalamic NPY, AgRP, MC4R, AND IL-6 mRNA levels in young Lewis rats with early-life diet-induced obesity. *Endocr Regul*. 2009;43:99-106
- 26 Chen H, Morris MJ. Differential responses of orexigenic neuropeptides to fasting in offspring of obese mothers. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1356-62
- 27 Grayson BE, Levasseur PR, Williams SM, Smith MS, Marks DL, Grove KL. Changes in melanocortin ex-

pression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. *Endocrinology*. 2010;151:1622-32

28 McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, Grove KL. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*. 2009;119:323-35

29 Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, Bateman AC, Clough GF, Poston L, Hanson MA, McConnell JM, Byrne CD. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. 2009;50:1796-808

30 Tong JF, Yan X, Zhu MJ, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M. Maternal obesity downregulates myogenesis and  $\beta$ -catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E917-24

31 Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:19

32 Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl):S50-5.

33 Chen JQ, Brown TR, Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793:1128-43

34 Landrigan PJ, Trasande L, Thorpe LE, Gwynn C, Lioy PJ, D'Alton ME, Lipkind HS, Swanson J, Wadhwa PD, Clark EB, Rauh VA, Perera FP, Susser E. The National Children's Study: a 21-year prospective study of 100,000 American children. *Pediatrics*. 2006;118:2173-86

35 Legler J, Hamers T, van Eck van der Sluijs-van de Bor M, Schoeters G, van der Ven L, Eggesbo M, Koppe J, Feinberg M, Trnovec T. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6 Suppl):1933S-1938S. doi: 10.3945/ajcn.110.001669

36 Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol* (2009) 304: 84–89; Dang, Z.C., Audinot, V., Papapoulos, S.E., Boutin, J.A., Lowik, C.W., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J. Biol. Chem.* (2003). 278 (2), 962–967

37 Grun, F., Blumberg, B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* (2006) 147 (6 Suppl.), S50–55; Grun, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol. Endocrinol.*(2006) 20 (9), 2141–2155

38 Hines EP, White SS, Stanko JP, et al. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol* (2009) 304:97–105

39 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, et al. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* (2001) 109:675–680; Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol* (2009).304:55–62

40 Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* (1984) 7:133–138; Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* (1997) 58(Suppl)10:45–49; Fava M. Weight gain and antidepressants *J Clin Psychiatry* (2000) 61(Suppl 11):37–41

41 Evans RM, Barish GD, Wang YX. 2004. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 10:355–361; Tontonoz P, Spiegelman BM. 2008. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 77: 289–312

42 Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord* (2003) 27:147–161; Rubenstunk A, Hanf R, Hum DW, et al. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta* (2007) 1771:1065–1081

43 Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol* (2004) 141:209–214; Hugo et al.; Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* (2008).116:1642–1647; Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol* (2009).304:55–62

44 Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* (2009).304:49–54

45 Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* (2008);15(5):403–8; Heindel, J., Vom Saal, F. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity *Molecular and cellular endocrinology* (2009) 304 (1-2): 90–96

46 Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology* (2010) 151:2603–2612

47 Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011 Mar;93(1):34-50

48 Anway MD, Rekow SS, Skinner MK. Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome. *Genomics* 2008. 91:30–40

49 Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period *Eur J Hum Genet.* (2002);10(11):682-8

50 Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. (2007) Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet* 15:784–790

**TUMORI PEDIATRICI****Key points**

*L'incremento significativo di tumori infantili in Europa e soprattutto in Italia ha portato all'attenzione della comunità scientifica il ruolo, certamente sottovalutato, dell'esposizione ad inquinanti ambientali nella genesi dei casi di cancro. (Convincente)*

*L'aumento significativo si registra per tutte le patologie tumorali nel loro insieme ma soprattutto per leucemie non common, linfomi, neuroblastomi, rhabdomyosarcomi, tumori cerebrali.*

*Lo sviluppo di tumori nei primi anni di vita suggerisce, oltre ai fenomeni fisiopatologici noti, un'origine transplacentare (da esposizione materno-fetale ad agenti pro-cancerogeni) o, si ipotizza, transgenerazionale (epigenetica/gametica). Due i fattori importanti: il possibile lento accu-*

*mulo di modifiche epigenetiche nei gameti, sia materni che paterni e la particolare sensibilità dell'epigenoma embrio-fetale in fasi peculiari dello sviluppo ontogenetico (finestre di esposizione). (Convincente)*

*Ci sono evidenze di una trasmissione dalla madre al feto, per via transplacentare, di sostanze inquinanti. (Convincente)*

*Anche l'esposizione paterna preconcezionale ad inquinanti e pesticidi costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo neoplasie. (Probabile)*

*Il fumo è la principale causa dell'insorgenza dei tumori. Il fumo passivo è causa del tumore al polmone e di altre neoplasie. Il fumo dei genitori causa epatoblastomi nei bambini esposti e potrebbe aumentare il rischio di sviluppare leucemie. È pertanto evidente che i genitori dovrebbero essere fortemente incoraggiati a interrompere l'abitudine al fumo,*

*proprio per i suoi possibili effetti avversi. (Convincente A)*

*L'esposizione prenatale ad alcool e caffè aumenta il rischio di neoplasie, in particolare leucemie. (Probabile)*

*L'allattamento al seno per almeno 6 mesi è associato ad un minor rischio di sviluppare la leucemia. (Probabile)*

*L'esposizione prenatale in utero a radiazioni aumenta il rischio di tumori infantili. (Convincente)*

*La comprovata importanza dell'esposizione transplacentare impone una riconsiderazione critica della letteratura e un counselling ginecologico e pediatrico attento, al fine di ridurre l'esposizione fetale e infantile a traffico veicolare (benzene, metalli pesanti), pesticidi e insetticidi (anche domestici), solventi, radiazioni ionizzanti e CEM. (Convincente A)*

L'insorgenza di un tumore maligno nella popolazione pediatrica è un evento raro sebbene costituisca una delle cause di morte più frequenti collocandosi ai primi posti, insieme agli incidenti stradali, alle malformazioni congenite e alla mortalità perinatale. In Europa un bambino su 350 sviluppa un tumore entro il ventesimo anno di età. Negli ultimi decenni l'epidemiologia dei tumori pediatrici ha mostrato un aumento della sopravvivenza, anche se non uniforme per tutte le neoplasie, tanto che la prognosi dei tumori pediatrici del sistema nervoso centrale rimane critica.

Per quanto riguarda l'incidenza in Italia, i dati dei registri tumori evidenziano dei tassi cumulativi nel

periodo tra il 2003-2007 tra i più alti in Europa, in generale risulta che 1 bambino su 247 e una bambina su 333 entro il ventesimo anno di età vengano colpiti da un tumore (non tenendo in considerazione i tumori cutanei)<sup>1</sup>. I tassi italiani sono più elevati dei Paesi a confronto sia per il totale dei tumori, come osservato precedentemente, sia per le neoplasie del sistema emolinfopoietico; l'eccesso di rischio è più marcato per i linfomi con un tasso superiore del 40% sia nei bambini sia nelle bambine e dello stesso ordine di grandezza per i sottotipi analizzabili Hodgkin, non-Hodgkin, altri e non specificati.

La valutazione dei trends d'incidenza per i singoli tumori è, in alcuni

casi, difficile, a causa dell'"esigua" (in senso epidemiologico e statistico) numerosità assoluta, tuttavia per alcune neoplasie, in alcune regioni d'Italia, l'aumento dell' annual percent change (APC) raggiunge la significatività statistica (es. osteosarcoma nel Nord-Est, "aumento" nel Nord-Est "marcato" aumento per il tumori del SNC al Centro).

Nell'età d'interesse della presente Consensus si registra una diminuzione dell'APC delle varie neoplasie, ma nello stesso tempo dobbiamo porre l'attenzione all'aumento dell'APC nell'adolescenza sia per le neoplasie nel loro insieme, sia per alcune forme specifiche (linfomi, tumori del SNC, ecc.).

Per quanto riguarda invece la so-

pravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore nella fascia di età tra 0-14 anni è passata dal 70% del periodo 1988-92 all'82% nel periodo 2003-2008. Il dato più confortante riguarda la sopravvivenza relativa alle leucemie, che nell'arco di soli 20 anni è aumentata da 68% a 82%, segnando un aumento del 15%<sup>2</sup>.

Nei bambini il processo eziopatogenetico che porta allo sviluppo di un tumore maligno è necessariamente breve, quindi non è possibile parlare, come per gli adulti, di un *lento accumulo* di lesioni ossidative a carico del DNA e/o di un progressivo indebolimento dei meccanismi di riparazione del DNA e/o di trasformazioni para-fisiologiche (es: ipometilazione diffusa e instabilità epi-genomica) legate all'invecchiamento (*ageing*) dei tessuti<sup>3</sup>.

Un altro dato significativo consiste nel fatto che le neoplasie tipiche nel bambino non sono le stesse che nell'adulto: mentre in quest'ultimo a prevalere sono, e di gran lunga, i tumori a partenza dagli epiteli (carcinomi), nei bambini sono assai più frequenti leucemie e linfomi (45% circa), tumori del SNC (22%), tumori di origine connettivale (sarcomi 15%) ed embrionaria (neuroblastoma: 8%).

Un terzo carattere distintivo delle neoplasie infantili consiste nel fatto che in una discreta percentuale dei casi (in particolare per quelli ad insorgenza nel corso del primo anno di età, la fascia d'età che ha registrato il maggior incremento) la loro origine è, in genere, prenatale e potrebbe essere la conseguenza di un'esposizione **transplacentare** ad agenti fisici (X-rays) o biologici (virus) o chimici (xenobiotici).

Qualcuno ipotizza addirittura un'e-

sposizione transgenerazionale (da modifiche epigenetiche o genetiche a carico dei gameti, trasmissibili da una generazione all'altra)<sup>4</sup>.

Purtroppo non sempre è possibile, con gli strumenti dell'epidemiologia e della statistica frequentista, avere certezza dei fattori di rischio che hanno causato l'aumento dell'incidenza negli ultimi anni.

Le conoscenze attuali sui fattori di rischio per i tumori pediatrici sono state studiate soprattutto in studi caso-controllo, privilegiati per garantire una numerosità significativa di casi visto la rarità della malattia, in cui l'esposizione del bambino è stata accertata in maniera retrospettiva attraverso interviste ai genitori ed attraverso Revisioni Sistematiche e Metanalisi.

### **Fumo**

Il fumo di tabacco è una delle principali cause dei tumori e l'abitudine al fumo dei genitori è la principale fonte di esposizione dei bambini<sup>3</sup>. L'effetto sul rischio di sviluppare un tumore nei bambini è stato studiato in numerosi studi, per la maggior parte studi caso-controllo. La Monografia dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) del 2012<sup>4</sup> sulla valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo ha suggerito, relativamente a fumo passivo e neoplasie pediatriche, che c'è una sufficiente evidenza che il fumo passivo causi epatoblastomi nei bambini esposti e una limitata evidenza che causi le leucemie. Per gli altri tipi di neoplasie si conferma un'eterogeneità dei risultati che non permette di concludere un nesso causale.

**Fumo materno.** La maggior parte degli studi caso-controllo condot-

ti negli ultimi 30 anni non mostra un'associazione significativa tra il fumo materno nel periodo precedente al concepimento o durante la gravidanza ed un aumentato rischio di sviluppare la leucemia linfoblastica o mieloblastica<sup>5-25</sup>. Per quanto riguarda i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), gli studi non mostrano un'associazione significativa con il fumo materno in gravidanza<sup>25,26</sup>. Pochi studi sono disponibili per l'epatoblastoma<sup>27-30</sup> e mostrano un aumentato rischio legato al fumo materno prima del concepimento.

**Fumo paterno.** Il fumo paterno prima del concepimento è stato suggerito come un fattore di rischio per la leucemia acuta. Il fumo di sigaretta potrebbe ridurre l'attività antiossidante plasmatica e tissutale e aumentare il danno ossidativo a carico del DNA degli spermatozoi<sup>31</sup>. La maggior parte degli studi (12 su 17 studi) ha mostrato un'associazione positiva significativa tra fumo paterno prima del concepimento e un aumentato rischio di leucemia linfoblastica acuta<sup>8-21,23,32,33</sup>. Per la leucemia mieloblastica acuta, il fumo paterno prima del concepimento è positivamente associato in 6<sup>10,15,18,20,22,23</sup> su 12 studi<sup>8-11,13,15-18,20,22,23</sup>.

Diverse meta-analisi sono state condotte: una di Lee del 2009<sup>33</sup> ha mostrato che il rischio di leucemia linfoblastica acuta è associato al fumo paterno in generale, nello specifico al fumo prima ma non dopo il concepimento confermando i risultati dei singoli studi precedenti (in questa meta-analisi non è stato valutato il rischio durante la gravidanza). Un'altra meta-analisi del 2011 che include 18 studi mostra che il fumo paterno prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo è associato ad un aumentato rischio di

sviluppare la leucemia linfoblastica acuta<sup>24</sup>. Inoltre in questa meta-analisi viene riportata anche una positiva relazione dose-risposta per l'esposizione al fumo paterno prima della gravidanza e dopo<sup>24</sup>.

I dati di queste meta-analisi rafforzano l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta in generale e in modo particolare nel periodo prima del concepimento, mentre l'esposizione durante la gravidanza e dopo la nascita necessita di ulteriori conferme.

Diversi studi su linfomi mostrano un rischio aumentato con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento, ma bisogna tener conto che la maggior parte di questi studi è basato su piccoli campioni e potrebbe avere problemi di bias<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda i tumori del cervello e del sistema nervoso centrale, gli studi non mostrano un'associazione con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento<sup>8,25,32,34-36</sup>.

### **Esposizione a inquinamento chimico e da polveri**

L'esposizione ad inquinanti ambientali nei bambini presenta la problematica, ancora più marcata rispetto alle altre esposizioni, della difficoltà nella misurazione dell'esposizione, infatti, nella maggior parte di questi studi non si è riusciti a misurare in maniera diretta e specifica l'esposizione nei bambini, ma ci si è basati su una serie di indicatori indiretti di esposizione a sostanze specifiche, fra cui quello più utilizzato come possibile fonte di esposizione a cancerogeni è l'occupazione dei genitori (prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo la nascita).

L'esposizione occupazionale dei ge-

nitore a solventi e/o vernici è stata studiata soprattutto in relazione a leucemie e linfomi<sup>37,38</sup>. Si è osservato un aumento di rischio più omogeneo per la leucemia mieloide (il tipo meno comune nei bambini) e questo sarebbe coerente con lo stabilito nesso causale fra benzene e leucemie mieloidi nell'adulto<sup>4</sup>. La monografia IARC riporta un'evidenza limitata<sup>4</sup> per l'associazione tra leucemia in età pediatrica ed esposizione a vernici nella madre, sia prima del concepimento che durante la gravidanza. L'associazione tra neoplasie pediatriche del sistema emolinfopoietico e inquinanti ambientali valutata in studi pubblicati dopo il 1998, considerati metodologicamente più idonei, risulta positiva fra linfomi non-Hodgkin ed esposizione a solventi dei genitori<sup>39</sup>. L'associazione tra esposizione a gas di scarico e il rischio di neoplasie pediatriche non è coerente nei vari studi, paradossalmente gli studi più grandi hanno riportato risultati negativi<sup>40</sup>. Recentemente è stato pubblicato uno studio francese (ESCALE) che mostra un'associazione positiva tra esposizione a gas di scarico e leucemie<sup>41</sup>. Due meta-analisi hanno inoltre confermato il nesso tra esposizione parentale a benzene (un potente leucemogeno anche nell'adulto) e rischio di leucemia infantile.<sup>40, 41</sup> Infine uno studio sull'esposizione paterna ad idrocarburi mostra un'associazione positiva con il neuroblastoma<sup>42</sup>.

### **Pesticidi**

Una meta-analisi condotta su 16 studi epidemiologici che hanno valutato l'associazione tra l'esposizione residenziale durante l'infanzia e i tumori pediatrici evidenzia come il

rischio di sviluppare un tumore sia associato al tipo di insetticida utilizzato e al luogo di utilizzo. L'esposizione domestica agli insetticidi durante l'infanzia e non quella esterna è associata significativamente ad un maggior rischio di sviluppare un tumore pediatrico, però dato il piccolo numero di studi inclusi in questa meta-analisi, sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati<sup>43</sup>.

**Esposizione occupazionale ai pesticidi dei genitori.** Mettendo insieme i singoli dati provenienti da 10 studi caso-controllo, si è osservato che l'esposizione occupazionale materna a pesticidi durante la gravidanza è associata ad un aumento rischio di leucemia mieloblastica nella prole, mentre non c'è un aumento di rischio di leucemia linfoblastica acuta<sup>44</sup>. Questi dati confermano quelli precedentemente pubblicati<sup>9,45-47</sup>, riportando inoltre un aumentato rischio di leucemia mieloblastica nella prole per l'utilizzo casalingo di pesticidi da parte della madre durante la gravidanza<sup>18,46</sup>.

Per l'esposizione paterna nel periodo vicino al concepimento è stato stimato in 12 studi un aumento del 20% del rischio di leucemia linfoblastica acuta nella prole, mentre il rischio non è significativo per la leucemia mieloblastica in 10 studi<sup>44</sup>.

L'esposizione occupazionale del padre, così come l'uso domestico di pesticidi, influenza in modo significativo il rischio di sviluppare un tumore del cervello nella prole<sup>44</sup>.

### **Allattamento al seno**

L'allattamento al seno è associato ad un minor rischio di sviluppare la leucemia. Una recente meta-analisi

di 17 studi che confronta il rischio di sviluppare la leucemia in chi ha allattato al seno per 6 o più mesi versus chi non ha mai allattato o ha allattato per un periodo minore mostra una riduzione del 20% del rischio<sup>48</sup>. In una sotto-analisi che confronta l'aver allattato versus non aver mai allattato la diminuzione del rischio è del 9%, sebbene la definizione differisca tra gli studi. Diversi meccanismi biologici possono spiegare il ruolo preventivo dell'allattamento al seno sull'insorgenza delle leucemie, dalla diminuita esposizione ad antigeni esogeni alla protezione nei confronti di infezioni, allo sviluppo di una benefica microflora intestinale e ad una riduzione di sostanze ad azione anti-infiammatoria. Ovviamente studi di più alta qualità sono necessari per chiarire i meccanismi biologici sottostanti all'associazione tra allattamento al seno e minor rischio di leucemie.

### **Caffè**

Una meta-analisi su 7 studi caso-controllo sul potenziale ruolo del consumo di caffè in gravidanza sull'insorgenza della leucemia acuta mette in evidenza un aumentato rischio del 22% per le donne bevitrici di caffè vs coloro che non bevono e del 72% per le forti bevitrici di caffè vs chi ne consuma poco. Inoltre l'associazione è significativa per la leucemia linfoblastica che per quella mieloblastica<sup>49</sup>. Sono stati ipotizzati alcuni potenziali meccanismi tramite i quali il consumo di caffè potrebbe aumentare il rischio di sviluppare la leucemia: il caffè contiene una grande quantità di caffeina, che è un inibitore della topoisomerasi II (TOPO

II), un importante enzima implicato nella trascrizione e replicazione del DNA; un'eccessiva esposizione ad inibitori della topoisomerasi II in gravidanza potrebbe portare ad anomalie nel feto. Data la limitata numerosità degli studi inclusi nella meta-analisi ed essendo tutti studi caso-controllo, si auspicherebbero i risultati di studi di coorte con una misurazione più accurata dell'esposizione e dei confondenti.

### **Alcool**

Le bevande alcoliche sono riconosciute come cancerogene per l'uomo<sup>50</sup>. L'etanolo assunto dalla donna in gravidanza attraverso la barriera placentare e l'acetaldeide e i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto. Una meta-analisi condotta su 21 studi caso-controllo<sup>51</sup> ha valutato il ruolo dell'esposizione in utero all'alcool sul rischio di sviluppare la leucemia e ha messo in evidenza un aumentato rischio di sviluppare la leucemia mieloide acuta in associazione al consumo materno di alcool in gravidanza. La recente rivalutazione della IARC<sup>4</sup> conferma questa associazione, ma nota la presenza di eterogeneità fra gli studi e l'assenza di una relazione dose-effetto che potrebbe indicare un problema di recall bias da parte dei genitori.

Il consumo di alcool è stato valutato in rari studi su tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastomi, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, che non hanno dato risultati significativi. Sono necessari ulteriori studi con una raccolta più dettagliata del consumo di alcool per confermare questa associazione.

### **Esposizione a radiazioni ionizzanti**

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è causa di leucemie e tumori solidi nei bambini, argomento ampiamente trattato in due monografie della IARC<sup>52,53</sup>. È importante tenere in considerazione che il rapporto tra esposizione e insorgenza di tumori in età pediatrica si manifesta dopo un certo periodo di latenza; gli studi su coorti di bambini irradiati suggeriscono, infatti, che buona parte dell'effetto si verifica quando gli esposti hanno raggiunto l'adolescenza e l'età adulta. Per quanto riguarda l'esposizione prenatale in utero, basandosi soprattutto sulla coorte dei sopravvissuti alla bomba atomica, la IARC<sup>53</sup> conclude che «c'è sostanziale evidenza che suggerisce un'associazione causale fra esposizione a radiazioni di origine diagnostica nel feto e tumori infantili. Tale evidenza indica che l'aumento di rischio dovuto a esposizione a radiazioni in utero comincia nell'infanzia e persiste a lungo nell'età adulta». Questa affermazione è corroborata da studi successivi che hanno trovato rischi elevati in bambini esposti a raggi X in utero nel primo trimestre di gravidanza<sup>54</sup>. Il rischio per tumori di tipo embrionale determinato da esposizione nel primo trimestre era ancora più elevato.

Eccessi di leucemie pediatriche sono osservate in popolazioni residenti in vicinanza delle centrali nucleari<sup>55</sup>.

Diversi studi in vari Paesi (Francia, UK, Finlandia)<sup>56</sup> hanno dato risultati contrastanti, ma erano gravati da numerosità campionaria insufficiente.

Uno dei più validi, è il KIKK study<sup>57</sup> (*Kinderkrebs in der Umgebung von*

*KernKraftwerken* = Cancro infantile nei dintorni delle centrali nucleari), su 1.592 pazienti di età < 5 anni con cancro (esclusa la leucemia) e 4.735 controlli, commissionato dal governo tedesco e condotto da un team di 12 scienziati (5 epidemiologi, 2 pediatri, 2 statistici, e 3 fisici). Lo studio ha dimostrato un incremento di 2,2 volte per le leucemie e di 1,6 per i tumori solidi (soprattutto di origine embrionale) nei bambini che abitavano entro 5 km dalle centrali nucleari. Nel settembre 2008, anche la *Commission on Radiological Protection* confermava questi risultati. Attualmente, in Italia, le fonti sono esposizione industriale (occupazionale) e terapeutica.

### Campi elettrici e magnetici.

I dati "pooled" provenienti da tre studi hanno mostrato una mancanza di associazione per il rischio di tumori pediatrici per un'esposizione sotto i livelli di 0.3 -0.4 microTesla, mentre il rischio aumenta per esposizioni superiori<sup>58-60</sup>. Gli studi su leucemie e campi elettromagnetici sono inconcludenti e la IARC<sup>53</sup> conclude che c'è un'evidenza limitata che campi magnetici a bassa frequenza causino leucemia, mentre per le altre neoplasie l'evidenza è inadeguata. Occorre osservare, però, che i tempi di esposizione a campi elettromagnetici potrebbero essere stati fin qui di troppo breve durata.

Bisognerebbe far maggior ricorso al Principio di Precauzione, consigliando le mamme in gravidanza e i genitori di ridurre al minimo l'esposizione del feto e del bambino.

### Bibliografia

- Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev.* 2013;37:1-225.
- Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:35-47.
- Leon ME, Peruga A, McNeill A et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S20-S33.
- IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
- van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandembroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol.* 1985;14:555-559.
- Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori.* 1990;76:413-419.
- John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;133:123-132.
- Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol.* 1995;5:354-359.
- Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:24-31.
- Ji BT, Shu XO, Linet MS et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:238-244.
- Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer.* 1999;85:1380-1388.
- Sorahan T, McKinney PA, Mann JR et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer.* 2001;84:141-146.
- Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer.* 2003;88:373-381.
- Menegaux F, Steffen C, Bellec S et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev.* 2005;29:487-493.
- Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembsky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol.* 2006;163:1091-1100.
- Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:293-299.
- MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control.* 2008;19:283-295.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control.* 2008;19:1277-1290.
- Milne E, Greenop KR, Scott RJ et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol.* 2012;175:43-53.
- Metayer C, Zhang L, Wiemels JL et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1600-1611.
- Farioli A, Legittimo P, Mattioli S et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. *Cancer Causes Control.* 2014;25:683-692.
- Mattioli S, Farioli A, Legittimo P et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. *PLoS One.* 2014;9:e111028.
- Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control.* 2015;26:1003-1017.
- Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol.* 2011;2011:854584.
- Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2000;108:73-82.
- Huneharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol.* 2002;57:51-57.
- Pu CL, Guo CB, Jin XQ et al. [Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2009;17:459-461.
- McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol.* 2006;163:818-828.
- Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br J Cancer.* 2004;90:1016-1018.
- Spector LG, Ross JA. Smoking and hepatoblastoma: confounding by birth weight? *Br J Cancer.* 2003;89:602.
- Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res.* 1996;351:199-203.
- Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol.* 1999;28:631-639.
- Lee KM, Ward MH, Han S et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res.* 2009;33:250-258.
- Cordier S, Monfort C, Filippini G et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: the SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1109-1116.
- Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH



- international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. *Int J Cancer*. 2002;100:206-213.
36. Plichart M, Menegaux F, Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:376-383.
  37. Reid A, Glass DC, Bailey HD et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control*. 2011;22:1575-1585.
  38. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med*. 2013;70:648-655.
  39. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:583-598.
  40. Raaschou-Nielsen O, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: a review of the epidemiological literature. *Int J Cancer*. 2006;118:2920-2929.
  41. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect*. 2011;119:566-572.
  42. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control*. 1999;10:539-549.
  43. Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;136:719-729.
  44. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2014;135:2157-2172.
  45. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res*. 2001;61:2542-2546.
  46. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res*. 1989;49:4030-4037.
  47. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect*. 2013;121:269-275.
  48. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e151025.
  49. Cheng J, Su H, Zhu R et al. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:151.
  50. Scocciati C, Cecchini M, Anderson AS et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S67-S74.
  51. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Herberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1238-1260.
  52. IARC. Ionizing radiation. [75]. 2000. Lyon, IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
  53. IARC. Radiation. [100D]. 2009. Lyon, IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
  54. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1271-1276.
  55. Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. *Epidemiol Prev*. 2013;37:234-254.
  56. Ghirga G. Cancer in children residing near nuclear power plants: an open question. *Ital J Pediatr*. 2010; 36: 60.
  57. Grosche B. The 'Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken' study: results put into perspective. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):198-201.
  58. Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer*. 2000;83:692-698.
  59. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology*. 2000;11:624-634.
  60. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2010;103:1128-1135.

**DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO: DALLA GENETICA ALL'EPIGENETICA****Key points**

I disturbi del neurosviluppo **sono in forte aumento** tanto che c'è chi parla di una vera e propria "pandemia silenziosa" (in USA 1:6 bambini ne soffrirebbe e per quanto concerne i disturbi di spettro autistico, si sarebbe passati da una prevalenza di circa 1:1500 bambini a una di 1:150 in trent'anni e da 1:150 a 1:88 negli ultimi cinque). Un incremento analogo per depressione e malattie neurodegenerative.

**Il cervello è l'organo di gran lunga più plastico e sensibile** ai segnali provenienti dall'ambiente e per un periodo particolarmente protratto: tanto a quelli positivi, dei quali ha bisogno per svilupparsi correttamente, quanto a quelli negativi come stress materno fetale persistente ed esposizione prolungata a molecole e agenti neurotossici, in grado di perturbare migrazione e proliferazione neuronale, sinaptogenesi, costruzione delle reti neuronali ecc.

Studi epidemiologici hanno documentato un collegamento significativo tra esposizione a traffico veicolare (in particolare a particolato fine e ozono) nel III trimestre di gravidanza e aumentato rischio di autismo, esposizione a idrocarburi poliaromatici (sempre da traffico veicolare), riduzione della sostanza bianca cerebrale e ADHD; si hanno dati significativi anche per ftalati, policlorobifenili, PBDE (ritardanti di fiamma), metalli pesanti, insetticidi e pesticidi utilizzati in casa e in giardino.

Importanti sembrano essere gli **effetti ambientali transgenerazionali per i Disturbi di Spettro Autistico**. In particolare uno studio ha rivelato una significativa associazione tra età

avanzata dei nonni e rischio di autismo nei nipoti o anche tra esposizione materna ad abusi nella prima infanzia e rischio di avere un bambino con autismo.

**Marcature epigenetiche precoci**, reattive a stress o a privazione affettiva prolungata sono all'origine di queste modifiche caratteriali: in neonati di madri ansiose o depresse si trova ipermetilazione nel DNA del sangue cordonale così pure permangono ipermetilazione del DNA nel sangue degli adulti associata al fumo materno in gravidanza.

Le review e gli studi di coorte pubblicati nell'ultimo decennio suggeriscono come **principali fattori di rischio prenatali**: lo stile di vita (es. fumo attivo e passivo associato a un più basso sviluppo motorio e cognitivo, consumo di alcool, Body Mass Index - BMI), stress e malnutrizione materna<sup>11</sup>; l'uso di farmaci antidepressivi e ansiolitici da parte della gestante, e il ritardo di crescita intrauterina (Intrauterine Growth Restriction - IUGR).

**L'allattamento materno** si associa a ridotta morbilità e migliore sviluppo cognitivo nel bambino e va consigliato sempre anche se sotto attenta considerazione nei casi in cui c'è la necessità di particolari terapie farmacologiche.

**Il deficit di ferro** in epoca prenatale e postnatale precoce (prima dei 3 anni di vita) si associa a ridotto QI e competenze scolastiche, deficit di attenzione e di memoria, ritardo di sviluppo del linguaggio, delle abilità motorie e alterazioni dello sviluppo socio-emotivo.

**Il sonno** migliora il funzionamento cognitivo del bambino.

**Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e svilup-**

**po di disturbi dello spettro autistico né vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili.** Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'outcome delle encefalopatie epilettiche.

Di estrema importanza la **qualità delle esperienze precoci** che caratterizzano la prima infanzia per la loro connessione con il benessere e la salute dell'individuo lungo tutto l'arco di vita come ad esempio le relazioni di attaccamento con le figure di accudimento primario, la "nutrizione linguistica", (leggere un libro, conversare, raccontare una storia), il gioco simbolico, i giochi di movimento. Al contrario esperienze traumatiche precoci possono essere fattore di rischio in età adulta per patologie psichiatriche come la depressione maggiore.

Le relazioni con i pari costituiscono un'importante occasione di crescita e sviluppo, ma nei primi due anni di vita è fondamentale che l'ambiente educativo extrafamiliare presenti caratteristiche in linea con standard qualitativi elevati al fine di promuovere esperienze precoci positive.

Infine un **eccessivo numero di ore trascorso davanti alla televisione o al computer** è stato messo in relazione ad un ridotto senso di autostima e ad un incremento delle difficoltà di gestione a livello del nucleo familiare, oltre che ad un ridotto autocontrollo nel bambino che apprende meglio e in maniera più efficiente nel mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco. **Le patologie del neurosviluppo e neurodegenerative rappresentano il capitolo più significativo,**

**insieme alle malattie endocrino-metaboliche (in primis obesità e diabete 2), di quella che abbiamo definito la *Transizione epidemiologica del 21° secolo*.**

C'è chi parla di una vera e propria "pandemia silenziosa" e ricorda come oggi in USA 1:6 bambini ne soffrirebbe e come per quanto concerne i disturbi di spettro autistico, si sarebbe passati da una prevalenza di circa 1:1500 bambini a una di 1:150 in trent'anni<sup>1</sup> e da 1:150 a 1:88 negli ultimi cinque<sup>1</sup>; che aumenti consimili si sono verificati in altri paesi caratterizzati da analoghe condizioni di vita e ambientali<sup>2</sup>; che tutt'al più un terzo di questo drammatico aumento potrebbe essere spiegato da fattori come la modifica dei criteri diagnostici e un'età inferiore al momento della diagnosi<sup>3</sup>. Un incremento analogo e, soprattutto, proiezioni per i prossimi anni altrettanto e più allarmanti per depressione e malattie neurodegenerative (in particolare la malattia di Alzheimer) sono portate a sostegno della tesi generale di un dilagare di patologie a carico del cervello, essenzialmente dovute a meccanismi epigenetici reattivi connessi a un'esposizione sempre più collettiva a fattori di stress molecolare, cellulare, tessutale e sistemico nei primi anni della vita.<sup>4</sup>

**Ampi studi caso-controllo su popolazioni esposte a uso agricolo di pesticidi (come lo studio CHARGE condotto in California su donne gravide) hanno documentato correlazione significativa tra esposizione in utero a organofosfati, ma anche a piretroidi e carbammati, tra i quali dobbiamo**

segnalare, in relazione al suo frequente uso domestico, il *propoxur* (Baygon), e disturbi del neurosviluppo e in particolare a disturbi di spettro autistico<sup>7</sup>.

Non mancano neppure ampie metanalisi che mostrano come, se è vero che la più forte evidenza concerne inquinamento atmosferico e pesticidi, dati significativi emergano anche per ftalati<sup>8</sup>, policlorobifenili<sup>9</sup>, PBDE (ritardanti di fiamma)<sup>10</sup> e, come detto, metalli pesanti, dimostrando interessanti correlazioni tra specifici agenti e fattori neurotossici, finestre di esposizione e specifici effetti dannosi sullo sviluppo neuropsichico.

Anche insetticidi e pesticidi utilizzati in casa e in giardino possono avere effetti neurotossici sia acuti che cronici. Nel giugno 2000, l'Agenzia americana per la Protezione dell'Ambiente (*Environmental Protection Agency*, EPA) ha annunciato il divieto di commercializzare, a partire dal 31 dicembre 2001, il clorpirifos, un insetticida organofosfato per uso residenziale. Nell'ambito di uno studio di coorte prospettico iniziato nel 2003 livelli rilevabili di clorpirifos furono ancora trovati praticamente in tutti i campioni di aria *indoor* e nel 60% - 70% di campioni di sangue raccolti da madri e neonati al momento del parto. Inoltre i livelli ematici materni e quelli dei neonati risultarono fortemente correlati, il che indicava che il pesticida attraversa facilmente e rapidamente la placenta<sup>11</sup>.

## Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. In: MMWR Surveill Summ. 2012;61:1–19
- Mark F. Blaxill What's going on? The question of time trends in autism. Public Health Rep.(2004); 119(6): 536–551
- Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. Epidemiology. 2009;20(1):84–90
- Lahiri, D. K.; Maloney, B.; Basha, M. R.; Ge, Y. W.; Zawiya, N. H. How and when environmental agents and dietary factors affect the course of Alzheimer's disease: the "LEARn" model (Latent Early Associated Regulation) may explain the triggering of AD. Curr. Alzheimer Res. (2007) 4:219–228
- Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. Environ Health Perspect. (2014); 122(10):1103-9. doi: 10.1289/ehp.1307044
- Ponsonby AL, Symeonides C, Vuillermin P, Mueller J, Sly PD, Saffery R Epigenetic regulation of neurodevelopmental genes in response to in utero exposure to phthalate plastic chemicals: How can we delineate causal effects? Neurotoxicology. 2016 May 18;55:92-101. doi: 10.1016/j.neuro.2016.05.011
- Bell MR. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. Curr Opin Pharmacol. (2014); 19:134-44. doi: 10.1016/j.coph.2014.09.020.
- Zhang H, Yolton K, Webster GM, Sjödin A, Calafat AM, Dietrich KN, Xu Y, Xie C, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading, Cognition, and Externalizing Behavior in Children. Environ Health Perspect. 2016 Jul 6.
- Rossignol DA, Genius SJ, Frye RE Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. Transl Psychiatry. (2014); 11;4:e360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. Int J Epidemiol. (2014); 43(2):443-64. doi: 10.1093/ije/dyt282.
- Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns Environ Health Perspect. (2003);

## **FATTORI DI RISCHIO SULLO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO DEL BAMBINO NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA**

In letteratura, molti studi hanno indagato i fattori di rischio pre- e post-natali associati con difficoltà e disturbi neuroevolutivi ad esordio nei primi anni di vita.<sup>1-4</sup> Tra questi, emerge chiaramente come i segni di problemi del neurosviluppo siano in molti casi già individuabili nel primo e nel secondo anno di vita del bambino, come ad esempio accade nel caso dei disturbi dello spettro autistico.<sup>5-6</sup> Di recente, un interessante studio epidemiologico di Nishimura e colleghi<sup>7</sup> ha seguito longitudinalmente lo sviluppo di una coorte di neonati da 1 a 24 mesi di età, per identificarne sia le possibili traiettorie evolutive disfunzionali, sia i principali fattori di rischio influenti. 952 bambini sono stati valutati per sette volte (1, 4, 6, 10, 14, 18 e 24 mesi), identificando cinque classi di traiettorie neuroevolutive, di cui tre a decorso tipico e due con ritardo. In particolare, nel caso dei bambini rientranti nel gruppo con "ritardo" (14.1% del totale), caratterizzati da una caduta progressiva delle performance evolutive dopo l'anno di età, i principali fattori di rischio sono risultati il genere maschile, la nascita pretermine e l'età paterna avanzata. Il gruppo con "grave ritardo" (4% del totale), invece, risulta caratterizzato da uno sviluppo deficitario globale, che emerge fin dalle prime fasi di sviluppo, interessando prima l'area motoria, poi quella del linguaggio, soprattutto di tipo recettivo. In tal caso, come fattori di rischio predittivi di grave ritardo di sviluppo sono stati individuati: il genere maschile, la condizione neonatale di "small for

*gestational age*", il basso rapporto placenta-peso alla nascita e il basso livello di educazione materna.

**In generale, questa ricerca evidenzia come a distinti pattern di sviluppo caratterizzati da ritardo neuroevolutivo possano corrispondere differenti fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici. Ad esempio, gli autori suggeriscono come alterazioni dello sviluppo motorio precoce potrebbero precedere un ritardo del linguaggio a circa 2 anni di età, come già riscontrato in altri studi.<sup>8</sup> Inoltre, tra i fattori di rischio emerge l'importanza di considerare non solo quelli a matrice biologica, come la scarsa crescita intrauterina, ma anche variabili socio-ambientali, che potrebbero esercitare un'influenza anche nel periodo prenatale.**

### **FATTORI DI RISCHIO IN EPOCA PRENATALE**

La letteratura ci fornisce numerose evidenze circa l'importanza dell'ambiente prenatale nell'influencare lo sviluppo neurocognitivo del bambino. Studi sia clinici che epidemiologici suggeriscono come le esperienze durante la gravidanza, tra cui le abitudini alimentari, la salute fisica e mentale della madre e gli inquinanti ambientali, esercitino effetti significativi sul neurosviluppo del nascituro sia a breve che a lungo termine.<sup>9</sup> Ciò che emerge in modo costante e oramai ampiamente condiviso sul piano internazionale è l'effetto congiunto e interattivo di determinanti genetici, ambientali e sociali sullo sviluppo infantile. In particolare, le review e gli studi di coorte pubblicati nell'ultimo decennio suggeriscono come principali fattori di rischio pre-

natali: lo stile di vita (es. fumo attivo e passivo, consumo di alcool, *Body Mass Index* - BMI)<sup>10</sup>; stress e malnutrizione materna<sup>11</sup>; l'uso di farmaci antidepressivi e ansiolitici da parte della gestante<sup>12-13</sup>; e il ritardo di crescita intrauterina (*Intrauterine Growth Restriction* - IUGR)<sup>14</sup>.

Tra i fattori associati allo stile di vita materno, il fumo di sigarette/tabacco e il consumo di alcool durante la gravidanza sono quelli maggiormente indagati. La maggior parte delle ricerche mostrano come l'esposizione al tabacco nel periodo prenatale sia significativamente associata a un più basso sviluppo motorio e cognitivo durante l'infanzia<sup>10,15</sup>, sebbene non sia ancora chiaro quale trimestre della gravidanza sia cruciale nel determinare tale impatto. Circa il consumo di alcool da basso a moderato durante la gravidanza, i risultati rimangono invece discordanti: alcuni forniscono evidenze del loro effetto negativo sullo sviluppo psicomotorio e comportamentale del bambino<sup>16-18</sup>, mentre altri non riportano associazioni significative<sup>19-22</sup>. Gli studi che hanno indagato il BMI materno in fase pre-concezionale in relazione allo sviluppo neurocognitivo indicano che i bambini le cui madri risultavano sottopeso prima della gravidanza mostrano più basse abilità mentali rispetto ai figli di madri normopeso.<sup>10</sup> Al contrario, l'associazione tra sovrappeso materno e neurosviluppo del bambino rimane ancora poco chiara, a causa di risultati discordanti.<sup>23</sup>

In una recente review, Monk e colleghi<sup>11</sup> hanno analizzato gli studi riguardanti il distress psicosociale e la non-sana alimentazione (inadeguato apporto di sostanze nutritive, tra cui proteine, grassi, ferro, zinco e colina) della madre, riportando un impatto

sinergico di tali esperienze prenatali sul neurosviluppo. In particolare, ciascuno di tali fattori è associato a decrementi nelle abilità neurocognitive del bambino, in particolare riguardanti il funzionamento della memoria ippocampo-dipendente. Gli autori evidenziano come, sebbene spesso indagati singolarmente, malnutrizione e distress materno esercitano la loro influenza l'uno sull'altro attraverso l'interazione bidirezionale tra processi biologici alla base della regolazione dei nutrienti e fisiologia dello stress nella madre e nel feto. Negli ultimi anni vi è una consapevolezza crescente dell'importanza di valutare e trattare tempestivamente i disturbi d'ansia e depressivi in gravidanza. Questo perché la depressione materna *post-partum* non trattata si è oramai evidenziata essere associata ad esiti neuroevolutivi negativi per il bambino (ad es. ritardo dello sviluppo cognitivo e linguistico). Tuttavia, una migliore comprensione dell'importanza del trattamento della depressione materna ha portato a un aumento del tasso di prescrizione di antidepressivi per le donne in gravidanza, arrivando a circa il doppio in meno di un decennio. Di conseguenza, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse scientifico a studiare i possibili effetti di tali farmaci sullo sviluppo fetale e post-natale. Dalle review sul tema<sup>12-13</sup> emerge un quadro ancora incompleto e non unanime: se da un lato alcuni studi indicano una relazione tra esposizione prenatale a farmaci antidepressivi/ansiolitici e un maggior rischio di difficoltà nello sviluppo psicomotorio, dall'altro la maggior parte di questi si fermano ad una valutazione dello sviluppo entro l'anno di età, e pertanto non sufficientemente valida in senso predittivo.

Gli autori suggeriscono perciò l'esigenza di ulteriori evidenze empiriche, ottenibili con studi longitudinali a più lungo termine, in grado di differenziare tra effetti del farmaco e quelli del dosaggio. Infine, dalla recente letteratura emerge come il ritardo di crescita intrauterina (IUGR) esponga il bambino ad un più alto rischio di problemi neuroevolutivi dai 6 mesi ai 3 anni di età.<sup>14</sup> Tra le ricerche prese in esame si evidenziano difficoltà di natura motoria, cognitiva e comunicativa. **Sebbene manchi una revisione sistematica degli studi sugli effetti evolutivi a lungo termine, la ricerca ad oggi indica che questi bambini rimangono a più alto rischio di ritardo nel neurosviluppo durante l'infanzia e l'adolescenza.**

**Bibliografia**

1. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:201-06.
2. Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. *J Trop Pediatr* 2013;59:258-65.
3. Idring S, Magnusson C, Lundberg M et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2014;43:107-15.
4. Hanscombe KB, Trzaskowski M, Haworth CMA, Davis OSP, Dale PS, Plomin R. Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample: SES moderates the environmental, not genetic, effect on IQ. *PLoS One* 2012;7:e30320.
5. Bolton PF, Golding J, Emond A, Steer CD. Autism spectrum disorder and autistic traits in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: precursors and early signs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:249-11.
6. Lemcke S, Juul S, Parner ET, Lauritsen MB, Thorsen P. Early signs of autism in toddlers: a follow-up study in the Danish National Birth Cohort. *J Autism Dev Disord* 2013;43:2366-75.
7. Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ, Asano R, & Mori N. Identification of neurodevelopmental trajectories in infancy and of risk factors affecting deviant development: a longitudinal birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 2016, 0:1-11
8. van Batenburg-Eddes T, Henrichs J, Schenk JJ et al. Early infant neuromotor assessment is associated with language and nonverbal cognitive function in toddlers: the Generation R Study. *J Dev Behav Pediatr* 2013;34:326-334.

9. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, & Nestler EJ (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*, 68, 314-319.
10. Polańska K, Muszyński P, Sobala W, Dziewirska E, Merecz-Kot D, Hanke W. Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development — Polish Mother and Child Cohort study. *Early Human Dev*, 2015; 91: 317-325.
11. Monk, Catherine, Michael K. Georgieff, and Erin A. Osterholm. Research review: maternal prenatal distress and poor nutrition—mutually influencing risk factors affecting infant neurocognitive development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2013; 54: 115-130.
12. El Marroun H, Hanan T, Verhulst FC, & Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry* 2014; 23: 973-992.
13. Gentile S, & Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Journal of affective disorders* 2011; 128: 1-9.
14. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, & Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*, 2014; peds-2014.
15. Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. *Neurotoxicol Teratol* 2012;34(6):560-70.
16. Willford J, Leech S, Day N. Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(6):1051-9.
17. Howell KK, Lynch ME, Platzman KA, Smith GH, Coles CD. Prenatal alcohol exposure and ability, academic achievement, and school functioning in adolescence: a longitudinal follow-up. *J Pediatr Psychol* 2006;31(1):116-26.
18. Sayal K, Heron J, Golding J, Emond A. Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study. *Pediatrics* 2007;119(2):e426-34.
19. Skogerboe Å, Kesmodel US, Wimberley T, Støvring H, Bertrand J, Landrø NI, et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. *BJOG* 2012;119:1201-10.
20. Alati R, Macleod J, Hickman M, Sayal K, MAY M, Smith GD, et al. Intrauterine exposure to alcohol and tobacco use and childhood IQ: findings from a parental-offspring comparison within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatr Res* 2008;64(6):659-66.
21. Falgreen Eriksen HL, Mortensen EL, Kilburn T, Underbjerg M, Bertrand J, Støvring H, et al. The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. *BJOG* 2012;119:1191-200.
22. Kesmodel US, Bertrand J, Støvring H, Skarpness B, Denny CH, Mortensen EL. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid-pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG* 2012;119: 1180-90.
23. Brion M-J, Zeegers M, Jaddoe V, Verhulst F, Tiemeier H, Lawlor DA, et al. Intrauterine effects of maternal prepregnancy overweight on child cognition and behavior in 2 cohorts. *Pediatrics* 2010;127(1):202-11.

## FATTORI DI RISCHIO IN EPOCA POST-NATALE

### Farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice

L'allattamento materno si associa a ridotta morbilità e migliore sviluppo cognitivo nel bambino <sup>[1,2,3]</sup>, per cui ove possibile è raccomandato fino all'età di almeno 4-6 mesi <sup>[4]</sup>. Tuttavia l'aumento delle gravidanze in donne con patologie croniche suscita spesso perplessità riguardanti la prescrizione, durante l'allattamento, di alcuni farmaci essenziali per il trattamento della patologia di base. Molti farmaci vengono escreti nel latte materno, ma solitamente in quantità ridotta (1-2% della dose somministrata alla madre), per cui è raro che causino effetti avversi nel bambino <sup>[5]</sup>.

Il passaggio di farmaci nel latte dipende da molteplici fattori. Una precisa regolazione ormonale crea, nei primi cinque giorni dalla nascita del bambino, giunzioni più lasse tra le cellule alveolari e conseguente passaggio anche di grosse molecole farmacologiche; successivamente inizia il periodo della "galattopoiesi" sotto stimolo dell'ormone prolattina, e il maggiore determinante in questa fase è il volume di latte che il bambino assume. Al termine della lattazione si assiste a una netta riduzione del volume di latte prodotto e le giunzioni intercellulari permettono ancora il passaggio di molecole di grosse dimensioni; in questa fase tuttavia il bambino ha un sistema più maturo, in grado di metabolizzare le sostanze ingerite, per cui le conseguenze sono minime <sup>[6]</sup>. Indipendentemente dal periodo di lattogenesi, il principale determinante della concentrazione dei farmaci

nel latte materno è la concentrazione del farmaco stesso nel plasma (porzione non legata alle proteine). Per tale motivo, allattare il bambino appena prima che la madre assuma la dose del farmaco riduce al minimo la trasmissione, poiché in quel momento la concentrazione plasmatica è minima. Analogamente, è meglio preferire farmaci in monosomministrazione o con intervalli di somministrazione più lunghi per evitare il rischio di accumulo. Altre caratteristiche che aumentano la concentrazione di un dato farmaco nel latte materno, incrementando il cosiddetto "milk to plasma ratio" o "M/P ratio", sono <sup>[5,6]</sup>:

- scarso legame con le proteine plasmatiche
- ridotto volume di distribuzione del farmaco (Vd)
- alta liposolubilità
- basso peso molecolare (<200 Da)
- pKa del farmaco >7.2 (*ion-trapping*).

Un'alta biodisponibilità orale del farmaco inoltre contribuisce ad aumentarne la concentrazione plasmatica nel bambino. L'indice denominato "Relative Infant Dose" (RID) permette di standardizzare la dose di farmaco per il peso della madre e del bambino:

$$RID = \frac{\text{Dose. Infant (mg/kg/d)}}{\text{Dose. Mother (mg/kg/d)}}$$

Un valore <10% è accettabile, al contrario un valore >25% può avere un effetto deleterio sul bambino; solo il 3% dei farmaci noti supera tale soglia.

### Farmaci antiepilettici

L'esposizione in utero a farmaci antiepilettici è correlata ad aumentato rischio di malformazioni congenite, scarsa crescita intrauterina, compli-

canze respiratorie perinatali e ritardo psicomotorio nel nascituro <sup>[7,8]</sup>. Al contrario, diversi studi dimostrano che l'assunzione materna di farmaci antiepilettici durante l'allattamento non influenza lo sviluppo cognitivo del bambino, per cui l'allattamento va in ogni caso incoraggiato <sup>[9,10,11,12,13]</sup>. Anzi, in alcuni casi esso migliora l'*outcome* cognitivo nei bambini esposti in utero a farmaci antiepilettici, con minore compromissione della motilità fine e della capacità relazionale rispetto ai coetanei allattati artificialmente <sup>[11]</sup>.

La madre deve assumere quindi regolarmente la dose farmacologica consigliata, attenendosi a periodici controlli della concentrazione plasmatica, soprattutto se tale dose era stata aumentata durante la gravidanza. Una scorretta assunzione della terapia materna potrebbe esitare in crisi frequenti e/o deficit cognitivi, per cui è necessario tenere sotto osservazione il bambino ed evitare che emerga un ritardo psicomotorio derivato da cause ambientali.

Fenitoina, acido valproico e carbamazepina presentano un alto tasso di legame alle proteine plasmatiche e bassa penetrazione nel latte materno, per cui sono considerati sicuri. Lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam e topiramato raggiungono concentrazioni più elevate nel latte materno, ma non sono stati associati a significativi effetti collaterali nel bambino, in quanto vengono prontamente metabolizzati. Maggiore attenzione va posta all'assunzione prolungata di fenobarbital, primidone e benzodiazepine, che possono provocare sedazione e scarsa crescita ponderale. In tale eventualità può essere consigliato l'allattamento misto <sup>[9]</sup>.

Ulteriori studi sono inoltre necessari per testare la sicurezza di una politerapia antiepilettica durante l'allattamento<sup>[13]</sup>.

### **Farmaci psicotropi**

Un'alta incidenza di malattie psichiatriche è stata riscontrata nel periodo post-parto, con possibili effetti negativi sia per la madre che per il bambino<sup>[14]</sup>. Va valutata quindi attentamente la possibilità di intraprendere o proseguire una terapia idonea anche durante l'allattamento, sebbene gli studi attualmente disponibili non forniscano evidenze certe<sup>[15]</sup>.

Per la maggior parte degli *antidepressivi*, il passaggio nel latte materno è scarso o nullo, e i pochi dati disponibili non mettono in luce un aumentato rischio di eventi avversi a lungo termine. In particolare lo sviluppo cognitivo e motorio nei neonati esposti a sertralina e paroxetina durante l'allattamento appare normale; anche l'utilizzo di duloxetina appare moderatamente sicuro<sup>[16]</sup>. In alternativa può essere considerato l'utilizzo di fluvoxamina, citalopram e venlafaxina. È invece da scoraggiare l'utilizzo di fluoxetina e norfluoxetina, che hanno una lunga emivita. Scarse evidenze sono disponibili su altri SSRIs, SNRIs e NaSSA<sup>[17,18]</sup>. Se l'assunzione materna di SSRIs durante l'allattamento migliori i cosiddetti "SRI related symptoms" nel neonato, dovuti all'esposizione in utero a farmaci psicotropi, è ancora poco chiaro.

Anche la maggior parte dei farmaci *antipsicotici* di nuova generazione non è associata ad eventi avversi durante l'allattamento<sup>[19]</sup>; solo in alcuni casi sono riportati effetti transitori e di scarsa rilevanza clinica, come irritabilità ed insonnia. Come

prima linea è consigliato l'utilizzo di quetiapina; in alternativa può essere utilizzato il risperidone. Non è raccomandata invece la somministrazione di clozapina, per il maggior M/P ratio e per il rischio di agranulocitosi nel bambino. Non sono disponibili al momento studi che definiscano il rischio a lungo termine dell'esposizione a tali sostanze<sup>[20]</sup>. Maggiore attenzione va posta alla somministrazione combinata di antipsicotici di prima generazione: se l'assunzione di aloperidolo o clorpromazina in monoterapia non ha mostrato significativi effetti collaterali nel neonato, la somministrazione combinata di entrambi i farmaci è stata associata in alcuni casi a ritardata acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio<sup>[20]</sup>.

Sebbene la terapia con *litio* sia in molti casi controindicata<sup>[5]</sup>, alcuni studi considerano la possibilità del suo utilizzo in monoterapia. Numerosi studi riportano l'assenza di tossicità e di ritardo cognitivo in pazienti allattati al seno per periodi prolungati durante terapia materna con litio. Una particolare attenzione va tuttavia posta ai neonati prematuri, che presentano difficoltà di eliminazione di tale farmaco<sup>[21,22]</sup>.

### **Anti-emicranici**

L'utilizzo durante l'allattamento di antinfiammatori non steroidei come basse dosi di acido acetilsalicilico ed ibuprofene non è legata a seri effetti collaterali a breve e lungo termine, mentre ketoprofene e naprossene vanno somministrati con maggiore precauzione. Nei casi moderati e severi, la somministrazione di sumatriptan è di prima scelta, in quanto raggiunge bassi livelli nel latte materno. Tra i beta-bloccanti,

è consigliata l'assunzione di propranololo, mentre l'atenololo è da evitare, per l'alta concentrazione raggiunta nel latte materno e per i possibili effetti collaterali a breve termine, come ipotensione e bradicardia<sup>[23]</sup>. Nessuno studio evidenzia alterazioni cognitive correlate alla somministrazione di tali farmaci durante l'allattamento.

### **Patologie demielinizzanti e disease modifying drugs (DMTs)**

Pochissime evidenze sono disponibili sugli effetti a lungo termine dell'utilizzo di DMTs durante l'allattamento, vista la loro recente introduzione nella pratica clinica. Benché il passaggio nel latte materno di glatiramer acetato, IFN, natalizumab e fingolimod sia limitato, tali terapie sono pertanto controindicate<sup>[24]</sup>.

### **Farmaci che influenzano la funzionalità tiroidea**

L'amiodarone e i suoi metaboliti iodati possono raggiungere alti livelli nel latte materno, e l'escrezione continua anche per giorni dopo la sospensione del farmaco. L'allattamento può essere intrapreso, in caso di terapia a breve termine, sotto stretto monitoraggio<sup>[25]</sup>. In caso di riscontro di ipotiroidismo neonatale, è necessario sospendere l'allattamento ed iniziare tempestivamente una terapia sostitutiva, per evitare alterazioni dello sviluppo cognitivo. Diversi studi evidenziano una correlazione tra esposizione prenatale ad amiodarone e disturbi dell'apprendimento in età scolare<sup>[26]</sup>; non è chiaro se anche la sola esposizione durante l'allattamento possa determinare un quadro analogo.

Alte dosi di iodio (>150 mcg/die) assunte dalla madre mediante la

dieta o per inappropriato uso di disinfettanti contenenti tale sostanza, possono provocare ipotiroidismo transitorio nel neonato durante l'allattamento [27]. Difficoltà all'alimentazione o ittero protratto possono far sospettare tale quadro, che richiede immediata eliminazione della causa scatenante e, in caso di elevati valori di TSH, di una terapia sostitutiva a breve termine per prevenire alterazioni irreversibili dello sviluppo cognitivo del neonato.

### **Antidolorifici e antireumatici**

Paracetamolo, inibitori non selettivi della ciclossigenasi e celecoxib sono considerati sicuri durante l'allattamento, così come gli steroidi [28]. L'utilizzo di codeina va invece considerato con attenzione per il rischio di depressione del sistema nervoso centrale nel neonato, e andrebbe assunta solo per brevi periodi [29]. Idrossiclorochina e farmaci immunosoppressori come azatioprina, metotrexate, tacrolimus e ciclosporina non sono stati associati ad eventi avversi nel neonato, mentre precauzione è necessaria per l'utilizzo di ciclofosfamide [30]. Anche la colchicina assunta durante l'allattamento non è responsabile di alterazioni a breve e lungo termine nel neonato [31]. Scarse evidenze sono invece disponibili sull'utilizzo di immunoglobuline ed anticorpi monoclonali, che tuttavia per l'alto peso molecolare e la bassa biodisponibilità orale passano in minima quantità nel latte materno.

### **Altri farmaci**

L'utilizzo, durante l'allattamento, di anticoagulanti come warfarin, eparina non frazionata e a basso peso molecolare si è rivelato sicu-

ro; poche informazioni invece sono disponibili sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali [32]. Tra i farmaci antipertensivi, enalapril, captopril, nifedipina e propranololo possono essere utilizzati; è necessaria invece precauzione durante l'assunzione di furosemide e atenololo per la maggiore concentrazione raggiunta nel latte materno, ma mancano studi sugli effetti a lungo termine di queste terapie nel neonato [33].

Anche farmaci ipoglicemizzanti orali come metformina e sulfaniluree possono essere considerati sicuri durante l'allattamento, e non sono stati correlati ad alterazioni dello sviluppo cognitivo nel neonato [34, 35].

### **Take home messages**

- **Molti fattori influenzano il passaggio di sostanze farmacologiche nel latte materno; il principale determinante è la concentrazione plasmatica del farmaco stesso. Raramente l'escrezione di farmaci nel latte supera l'1-2% della dose somministrata alla madre (L1).**
- **È necessario valutare attentamente la necessità di iniziare o proseguire una terapia durante l'allattamento, scegliendo farmaci sicuri e monitorando strettamente il neonato (L1).**
- **L'allattamento va incoraggiato anche nelle madri che assumono farmaci antiepilettici e psicotropi, in quanto nella maggior parte dei casi non sono state riscontrate alterazioni cognitive a lungo termine nel bambino (L1). Ulteriori studi sono tuttavia necessari per affermare la sicurezza di una**

### **politerapia durante l'allattamento (L2).**

- **Particolare attenzione va indirizzata a farmaci che possono influire sulla funzionalità tiroidea del neonato, come iodio e amiodarone (L2).**

### **Bibliografia**

- 1) Lee, H., Park, H., Ha, E., Hong, Y. C., Ha, M., Kim, B. N., Lee, B., Lee, S. J., Lee, K. Y., Kim, J. H., Jeong, K. S. & Kim, Y. 2016. Effect of Breastfeeding Duration on Cognitive Development in Infants: 3-Year Follow-up Study. *J Korean Med Sci*, 31, 579-84.
- 2) STRAUB, N., GRUNERT, P., NORTHSTONE, K. & EMMETT, P. 2016. Economic impact of breast-feeding-associated improvements of childhood cognitive development, based on data from the ALSPAC. *Br J Nutr*, 1-6.
- 3) BINNS, C., LEE, M. & LOW, W. Y. 2016. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*, 28, 7-14.
- 4) SENAT, M. V., SENTILHES, L., BATTUT, A., BENHAMOU, D., BYDLOWSKI, S., CHANTRY, A., DEFFIEUX, X., DIERS, F., DORET, M., DUCROUX-SCHOUWEY, C., FUCHS, F., GASCOIN, G., LEBOT, C., MARCELLIN, L., PLU-BUREAU, G., RACCAH-TEBEKA, B., SIMON, E., BREART, G. & MARPEAU, L. 2016. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 202, 1-8.
- 5) HOTHAM, N. & HOTHAM, E. 2015. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr*, 38, 156-9.
- 6) NEWTON, E. R. & HALE, T. W. 2015. Drugs in Breast Milk. *Clin Obstet Gynecol*, 58, 868-84.
- 7) MEADOR, K. J., BAKER, G. A., BROWNING, N., COHEN, M. J., BROMLEY, R. L., CLAYTON-SMITH, J., KALAYJIAN, L. A., KANNER, A., LIPORACE, J. D., PENNELL, P. B., PRIVITERA, M. & LORING, D. W. 2013. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 12, 244-52.
- 8) VEIBY, G., DALTVIT, A. K., SCHJOLBERG, S., STOLTENBERG, C., OYEN, A. S., VOLLSET, S. E., ENGELSEN, B. A. & GILHUS, N. E. 2013. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 54, 1462-72.
- 9) VEIBY, G., BJORK, M., ENGELSEN, B. A. & GILHUS, N. E. 2015. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*, 28, 57-65.
- 10) VAJDA, F. 2014. Epilepsy: Effects of exposure to antiepileptic drugs during development. *Nat Rev Neurol*. England.
- 11) MEADOR, K. J. 2014. Breastfeeding and antiepileptic drugs. *Jama*, 311, 1797-8.
- 12) HARDEN, C. L. 2014. Beneficial or neutral effect of breastfeeding on cognitive outcomes in children of mothers with epilepsy? *JAMA Pediatr*. United States.
- 13) MINTZER, S. 2011. To test our guess that breast is best: anticonvulsants and breastfeeding. *Epilepsy Curr*, 11, 116-7.
- 14) BUIST, A. 2001. Treating mental illness in lactating



women. *Medscape Womens Health*, 6, 3.

15) MCDONAGH, M. S., MATTHEWS, A., PHILLIPI, C., ROMM, J., PETERSON, K., THAKURTA, S. & GUISE, J. M. 2014. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 124, 526-34.

16) ANDRADE, C. 2014. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*, 75, e1423-7.

17) SIE, S. D., WENNINK, J. M., VAN DRIEL, J. J., TE WINKEL, A. G., BOER, K., CASTELEN, G. & VAN WEISENBRUCH, M. M. 2012. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97, F472-6.

18) BELLANTUONO, C., VARGAS, M., MANDARELLI, G., NARDI, B. & MARTINI, M. G. 2015. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol*, 30, 143-51.

19) UGUZ, F. 2016. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*, 36, 244-52.

20) YOSHIDA, K., SMITH, B., CRAGGS, M. & KUMAR, R. 1998. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med*, 28, 81-91.

21) KHAN, S. J., FERSH, M. E., ERNST, C., KLIPSTEIN, K., ALBERTINI, E. S. & LUSSKIN, S. I. 2016. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep*, 18, 13.

22) GRANDJEAN, E. M. & AUBRY, J. M. 2009. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*, 23, 397-418.

23) DAVANZO, R., BUA, J., PALONI, G. & FACCHINA, G. 2014. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 70, 1313-24.

24) AMATO, M. P. & PORTACCIO, E. 2015. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 29, 207-20.

25) KHURANA, R., BIN JARDAN, Y. A., WILKIE, J. & BROCKS, D. R. 2014. Breast milk concentrations of amiodarone, desethylamiodarone, and bisoprolol following short-term drug exposure: two case reports. *J Clin Pharmacol*, 54, 828-31.

26) Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L. E. & Martino, E. 2001. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*, 24, 116-30.

27) Emdner, P. J. & Jack, M. M. 2011. Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: a common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. *J Paediatr Child Health*, 47, 750-2.

28) Flint, J., Panchal, S., Hurrell, A., Van De Venne, M., Gayed, M., Schreiber, K., Arthanari, S., Cunningham, J., Flanders, L., Moore, L., Crossley, A., Purushotham, N., Desai, A., Piper, M., Nisar, M., Khamashta, M., Williams, D., Gordon, C. & Giles, I. 2016. *Bsr And Bhpr Guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice*. *Rheumatology (Oxford)*.

29) Kelly, L. E., Chaudhry, S. A., Rieder, M. J., T Jong, G., Moretti, M. E., Lausman, A., Ross, C., Berger, H., Carleton, B., Hayden, M. R., Madadi, P. & Koren, G. 2013. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. *PLoS One*, 8, e70073.

30) Gotestam Skorpen, C., Hoeltzenbein, M., Tincani, A., Fischer-Betz, R., Elefant, E., Chambers, C., Da Silva, J., Nelson-Piercy, C., Cetin, I., Costedoat-Chalumeau, N., Dolhain, R., Forger, F., Khamashta, M., Ruiz-Irastorza, G., Zink, A., Vencovsky, J., Cutolo, M., Caeyers, N., Zumbuhl, C. & Ostensen, M. 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*, 75, 795-810.

31) Herscovici, T., Merlob, P., Stahl, B., Laron-Kenet, T. & Klinger, G. 2015. Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeed Med*, 10, 92-5.

32) Fuller, K. P., Turner, G., Polavarapu, S. & Prabulos, A. M. 2013. Guidelines for use of anticoagulation in pregnancy. *Clin Lab Med*, 33, 343-56.

33) Colaceci, S., Giusti, A., Chapin, E. M., Notarangelo, M., De Angelis, A., Vellone, E. & Alvaro, R. 2015. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? *Breastfeed Med*, 10, 468-73.

34) Glueck, C. J., Salehi, M., Sieve, L. & Wang, P. 2006. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr*, 148, 628-632.

35) Glatstein, M. M., Djokanovic, N., Garcia-Bournissen, F., Finkelstein, Y. & Koren, G. 2009. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Physician*, 55, 371-3.

**Allattamento al seno e sviluppo cognitivo**

L'allattamento al seno è legato a numerosi vantaggi ben noti ed accertati in termini di profilo immunologico e nutrizionale del neonato (riduzione di prevalenza diabete, obesità e infezioni).

Dalle prime osservazioni di Hoefler e Hardy effettuate nel 1929, l'aspetto relativo ad un miglior sviluppo cognitivo è stato oggetto di numerosi studi che hanno osservato la correlazione tra sviluppo psicomotorio e indicatori cognitivi a breve e lungo termine in relazione alla durata e al tipo di allattamento<sup>1</sup> (L1).

I bambini allattati al seno presentano performance di sviluppo e cognitive superiori ai bambini allattati con formula (si evidenzia una differenza di circa 2-3 punti di QI tra i due gruppi, che permangono tali anche

nel lungo termine), ma non è ancora del tutto chiarito se il nesso causale sia diretto o correlato ai fattori associati (in particolare demografici e legati allo stato sociale e al profilo cognitivo dei genitori)<sup>2</sup> (L1). In questo ambito infatti sono presenti per lo più studi osservazionali, non essendo etici protocolli clinici randomizzati ed è chiaro che il profilo delle madri che scelgono l'allattamento al seno prolungato è spesso differente per numerosi fattori.

Lo sviluppo cognitivo è il risultato finale di una complessa interazione tra aspetti genetici e ambientali. Una recente revisione della letteratura suggerisce un importante peso dei fattori associati<sup>1</sup> (L1), in particolare del QI materno<sup>3</sup> (L1); le evidenze di migliori performance in ambito cognitivo risultano infatti più deboli e non statisticamente significative se i risultati vengono corretti per le possibili variabili associate<sup>4</sup> (L1).

I potenziali meccanismi alla base di un effetto diretto del latte materno includono la presenza di acidi grassi polinsaturi (PUFA), presenti nel latte materno ma non nel latte vaccino o nelle comuni formule che vengono incorporati nelle membrane cellulari a livello del sistema nervoso centrale e influirebbero sullo sviluppo della corteccia cerebrale<sup>5</sup> (L1). Recenti studi non avrebbero però confermato il beneficio della supplementazione di PUFA in gravidanza sullo sviluppo neurocomportamentale del nascituro<sup>6</sup> (L1).

Un'ipotesi più recente riguarda l'influenza dell'allattamento al seno sul microbiota intestinale, responsabile anche della sintesi di micronutrienti e con importanti influenze sull'asse intestino-cervello<sup>7</sup> (L6).

L'allattamento al seno rinforza in modo importante il legame ma-

dre-bambino e fornisce quindi un substrato per una maggiore presenza di stimoli ambientali, correlati ad un miglior *outcome* cognitivo, è importante considerare la presenza di un ambiente adeguatamente stimolante in particolare se si considerano gli *outcome* a lungo termine<sup>5</sup>. Appare invece più certa l'influenza positiva diretta sullo sviluppo nei neonati prematuri o di basso peso alla nascita, probabilmente legata alla maggiore necessità di supplementazione con PUFA; confermato anche da alcuni studi clinici controllati randomizzati, rari in questo ambito, e dal risultato di metanalisi<sup>2</sup> (L1). In questa popolazione il punteggio di QI rispetto ai neonati allattati con formula è di circa 5 punti (L1).

**In conclusione, sebbene ulteriori studi clinici siano necessari a chiarire i meccanismi implicati, l'allattamento al seno è correlato ad un miglior sviluppo cognitivo e comportamentale e va sostenuto e supportato.**

## Bibliografia

1. Walfisch A, Sermer C, Cressman A, et al. Breast milk and cognitive development—the role of confounders: a systematic review. *BMJ Open* 2013;3:e003259.
2. Anderson JW, Johnstone B, and Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525–35.
3. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38978.699583.55 (published 4 October 2006)
4. von Stumm S, Plomin R (2015) Breastfeeding and IQ Growth from Toddlerhood through Adolescence. *PLoS ONE* 10(9): e0138676
5. Horta BL, Bahl R, Martinez JC, et al Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses. World Health Organization 2007 ISBN 978 92 4 159523 0
6. Lo A, Sienna J, et al. The Effects of Maternal Supplementation of Polyunsaturated Fatty Acids on Visual, Neurobehavioural, and Developmental Outcomes of the Child: A Systematic Review of the Randomized Trials. *Obstetrics and Gynecology International Volume* 2012, Article ID 591531, 9 pages doi:10.1155/2012/591531

7. Parletta N. Breastfeeding and child neurodevelopment – a role for gut microbiota? *Developmental Medicine & Child Neurology Commentaries*. original article by Julvez et al. on pages 148–156

## Ruolo del ferro nel neurosviluppo

Il deficit di ferro è una delle principali cause di anemia che interessa circa un quarto della popolazione mondiale, sia nei paesi industrializzati sia nei paesi in via di sviluppo. Il deficit di ferro colpisce tutte le età ma in modo particolare i bambini fra 0 e 5 anni. Il deficit di ferro del bambino può essere secondario a una anemia materna, e questo ha un impatto particolarmente importante sullo sviluppo cerebrale fetale e perinatale.

Alcune aree cerebrali sembrano essere particolarmente vulnerabili al deficit di ferro in epoca pre e perinatale: si tratta dell'ippocampo e delle regioni delle corteccia prefrontale. Insulti in epoca fetale e perinatale possono associarsi a diversi meccanismi patogenetici, che non verranno corretti neanche con integrazione successiva di ferro<sup>1</sup>. (L1)

I meccanismi ad oggi individuati possono agire a vari livelli: a livello metabolico il ferro svolge un ruolo fondamentale nella neurotrasmissione (ad esempio per il sistema monoaminergico), nella mielinizzazione attraverso l'attività enzimatica delle desaturasi che determinano il profilo degli acidi grassi della mielina, e nella differenziazione neuronale in particolar modo nella regione ippocampale. È stato inoltre dimostrato che la carenza di ferro in epoca precoce può determinare un'alterata espressione di geni fondamentali per lo sviluppo dell'ippocampo e per la plasticità sinaptica come il BDNF, che determinano modificazioni epigenetiche che permangono in età adulta e posso-

no correlarsi a perdita del potenziale cognitivo (fino a 10 punti di QI), perdita del potenziale lavorativo, e aumentato rischio psicopatologico in età adulta per depressione, ansia e schizofrenia.<sup>2</sup> (L1)

Diversi studi dimostrano che gli aspetti cognitivi e comportamentali maggiormente colpiti dal deficit di ferro in epoca prenatale e postnatale precoce (prima dei 3 anni di vita) sono: ridotto QI e competenze scolastiche, deficit di attenzione e di memoria, ritardo di sviluppo del linguaggio, delle abilità motorie e alterazioni dello sviluppo socio-emotivo. (L1)

In epoca neonatale gli effetti acuti del deficit di ferro sono la minor capacità di discriminazione, alterazioni temperamentali, di interazione con il caregiver, riflessi neurologici alterati<sup>2</sup>.

Le osservazioni su bambini di età maggiori che hanno avuto un deficit di ferro nei primi sei mesi di vita, documentano una discrepanza cognitiva, alterazioni socio-emotive, alterazioni di motricità grossolana e fine a 9 mesi e alterazioni dei patterns di sonno. Da un punto di vista neurofisiologico invece, è stato dimostrato un allungamento delle latenze dei potenziali visivi all'età di quattro anni<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda le strategie di intervento, una review recente riconosce che il trattamento con ferro può migliorare l'*outcome* di sviluppo nei bambini con anemia sideropenica, ma non ci sono dati certi sull'effetto a lungo termine di questa terapia<sup>3</sup> (L1). Per ridurre il rischio potenziale di anemia sideropenica nel bambino, una strategia di intervento è la supplementazione delle donne durante la gravidanza, che si è dimostrata più efficace rispetto ad

un intervento postnatale<sup>4</sup> (L1).  
**In linea generale quanto più precoce è la correzione del deficit tanto maggiore è migliore l'outcome in termini neuro-evolutivi, sottolineando che esistono delle finestre temporali cruciali per lo sviluppo di alcuni circuiti cerebrali, che non possono venire recuperati con una supplementazione tardiva. Infine è bene ricordare che non esiste un marker di alterazione del neurosviluppo specifico per il deficit di ferro e che peraltro spesso il deficit di ferro si associa a deficit di altri micronutrienti (ad es. zinco, proteine) che rende difficile determinare l'effetto del singolo deficit sul neurosviluppo. Non esistono evidenze al momento rispetto al fatto che la supplementazione con ferro in soggetti non anemici possa avere un impatto positivo sullo sviluppo<sup>5</sup> (L1).**

### Bibliografia

1. Radlowski and Johnson. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Frontiers in Human Neuroscience* www.frontiersin.org September 2013 | Volume 7 | Article 585 |
2. Doom JR and Georgieff. MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. *Curr Pediatr Rep.* 2014 December 1; 2(4): 291–298.
3. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001444.
4. Wachs et al. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1308 (2014) 89–106 Issue: Integrating Nutrition and Early Childhood Development Interventions
5. Anjos T. et al, Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr* (2013) 52:1825–1842

### Il sonno e lo sviluppo del bambino nei primi anni di vita

Il sonno è essenziale per la vita umana: esso non è solo un tempo di riposo ma anche uno stato che vede il cervello coinvolto in un'attività molto intensa.

Il primo anno di vita è un periodo cruciale per lo sviluppo sia del cervello che del sonno.

La riduzione della frammentazione del sonno e della durata totale delle ore di sonno quotidiano e il consolidamento del sonno notturno, con la conseguente riduzione del rapporto tra sonno diurno e notturno, sono cambiamenti fondamentali nell'evoluzione del sonno, che avvengono nel corso del primo anno di vita. Intorno alla 52° settimana di età concezionale si assiste inoltre alla comparsa dei fusi del sonno con la loro progressiva sincronizzazione; intorno ai 5 mesi compaiono i complessi K, mentre dai 5-6 mesi di vita il sonno inizia a differenziarsi in stadi 1, 2, 3 NREM e stadio REM<sup>1</sup> (L1). Studi sperimentali mostrano che in giovani animali privati del sonno REM e NREM si ha una perdita della plasticità neuronale (capacità di modificarsi in risposta all'ambiente) con conseguente riduzione del volume cerebrale, riduzione della capacità di apprendimento ed effetti negativi a lungo termine sul comportamento<sup>2,3</sup> (L1).

Durante il sonno REM avviene inoltre la stimolazione endogena, aspetto fondamentale per lo sviluppo neurosensoriale precoce. Essa è caratterizzata dalla presenza di scariche originanti dai neuroni del sistema neurosensoriale che permettono la creazione di connessioni tra organi di senso (come sistemi visivo, uditivo, olfattivo, someste-

sico) e strutture cerebrali (sistema limbico, ippocampo, ponte, tronco, mesencefalo). In studi animali si è osservato che, interferendo sul sonno REM, si ha uno sviluppo anormale di questi sistemi. Ad esempio, la deprivazione di sonno REM porta ad un sottosviluppo del sistema visivo centrale perché non vengono create le connessioni tra cellule gangliari della retina e nucleo genicolato laterale<sup>4</sup> (L1).

Anche le fisiologiche figure del sonno come i fusi e i complessi K è verosimile abbiano un ruolo nello sviluppo della corteccia cerebrale e nei processi di memoria e apprendimento<sup>1</sup> (L1).

Benché la letteratura suggerisca un'associazione tra sonno e funzionamento diurno dei bambini nei primi tre anni di vita, attualmente non ci sono dati sufficienti a concludere che una relazione causale esista.

La maggior parte degli studi si è concentrata su età più avanzate dimostrando una relazione tra sviluppo cognitivo (funzioni esecutive, performance in compiti complessi e performance scolastiche) e problemi comportamentali e sonno<sup>5</sup> (L1).

È segnalato un rischio di sviluppo di disturbi psichiatrici correlato a disturbi del sonno. In particolare è stata osservata una relazione tra insonnia e ansia e depressione<sup>6</sup> (L1).

Molti degli studi effettuati su neonati o bambini sotto l'anno di età dimostrano come il livello di maturazione del sonno raggiunto, adeguato all'età, correla con il quoziente di sviluppo del bambino<sup>1</sup> (L1).

Si pensa che il sonno migliori il funzionamento cognitivo del bambino attraverso due possibili vie: la maturazione cerebrale e il consolidamento della memoria e il miglioramento della vigilanza diurna e quindi della

predisposizione ad imparare<sup>7</sup> (L2). Uno studio effettuato su neonati prematuri a basso rischio, ha dimostrato come il pattern di transizione tra le diverse fasi di sonno, indice di maturità cerebrale, correla con lo sviluppo cognitivo valutato a 12 mesi, 24 mesi e 5 anni di età. In particolare, neonati che passano da una fase di sonno calmo ad una fase di veglia calma mostrano un profilo di neurosviluppo più maturo, sono più abili nel regolare le emozioni negative e mostrano un miglior sviluppo cognitivo e simbolico. Migliori risultano anche le funzioni esecutive, funzioni correlate alla maturazione della corteccia prefrontale<sup>8</sup> (L2). Rispetto alla qualità del sonno, uno studio condotto mediante polisomnografia in bambini di 8 mesi ha mostrato come la presenza di risvegli associati a russamento correla negativamente con i punteggi di sviluppo mentale<sup>9</sup> (L2). Un altro studio, ha mostrato come lo sviluppo cognitivo di 13 bambini con russamento frequente esordito entro il primo mese di vita e protrattosi fino all'anno, fosse inferiore rispetto a quello di bambini controllo sani non russatori. Non sono state osservate differenze invece per quanto riguarda il linguaggio, l'aspetto motorio e lo sviluppo socio-emotivo<sup>10</sup> (L2). È verosimile che differenze nei punteggi di valutazione dello sviluppo cognitivo in età precoce aumentino con l'avanzare dell'età<sup>11</sup> (L2). Rispetto allo sviluppo motorio, gli studi hanno dato risultati contrastanti: alcuni studi non mostrano alcuna correlazione tra patterns di veglia e sonno e disturbi del sonno e sviluppo motorio<sup>12,13,9</sup> (L2), altri hanno mostrato come periodi di sonno aumentati e ridotte transizio-

ni sonno-veglia in prima giornata di vita e aumentata quantità di sonno calmo in seconda giornata di vita siano predittivi di punteggi inferiori alle scale motorie<sup>14,15</sup> (L2). Infine, studi che hanno correlato sonno e temperamento, hanno mostrato come la presenza nei bambini di frequenti risvegli notturni correla positivamente con una soglia sensitiva più bassa<sup>16</sup> (L2). Inoltre bambini che dormono meno (sia di giorno che di notte) in genere hanno un carattere più difficile<sup>17</sup> (L2) o sono più irritabili<sup>18</sup> (L2), mentre un aumento di sonno correla con un temperamento più facile inteso come maggior accessibilità, ritmicità, adattabilità e minor distraibilità<sup>19</sup> (L2). Uno studio longitudinale condotto in Norvegia su 32662 bambini ha mostrato una forte associazione tra disturbi del sonno (ridotta durata del sonno e risvegli notturni) a 18 mesi di vita e problemi emozionali e comportamentali a 5 anni. Tale studio tuttavia presenta numerosi limiti tra cui l'utilizzo di interviste e questionari somministrati ai genitori per valutare il sonno al posto di misurazioni dirette; inoltre non è stata effettuata la valutazione della persistenza dei disturbi del sonno a 5 anni. Non vengono inoltre prese in considerazione, in questo studio, le variabili ambientali e genetiche. Dallo studio infine non emerge una relazione di causalità tra disturbi del sonno e disturbi emozionali/comportamentali, essendo possibile che i disturbi emozionali e comportamentali esistessero prima dell'insorgenza dei disturbi del sonno<sup>20</sup> (L2). **In conclusione, gli studi effettuati pur mostrando una relazione tra sonno e neurosviluppo non dimostrano una relazione di causalità tra i due. È verosimile che il sonno**

**nei primi anni di vita abbia un importante ruolo nello sviluppo del bambino vista l'importante attività in cui è coinvolto il cervello proprio durante questo stadio. Purtroppo molti degli studi effettuati sinora si basano su informazioni riguardanti il sonno dei figli riportate dai genitori piuttosto che su misurazioni dirette; essi inoltre si concentrano su fasce di età più avanzate che non sui primi anni di vita.**

**Sono inoltre necessari più studi longitudinali che valutino a distanza l'effetto del sonno sullo sviluppo del bambino.**

### Bibliografia

1. Ednick M, Cohen AP, et al. A Review of the Effects of Sleep During the First Year of Life on Cognitive, Psychomotor, and Temperament Development. *Sleep*. 2009 Nov 1; 32(11): 1449-1458.
2. Graven S. Sleep and brain development. *Clin Perinatol*. 2006;33:693-706. REVIEW
3. Maquet P, Smith C, Stickgold R. *Sleep and brain plasticity*. New York: Oxford University Press; 2003.
4. Frank MG, Stryker MP. The role of sleep in the development of central visual pathways. In: Maquet P, Smith C, Stickgold R, editors. *Sleep and brain plasticity*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 87-98.
5. Astill RG1, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJ. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull*. 2012 Nov;138(6):1109-38
6. Pasquale K, Alvaro, Rachel M, Roberts, BA, Jodie K, Harris. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep* 2013;36(7):1059-1068.
7. Omri Weisman, Reuma Magori-Cohen, MA, Yoram Louzoun, Arthur I. Eidelman, and Ruth Feldman. Sleep-Wake Transitions in Premature Neonates Predict Early Development. *Pediatrics* Volume 128, Number 4, October 2011.
8. Sadeh A, Flint-Ofir E, Tirosh T, Tikotzky L. Infant sleep and parental sleep-related cognitions. *J Fam Psychol*. 2007 Mar;21(1):74-87.
9. Montgomery-Downs HE, Gozal D. Snore-associated sleep fragmentation in infancy: mental development effects and contribution of secondhand cigarette smoke exposure. *Pediatrics*. 2006;117:e496-e502.
10. A.M. Piteo, K. Lushington, R.M. Roberts, A.J. Martin, T. Nettelbeck, M.J. Kohler, J.D. Parental-reported snoring from the first month of life and cognitive development at 12 months of age Kennedy. *Sleep Medicine* 12 (2011) 975-980.
11. Feldman R, Eidelman AI. Biological and environmental initial conditions shape the trajectories of cogni-

tive and social-emotional development across the first years of life. *Dev Sci.* 2009;12(1):194–200.

12. Scher A. Infant sleep at 10 months of age as a window to cognitive development. *Early Hum Dev.* 2005;81:289–92.
13. Scher A, Tse L, Hayes VE, Tardif M. Sleep difficulties in infants at risk for developmental delays: a longitudinal study. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:396–405.
14. Freudigman KA, Thoman EB. Infant sleep during the first postnatal day: an opportunity for assessment of vulnerability. *Pediatrics.* 1993;92:373–79.
15. Anders TF, Keener MA, Kraemer H. Sleep-wake state organization, neonatal assessment and development in premature infants during the first year of life II. *Sleep.* 1985;8:193–206.
16. Carey WB. Night waking and temperament in infancy. *Behav Pediatr.* 1974;84:756–8.
17. Weissbluth M. Sleep duration and infant temperament. *J Pediatr.* 1981;99:817–19.
18. Halpern LF, Anders TF, Garcia-Coll C. Infant-temperament: is there a relation to sleep-wake states and maternal nighttime behavior? *Infant Behav Dev.* 1994;17:255–63.
19. Spruyt K, Aitken RJ, So K, Charlton M, Adamson TM, Horne RSC. Relationship between sleep/wake patterns, temperament, and overall development in term infants over the first year of life. *Early Hum Dev.* 2008;84:289–96.
20. Sivertsen B, et al. The coexistence of sleep problems with both emotional (internalizing) and behavioral (externalizing) problems is well established, and the importance of sleep for children's emotional regulation has been emphasized. *Later Emotional and Behavioral Problems Associated With Sleep Problems in Toddlers A Longitudinal Study.* *JAMA Pediatr.* 2015;169(6):575–582.

**Presunta relazione tra vaccinazioni e sindrome dello spettro autistico e/o problemi neurologici**

Numerose autorevoli pubblicazioni hanno smentito una correlazione tra vaccino MPR ed autismo <sup>[1,2,3,4]</sup>, così come un'assenza di correlazione con l'esposizione precoce ad altri antigeni proteici e polisaccaridici contenuti nei vaccini <sup>[5]</sup>.

Alcune vaccinazioni, in particolare DTPa ed MPR, soprattutto se in associazione al vaccino anti-varicella, possono indurre febbre e quindi eventuali **convulsioni febbrili** in soggetti predisposti. Tali convulsioni sono identiche alle classiche convulsioni febbrili, e non implicano un aumentato rischio di sviluppare epilessia. <sup>[10,11]</sup>.

Nessuna vaccinazione provoca un

aumentato rischio di **crisi convulsive in apiressia** <sup>[12]</sup>. Una vaccinazione può però essere fattore scatenante l'esordio della sindrome di Dravet in bambini destinati a sviluppare tale patologia, perché portatori della mutazione SCN1A. Non è riportata inoltre correlazione tra vaccinazioni ed esordio di altre encefalopatie epilettiche, come la sindrome di West o la sindrome di Lennoux-Gastaut.

Dopo l'iniezione del vaccino anti-difterite, tetano, pertosse a cellule intere (DTPw) sono stati segnalati episodi di **ipotonia-iporesponsività**, della durata di alcuni minuti o ore <sup>[14]</sup>. Con l'introduzione del vaccino acellulare (DTPa), queste reazioni sono rare; i bambini che hanno presentato tale manifestazione dopo la prima dose di vaccino non hanno un rischio aumentato di ricorrenza alla somministrazione delle dosi successive <sup>[15]</sup>. Inoltre l'ipotonia-iporesponsività non porta a conseguenze neurologiche a lungo termine. Una simile reazione è stata descritta in un caso dopo somministrazione di vaccino antipneumococcico 13-valente <sup>[16]</sup>.

Un rapporto certo esiste tra vaccinazioni e successivo sviluppo di **patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale**, in modo particolare l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM). Tale condizione è infatti spesso scatenata da un trigger infettivo o vaccinale; in modo particolare sono implicati i vaccini MPR, anti-rabbico e contro l'encefalite giapponese. Tali preparati contengono antigeni neuronali ad alta antigenicità, che per un meccanismo di mimetismo molecolare provocano attivazione della cascata infiammatoria e successivo danno della barriera emato-encefalica. I

sintomi possono manifestarsi da alcuni giorni a settimane dopo la somministrazione del vaccino <sup>[17,18]</sup>. Tra le **patologie demielinizzanti del sistema nervoso periferico**, una maggiore incidenza di sindrome di Guillan-Barrè sembra essere correlata alla vaccinazione antinfluenzale <sup>[20]</sup>.

Una complicanza più rara ma degna di nota è lo sviluppo di **atassia cerebellare** acuta dopo vaccino MPR o MPRV, che si manifesta solitamente in bambini di età inferiore a due anni per un meccanismo di demielinizzazione immunomediata, e si autorisolve senza sequele nel 100% dei casi <sup>[21]</sup>. Un caso è stato riportato anche in seguito a vaccinazione anti-meningococco C coniugato <sup>[22]</sup>. Rari casi di **sordità** neurosensoriale sono stati riportati post-vaccinazione MPR. Tuttavia la sordità sviluppata in seguito al vaccino è di gran lunga inferiore per frequenza a quella sviluppata in seguito all'infezione da morbillo o parotite, per cui il beneficio del vaccino rimane indiscusso <sup>[23]</sup>.

**Take home messages**

- **Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e sviluppo di disturbi dello spettro autistico (L1).**
- **Non vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili (L1). Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'outcome delle encefalopatie epilettiche (L2).**
- **Alcune patologie demielinizzanti, come l'ADEM o la sindrome di Guillan-Barrè, possono insorgere in seguito alla somministrazione di un vaccino,**

**per un meccanismo riferibile a “mimetismo molecolare” (L1).**

- **Episodi di ipotonia-iporesponsività ed atassia cerebellare sono rari effetti collaterali correlati a specifiche vaccinazioni (L3).**

**Bibliografia**

- MROZEK-BUDZYN, D., KIELTYKA, A. & MAJEWSKA, R. 2010. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, 29, 397-400.
- MROZEK-BUDZYN, D., KIELTYKA, A., MAJEWSKA, R. & AUGUSTYNIAK, M. 2013. Measles, mumps and rubella (MMR) vaccination has no effect on cognitive development in children - the results of the Polish prospective cohort study. *Vaccine*, 31, 2551-7.
- TAYLOR, L. E., SWERDFEGER, A. L. & ESLICK, G. D. 2014. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32, 3623-9.
- HUTTON, J. 2016. Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? *Front Hum Neurosci*, 10, 25.
- DESTEFANO, F., PRICE, C. S. & WEINTRAUB, E. S. 2013. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr*, 163, 561-7.
- DESTEFANO, F. 2007. Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. *Clin Pharmacol Ther*, 82, 756-9.
- MROZEK-BUDZYN, D., MAJEWSKA, R. & KIELTYKA, A. 2015. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. *Eur J Pediatr*, 174, 383-91.
- GEIER, D. A., HOOKER, B. S., KERN, J. K., KING, P. G., SYKES, L. K. & GEIER, M. R. 2013. A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States. *Transl Neurodegener*, 2, 25.
- FISCHBACH, R. L., HARRIS, M. J., BALLAN, M. S., FISCHBACH, G. D. & LINK, B. G. 2016. Is there concordance in attitudes and beliefs between parents and scientists about autism spectrum disorder? *Autism*, 20, 353-63.
- SAWYER, M. H., SIMON, G. & BYINGTON, C. 2016. Vaccines and Febrile Seizures: Quantifying the Risk. *Pediatrics*, 138.
- MA, S. J., XIONG, Y. Q., JIANG, L. N. & CHEN, Q. 2015. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 33, 3636-49.
- LATEEF, T. M., JOHANN-LIANG, R., KAULAS, H., HASAN, R., WILLIAMS, K., CASERTA, V. & NELSON, K. B. 2015. Seizures, encephalopathy, and vaccines: experience in the National Vaccine Injury Compensation Program. *J Pediatr*, 166, 576-81.
- DUVERNOY, T. S. & BRAUN, M. M. 2000. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*, 106, E52.
- GOODWIN, H., NASH, M., GOLD, M., HEATH, T. C. & BURGESS, M. A. 1999. Vaccination of children

following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health*, 35, 549-52.

- FOTIS, L., VAZEOU, A., XATZIPSALTI, M. & STAMOY-ANNOU, L. 2014. Hypotonic hyporesponsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. *Turk J Pediatr*, 56, 427-9.
- KARUSSIS, D. & PETROU, P. 2014. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*, 13, 215-24.
- TENEMBAUM, S., CHITNIS, T., NESS, J. & HAHN, J. S. 2007. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 68, S23-36.
- KWONG, J. C., VASA, P. P., CAMPITELLI, M. A., HAWKEN, S., WILSON, K., ROSELLA, L. C., STUKEL, T. A., CROWCROFT, N. S., MCGEER, A. J., ZINMAN, L. & DEEKS, S. L. 2013. Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*, 13, 769-76.
- VAN DER MAAS, N. A., BONDT, P. E., DE MELKER, H. & KEMMEREN, J. M. 2009. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. *Vaccine*, 27, 1970-3.
- CUTRONEO, P. M., ITALIANO, D., TRIFIRO, G., TORTORELLA, G., RUSSO, A., ISOLA, S., CAPUTI, A. P. & SPINA, E. 2014. Acute cerebellar ataxia following meningococcal group C conjugate vaccination. *J Child Neurol*, 29, 128-30.
- ASATRYAN, A., POOL, V., CHEN, R. T., KOHL, K. S., DAVIS, R. L. & ISKANDER, J. K. 2008. Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990-2003. *Vaccine*, 26, 1166-72.

**Ambiente di accudimento ed esperienze precoci: effetti sullo sviluppo neurocognitivo**

In un'ottica socio-ecologica della salute, il benessere e lo sviluppo dell'individuo, fin dalla sua nascita, risentono degli effetti cumulativi di fattori individuali, familiari, sociali e comunitari.<sup>1-2</sup>

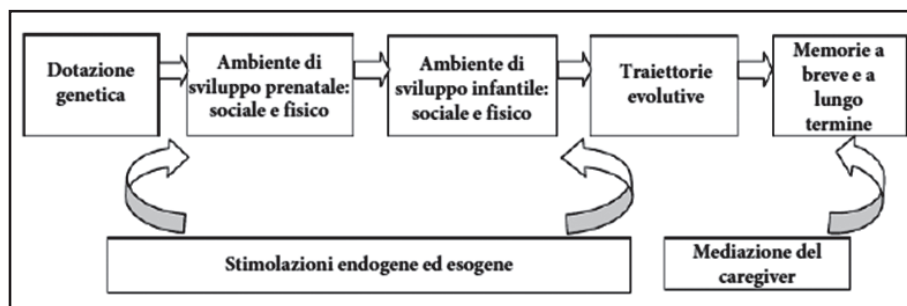
Lo sviluppo cerebrale, infatti, è un processo dinamico dipendente da

stimolazioni endogene ed esogene e da un ambiente supportivo. Danni o condizioni deprimenti sul piano sia socio-affettivo sia fisico sono in grado di creare deficit permanenti sul sistema neurosensoriale in via di sviluppo, soprattutto se occorrono nei primi mesi di vita del bambino<sup>3</sup>. Come si può osservare dallo schema soprastante, infatti, lo sviluppo neurosensoriale del bambino è il risultato dell'influenza di fattori genetici, ambientali, stimolazioni interne ed esterne e relazioni sociali, ma soprattutto della interazione tra questi fattori.<sup>3</sup>

La letteratura scientifica è ormai concorde nel ritenere di estrema importanza la qualità delle esperienze precoci che caratterizzano la prima infanzia, e la loro connessione con il benessere e la salute dell'individuo lungo tutto l'arco di vita. Molte evidenze empiriche mostrano l'influenza di tali esperienze sia sullo sviluppo di molte abilità cognitive, linguistiche e socio-emotive, sia sulla salute fisica, a breve e lungo termine.<sup>4-9</sup>

Prime fra tutti, assumono grande importanza **le relazioni di attaccamento con le figure di accudimento primario**, relazioni che sono definite 'principio attivo per lo sviluppo del cervello' (Knitzer e Gillam 2008).<sup>10</sup> A partire dal terzo trimestre di gravidanza e durante il primo anno di vita, il cervello subisce una rapida crescita e fin dall'ottava settimana

**Fig.1 Sviluppo neurosensoriale nel terzo e quarto trimestre di vita (Figura tratta da Marshall, 2011)<sup>3</sup>**



di vita, il neonato sviluppa avanzate capacità sociali ed emotive, alla base di quella che viene definita la *salute mentale infantile*. Secondo la definizione data da Zero to Three, una delle più autorevoli organizzazioni statunitensi di ricerca e promozione dello sviluppo da 0 a 3 anni, la salute mentale infantile è la capacità del bambino di provare, regolare ed esprimere emozioni, che si formano a partire da relazioni di attaccamento sicuro, e di esplorare l'ambiente.<sup>11</sup> Queste capacità costituiscono la pietra angolare di un sano adattamento socio-emotivo, e possono svilupparsi al meglio all'interno di un ambiente di cura supportivo e sensibile che comprende la famiglia, la comunità. La maggior parte degli apprendimenti si sviluppa nel contesto di socializzazione fin dai primi mesi di vita, tanto che il neonato è programmato per l'odore e il gusto del latte materno e del liquido amniotico, e al tocco e la voce della madre.<sup>3,12</sup> Il bambino è quindi legato alla madre prima ancora di adattarsi ad altri caregivers, ecco perché stabilire un legame sicuro assume un'importanza centrale dal punto di vista evolutivo.<sup>13</sup> Un ambiente positivo è quello che offre al bambino l'opportunità di sperimentare attraverso la mediazione e il supporto di un caregiver responsivo. Questa attività di mediazione degli stimoli da parte dell'adulto conferisce rilevanza e salienza agli eventi, consentendo la memorizzazione delle azioni ad essi rivolte. Sebbene infatti il cervello sia geneticamente predisposto all'elaborazione delle informazioni, il suo sviluppo dipende anche da un ambiente fisico e sociale in grado di proteggere e offrire al bambino occasioni per sperimentare, riconoscere e rispondere agli stimoli esterni.

L'instaurarsi di relazioni di attaccamento positive nella prima infanzia si è visto essere anche un fattore cruciale per lo sviluppo biologico.<sup>9,14</sup> Senza un'adeguata regolazione mediata da un caregiver sensibile, l'esposizione ai fattori di stress estremi nella prima infanzia può avere un ampio raggio di effetti fisiologici, tra cui alterazioni dello sviluppo cerebrale e neuroendocrino, del sistema immunitario, metabolico e cardiovascolare.<sup>7, 15-16</sup> Tali cambiamenti biologici possono essere associati a conseguenze sul piano dello sviluppo infantile, come problemi di obesità, ritardo di crescita, e deficit nello sviluppo cognitivo, socio-emotivo e linguistico.<sup>7,17-18</sup> Gli studi scientifici sulle **esperienze relazionali nei primi due anni di vita** si sono focalizzati su molti aspetti riguardanti l'interazione tra caregiver e bambino, investigando in particolare sincronia tra i partner sociali<sup>19,20</sup> e la stimolazione sul piano comunicativo<sup>21-23</sup> come fattori influenti sul neurosviluppo. Da recenti revisioni della letteratura, la *sincronia madre-bambino* può essere definita come un adattamento reciproco e dinamico caratterizzato da coinvolgimento reciproco, condivisione affettiva e coordinazione temporale dei comportamenti messi in atto dai partecipanti all'interazione.<sup>19-20, 24-26</sup> Tale sincronia, presente fin dalla nascita, si rivela essere un ingrediente fondamentale non solo per l'instaurarsi di un attaccamento sicuro, ma anche per lo sviluppo di competenze sia da parte del caregiver (es., capacità di leggere e interpretare correttamente i segnali del neonato, svolgere il ruolo genitoriale) sia da parte del bambino (es., capacità di autoregolazione, competenza socio-emotiva). Gli studi sulla sincronia

madre-bambino hanno ampiamente evidenziato l'associazione positiva della stessa con lo sviluppo motorio, cognitivo, e comportamentale del bambino.<sup>20</sup> Questo ha senz'altro una ricaduta per la pratica clinica, laddove è possibile fornire supporto e sostegno alle madri in difficoltà rispetto all'interpretazione e gestione dei segnali del proprio bambino, al fine di migliorarne la qualità dell'interazione. All'interno di questo quadro relazionale si inseriscono naturalmente anche una serie di stimolazioni affettive, sociali e cognitive, che contribuiscono positivamente allo sviluppo del bambino. Un esempio è dato dall'influenza della "nutrizione linguistica", comprendente tutti gli stimoli basati sull'uso della lingua nel contesto relazionale, come leggere un libro, conversare, raccontare una storia.<sup>22</sup> Una review recentissima sul tema riporta come **la quantità e la qualità del dialogo, dell'interazione e della lettura condivisa con il bambino nei primi anni di vita** siano fortemente associate con lo sviluppo linguistico e cognitivo e con il successo scolastico a medio e lungo termine.<sup>22</sup> Ad esempio, l'attenzione congiunta verso un unico oggetto di interesse e il coinvolgimento sociale del bambino durante una conversazione, e non il mero ascolto passivo di un dialogo, appaiono predire positivamente lo sviluppo comunicativo, facilitando l'apprendimento e la comprensione del linguaggio, anche prima che il bambino sia in grado di produrre parole. Anche la **lettura ad alta voce** nei primi due anni di vita si rivela una pratica fondamentale sul piano evolutivo. I bambini coinvolti almeno 10 minuti al giorno in questa attività sono esposti a un minor rischio di

ritardo del linguaggio, presentano abilità linguistiche migliori sul piano espressivo e di comprensione, e maggior ampiezza del vocabolario all'inizio della scuola primaria<sup>22</sup>. Dalla medesima review emerge, tuttavia, che i benefici connessi alla lettura condivisa aumentano nel corso della prima infanzia, parallelamente ai progressi del bambino in tutte i domini evolutivi<sup>22</sup>. Durante i primi anni, infatti, l'acuità visiva diventa sempre più raffinata, sostenendo il riconoscimento di oggetti e colori, che il caregiver può indicare durante la lettura del libro. Allo stesso modo aumentano le abilità fine-motorie, che permettono al bambino di tenere lui stesso il libricino e girarne le pagine, incoraggiando il suo ruolo attivo a tale esperienza. Tale attività, inoltre, favorisce l'ampliamento del vocabolario in espressione, introducendo l'uso di nuove parole. I bambini con un vocabolario ricettivo più grande potrebbero trarre maggior vantaggio della presentazione di queste nuove parole, poiché il significato di parole nuove è spesso vincolato dalla conoscenza di altre. Pertanto, sebbene la lettura condivisa sia importante fin dai primi mesi di vita, il suo effetto positivo aumenterebbe dai 12 mesi in poi, parallelamente alle sempre più avanzate abilità che il bambino acquisisce nel corso del suo sviluppo.<sup>22</sup>

Chiaramente il libro costituisce di per sé uno strumento. Va ricordato, infatti, che nei primi anni di vita è all'interno di un'interazione positiva e ricca sul piano relazionale che la lettura ad alta voce assume maggiore probabilità di influenzare positivamente lo sviluppo infantile.

Infatti, tutte le attività ludiche mediate dall'interazione positiva con l'adulto arricchiscono l'ambiente di

apprendimento, favorendo le capacità intellettive del bambino. Esse non rappresentano solo un momento divertente, ma costituiscono una vera e propria palestra in cui si apprendono e migliorano una serie di abilità cruciali dal punto di vista evolutivo. Ad esempio, i **giochi di movimento** sostengono lo sviluppo fisico, aiutando il bambino a scoprire come funziona il corpo e le sue diverse parti; quello intellettuale, favorendo la conversione di piani di azione rivolti a un obiettivo in movimento e sostenendo lo sviluppo di abilità di problem-solving; e comunicativo, poiché il movimento è uno dei primi mezzi con cui il bambino esprime emozioni e pensieri.<sup>27</sup> Inoltre, i giochi che richiedono attivazione fisica forniscono l'opportunità di costruire e consolidare il legame affettivo col bambino e di fargli acquisire maggiore sicurezza di sé e controllo delle proprie azioni.

Accanto all'ambiente familiare, anche quello a contatto con i coetanei, soprattutto al Nido, assume grande importanza per lo sviluppo infantile. Nel gruppo dei "pari", infatti, i bambini hanno età, competenze e ruoli simili tra loro, e questa natura orizzontale delle interazioni li pone davanti alla necessità di imparare modalità relazionali più efficaci e adatte all'ambiente extrafamiliare. Sebbene tali legami si sviluppino maggiormente dai 3 anni in su, già verso il primo anno di età si osservano alcuni comportamenti sociali, come sorrisi, gesti di indicazione, vocalizzi

e avvicinamento ai pari, che diventano via via più complessi a mano a mano che il bambino diviene capace di condividere un'attività.<sup>28</sup> Ad esempio, il periodo dai 16-18 mesi a circa 3 anni è caratterizzato da interazioni con i coetanei sempre più socialmente orientate, complementari e coordinate, in cui l'imitazione e il gioco simbolico e di finzione sono tra i comportamenti più frequenti.<sup>29</sup> Molte sono le evidenze scientifiche a sostegno del ruolo delle esperienze sociali positive con pari sul funzionamento cognitivo, emotivo e sociale del bambino, giacché esse forniscono l'occasione di apprendere e mettere in pratica molte abilità interpersonali.<sup>28</sup>

È pur vero, tuttavia, che nei primi due anni di vita la **qualità del servizio educativo** in cui il bambino è inserito diventa essenziale al fine di promuovere il suo sviluppo. Tra gli standard qualitativi proposti, ad esempio, rientrano il rapporto numero di bambini per educatrice e l'ampiezza del gruppo di pari, su cui l'American Academy of Pediatrics e l'American Public Health Association forniscono alcune raccomandazioni, riportate nella tabella sottostante.<sup>30</sup> Tali aspetti qualitativi emergono da evidenze empiriche che mostrano come, accanto a variabili familiari, la frequenza in nidi di alta-qualità e le precoci esperienze positive con i pari si trovano associate a migliori *outcome* evolutivi anche a lungo termine, soprattutto a livello sociale e comportamentale.<sup>31-33</sup>

**Standard professionali per i Nidi d'infanzia raccomandati dall'American Academy of Pediatrics e dall'American Public Health Association (tabella tratta da <sup>30</sup>)**

	Rapporto bambini-educatore	Ampiezza gruppo dei pari
6 mesi- 1 anno ½	3 bambini per 1 educatore	Massimo 6 bambini
1 anno ½ - 2 anni	4 bambini per 1 educatore	Massimo 8 bambini
2 anni - 3 anni	7 bambini per 1 educatore	Massimo 14 bambini



**Nel complesso, esperienze precoci positive, come ad esempio la lettura ad alta voce, il racconto di storie, il gioco simbolico, i giochi di movimento, rappresentano tutte attività con un impatto positivo sul neurosviluppo, soprattutto se inserite in un contesto sociale positivo, sia esso formato dal caregiver, dagli educatori e dai pari. Esse incoraggiano l'esplorazione, la sperimentazione, il pensiero creativo, le abilità di problem solving, e le capacità socio-emotive, gettando importanti fondamenta per l'adattamento negli anni successivi.**

**Bibliografia**

1. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equality in Health. Stockholm: Institute of Future Studies, 1991.

2. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, et al. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ Q* 1988;15:351e77.

3. Marshall, J. (2011). Infant neurosensory development: considerations for infant child care. *Early Childhood Education Journal*, 39(3), 175-181.

4. Hertzman, C. (1999). The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896(1), 85-95.

5. Anderson, L. M., Shinn, C., Fullilove, M. T., Scrimshaw, S. C., Fielding, J. E., Normand, J., & Task Force on Community Preventive Services. (2003). The effectiveness of early childhood development programs: A systematic review. *American journal of preventive medicine*, 24(3), 32-46.

6. Tanner, Jeffery; Candland, Tara Lynn; Odden, Whitney Swan. 2015. Later impacts of early childhood interventions : a systematic review. IEG working paper; no. 2015/3. Washington, D.C. : World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/2015/04/24418906/impacts-interventions-during-early-childhood-later-outcomes-systematic-review>

7. Simpson, T. E., Condon, E., Price, R. M., Finch, B. K., Sadler, L. S., & Ordway, M. R. (2016). Demystifying Infant Mental Health: What the Primary Care Provider Needs to Know. *Journal of Pediatric Health Care*, 30(1), 38-48.

8. Friedman, E. M., Karlamangla, A. S., Gruenewald, T. L., Koretz, B., & Seeman, T. E. (2015). Early life adversity and adult biological risk profiles. *Psychosomatic Medicine*, 77, 176-185.

9. Shonkoff, J. P., Garner, A. S., Siegel, B. S., Dobbins, M. I., Earls, M. F., McGuinn, L., Wegner, L. M. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*, 129, e232-e246.

10. Knitzer, J., & Gilliam, W. S. (2008). Giving infants

and toddlers and head start: Getting policies in sync with knowledge. *Infants & Young Children*, 21(1), 18-29.

11. Zero to Three Infant Mental Health Task Force Steering Committee. (2001). Definition of infant mental health. Washington, DC: National Center for Clinical Infant Programs.

12. Ebbeck, M., & Yim, H. Y. B. (2009). Rethinking attachment: Fostering positive relationships between infants, toddlers and their primary caregivers. *Early Child Development and Care*, 179(7), 899-909.

13. Hostinar, C. E., Sullivan, R. M., & Gunnar, M. R. (2014). Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: A review of animal models and human studies across development. *Psychological Bulletin*, 140, 256-282.

14. Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology and Behavior*, 106, 29-39.

15. Johnson, S. B., Riley, A. W., Granger, D. A., & Riis, J. (2013). The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics*, 131, 319-327.

16. Wilson, S. M., & Sato, A. F. (2014). Stress and paediatric obesity: What we know and where to go. *Stress and Health*, 30, 91-102.

17. Garner, A. S. (2013). Home visiting and the biology of toxic stress: Opportunities to address early childhood adversity. *Pediatrics*, 132, S65-S73.

18. Baker, B., & McGrath, J. M. (2011). Maternal-infant synchrony: An integrated review of the literature. *Neonatal, Paediatric & Child Health Nursing*, 14(3), 2.

19. Leclère, C., Viaux, S., Avril, M., Achard, C., Chetouani, M., Missonnier, S., & Cohen, D. (2014). Why Synchrony Matters during Mother-Child Interactions: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 9(12), e113571. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0113571>

20. Gervain, J. (2015). Plasticity in early language acquisition: the effects of prenatal and early childhood experience. *Current opinion in neurobiology*, 35, 13-20.

21. Zauche, L. H., Thul, T. A., Mahoney, A. E. D., & Stapel-Wax, J. L. (2016). Influence of language nutrition on children's language and cognitive development: An integrated review. *Early Childhood Research Quarterly*, 36, 318-333.

22. Friedmann, N., & Rusou, D. (2015). Critical period for first language: the crucial role of language input during the first year of life. *Current opinion in neurobiology*, 35, 27-34.

23. Fewldman R. Parent-infant synchrony and the construction of shared timing; physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Mar-Apr;48(3-4):329-54.

24. Harrist A, Waugh R. Dyadic synchrony: Its structure and function in children's development. *Developmental Review*. 2002;22:555-92.

25. Shin H, Park YJ, Ryu H, Seomun GA. Maternal sensitivity: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008 Nov;64(3):304-14.

26. Zero To Three (2004). On the move. The power of movement in your child's first three years. <https://www.zerotothree.org/resources/316-on-the-move-the-power-of-movement-in-your-child-s-first-three-years>

27. Rubin, K. H., Bukowski, W., & Parker, J. G. (2006). Peer interactions, relationships, and groups. In N. Eisenberg & W. Damon, & R.M. Lerner (Eds.), *Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional, and personality development* (6th ed., pp. 571-645). New York: Wiley.

28. Eckerman, C. O., & Peterman, K. (2001). Peers and infant social/communicative development. In G. Bremner & A. Fogel (Eds.), *Blackwell handbook of infant development* (pp. 326-350). Malden, MA: Blackwell Publishers.

29. NICHD Early Child Care Research Network. (2006). The NICHD Study of Early Child Care and Youth Development: Findings for Children up to Age 4 1/2 Years. URL: [https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/documents/seccyd\\_06.Pdf](https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/documents/seccyd_06.Pdf)

30. Babchishin, L. K., Weegar, K., & Romano, E. (2013). Early child care effects on later behavioral outcomes using a Canadian nation-wide sample. *Journal of Educational and Developmental Psychology*, 3(2), 15.

31. National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network (2008), *Social Competence with Peers in Third Grade: Associations with Earlier Peer Experiences in Childcare*. *Social Development*, 17: 419-453. doi: 10.1111/j.1467-9507.2007.00446.x

32. Vandell, D. L., Burchinal, M., Vandergrift, N., Belsky, J., Steinberg, L., & NICHD Early Child Care Research Network. (2010). Do effects of early child care extend to age 15 years? Results from the NICHD study of early child care and youth development. *Child Development*, 81, 737-756. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01431.x>

**Maltrattamenti, abusi e alterazioni dello sviluppo neurocognitivo nel bambino**

Esperienze traumatiche precoci, subite in età infantile, possono essere un significativo fattore di rischio per il successivo sviluppo, in età adulta, di patologie psichiatriche come la depressione maggiore [1]. Altri studi testimoniano come maltrattamenti o incurie subiti in giovane età possano portare allo sviluppo di compromissione cognitiva, con alterazioni nella sfera dell'apprendimento e della memoria [2]. Con l'ausilio dell'imaging funzionale è stato infatti dimostrato che in questi soggetti profondi cambiamenti avvengono in aree coinvolte nel controllo cognitivo, nei processi socio-emozionali, nelle funzioni autonome e nella regolazione

del ciclo sonno-veglia<sup>[3]</sup>; in particolare aree prefrontali, ippocampo ed amigdala risultano essere attivati in modo anomalo, mentre sono evidenti alterazioni nei circuiti di regolazione dello stress<sup>[4,5]</sup>. Un recente studio mette in luce come anche il riconoscimento di espressioni facciali ed emozioni sia compromesso nei soggetti che sono stati vittima in età infantile di abusi, maltrattamenti o incurie<sup>[6]</sup>.

In età scolastica, bambini vittime di trascuratezza sono più inclini a presentare ansietà, eccessivo attaccamento, bassa autostima e labilità emotiva (fenotipo ADHD), oltre che un ridotto quoziente intellettivo<sup>[7]</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., Souza, L. H., Borges Rde, P. & Fleck, M. P. 2015. Childhood trauma and dimensions of depression: a specific association with the cognitive domain. *Rev Bras Psiquiatr*, 38, 127-34.
- 2) Wang, L., Yang, L., Yu, L., Song, M., Zhao, X., Gao, Y., Han, K., An, C., Xu, S. & Wang, X. 2016. Childhood physical neglect promotes development of mild cognitive impairment in old age - A case-control study. *Psychiatry Res*, 242, 13-18.
- 3) Insana, S. P., Banihashemi, L., Herringa, R. J., Kolko, D. J. & Germain, A. 2016. Childhood maltreatment is associated with altered frontolimbic neurobiological activity during wakefulness in adulthood. *Dev Psychopathol*, 28, 551-64.
- 4) Hentze, C., Walter, H., Schramm, E., Drost, S., Schoepf, D., Fangmeier, T., Mattern, M., Normann, C., Zobel, I. & Schnell, K. 2016. Functional Correlates of childhood maltreatment and symptom severity during affective theory of mind tasks in chronic depression. *Psychiatry Res*, 250, 1-11.
- 5) Thomason, M. E. & Marusak, H. A. 2016. Toward understanding the impact of trauma on the early developing human brain. *Neuroscience*.
- 6) Ardizzi, M., Martini, F., Umiltà, M. A., Evangelista, V., Ravera, R. & Gallese, V. 2015. Impact of Childhood Maltreatment on the Recognition of Facial Expressions of Emotions. *PLoS One*, 10, e0141732.
- 7) Maguire, S. A., Williams, B., Naughton, A. M., Cowley, L. E., Tempest, V., Mann, M. K., Teague, M. & Kemp, A. M. 2015. A systematic review of the emotional, behavioural and cognitive features exhibited by school-aged children experiencing neglect or emotional abuse. *Child Care Health Dev*, 41, 641-53.

## Esposizione precoce a strumenti multimediali (TV, videogiochi, cellulari, tablet)

Il tempo trascorso dai bambini di fronte allo schermo di un dispositivo multimediale sta crescendo enormemente negli ultimi anni, nonostante le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics sull'evitare tale esposizione per i bambini al di sotto dei 2 anni.<sup>1</sup> Rispetto a dieci anni fa, infatti, i bambini hanno maggiore accesso a media come televisione, computer, video game, tablets e smartphone, facilitato anche dalla maggiore presenza di tali strumenti all'interno delle famiglie.<sup>1</sup> Da recenti ricerche condotte negli USA circa il 68% dei bambini con meno di 2 anni utilizza quotidianamente uno di questi dispositivi, mediamente per circa un'ora al giorno, tempo che si raddoppia se si considerano i bambini tra i 2 e i 4 anni.<sup>2-3</sup> L'eccessivo numero di ore trascorso davanti alla televisione o al computer è stato messo in relazione ad un ridotto senso di autostima e ad un incremento delle difficoltà di gestione a livello del nucleo familiare<sup>[10]</sup>, oltre che ad un ridotto autocontrollo nel bambino<sup>[11]</sup>. Ad oggi le ricerche sulla relazione tra uso di dispositivi tecnologici ed effetti sullo sviluppo hanno riguardato principalmente bambini al di sopra dei 3 anni, e soprattutto in età scolare. La letteratura sulla prima infanzia, invece, è ancora scarsa, fatta eccezione per alcuni recenti studi.<sup>4-6</sup> La review più recente sul tema ha evidenziato alcuni fattori correlati all'utilizzo degli schermi multimediali in bambini con meno di 3 anni di età.<sup>7</sup> In particolare, si è visto come il tempo di esposizione allo schermo di dispositivi tecnolo-

gici risulta maggiore nei casi in cui vi è bassa stimolazione cognitiva e coinvolgimento genitoriale. Vi sono evidenze di un impatto negativo del tempo trascorso davanti alla TV sullo sviluppo cognitivo e linguistico in bambini al di sotto dei 2 anni.<sup>4,8-9</sup> Guardare la televisione per un periodo di tempo eccessivo può avere effetti sullo sviluppo, contribuendo potenzialmente a scarse abilità verbali e di memoria, difficoltà emotive, e problemi di attenzione.<sup>8-10</sup> Oltre al linguaggio, anche lo sviluppo cognitivo e motorio potrebbero risentire negativamente del tempo trascorso davanti alla televisione. Nel complesso si può dire che le esperienze bi-dimensionali (2D) offerte dallo schermo multimediale, sia esso TV, computer o smartphone, non forniscono di per sé occasioni di apprendimento costruttivo sul piano mentale e motorio, né sono caratterizzati dall'interazione sociale propria del mondo reale. La ricerca, sebbene ancora limitata per questa fascia d'età, è chiara nell'indicare come i bambini apprendano meglio e in maniera più efficiente nel mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco.

## Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics (2013). Children, adolescents, and the media. *Pediatrics*, 132(5), 958-961. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2656>.
2. Common Sense Media. (2011). Zero to eight: Children's media use in America. Available from <http://www.commonsense.org/research>.
3. Rideout V, Vandewater E, Wartella E: Zero to Six: Electronic Media in the Lives of Infants, Toddlers and Preschoolers. Vol 2003. Menlo Park: The Henry J. Kaiser Family Foundation; 2003.
4. Lin, L. Y., Cheng, R. J., Chen, Y. J., Chen, Y. J., & Yang, H. M. (2015). Effects of television exposure on developmental skills among young children. *Infant behavior and development*, 38, 20-26.
5. Lauricella, A. R., Wartella, E., & Rideout, V. J. (2015). Young children's screen time: The complex role of parent and child factors. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 36, 11-17.

6. Hoyos Cillero I, Jago R: Systematic review of correlates of screen-viewing among young children. *Prev Med* 2010, 51(1):3–10.
7. Duch, H., Fisher, E. M., Ensari, I., & Harrington, A. (2013). Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 10(1),1.
8. Chonchaiya, W., & Pruksananonda, C. (2008). Television viewing associates with delayed language development. *Acta Paediatrica*: 97., 977–982.
9. Zimmerman, F. J., Christakis, D. A., & Meltzoff, A. N. (2007). Associations between media viewing and language development in children under age two years. *Journal of Pediatrics*: 151., 364–368.
10. HINKLEY, T., VERBESTEL, V., AHRENS, W., LISSNER, L., MOLNAR, D., MORENO, L. A., PIGEOT, I., POHLABELN, H., REISCH, L. A., RUSSO, P., VEIDEBAUM, T., TORNARITIS, M., WILLIAMS, G., DE HENAUW, S. & DE BOURDEAUDHUIJ, I. 2014. Early childhood electronic media use as a predictor of poorer well-being: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*, 168, 485-92.
11. INOUE, S., YORIFUJI, T., KATO, T., SANADA, S., DOI, H. & KAWACHI, I. 2016. Children's Media Use and Self-Regulation Behavior: Longitudinal Associations in a Nationwide Japanese Study. *Matern Child Health J.*

**LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE**

**Key points**

*I disordini atopici costituiscono un problema di salute in progressivo incremento e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica, tra questi i fattori psicosociali.*

*Lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disordini atopici.*

*La terapia antibiotica precoce e inappropriata potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria e che la correlazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata. Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza.*

*Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale*

*“benefico”, veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria ma i dati in letteratura sono controversi, pur tuttavia un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici.*

*Interventi preventivi come l'utilizzo di latti parzialmente o estesamente idrolizzati per la prevenzione delle allergie non sono oggi raccomandabili alla luce di recenti valutazioni.*

*L'aumento della prevalenza di malattia atopica nei paesi industrializzati negli ultimi decenni è stata messa in relazione ai cambiamenti delle abitudini nutrizionali ed in particolare al consumo di grassi ed allo squilibrio ω-3 / ω-6, data la comune e competitiva via enzimatica, un aumento dell'assunzione di ω-3 nella dieta è stato associato ad una diminuzione degli effetti pro-infiammatori dell'acido arachidonico a più livelli. Comunque non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi della serie ω3 e di vitamine e minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle malattie allergiche, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento, né se som-*

*ministrati al bambino.*

*Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né di incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di “complementary foods” è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico. Infine, i risultati degli studi con supplementazione con probiotici non sono stati in grado di dimostrare un effetto significativo, se non un modesto effetto limitato alla prevenzione dell'eczema anche se mancano dati circa la dose, il tipo e la durata della somministrazione e comunque prevedono un trattamento che inizi durante la gravidanza e continui in epoca neonatale alla madre che allatta e al neonato stesso, al contrario non vi sarebbe effetto protettivo. Leziologia delle malattie allergiche è multifattoriale comprendendo, oltre agli aspetti genetici, anche stili di vita e dieta moderni, ambiente indoor e outdoor.*

*Si raccomanda di evitare di fumare in gravidanza e di esporre al fumo passivo i bambini.*

*Ridurre la quantità di esposizione agli allergeni degli acari il più possibile, la cosiddetta profilassi ambientale è dose-dipendente: ridurre il livello di umidità relativa*

*in casa, mantenendola attorno al 50%, federe coprimaterasso e copriuscino in tessuto dimostrato antiacaro, eliminare moquette, tappeti, tende, pelouche, aspirare periodicamente con aspirapolvere che sia in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA).*

*Per quanto attiene agli animali domestici, la possibile riduzione del rischio non è tale da giustificare la*

*decisione di tenere un animale domestico proprio per evitare la sensibilizzazione allergica né vi sono al momento evidenze conclusive che valga la pena allontanare comunque un animale domestico già presente in casa.*

*L'ingresso precoce in comunità, che espone il bambino a maggior rischio di infezioni nei primi anni di vita, hanno ottenuto risultati non*

*sempre convincenti.*

*La rinite allergica nell'adolescenza ed in età adulta può essere predetta da una precoce sensibilizzazione, dalla dermatite atopica nei primi tre anni e dalla presenza della malattia nei genitori. Nessuno degli altri fattori, socioeconomico, ambientale, stili di vita, gravidanza e mese di nascita possono essere adottati come target per la prevenzione.*

## STRESS ED ATOPIA

I disturbi atopici, asma, rinocongiuntivite, allergia alimentare e dermatite, costituiscono un problema di salute in progressivo incremento<sup>(1)</sup> e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica. Molti fattori ambientali e dell'ospite possono intervenire nel processo che altera la risposta immunitaria e tra questi i fattori psicosociali<sup>(2)</sup>. Pincus-Knackstedt e Sanchez<sup>(3-4)</sup> hanno ipotizzato un numero di percorsi con cui lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disturbi atopici.

Alcuni dati della letteratura evidenziavano come eventi determinanti stress (lutti, abusi, problemi quotidiani, stress lavorativi) ed emozioni negative (distress, demoralizzazione, ansietà e sintomi di depressione) vissuti dalla madre durante la gravidanza potessero aumentare la probabilità di disturbi atopici (ipersensibilità, atopica, allergia e disturbi immunologici)

e disturbi specifici (dermatite, rinite, asma, congiuntivite, eczema, aumento delle IgE e wheezing) nella prole<sup>(5-6)</sup>.

Una recente revisione sistematica suggerisce una relazione tra lo stress materno durante la gravidanza e disturbi atopici nel bambino. Tuttavia, gli studi esistenti sono di qualità diverse. Le ampie definizioni di esposizioni spesso di stress auto-riportati implica un rischio sostanziale di bias e risultati falsi-positivi.<sup>(7)</sup>

## Bibliografia

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockett RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:39-41.
2. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-179.
3. Pincus-Knackstedt MK, Joachim RA, Blois SM, Douglas AJ, Orsal AS, Klapp BF et al. Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airway inflammation. *J Immunol* 2006; 177:8484-8492.
4. Sanchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol* 2001; 13:419-449.
5. Isabel R. V. Hartwig, MSc, a Peter D. Sly, MD, b Louis A. Schmidt, PhD, c Ryan J. van Lieshout, MD, PhD, d John Bienenstock, MD, e Patrick G. Holt, PhD, f and Petra C. Arck, MD, a Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. (*J Allergy Clin Immunol* 2014;134:160-9.
6. Larsen AD1, Schläunssen V, Christensen BH, Bonde JP, Obel C, Thulstrup AM, Hannerz
7. H, Hougaard KS. Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma
8. and atopic dermatitis among 7-year old children - a prospective cohort study. *Scand J Work*

9. *Environ Health* 2014 Nov;40(6):639-48

10. Andersson NAW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard SK, Kolstad HA, Schläunssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy* 2016; 71: 15-26.

## ESPOSIZIONE PRECOCE A BATTERIE, TERAPIA ANTIBIOTICA E RISCHIO DI PATOLOGIA RESPIRATORIA.

La mucosa delle vie respiratorie è costantemente esposta ad un ambiente complesso, inclusi microrganismi, allergeni ed agenti inquinanti. A seconda della composizione dell'"esposoma", tipi specifici di cellule del sistema immunitario vengono attivate e lasciano una loro "impronta" fatta di citochine e chemochine nella mucosa delle vie respiratorie.<sup>1,2,3</sup> La competenza immunitaria del neonato si forma proprio grazie all'esposizione all'esposoma<sup>4</sup>; inoltre la capacità di montare una risposta immunitaria bilanciata è fondamentale per mantenere delle vie aeree sane, mentre se la risposta è squilibrata in senso Th1 o Th2 i mediatori rilasciati generano uno stato infiammatorio persistente<sup>5,6</sup>. A tal proposito è stato dimostrato che la colonizzazione delle prime vie respiratorie in neonati sani con *Moraxella catarrhalis* ed *Haemophi-*

*lus influenzae*, induce una risposta infiammatoria mista di tipo Th1, Th2 e Th17. Tale risposta immunitaria recluta ed attiva sia gli eosinofili che i neutrofili contrastando con la necessità di una risposta Th1 necessaria per l'eradicazione di questi batteri. In questo modo si genera una risposta infiammatoria cronica che pone le basi per lo sviluppo futuro di asma <sup>7</sup>. Nello stesso studio, la colonizzazione con *Streptococcus pneumoniae* determina un risposta citochinica molto debole ostacolando quindi la capacità del bambino di eradicare l'infezione da questo batterio e determinando evasione immunologica. Infine la colonizzazione di *Staphylococcus aureus* causa una risposta di tipo neutrofilo, senza aumentare il rischio di sviluppare asma durante l'infanzia. Pertanto la colonizzazione delle vie respiratorie di neonati asintomatici con batteri patogeni induce una stimolazione della risposta immunitaria specie specifica a livello mucoso, indicando quindi che patogeni come *M. catarrhalis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae* non sono solo degli "spettatori".

Anche l'esposizione ad antibiotici durante i primi anni di vita influenza il rischio di sviluppare patologie a carico dell'apparato respiratorio. Bambini esposti ad antibiotici nei primi due anni di vita hanno un rischio quasi raddoppiato di sviluppare asma all'età di sette anni e mezzo <sup>8</sup>, con un rischio che è dose dipendente ed arriva ad essere di quasi tre volte maggiore per coloro che sono esposti a quattro o più cicli di antibiotico terapia. Un possibile meccanismo che spiega l'esposizione ad antibiotici in epoca precoce e il successivo sviluppo di asma risiede nel fatto che l'esposizione a

microrganismi stimola lo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo Th1, sopprimendo invece la risposta Th2.

**In conclusione**

**La terapia antibiotica precoce e inappropriata, quindi, potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria; la correlazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata.**

**Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza.**

**Bibliografia**

1. Lappalainen MHJ, Hyvärinen A, Hirvonen M-R, Rintala H, Roivainen J, Renz H, Pfefferle PI, Nevalainen A, Roponen M, Pekkanen J, et al. High indoor microbial levels are associated with reduced Th1 cytokine secretion capacity in infancy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159:194–203. 2.
2. Chromy BA, Fodor IK, Montgomery NK, Luciw PA, McCutchenMaloney SL. Cluster analysis of host cytokine responses to biodefense pathogens in a whole blood ex vivo exposure model (WEEM). *BMC Microbiol* 2012;12:79. 3.
3. Martindale D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640–647
4. Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:125–132.
5. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:471–478. 6.
6. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354:SII12–SII15.
7. Følsgaard NV, Schjørring S, Chawes BL, Rasmussen MA, Krogfelt KA, Brix S, Bisgaard H. Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:589–95.
8. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:762–71.

**EFFICACIA PREVENTIVA DELL'ALLATTAMENTO AL SENO SULLE PATOLOGIE ALLERGICHE**

L'allattamento al seno è stato associato a diversi effetti benefici per la salute della mamma e del bambino ed è quindi raccomandato per tutti i lattanti (1). Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso diversi meccanismi, quali la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico" e veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria (es LCPUFA n-3) (2). L'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica è stata frequentemente studiata e spesso dibattuta negli ultimi 70 anni. In generale ci sono studi che mostrano un effetto protettivo, altri nessun effetto ed altri ancora un effetto predisponente. Nonostante il fatto che in letteratura ci siano dati contrastanti e controversi, questo non deve significare che l'allattamento al seno non abbia effetti significativi. Infatti bisognerebbe piuttosto riflettere sull'inadeguatezza metodologica nello studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica e dalla complessità di tale interazione. Primo di tutti l'impossibilità di includere nelle revisioni sistematiche e meta-analisi studi randomizzati in doppio cieco. Secondo, la maggior parte di studi presenti sono di tipo retrospettivo, terzo bisogna considerare l'inconsistenza derivante da definizioni imprecise riguardanti l'allattamento al

seno (3), in particolare molti studi non differenziano tra allattamento al seno esclusivo e non. Spesso anche la terminologia utilizzata per definire l'*outcome* allergico è utilizzata in maniera non corretta (wheezing e asma). Infine studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione allergica può risultare complesso anche per la presenza di polimorfismi genetici delle desaturasi (fatty acid desaturase, FADS) dalla cui attività enzimatica dipende la produzione degli acidi grassi a lunga catena (LCPUFA), che possono modulare tale associazione in quanto fattori influenzanti i livelli di LCPUFA nel latte materno (4).

Nel 1988 Kramer ha proposto 12 criteri che gli studi volti a valutare l'associazione allattamento al seno e malattia atopica dovrebbero soddisfare; di questi essere prospettici, con una sufficiente durata di allattamento al seno esclusivo, con specifiche definizioni dell'*outcome* allergico da valutare, con valutazione degli effetti sulla popolazione a rischio, di adeguata potenza statistica (5). Tuttavia attualmente nessuno studio in letteratura soddisfa tali criteri per cui tale associazione rimane controversa.

#### Effetto sulla rinite allergica

Una meta-analisi di studi prospettici ha mostrato un effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi vicino alla significatività statistica nella popolazione generale (odds ratio =0.74, intervallo di confidenza al 95%, =0.54-1.01), ma non in bambini con familiarità per malattia atopica (odds ratio =0.87, intervallo di confidenza al 95%, =0.48-1.58) (6). Successivamente sono stati condotti altri studi ma solo 1 studio ri-

sulta essere di tipo prospettico e la riduzione del rischio è stata osservata a 3 anni di vita nella popolazione pediatrica afro-americana a rischio (odds ratio =0.8, intervallo di confidenza al 95%, = 0.6-0.9) (7).

#### Effetto su wheezing e asma

L'allattamento al seno esclusivo per 3-4 mesi di vita sembra essere associato alla riduzione di episodi di wheezing derivante da infezioni delle vie aeree superiori prima dei 4 anni (8). Episodi di wheezing dopo i 6 anni di vita è più probabile che possano rappresentare sintomi di asma allergico; tuttavia in questo caso i risultati degli studi sull'effetto protettivo dell'allattamento al seno sono controversi (8).

Due meta-analisi di studi prospettici hanno riportato risultati controversi riguardo alla reale significatività statistica dell'effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi sul rischio di asma in età pediatrica in soggetti a rischio atopico (9,10). Alcuni studi suggeriscono che l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi aumenta l'incidenza di asma dopo i 14 anni in soggetti a rischio atopico (8). Recentemente è stato osservato che la prevalenza di asma a 10 anni di vita è risultata essere ridotta solo in bambini allattati al seno esclusivamente per almeno 3 mesi, portatori almeno di un allele minore dei polimorfismi FADS (4). Bambini omozigoti per l'allele maggiore non hanno mostrato nessun effetto benefico dell'allattamento al seno esclusivo (4).

#### Effetto sull'allergia alimentare

Per quanto riguarda la prevenzione dell'allergia alimentare, non c'è sufficiente evidenza scientifica per trarre conclusioni definitive circa i benefici dell'allattamento al seno

per la prevenzione delle allergie alimentari in lattanti a rischio atopico (11,12,13).

Una revisione sistematica ha concluso che l'allattamento al seno potrebbe avere un effetto protettivo in particolare in bambini a rischio (14). Un trial clinico randomizzato prospettico condotto su bambini nati pretermine ha mostrato una minor incidenza cumulativa di allergia alle proteine del latte vaccino (non allergia alimentare in generale), soprattutto riguardo l'eczema come manifestazione allergica, a 18 mesi dopo il termine, in bambini a rischio alimentati con latte materno proveniente dalla banca del latte umano  $\geq 4$  mesi rispetto alla formula per pretermine e per nati a termine (15). Successivamente in una più recente revisione sistematica (13) sono stati identificati due studi di coorte che hanno mostrato, nella popolazione a rischio per atopia, o nessun effetto benefico (16) o al contrario che l'allattamento esclusivo può essere associato ad un aumentato rischio allergico (17). In tale studio è stato osservato che l'allattamento al seno esclusivamente per 5 mesi o più è risultato maggiormente associato a sensibilizzazione all'uovo ad 1 anno (17), senza tuttavia includere nessun dato sull'allergia alimentare.

#### Effetto sulla dermatite atopica

In una meta-analisi l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi è risultato essere associato ad una riduzione di incidenza di dermatite atopica rispetto alla formula (18). Tuttavia in una successiva revisione sistematica e meta-analisi non è stato evidenziato alcun effetto avendo eliminato dall'analisi uno studio considerato controverso (19).

**Box 1. Definizioni di modalità di allattamento nel lattante.**

**Allattamento al seno esclusivo:** richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto), permette l'assunzione di soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro (3).

**Allattamento al seno predominante:** richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto) come fonte predominante di nutrimento, permette l'assunzione di acqua e bevande a base di acqua, soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro (3).

**Formula per lattante:** alimento in grado di soddisfare da solo i fabbisogni nutrizionali dei primi 6 mesi di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n.82).

**Formula di proseguimento:** alimento costituente il principale elemento liquido della dieta del lattante, in fase di diversificazione, dopo il 6° mese di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n.82).

**In conclusione**

**Nonostante i dati in letteratura siano controversi, anche se non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia atopica, un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici. (1A)**

**Bibliografia**

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-e841.
2. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *IMAJ* 2012;14:57-61.
3. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008, Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf)
4. Standl M, Sausenthaler S, Latka E, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE, von Berg A, Berdel D, Krämer U, Schaaf B, Lehmann I, Herbarth O, Klopp N, Koletzko B, Heinrich J; GINIplus and LISAPlus Study Group. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAPlus studies. *Allergy* 2012;67:83-90.
5. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988;112:181-90.
6. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr.* 2002;91:275-9.
7. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, Ryan P, Rep-

- nen T, Villareal M, Burkle J, Stanforth S, Lockey JE, Khurana Hershey GK, Bernstein DI. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1054-60.
8. Fleischer DM, Sperger JM, Assa'ad AH, et al Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol: in practice.* 2013;1:29-36.
9. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
10. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess.* 2007;153:1-186.
11. NIAID-Sponsored Expert Panel1, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
12. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhassel V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69:590-601
13. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and

- adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
14. van Oudijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Høst A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
15. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development 480 of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *BMJ* 1990;300:837-840.
16. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
17. Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203:17-21.
18. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
19. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009;161:373-83.

**LATTI ESTESAMENTE E PARZIALMENTE IDROLISATI (EHF- PHF - HA)**

È noto che l'esposizione agli allergeni nelle prime fasi della vita, in gravidanza e nella prima infanzia, costituisce un fattore critico per lo sviluppo di allergia o tolleranza.

La ricerca scientifica ha quindi, tra l'altro, focalizzato l'attenzione sulla dieta del bambino, sia perché comporta una precoce esposizione ad allergeni, sia perché può essere facilmente modificata.

Le misure preventive sperimentate per le allergie, particolarmente quelle alimentari, hanno incluso l'allontanamento dell'allergene nella madre durante la gravidanza e/o l'allattamento, l'allattamento materno esclusivo per un periodo più o meno prolungato e l'evitamento

dei potenziali allergeni, inclusi gli antigeni alimentari o ambientali, nel primo anno di vita e oltre.

Essendo l'allergia una reazione specifica ad una proteina normalmente innocua (allergene), i lattici parzialmente idrolisati o ipoallergenici e quelli estesamente idrolisati sono stati formulati modificando le proteine allergeniche del latte allo scopo di prevenire la sensibilizzazione. Questi lattici possono derivare principalmente da proteine animali del latte vaccino (proteine sieriche o caseina) o da proteine vegetali, riso e soia. Tali lattici sono prodotti mediante processi di digestione enzimatica parziale o estensiva che possono rompere le proteine native in peptidi di diverse dimensioni<sup>1</sup>.

Le formule di latte adattato (cows' milk formula - CMF) contengono proteine intere del latte vaccino, le cui dimensioni vanno da 14 kD ( $\alpha$ -lattalbumina) a 67 kD (albumina sierica)<sup>2</sup>.

Non c'è accordo nel definire una formula parzialmente idrolisata rispetto alle eHF, in base alle dimensioni dei peptidi.

Convenzionalmente, per le aziende produttrici, le eHF contengono solo peptidi di dimensioni  $\leq 3$  kD, mentre gli HA contengono solo peptidi di dimensioni  $\leq 5$  kD.

In realtà sia negli HA, sia nelle eHF il range di dimensioni può essere ampio: gli HA possono contenere anche il 18% di peptidi  $>6$  kD, mentre le eHF contengono fino al 5% di peptidi  $>3.5$  kD<sup>3</sup>. Il range di dimensioni correlato alla capacità antigenica di un peptide è 10-70 kD (particolarmente 10-40 kD)<sup>4</sup>.

#### Precedenti raccomandazioni

Per quanto riguarda le allergie alimentari, sia le linee guida NIAID

2010 che quelle EAACI 2014 raccomandano le formule di idrolisati nei bambini a rischio in sostituzione del latte adattato (Forza della raccomandazione B).

Nelle NIAID 2010 è specificato che il costo e la disponibilità devono essere considerati come fattori proibitivi.

Le linee guida per l'asma BTS/SIGN 2014 e GINA 2015 non raccomandano le formule idrolisate tra le misure preventive, riportando un effetto protettivo del solo allattamento materno.

Le linee guida ARIA 2013 per la rinite non hanno raccomandazioni relative alla prevenzione.

Per la dermatite atopica, le SIGN 2011, pur citando le limitate evidenze a favore dell'effetto protettivo delle eHF rispetto al latte adattato, non riportano alcuna raccomandazione specifica sull'uso delle eHF rispetto alle CMF, mentre sconsigliano espressamente di preferire le eHF al latte materno.

Anche le LG dell'AAD 2014 considerano le evidenze scientifiche insufficienti per raccomandare specifici interventi preventivi, dietetici o di altro tipo, per la prevenzione primaria della DA.

#### Analisi della letteratura

Sono state incluse 4 revisioni sistematiche (RS)<sup>12,13,14,23</sup> pubblicate dal 2009 al 2016.

In più è stata considerata la revisione delle evidenze scientifiche dell'US Food and Drug Administration (FDA) del 2012 per l'indicazione qualificata sulla salute (qualified health claim) sul ruolo del Whey-protein Partially Hydrolyzed Formula (W-pHF) nel ridurre il rischio di dermatite atopica<sup>15</sup>.

I pochissimi studi randomizzati, con

esito clinicamente rilevante (diagnosi di allergia alimentare confermata con TPO) e condotti su *bambini a rischio*, hanno dato risultati contrastanti.

Contrastanti sono anche i dati riportati nelle revisioni sistematiche.

In ogni caso, le attuali evidenze non dimostrano alcun effetto preventivo sullo sviluppo di **allergie alimentari** nei bambini che assumono lattici HA.

Un solo studio ha dimostrato un minor rischio di sviluppare, specificamente, **allergia alle proteine del latte vaccino (APLV)**, ma è stato condotto solo su 67 bambini.

Per quanto riguarda le **altre patologie allergiche**, la valutazione dell'**incidenza complessiva** non ha dimostrato alcun effetto preventivo, né nella prima infanzia, né nelle età successive.

Pochi studi sono stati condotti su **rinite e asma**, che mediamente non hanno dimostrato un effetto preventivo.

Gran parte delle raccomandazioni sulla prevenzione delle allergie con le formule idrolisate fanno riferimento allo studio GINI<sup>16</sup>, un trial controllato randomizzato su 2252 bambini reclutati dal 1995 al 1998 e seguiti per 15 anni.

Lo studio dimostra un effetto preventivo solo della formula estesamente idrolisata di caseina sull'incidenza di **dermatite atopica**, ma con un NNT  $>10$ .

Il **confronto tra formule parzialmente e quelle estesamente idrolisate**, sia rispetto alla prevenzione delle allergie alimentari in toto che della APLV, è apparentemente a favore delle seconde, ma il valore del NNT, per le eHF, è pari a 14 (per le allergie alimentari in toto) e 25 (per l'APLV): ciò rende il risulta-



to molto impreciso e difficilmente trasferibile nella pratica.

NNT: Number Needed to Treat = 14 (occorre trattare 14 bambini affinché in uno solo ci sia un'efficace prevenzione delle allergie).

Per completezza riportiamo che tutti gli studi negano un effetto preventivo dei **latti di soia**.<sup>14,20</sup>

Sicurezza

Ben documentati sono il maggior costo delle formule alternative, circa il doppio di quelle CMFs, e la minore palatabilità.<sup>9,10,21,22</sup>

Non sono dimostrati effetti negativi sulla crescita, né per gli HA (Szajewska 2001 e Picaud 2001), né per le eHFs (Szajewska 2001).

**In conclusione**

**Dopo un'attenta analisi delle evidenze, la valutazione di efficacia e sicurezza di questi interventi preventivi, che, da sottolineare, in quanto tali si effettuano su bambini sani, non ne giustificano quindi la raccomandazione (1D)**

**Bibliografia**

1. Muraro A, Dreborg S, Halken S et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr. Allergy Immunol.* 15(2), 103-111(2004).
2. Oldæus G, Björkstén B, Einarsson R et al. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2(4), 156-164(1991).
3. Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. *Pediatr. Allergy Immunol.* 5(3), 189-190(1994).
4. Aas K. What makes an allergen an allergen. *Allergy* 33(1), 3-14(1978).
5. Joshua A. Boyce, Amal Assa'ad, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Jaci Vol* 126, 6
6. A Muraro, S Halken, SH Arshad, K Beyer, AEJ Dubois et al. EAACI Food Allergy and Allergy 69 (2014) 590-601 2014
7. Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma [www.progetto-aria.it](http://www.progetto-aria.it)
8. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines and Resources; [www.respiratoryguidelines.ca](http://www.respiratoryguidelines.ca).
9. British Guideline on the Management of Asthma -

SIGN [sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/](http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/)

10. Management of atopic eczema in primary care - SIGN [sign.ac.uk/guidelines/fulltext/125/index.html](http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/125/index.html)
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338-51
12. Osborn DA, Sinn JKH. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Review) 2009 The Cochrane Collaboration
13. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010 Feb;26(2):423-37
14. De Silva D. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014
15. Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):e408-14
16. von Berg A1, Filipiak-Pittroff B1. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. *Allergy.* 2016 Feb;71(2):210-9.
17. Kuo HC, Liu CA, Ou CY et al. Partial Protein-Hydrolyzed Infant Formula Decreased Food Sensitization but Not Allergic Diseases in a Prospective Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:310-7.
18. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:360-5.

**ALIMENTI FUNZIONALI**

Gli acidi grassi sono gli ingredienti costitutivi di quasi tutti i lipidi complessi e dei grassi vegetali e animali. L'assenza o la presenza di doppi legami permette di distinguere gli acidi grassi in saturi ed insaturi (mono e polinsaturi). I saturi ed i monoinsaturi sono deputati a fini prevalentemente energetici, mentre i polinsaturi (PUFA, *poly-unsaturated fatty acids*) ed i polinsaturi derivati a lunga catena, con 20 o più atomi di carbonio (LCPUFA o LCP), svolgono funzioni strutturali e metaboliche. Di particolare valenza biologica risultano i PUFA  $\alpha$ -linolenico (ALA, C18:3  $\omega$ -3) e linoleico (LA, C18:2  $\omega$ -6), definiti *essenziali* in

quanto il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli e deve pertanto introdurli preformati con gli alimenti.

L'aumento della prevalenza di malattia atopica nei paesi industrializzati negli ultimi decenni è stata messa in relazione ai cambiamenti delle abitudini nutrizionali ed in particolare al consumo di grassi.

Secondo tale ipotesi l'aumentata assunzione di acido linoleico, con il conseguente aumento della sintesi di acido arachidonico, porterebbe ad una maggior formazione di PGE2, di cui l'acido arachidonico è precursore. Le PGE2, potenti attivatori dei linfociti Th2, porterebbero ad una riduzione dei livelli IFN- $\gamma$  e ad un aumento dell'IL-4 in grado di stimolare una risposta dei linfociti B con produzione di IgE, con predisposizione ad uno stato di sensibilizzazione allergica. Data la comune e competitiva via enzimatica, un aumento dell'assunzione di  $\omega$ -3 nella dieta è stato associato ad una diminuzione degli effetti pro-infiammatori dell'acido arachidonico a più livelli: riduzione della produzione di eicosanoidi e della risposta Th2.

La popolazione oggetto degli interventi preventivi sono le donne in gravidanza e in allattamento madri di bambini con un consanguineo di 1° grado affetto da atopia, bambini a rischio di allergia, secondo la definizione riportata, che assumono supplementazioni di alimenti funzionali.

Precedenti raccomandazioni

Le linee guida NIAID 2010 ed EAACI 2013 (Allergie Alimentari), le BTS/SIGN e GINA 2012 (Asma), le ARIA 2013 (Rinite) e le SIGN 2011 (Dermatite Atopica) non raccomandano la supplementazione di  $\omega$ -3 tra

le misure preventive per l'inconsistenza dei risultati degli studi condotti.<sup>1-2-3-4-5-6</sup>

### Analisi delle evidenze scientifiche

È stata inclusa una revisione sistematica (RS)<sup>7</sup> pubblicata nel 2014 e 3 studi successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica della RS<sup>8-9</sup>.

La RS di De Silva include quella di Anandan del 2009<sup>10</sup> e riporta dati contrastanti, risultando, per gli ω3 come per gli ω6, sia un'efficacia preventiva, sia un aumento del rischio di sviluppare asma, rinite e dermatite atopica.

Le conclusioni, in ogni caso, sono che non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva degli acidi grassi polinsaturi sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle altre patologie atopiche, né se somministrati al bambino, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento<sup>7</sup>.

Gli studi della Palmer<sup>8</sup> e di D'Vaz<sup>11</sup> sono trials controllati randomizzati che valutano l'efficacia preventiva della somministrazione di olio di pesce, rispettivamente nella donna in gravidanza (dalla 21° settimana al parto) e nei bambini a rischio. Sono gravati da alcuni importanti errori metodologici (diagnosi non confermate con test gold standard, durata del follow-up limitata ai primi 12 mesi di vita, perdita al follow-up >20% per D'Vaz). I risultati, considerandone gli inevitabili limiti di validità, non evidenziano differenze statisticamente significative rispetto ai controlli.

Anche l'assunzione di **vitamine e minerali (Vit. A, E, C, Mg, Zn, Ca, P, con esclusione ai fini di questo capitolo dei dati sulla vit. D trattata in apposita sezione)** è

stata oggetto di numerosi studi, ma questi sono spesso gravati da debolezze metodologiche, a cominciare dalla difficoltà di una corretta quantificazione delle assunzioni giornaliere dei diversi alimenti.

È difficile, quindi, valutare anche l'eventuale relazione con lo sviluppo di patologie allergiche.

I risultati degli studi sono, anche per questi alimenti, contrastanti.

### **Conclusioni**

**Non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi della serie ω3 e di vitamine e minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle malattie allergiche, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento, né se somministrati al bambino. (1A)**

### **Bibliografia**

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
2. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
3. British Guidelines on the Management of Asthma - SIGN; sign.ac.uk.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines and Resources; www.respiratoryguidelines.ca.
5. Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma; www.progetto-aria.it.
6. Management of atopic eczema in primary care - SIGN; sign.ac.uk.
7. De Silva D, Geromi M, Halken S et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
8. Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raheison C. Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? *Nutrients* 2013;5:3399-423.
9. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e184.
10. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009;64:840-48.

11. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA et al. Postnatal Fish Oil Supplementation in High-Risk Infants to Prevent

## **ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE E PREVENZIONE DELLE ALLERGIE**

L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'introduzione di "complementary foods" non prima dei 4 mesi compiuti e comunque l'allattamento al seno esclusivo fino a 6 mesi dovrebbe essere indicato (1). L'Organizzazione Mondiale della Salute raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita (2).

In passato una precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica, soprattutto nella manifestazione di eczema. Oggigiorno si sta osservando un cambiamento di tale paradigma. Infatti il concetto di induzione di tolleranza orale si sta diffondendo con l'intento di studiare se l'introduzione di "complementary foods" dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa portare ad una riduzione della prevalenza di allergia alimentare.

Nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali GINI study (3), LISA study (4), KOALA study (5). Quindi la strategia di ritardare l'introduzione di cibi solidi oltre i 6 mesi non sembra conferire benefici protettivi (due studi di coorte di bassa qualità) (6,7).

Introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti (latte vaccino, uova, pesce, frutta secca).

Due trial clinici randomizzati, ca-

so-controllo, hanno evidenziato che la precoce esposizione alle proteine del latte vaccino nei primissimi giorni di vita non è risultata associata ad un aumentato rischio di allergia alimentare (8-10). Tuttavia in uno degli studi (8,9) i criteri diagnostici per allergia alimentare non erano documentati dal challenge, mentre nell'altro (10) i sintomi riportati non erano specifici e dati sull'allergia alimentare non sono stati riportati. In un altro trial randomizzato (11) ed in uno studio di coorte (12) è stato dimostrato un aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso di assunzione di tali proteine nei primi giorni, soprattutto in bambini a rischio atopico. Per quanto riguarda l'introduzione dell'uovo, uno studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di allergia in caso di introduzione più tardiva (>9 mesi), anche dopo correzione per fattori di confondimento (13).

Negli ultimi anni sono stati condotti studi clinici randomizzati, al fine di dare una risposta conclusiva sull'efficacia preventiva e la sicurezza della precoce somministrazione di alimenti allergizzanti (14,15,16).

Purtroppo si tratta di studi gravati da importanti problemi metodologici. Nello studio della Prescott del 2013 (precoce esposizione all'uovo) (14) la numerosità campionaria finale corrisponde a meno della metà rispetto a quella calcolata a priori (87 vs 206). Questo a causa dell'impossibilità (finanziaria) di arruolare nuovi pazienti.

La differenza sull'incidenza di allergia all'uovo e sullo SCORAD di dermatite atopica tra il gruppo che introduceva l'uovo a 4 mesi ed il gruppo controllo non è statisticamente significativa, ma questo risultato

potrebbe essere inficiato proprio dalla bassa numerosità finale.

Lo studio LEAP (precoce esposizione alle arachidi) (15) è condotto su pazienti considerati a rischio perché affetti da dermatite atopica e/o allergia all'uovo. Sono tuttavia esclusi coloro che presentavano uno SPT per arachide >4 mm, teoricamente più a rischio, ed il timing d'introduzione considerato "precoce" è compreso tra 4 e 11 mesi.

L'ultimo studio, EAT study, (precoce esposizione, al 3° mese, di 6 alimenti allergizzanti) (16), è gravato da una serie di bias tra cui i più importanti sono la bassissima compliance all'intervento (meno del 40%) ed un protocollo che non consente la corretta registrazione di tutti i casi di allergia. Per questi motivi non possiamo considerare attendibili i risultati.

Per quanto riguarda l'introduzione di pesce ed uovo, le attuali raccomandazioni nutrizionali a livello internazionale (17,18) nella popolazione generale sono quelle di non ritardarne l'introduzione (dopo i 9 mesi) ma di promuovere attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo dovrebbe essere un aspetto rilevante da sottolineare alla luce non solo dal punto di vista allergologico ma anche da quello nutrizionale (19). Infatti l'introduzione di tali alimenti, insieme all'allattamento al seno può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati in un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA in particolare DHA rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio (19).

**BOX 2. Definizione di "complementary food".**

"Complementary food": tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti. (World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008, Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf))

**In conclusione, le evidenze scientifiche non permettono di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di "complementary foods" in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico (20,21,22). (1A)**

**Bibliografia**

1. Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:598-601.
2. World Health Organization. Breastfeeding. Available from: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
3. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grübl A, Berdel D, Reinhardt D, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI-Group. GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007; 151: 352-8.
4. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008; 121: e44-52.
5. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA

- Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 122: e115-22.
6. Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high-600 risk infants with six months exclusive breast-feeding and solid food elimination. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:26-28.
  7. Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. I. Clinical manifestations. *Allergy Proc* 1991;12:107-111.
  8. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief 617 neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002;86:365-369.
  9. de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JGP, de Groot CJ. 619 Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-130.
  10. Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E, Johansson SGO, Westin S. Allergic symptoms up to 4-6 years in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy* 1992;47:207-211.
  11. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää A-L, Kultunen P, Lope L, Renlund M, Silvola M, Sahlavilhti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461.
  12. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663-670.
  13. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, Tey D, Slaa M, Thiele L, Miles L, Anderson D, Tan T, Dang TD, Hill DJ, Lowe AJ, Matheson MC, Ponsonby AL, Tang ML, Dharmage SC, Allen KJ. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:807-13.
  14. Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West Ce et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; Aug;132(2):387-92
  15. Du Toit G, Sayre PH, Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016 Apr 14;374(15):1435-43
  16. Perkin MR, Logan K Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1733-43.
  17. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
  18. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J* 2009;7:1423
  19. Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding? *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:1-2
  20. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciali S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAD-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
  21. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhaselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590-601
  22. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.

## I PROBIOTICI ED IL LORO UTILIZZO NELLA PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

Nella prevenzione delle malattie allergiche in generale, i risultati degli studi con supplementazione con probiotici non sono stati in grado di dimostrare un effetto significativo, se non un modesto effetto limitato alla prevenzione dell'eczema. Anche in questo caso i risultati ottenuti nei singoli studi appaiono scarsamente comparabili con conclusioni a volte discordanti. Ciò sembra attribuibile in primo luogo alle numerose variabili in grado di influenzare la risposta clinica in vivo. Più in dettaglio tali variabili, nel caso della prevenzione della dermatite atopica nel lattante, sono legate a condizioni proprie dell'ospite quali: fattori genetici (soggetti a rischio allergico o popolazione generale), tipo di parto (cesareo o spontaneo), alimentazione al seno o con latte di formula, patologie concomitanti quali allergia alle proteine del latte vaccino, infezioni intestinali, utilizzo di antibiotici. Altre e non

meno importanti variabili sono legate al tipo di probiotico, alle dosi utilizzate, all'epoca ed alla durata dei trattamenti ma soprattutto alla scelta dello specifico ceppo da utilizzare singolarmente o in associazione a specie e/o ceppi differenti.

Infine vanno rimarcati i fattori ambientali quali le condizioni sociali e l'ambiente di vita urbano o rurale e le abitudini alimentari che sembrano condizionare il microbioma intestinale.

I risultati che offre la letteratura sull'effetto protettivo sono generalmente limitati all'incidenza di malattia allergica entro i 2 anni di vita del paziente. I dati positivi della letteratura (su eczema) prevedono un trattamento che inizi durante la gravidanza e continui in epoca neonatale alla madre che allatta e al neonato stesso. L'età di intervento quindi va dalla gravidanza ai primi sei mesi di vita.

### Allergia alimentare, eczema, asma e malattie allergiche

Iniziamo col dire che non ci sono prove a sostegno che l'uso di probiotici possa prevenire le allergie alimentari. Questa affermazione è ben supportata dall'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) che nel 2014, ha concluso ciò sulla base dei risultati di una revisione sistematica (data della ricerca: settembre 2012)<sup>1</sup>.

L'eczema è la patologia più studiata in cui l'utilizzo dei probiotici in prevenzione è presente con numerosi RCT e revisioni sistematiche. La ricerca è stata orientata soprattutto sull'azione preventiva dei probiotici sulla comparsa dell'eczema mediante la loro somministrazione, per periodi di tempo variabili nei diversi studi, nelle donne in gravidanza,

nelle donne durante l'allattamento al seno, e nei lattanti sani. Le revisioni sistematiche hanno incluso trial clinici (RCT) che avevano come **outcome** principale la prevenzione dell'eczema effettuata sia con singoli ceppi di probiotici che con l'associazione di più ceppi<sup>2</sup>.

Seppure la letteratura sia estremamente ricca, le più recenti revisioni sistematiche e/o metaanalisi arrivano a considerare come attendibili non più di 30 RCT. Tra queste review quella di Panduru<sup>3</sup> ha incluso 16 RCT, di cui dieci Europei, due Asiatici e uno della Nuova Zelanda, comprendenti 3495 soggetti. Un solo studio prevedeva il trattamento solo in epoca prenatale, quattro in epoca post natale e undici in entrambe. Otto studi prevedevano l'utilizzo di un solo ceppo mentre in otto veniva utilizzata l'associazione di due o più ceppi. Gli autori concludono che i probiotici hanno un effetto protettivo sia nella popolazione generale (OR = 0,66 95% IC= 0,57-0,77, p=<0,001), che in quella con rischio allergico (OR= 0,53, 95% IC= 0,34-0,83 P=0,005) quando la somministrazione avviene contemporaneamente in epoca pre- che post-natale. Al contrario non vi è un effetto protettivo dei probiotici contro l'eczema quando somministrati esclusivamente in periodo post-natale. Dall'analisi per sottogruppi non vengono riportate differenze significative tra trattamento con singoli ceppi o associazione degli stessi.

Anche la meta-analisi di Zuccotti G. e al.<sup>2</sup> comprendente 17 studi per un totale di 4755 bambini, ha confermato come i neonati trattati con probiotici sia in epoca pre-natale che post-natale avevano un RR significativamente più basso per l'ec-

zema rispetto ai controlli (RR= 0.78; 95% IC= 0,69-0,89, p = 0,0003). Anche nel caso della review di Zuccotti per una maggiore comparabilità dei dati si procedeva ad una stratificazione degli stessi in sottogruppi che indicavano una maggiore efficacia nell'utilizzo di miscele di probiotici (RR 0,54; IC 95%: 0,43-0,68, p <0,01). Gli autori hanno anche valutato il rischio di asma, wheezing e broncospasmo e altre infezioni del tratto respiratorio non trovando però alcuna differenza significativa. Ciò detto per la prevenzione di asma (RR= 0,99; IC 95%= 0,77-1,27, P = 0,95), dispnea (RR =1,02; 95% IC= 0,89-1,17, p = 0,76) o rinocongiuntivite (RR 0.91; 95% CI= 0,67-1,23, p = 0,53).

Infine la revisione sistematica di studi randomizzati effettuata da Cuello-Garcia et. al pubblicata su *JACI*<sup>4</sup> nel 2015 mostra l'effetto dei probiotici quando somministrati a donne in gravidanza, a donne durante l'allattamento e/o infanti. Gli autori concludono che i probiotici riducono il rischio di eczema quando usati nelle donne durante l'ultimo trimestre di gravidanza (RR= 0.71; 95% IC=0,60-0,84) o quando usati durante l'allattamento (RR= 0.57; 95% IC= 0,47-0,69) o quando somministrati ai neonati (RR= 0,80; 95% IC= 0,68-0,94). Tuttavia le prove di efficacia sono ancora limitate e per questo si richiedono ulteriori studi; dalla revisione non emergono prove a sostegno circa la prevenzione di altre forme allergiche. Sulle indicazioni date da questo studio si sono basate le linee guida della World Allergy Organization (WAO)<sup>5</sup> pubblicate nel 2015 che sostengono l'utilizzo di probiotici nei casi sopra affrontati per ridurre il rischio di eczema, tuttavia non si può sostenere il loro uso routinario in quanto mancano

dati circa la dose, il tipo e la durata della somministrazione. Nei diversi studi venivano considerati ben 12 probiotici diversi. Tra tutti emerge che il *Lactobacillus Rhamnosus GG* riduce il rischio di eczema a 12 e a 24 mesi di vita ma la differenza tra il *Lactobacillus Rhamnosus GG* e il gruppo di controllo non era statisticamente significativa. Attendiamo quindi ulteriori studi chiarificatori.<sup>6,7</sup> È auspicabile che gli studi futuri siano progettati ed effettuati in modo da ridurre al minimo la variabilità dei dati in relazione a scelta della popolazione da trattare, scelta dei ceppi di probiotici utilizzati singolarmente o in associazione, epoca e durata del trattamento.

Allo stesso modo sarebbe utile un'analisi del rapporto costo/beneficio in relazione alla scelta dell'utilizzo dei probiotici in prevenzione in una popolazione selezionata per rischio allergico o nella popolazione generale.

## Bibliografia

1. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):159-67.
2. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1356-71.
3. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Feb;29(2):232-42.
4. Cuello-Garcia CA, Broz'ek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):952-61.
5. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization. McMaster University
7. Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):4.
8. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child*. 2016 Apr;101(4):398-403.
9. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al.; in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):3-13.

## L'AMBIENTE DOMESTICO

Nelle ultime tre decadi molti sono stati gli aspetti presi in considerazione come potenziali fattori di prevenzione delle malattie allergiche: dall'ipotesi igienica con tutte le sue possibili opzioni, alla prevenzione ambientale, per finire, negli ultimi anni, ad approcci di tipo interventistico con l'uso di probiotici/prebiotici/simbiotici o altre sostanze funzionali (es. DHA). Le evidenze portate in un primo momento a favore dell'ipotesi igienistica erano costituite dalla osservazione di una ridotta frequenza di allergie nei bambini che vivono in paesi a basse condizioni igienico-sanitarie e minore educazione sanitaria (associata, fra l'altro, a un'incrementata incidenza nei soggetti immigrati da tali Paesi nei Paesi occidentali) o in bambini che abbiano contratto la tubercolosi o il morbillo, dalla correlazione inversa fra rischio di sviluppare allergia e livello culturale familiare, vaccinazione contro il morbillo o condizioni che favoriscano le infezioni quali l'elevato numero di fratelli e la precoce età all'ingresso in comunità.<sup>1</sup>

Negli ultimi anni l'ipotesi igienica si è focalizzata sull' "ipotesi microbioma" intesa come caratteristiche globali dell'ambiente domestico, degli interventi medici e dei comportamenti igienici. Si tratta quindi di capire come si forma il microbioma ed in che modo possa dare effetti positivi o negativi sullo sviluppo della malattia allergica. Uno studio recente in tal senso<sup>2</sup> è stato quello che ha valutato la prevalenza di allergia nella popolazione Amish americana. Come è noto gli Amish sono una comunità religiosa nata in Svizzera nel cinquecento e stabi-

litati negli Stati Uniti d'America dal settecento e vivono in comunità rurali (in media 7 figli) senza televisione ed elettricità con limitato utilizzo dei farmaci, in particolare degli antibiotici. Lo studio ha rilevato una bassa prevalenza di malattie allergiche nella popolazione Amish se rapportata alla popolazione rurale svizzera ed in misura ancora maggiore se rapportata alla popolazione non rurale svizzera. Lo studio, pertanto, confermerebbe la bassa prevalenza di allergia nelle epoche passate. La non grande numerosità del campione, le variabili possibili (vita all'aperto, esposizione precoce ad agenti microbici, lo scarso uso di farmaci e la numerosità dei componenti della famiglia) lasciano aperte numerose possibilità su quale sia il fattore determinante e rappresenta un aspetto intrigante.

Sullo stesso filone di ricerca uno studio recentissimo ha rafforzato l'ipotesi del microbioma.<sup>3</sup>

Nuove acquisizioni sulle endotossine<sup>4</sup> vengono anche da recenti acquisizioni di un enzima, denominato A20, prodotto dalle cellule dell'epitelio bronchiale dei topi su stimolazione nasale di endotossine o polvere di fattoria. I topi A20 + sviluppano un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di asma al contrario di quelli A20-. Probabilmente più di un meccanismo<sup>5</sup> può contribuire agli effetti protettivi sulle malattie allergiche: la polvere della fattoria potrebbe aumentare la funzione epiteliale di barriera che potrebbe a sua volta contribuire alla difesa dai virus ed evitare la sensibilizzazione allergica. Alternativamente la protezione su entrambi i versanti (virale ed allergico) potrebbe essere mediata dal microbioma intestinale<sup>6</sup>.

Ma i fattori protettivi o favorenti le malattie allergiche e l'asma in particolare comprendono anche aspetti legati allo sviluppo del feto ed il peso alla nascita. Recenti studi hanno anche evidenziato come un basso peso alla nascita una più breve età gestazionale, uno scarso accrescimento infantile siano indipendentemente associati ad alterazioni della funzionalità polmonare. Pertanto caratteristiche precoci legate alla crescita potrebbero compromettere in modo persistente la funzionalità polmonare e contribuire così al rischio di malattie respiratorie ostruttive nelle epoche successive.<sup>7</sup> Un altro aspetto, già emerso in passato, è quello della associazione tra la stagione di nascita e lo sviluppo di diverse malattie immuno-mediate<sup>8</sup>.

In conclusione l'eziologia delle malattie allergiche è multifattoriale comprendendo, oltre agli aspetti genetici, anche stili di vita e dieta moderni, ambiente inteso globalmente, sia indoor che outdoor. Malgrado le conoscenze siano sicuramente aumentate negli ultimi anni molto lavoro deve ancora essere fatto per capire quali siano le strategie percorribili per effettivamente ridurre l'impatto di queste malattie. (2D)

## Bibliografia

1. Brooks C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
2. Holbreich M, Genuneit J, Weber J, Braun-Fahrlander C, Waser M, von Mutius E. Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1671
3. Gozdz J, Holbreich M, Metwali N, Thorne PS, Sperling AI, Martinez F, Ober C, von Mutius E, Vercelli D. Amish and Hutterite Environmental Farm Products Have Opposite Effects on experimental Models of Asthma. *Ann Am Thorac Soc* Vol 13, Supplement 1, pp S98-S99, Mar 2016
4. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells.

Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ, Madeira FB, Beyaert R, van Loo G, Bracher F, von Mutius E, Chanez P, Lambrecht BN, Hamma H - Science september 2015 - Vol 349 Issue 6252

5. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life – von Mutius E. *Jaci* 2016; 137:680-9
6. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:805-10.
7. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: a meta-analysis of 25000 children. Den Dekker HT, Sonnenschein van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. *Jaci* 2016;137:1026-35.
8. Season of birth shapes neonatal immune function – Thysen AH, Rasmussen MA, Kreiner-Moller E, Larsen JM, Folsgard NV, Bonnelykke K, Stokholm J, Bisgaard H, Brix S. *Jaci* 2016; 137:1238-46.

**IL RUOLO DEL FUMO DI SIGARETTA**

Evitare di fumare in gravidanza e di esporre al fumo passivo (di seconda o terza mano)<sup>1</sup> i bambini ha diversi e ben noti benefici sulla salute, sia della madre che del neonato e dei bambini in generale, incluso quello di ridurre il rischio di sviluppo di allergie. Dovrebbe pertanto essere fortemente raccomandato.<sup>2,3,4,5</sup>

**Bibliografia**

1. C.I. Vardavas, C. Hohmann, E. Patelarou et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. 2016 Mar 10 [Epub ahead of print]
2. Kristina Rueter, Aveni Haynes, Susan L. Prescott. Developing Primary Intervention Strategies to Prevent Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15: 40
3. D. E. Campbell, R. J. Boyle, C. A. Thornton and S. L. Prescott. Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 844–858.
4. La Grutta S, Rossi GA; SIMRI. I danni dell'esposizione al fumo di sigaretta: fisiopatogenesi, implicazioni cliniche, strategie di intervento in Pediatria.
5. G. Banderali, A. Martelli, M. Landi, E. Verduci. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med* (2015) 13:327.

**IL RUOLO DEGLI ALLERGENI INDOOR (ACARI DELLA POLVERE) NELLA PREVENZIONE**

**L'intervento precoce (primi sei mesi): la prevenzione primaria** della sensibilizzazione IgE mediata agli allergeni indoor richiede l'evitare in maniera continua e stretta l'esposizione all'allergene il più a lungo possibile specie nelle prime epoche di vita. Mentre una prevenzione assolutamente efficace è stata osservata in regioni con clima secco ed in alta montagna (quota superiore a 1500 msl) dove l'acaro ad esempio non sopravvive, è difficile eliminare completamente l'esposizione agli allergeni nelle case di zone dove gli acari sono prevalenti<sup>1</sup>. Bisogna però sempre ricordare che vi è una correlazione dimostrata tra quantità di esposizione allergenica e grado di rischio per sensibilizzazione<sup>2</sup>. Perciò la quantità di esposizione agli allergeni degli acari va sempre ridotta il più possibile<sup>3</sup>.

**La prevenzione primaria nei primi 2 anni di vita:**

Anche se in un ambiente domestico l'esposizione fosse evitata completamente, l'esposizione intermittente agli allergeni in altri ambienti dove il bambino vive durante la giornata (casa dei nonni, asilo nido, ecc.) o durante spostamenti può portare comunque alla sensibilizzazione allergica<sup>4,5</sup>. Di conseguenza molti tentativi di prevenzione primaria contro allergeni indoor ed acari possono risultare non efficaci.

**La prevenzione secondaria nei primi due anni di vita**

L'obiettivo della **prevenzione secondaria** è di diminuire il rischio di sviluppare asma e rinite in bambini

già sensibilizzati agli acari, di solito durante i primi anni di vita<sup>6</sup>. Diversi studi longitudinali hanno dimostrato che l'evitare l'esposizione allergenica, la cosiddetta profilassi ambientale, riduce il rischio di sviluppare la malattia in maniera dose-dipendente, particolarmente se questo è associato ad una serie di manovre di profilassi<sup>6</sup>. Inoltre il rapporto tra esposizione allergenica e sviluppo di malattia sembra essere influenzato da altri fattori favorenti come il contatto con altri allergeni, con irritanti ed inquinanti, quali fumo di sigaretta, muffe<sup>7</sup>.

**La prevenzione agli allergeni indoor dopo i primi anni di vita**

Molti studi hanno dimostrato l'importanza della profilassi ambientale nei bambini allergici con patologia allergica già sviluppata; ancora una volta è l'approccio globale che rende più efficace l'intervento, specie se tiene conto dell'effetto di altri fattori che vanno ridotti o eliminati. Evitare l'esposizione ad alti livelli di allergeni degli acari nel soggetto con malattia allergica costituisce un intervento di **prevenzione terziaria** che porta ad una diminuzione dell'incidenza delle riacacerbazioni di asma e rinite, ad un netto miglioramento dei sintomi, diminuzione dell'iperreattività bronchiale ed a un minor uso dei farmaci<sup>8</sup>.

**Box 2. Raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni dell'acaro**

- ridurre il livello di umidità relativa in casa, mantenendola attorno al 50%. Utilizzare igrometri ed, eventualmente, usare un deumidificatore;
- utilizzare federe coprimaterasso e copricuscino in tessuto dimostrato antiacaro;
- eliminare le fonti/reservoir dell'allergene come moquette, tappeti, tende, pelouche;
- aspirare periodicamente con aspirapolvere che sia in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA);
- un approccio multifaceted che comprenda tutte le misure precedenti e probabilmente più efficace e quindi raccomandato;
- misure fisiche di eliminazione degli acari (lavaggio ad alte temperature, >60 °C, congelamento, essiccazione) sono teoricamente efficaci e possono essere consigliate. Mancano però trial clinici che ne dimostrino l'efficacia;
- l'uso degli acaricidi non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicità).

**Tab.1 Evidenze di raccomandazione per misure antiacaro**

Intervento su	Tipo di intervento	Livello di raccomandazione
Fattori facilitanti	Igrometro	Forte
	Deumidificatore	Forte
	Condizionatore d'aria centralizzato	Nessuna
Sorgente allergenica	Lavaggio	Forte
	Acaricidi	Non raccomandati
	Congelamento	Nessuna
Reservoir	Aspirapolveri a filtro HEPA	Forte
	Federe coprimaterasso	Forte
	Federe copricuscino	Forte
	Kit di valutazione quantitativa	Debole
	Agenti denaturanti	Non raccomandati

**Bibliografia**

1. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:45-51.
2. Peat JK, Tovey E, Toelle BG et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:141-6.
3. Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air. *Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
4. Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:252-8.
5. Simpson A, Simpson B, Custovic A et al. Household characteristics and mite allergen levels in Manchester, UK. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1413-9.
6. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
7. Cho SI, Ramachandran G, Grengs J et al. Longitudinal evaluation of allergen and culturable fungal concentrations in inner-city households. *J Occup Environ Hyg* 2008;5:107-18.
8. Jay Portnoy. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:465-507.

**IL RUOLO DEGLI ALLERGENI DI ANIMALI A PELO NELLA PREVENZIONE**

Per gli animali domestici ci sono molti dati contrastanti sul fatto che una esposizione precoce e continua (specie nei primi 3 mesi di vita) agli allergeni possa avere un effetto protettivo in alcuni individui in termini di prevenzione della sensibilizzazione (**prevenzione primaria**)<sup>1</sup>. Le evidenze sulla prevenzione primaria sono però largamente osservazionali, e i risultati influenzati dal fatto

che le famiglie dove sono presenti degli atopici meno frequentemente hanno un animale domestico. Una recente review di studi longitudinali dal 2000 al 2009 ha concluso che la relazione tra esposizione e risposta clinica è contraddittoria. Gli studi di coorte esaminati sembrano indicare che l'esposizione al cane durante l'infanzia determina una protezione dallo sviluppo di sensibilizzazione al cane stesso<sup>2</sup>. Vi è insomma un'evidenza che il primo anno di vita rappresenta un periodo critico dove l'esposizione a cane o a gatto pos-

sa influenzare la sensibilizzazione a questi animali<sup>3</sup>. Sebbene l'esposizione ad elevati livelli di allergene possa ridurre il rischio di sviluppare una sensibilizzazione, la possibile riduzione del rischio non è tale da giustificare la decisione di tenere un animale domestico proprio per evitare la sensibilizzazione allergica. Dall'altro punto di vista non vi sono al momento neanche evidenze conclusive che valga la pena allontanare comunque un animale domestico già presente in casa; potrebbe anzi essere più utile la sua presenza in



termini di effetto sulla prevenzione primaria<sup>1</sup>.

Anche una recente pubblicazione, frutto della coorte MAS, conferma la non influenza in termini di prevenzione degli animali domestici nell'ambiente<sup>4</sup>.

### **Bibliografia**

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter-furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:223.e1-15.
2. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy: a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:1-31.
3. Wegienka G, Johnson CC, Havstad S et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy* 2011;41:979-86.
4. Linus B, Grabenhenrich, Thomas Keil, Andreas Reich et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:932-40

### **PRECOCE INGRESSO IN COMUNITÀ E PREVENZIONE DELLE MALATTIE ALLERGICHE**

Lo stile di vita sul modello occidentale è tuttora imputato come uno dei fattori responsabili dell'incremento vorticoso delle allergie, respiratorie ed alimentari, nelle ultime decadi. L'ipotesi igienistica, strettamente correlata e consequenziale ad un certo stile di vita, ipotizzava, fra le altre considerazioni, un'associazione causale tra ridotta frequenza di infezioni, legata alle migliori condizioni igieniche, all'uso di antibiotici e al largo impiego delle vaccinazioni e l'aumento di patologie allergiche<sup>1</sup>. Sulla stessa linea, numerose sono state le prime osservazioni che riguardavano il fattore dell'ordine di genitura come inversamente correlato alle allergie. Si diceva che tanto più un bambino aveva fratelli più grandi, tanto più era inevitabilmente esposto ad una serie di contagi intra

#### **Box 4. Raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni degli animali domestici.**

- per la prevenzione primaria sebbene vi sia qualche indicazione di beneficio, tenere apposta un animale in casa per favorirla non è giustificabile.
- l'esposizione va ridotta drasticamente nel soggetto allergico con o senza patologia per evitare insorgenza di asma o peggioramento dei sintomi.
- la mancata esposizione è il metodo migliore per affrontare l'allergia alle forfore animali. Rimuovere il cane o il gatto determina un miglioramento dei sintomi.
- se questo non è possibile e l'animale vive in casa è consigliata una serie di misure che possono essere utili come rimuovere i reservoir, tenere l'animale fuori dalla stanza da letto, aspirare con filtro HEPA, migliorare la ventilazione generale, usare coprimaterasso e copricuscino antiallergici (pori di 6 µm o meno).
- l'uso di agenti chimici denaturanti non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicità)
- il lavaggio settimanale dell'animale può far diminuire l'allergene nell'ambiente; tale manovra però non ha un'efficacia clinica dimostrata e l'effetto è transitorio.
- non vi sono studi a dimostrazione della ipoallergenicità di una particolare razza.

famigliari che indirizzavano il suo sistema immunitario lungo la via maestra di tipo Th1. La via cioè contro cui il sistema immunitario deve assolutamente funzionare: la difesa contro i microrganismi patogeni con cui veniamo a contatto. Laddove non c'era questa situazione, come avveniva ad esempio nell'unicogenito, le vaccinazioni, le terapie antibiotiche e la ritardata socializzazione avrebbero potuto non orientare nella giusta direzione il sistema immunitario indirizzandolo verso una via anomala e sbagliata di tipo Th2<sup>2</sup>.

Cioè verso le allergie. È noto infatti come uno sbilanciamento della risposta linfocitaria T helper ai comuni antigeni ambientali, in soggetti geneticamente predisposti, rivesta un ruolo determinante nella patogenesi delle malattie atopiche. Ma l'ipotesi igienistica è, da sola, del tutto insufficiente per spiegare l'incremento delle allergie<sup>3</sup>. L'associazione causale fra ridotta frequenza di infezioni e incremento di patologie allergiche non è stata confermata in studi ampi e rigorosi. Al contrario è dimostrato che le infezioni, almeno in alcuni fe-

notipi di bambini, possono favorire lo sviluppo di allergia.

Ad esempio il wheezing è un problema comune nel bambino in età prescolare ed è di norma caratterizzato, in questa fascia di età, da episodi di broncostenosi indotta da infezione virale, specie da Rhinovirus ma non solo. Studi di popolazione hanno dimostrato che circa un terzo dei bambini ha, nei primi tre anni di vita, almeno un episodio di wheezing, arrivando a un 50% di prevalenza entro i sei anni. Il fenomeno è spesso transitorio e si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi precocemente, fra i tre e i sei anni di vita anche in relazione al graduale decremento degli episodi infettivi di comunità e al contemporaneo sviluppo di un maggior calibro delle vie aeree<sup>4</sup>. Talvolta si risolve più tardivamente, attorno agli 11-13 anni, ma è raro che così avvenga. In un gruppo di soggetti tende invece a persistere nell'età adulta, associandosi a sensibilizzazione allergica e ad asma.

Nonostante l'applicazione di questi pattern di respiro sibilante abbiano

migliorato la conoscenza della fisiopatologia del fenomeno, di fatto l'analisi di tali dati rimane di limitata utilità pratica per il clinico nel momento in cui vede il bambino, in quanto questi modelli possono essere applicati ai singoli soggetti solo retrospettivamente.

La *European Respiratory Society*<sup>5</sup> ha quindi pubblicato una definizione dei fenotipi di asma basati sui diversi aspetti temporali del respiro sibilante distinguendo un *episodic (viral) wheezing* e un *multipletrigger wheezing*. Nel primo caso si fa riferimento a quel gruppo di bambini che ha un *wheezing* intermittente con intervalli liberi da sintomi tra gli episodi acuti. Questo fenotipo è più comune nei bambini in età prescolare ed è spesso associato a infezioni virali del tratto respiratorio.

Nell'altro caso, i bambini con multiple-trigger wheeze, invece, presentano frequenti esacerbazioni e manifestano sintomi anche tra gli episodi acuti. In questi casi i fattori scatenanti possano essere il fumo di sigaretta, l'esposizione ad allergeni, la nebbia, il pianto, il riso e l'esercizio fisico.

In molti studi l'ipotesi igienistica è stata testata in relazione a diverse specifiche infezioni. Forse solo alcuni tipi di infezioni, più quelle gastrointestinali rispetto a quelle respiratorie, potrebbero giocare un ruolo protettivo nei confronti delle allergie ma anche questa ipotesi, se pure limitata, non ha poi trovato conferme.

Anche gli studi che hanno considerato l'ingresso precoce in comunità, che espone il bambino a maggior rischio di infezioni nei primi anni di vita, hanno ottenuto risultati non sempre convincenti.

Andare all'asilo non sembra proteggere dallo sviluppo di patologie allergiche. La socializzazione pre-

coce comporta un elevato numero di infezioni ed alcuni Autori hanno riscontrato una più bassa incidenza di patologie allergiche nei bambini ammessi precocemente all'asilo nido. Tuttavia, anche in questo caso, quando le casistiche sono state ampliate in studi ampi e rigorosi tali risultati non sono stati confermati, ma, anzi, contraddetti. Inoltre in un recente ampio lavoro su 4000 bambini di età inferiore all'anno è stato dimostrato che la predisposizione genetica all'allergia aumenta il rischio di patologia infettiva. Infatti, nel primo anno di vita, fra i bambini con fratelli maggiori o che frequentavano l'asilo nido, il numero di infezioni era significativamente maggiore nei bambini con entrambi i genitori allergici rispetto a chi non presentava questa forte familiarità per allergia. McKeever su oltre 25000 bambini inglesi delle West Midlands, ha dimostrato che non c'è legame fra prevalenza di infezioni del bambino, prevalenza di infezioni nei fratelli del bambino, od uso di antibiotici nel bambino, e sviluppo di patologie allergiche dopo i 2 anni di vita<sup>6</sup>.

In maniera opposta a quanto sostenuto nell'ipotesi igienistica numerosi studi hanno invece dimostrato che le infezioni possono favorire lo sviluppo di allergia. Specialmente alcuni virus respiratori possono essere i promotori di un processo che conduce alla sensibilizzazione e, in un secondo tempo, all'allergia respiratoria. Alcune indicazioni sembrano anche correlare il con il numero di eventi infettivi.

L'ipotesi igienistica, da sola, non può essere ragionevolmente accettata perché nessuno dei presupposti su cui si basa è stato confermato. Pertanto possiamo concludere che l'introduzione precoce in comunità non

può essere attualmente considerata fattore di rischio o, al contrario, preventivo per lo sviluppo di allergia. Non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, ritardare o anticipare l'inserimento in comunità rispetto ai bambini non a rischio.

Un recente studio<sup>7</sup>, frutto della numerosa coorte MAS finalizzato a valutare quali potevano essere i fattori predittivi e quindi preventivi per lo sviluppo della rinite allergica, ci offre lo spunto per una **conclusione generale di questo capitolo: la rinite allergica nell'adolescenza ed in età adulta può essere predetta da una precoce sensibilizzazione, dalla dermatite atopica nei primi tre anni e dalla presenza della malattia nei genitori. Nessuno degli altri fattori, socioeconomico, ambientale, stili di vita, gravidanza e mese di nascita possono essere adottati come target per la prevenzione.**

## Bibliografia

- 1 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- 2 Holt PG. Atopic versus infectious disease in childhood. A question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
- 3 Brooks C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
- 4 Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014;383:1593-604.
- 5 Brand PLP. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Res J* 2008;32:1096-110.
- 6 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;10:43-50.
- 7 Linus B, Grabenhenrich, Thomas Keil, Andreas Reich et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:932-40

## I DETERMINANTI DI SALUTE NEI PRIMI 1000 GIORNI ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO

### Key points

La salute preconcezionale è unanimemente considerata come un elemento fondamentale della promozione della salute materna e dell'infanzia.

Da tempo è noto infatti che alcuni interventi di prevenzione di uno o più esiti avversi della riproduzione devono essere realizzati prima del concepimento. Basti pensare alla supplementazione con acido folico, alla vaccinazione anti-rosolia, alla valutazione di condizioni croniche come diabete, epilessia, iperfenilalaninemia, alla consulenza genetica. Negli ultimi anni anche gli stili di vita non salutari come il fumo, l'uso di bevande alcoliche, di sostanze psicoattive, un'alimentazione scorretta e scarso esercizio fisico con conseguente sovrappeso e obesità sono stati chiamati in causa come fattori di rischio per uno o più esiti avversi della riproduzione.

Oltre a ciò numerosi fattori di rischio per gli esiti avversi della riproduzione sono anche fattori di rischio per patologie dell'età adulta nei genitori. Nello stesso tempo gli effetti negativi di tali fattori di rischio sullo sviluppo fetale, in termini di programmazione fetale delle malattie dell'adulto, pongono le basi per l'insorgenza di patologie come il diabete o l'ipertensione.

Lo stato di salute ottimale in epoca preconcezionale si ottiene con la "cura preconcezionale", cioè con quella serie d'interventi attivati prima del concepimento e che hanno lo scopo di identificare e modificare i fattori di rischio (nutrizionali, comportamentali, biomedici e sociali) che condizionano la salute della donna ed il buon

esito della sua gravidanza.

### **Punti su cui intervenire per potere migliorare l'esito della gravidanza**

Nutrizione

Uso di tabacco, alcool e altre sostanze

Farmaci e radiazioni

Malattie croniche

Storia familiare e rischio genetico

Salute mentale

Aspetti sociali

Rischi ambientali.

### **L'età dei genitori**

L'età della donna gioca un ruolo fondamentale sulla capacità riproduttiva. La fertilità femminile è infatti massima tra i 20 e i 30 anni, poi decresce, rapidamente dopo i 35 anni, per essere vicina allo zero già diversi anni prima della menopausa.

Il dato biologico trova riscontro nella progressiva riduzione del patrimonio follicolare e nell'aumento di ovociti con alterazioni cromosomiche. Il patrimonio follicolare viene definito durante la vita embrio-fetale e successivamente va incontro ad un progressivo esaurimento senza essere in grado di rigenerarsi.

In generale, per le donne, intorno ai 30 anni si assiste ad un incremento del rischio di infertilità, aborto spontaneo, gravidanza ectopica, trisomia 21, con effetti evidenti soprattutto oltre i 35 anni. Per prematurità e natimortalità l'incremento inizia intorno ai 35 anni, evidenziandosi in maniera pronunciata sopra i 40 anni.

La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi a partire dalla pubertà e continua tutta la vita, anche se diminuisce in età avanzata. Nell'uomo l'invecchiamento non si associa ad un crollo della secrezione ormonale gonadica, ma ad un graduale declino,

che inizia a partire dal giovane adulto. Soprattutto dalla sesta decade di vita in poi, a livello testicolare si osservano le principali alterazioni della fisiologia dell'asse riproduttivo.

Con l'incremento dell'età paterna il numero degli spermatozoi, la loro motilità e la loro qualità diminuiscono, aumentando la possibilità dell'infertilità di coppia. Aumentano inoltre anche le probabilità di aborto spontaneo e di complicanze della gravidanza. In particolare, a differenza dell'età materna, quella paterna sembra giocare un ruolo importante ma meno pronunciato e i suoi effetti sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza si rendono evidenti oltre i 50 anni.

Informare di come l'età dei genitori influisce sulla fertilità, l'andamento della gravidanza e la salute del bambino consente alla coppia di prendere decisioni consapevoli sulla futura gravidanza.

### **Acido Folico**

Vitamina B9 o acido pteroilglutamico, è una vitamina idrosolubile del gruppo B.

I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione di acidi nucleici, proteine e lipidi.

La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente ad inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento/metabolismo o assunzione di farmaci. Ciò determina una difettosa sintesi di DNA nelle cellule che si dividono.

Nei paesi sviluppati il deficit nutrizio-

nale di folati si incontra soprattutto in gruppi specifici, come ad esempio anziani, soggetti che assumono diete insufficienti o incongrue.

Le richieste di folati aumentano inoltre in condizioni ad elevato turnover cellulare, come in alcune forme di anemia o di affezioni dermatologiche. Questo può verificarsi anche in gravidanza, in allattamento o in caso di prematurità, condizioni legate da un lato ad una rapida crescita e sviluppo di tessuti, dall'altro alla presenza di riserve non completate e di un aumentato fabbisogno, tipici del neonato pretermine.

Prescrivere una dose giornaliera di 400 mcg (0,4 mg) di acido folico (vitamina B9) a tutte le donne in età fertile che cominciano a pensare ad una gravidanza o non ne escludono la possibilità poiché non applicano misure anticoncezionali.

A donne che hanno avuto in precedenza un nato affetto da difetto del tubo neurale, sono affette da spina bifida, da diabete, sono in trattamento con farmaci antiepilettici, va prescritto un dosaggio di 4-5 mg/die.

L'assunzione di acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza. (1A)

### **Farmaci**

Il periodo di maggior suscettibilità alle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna molto spesso non sa ancora di aspettare un bambino. Questo rende necessario un atteggiamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.

I farmaci possono causare malformazioni congenite (MC) se somministrati nel corso del primo trimestre: particolarmente a rischio è il periodo compreso tra la terza e l'undicesima

settimana di gestazione, per il verificarsi della fase di differenziazione e proliferazione embrionale ad alta suscettibilità ad agenti esterni.

Nel corso del secondo e del terzo trimestre i farmaci possono alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto e/o avere effetti tossici sui tessuti fetali.

Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita. (L1)

Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto, scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia a dosi efficaci rispetto alla patologia, prima dell'inizio della gravidanza.

I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.

I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.

Un uso giudizioso dei farmaci è parte integrante delle informazioni e raccomandazioni che compongono i passi essenziali di una consulenza pre-concezionale (GPP).

### **Storia clinica**

Deve essere raccolta un'anamnesi accurata relativa ad eventuali patologie croniche, terapie, pregressi interventi chirurgici (es. chirurgia bariatrica).

### **BMI**

La definizione di obesità durante la gravidanza varia secondo gli autori e comprende donne il cui peso varia tra

il 110% e il 120% del loro peso ideale o che pesano più di 91 kg o che hanno un BMI  $\geq 30$ .

### **Complicanze gravidiche dell'obesità**

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI  $\geq 30$ ) comporta un aumentato rischio di

Infertilità

Aborto spontaneo

Diabete gestazionale e ipertensione arteriosa in gravidanza

**Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del feto (a breve termine)**

Nascita prematura

Basso peso alla nascita

Macrosomia

Distocia ed emorragie

Anomalie congenite

**Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del bambino (a lungo termine)**

Obesità

Iperinsulinemia e sindrome metabolica

Basso tasso di allattamento al seno

Rischio di asma in età infantile e adolescenziale

Alterazioni del comportamento

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso/obesità (BMI  $\geq 25$ ) che sottopeso (BMI  $< 18.5$ ), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).

**Inquinanti. Alcool. Fumo. Caffè**

Si rimanda ai capitoli precedenti

Il concepimento e le prime tappe dello sviluppo embrionale sono essenziali per il nostro benessere e per quello delle future generazioni. Nei primi giorni dopo il concepimento si verifica la riprogrammazione epigenetica, lo sviluppo della placenta, la formazione degli organi.

In tempi recenti si sono delineate infatti nuove conoscenze sul ruolo della riprogrammazione dell'epigenoma, sia nei gameti prima del concepimento che nella fase di reimpianto dell'embrione, che aprono nuove strade per la comprensione dell'insorgenza di molte patologie e la loro prevenzione.

Tutto ciò sottolinea non solo l'importanza di promuovere lo stato di salute dei futuri genitori, per programmare la salute dei propri figli ma anche la necessità di anticipare queste valutazioni ben prima del concepimento, considerando che la prima visita ostetrica, anche quando effettuata precocemente, è comunque successiva alle principali tappe di sviluppo embrionale. Oltre a ciò determinanti quali l'età materna al parto, contribuiscono a delineare una popolazione preconcezionale dove le condizioni croniche e l'utilizzo di trattamenti sono in aumento, a fronte di un persistente calo della natalità.

La cura preconcezionale deve essere una parte essenziale delle cure primarie e preventive per tutte le donne in età riproduttiva, soprattutto se si considera che più della metà delle gravidanze s'instaurano senza una reale programmazione. È auspicabile che la paziente in collaborazione con il proprio medico crei un piano riproduttivo che può essere rivalutato, se necessario, ad ogni visita. Come parte del piano, le donne dovrebbero essere sen-

sibilizzate sulla possibilità di una contraccezione che si adegui alle necessità della coppia.

Gli obiettivi della cura preconcezionale sono:

- Identificare i rischi potenziali per la madre e per il feto;
- Educare la madre circa questi rischi e le opzioni di intervento, analizzandone le alternative riproduttive;
- Attivare gli interventi per fornire il migliore risultato materno-fetale possibile. Gli interventi comprendono le consulenze, la stabilizzazione di eventuali stati patologici, l'invio agli specialisti.

Nel 2015 l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)<sup>(1)</sup> ha riaffermato i punti su cui intervenire per potere migliorare l'esito della gravidanza. Precedentemente l'OMS aveva identificato le linee di intervento<sup>(2)</sup> (Tab.1)

## **L'ETÀ DEI GENITORI**

### **Età materna**

L'età della donna gioca un ruolo fondamentale sulla capacità riproduttiva. La fertilità femminile è infatti massima tra i 20 e i 30 anni, poi decresce, rapidamente dopo i 35 anni, per essere vicina allo zero già diversi anni prima della menopausa.

Il dato biologico trova riscontro nella progressiva riduzione del patrimonio follicolare e nell'aumento di ovociti con alterazioni cromosomiche. Il patrimonio follicolare viene definito durante la vita embrio-fetale e successivamente va incontro ad un progressivo esaurimento senza essere in grado di rigenerarsi. Si parla anche di riserva ovarica proprio per definire il numero di follicoli presenti nelle ovaie di una donna

in un momento definito. Con il trascorrere degli anni questa riserva ovarica si riduce, mentre aumenta la percentuale di ovociti che presentano alterazioni cromosomiche. L'invecchiamento riproduttivo non interessa però solo l'ovaio. L'utero va incontro ad un deterioramento funzionale che riguarda sia lo sviluppo deciduale che la capacità di interazione con l'embrione e l'attività del miometrio. Con il tempo inoltre si assiste ad un incremento di condizioni patologiche quali endometriosi<sup>1</sup>, fibromi, miomi<sup>2</sup> e polipi endometriali<sup>3</sup>, che contribuiscono alla riduzione della fertilità.

L'età materna può condizionare dunque la capacità riproduttiva, il decorso della gravidanza, la salute della mamma e del bambino<sup>4-8</sup>.

L'effetto dell'età materna sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza è stato valutato e approfondito nel corso degli anni e ad oggi risulta ben documentato.<sup>9-16</sup>

In generale, per le donne, intorno ai 30 anni si assiste ad un incremento del rischio di infertilità, aborto spontaneo, gravidanza ectopica, trisomia 21, con effetti evidenti soprattutto oltre i 35 anni. Per prematurità e natimortalità l'incremento inizia intorno ai 35 anni, evidenziandosi in maniera pronunciata sopra i 40 anni<sup>11</sup>.

### **Età paterna**

La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi a partire dalla pubertà e continua tutta la vita, anche se diminuisce in età avanzata. Nell'uomo l'invecchiamento non si associa ad un crollo della secrezione ormonale gonadica, ma ad un graduale declino, che inizia a partire dal giovane adulto. Soprattutto dalla sesta decade di vita in poi, a livello

**Tabella 1. Linee d'intervento in periodo preconcezionale**

<b>Nutrizione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informazione, educazione e counseling;</li> <li>- Supplementazione di acido folico e iodizzazione del sale;</li> <li>- Screening per anemia e diabete;</li> <li>- Monitoraggio dello stato nutrizionale;</li> <li>- Supplementazione con cibi ricchi di nutrienti;</li> <li>- Management del diabete, incluso il counseling preconcezionale;</li> <li>- Promozione dell'esercizio fisico.</li> </ul>
<b>Storia familiare e rischio genetico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raccolta completa della storia familiare per identificare i fattori di rischio di malattie genetiche;</li> <li>- Test di screening nazionali per le popolazioni a rischio;</li> <li>- Trattamento appropriato delle condizioni genetiche.</li> </ul>
<b>Uso di tabacco ed altre sostanze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening delle donne e ragazze per l'uso del tabacco. Fornire brevi consigli sulle modalità di interruzione del fumo;</li> <li>- Notizie sugli effetti del fumo passivo nelle donne in gravidanza e nei bambini;</li> <li>- Screening delle donne e ragazze anche per l'assunzione di alcool. Fornire consigli per indurre l'interruzione dell'assunzione di alcool ed indirizzare la pazienti a rischio in Centri specializzati;</li> <li>- Notizie sugli effetti dell'alcool nelle donne in età fertile ed in gravidanza.</li> </ul>
<b>Comportamenti ad alto rischio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening per l'abuso di sostanze;</li> <li>- Fornire interventi e trattamenti rapidi quando necessario;</li> <li>- Fornire assistenza familiare nel post-partum e nell'intervallo tra le gravidanze.</li> </ul>
<b>Rischi ambientali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informazioni e linee di condotta sui pericoli ambientali;</li> <li>- Protezione verso l'esposizione non necessaria a radiazioni in ambienti lavorativi, contesti medici ed ambientali;</li> <li>- Evitare l'uso non necessario di pesticidi, fornendo le metodologie alternative;</li> <li>- Protezione dall'esposizione al piombo;</li> <li>- Informare le donne in età riproduttiva circa i livelli di metil-mercurio contenuto nei pesci.</li> </ul>
<b>Aspetti di salute mentale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutazione dei problemi psicosociali;</li> <li>- Offrire counseling psicosociali ed educazionali prima e durante la gravidanza;</li> <li>- Trattamento e management delle depressione in donne che programmano la gravidanza;</li> <li>- Migliorare l'accesso alle attività educazionali alle donne in età fertile.</li> </ul>
<b>Aspetti sociali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prevenzione della violenza interpersonale mediante:</u></li> <li>- Promozione della salute;</li> <li>- Promozione della educazione che mira a considerare l'equità di genere, i diritti umani e le relazioni sessuali;</li> <li>- Riconoscimento dei segni di violenza contro le donne;</li> <li>- Fornire servizi di supporto psicosociale alle vittime della violenza;</li> <li>- Attenzione verso gli individui con abuso dell'assunzione di alcool;</li> <li>- <u>Prevenzione delle gravidanze non desiderate, ravvicinate o in età adolescenziale;</u></li> <li>- Scolarizzazione delle ragazze;</li> <li>- Educazione sessuale appropriata all'età dei ragazzi;</li> <li>- <u>Educazione delle donne e delle coppie circa i pericoli alla madre ed al bambino dell'intervallo breve tra le nascite.</u></li> </ul>
<b>Immunizzazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccinazione contro la rosolia;</li> <li>- Vaccinazioni contro il tetano e la difterite;</li> <li>- Vaccinazioni contro l'Epatite B;</li> <li>- Vaccinazione contro varicella e morbillo.</li> </ul>

OMS, modificata<sup>2</sup>

testicolare si osservano le principali alterazioni della fisiologia dell'asse riproduttivo, con una progressiva riduzione del numero di cellule di Leydig.

Con l'incremento dell'età paterna il numero degli spermatozoi, la loro motilità e la loro qualità diminuiscono, aumentando la possibilità dell'infertilità di coppia. Aumentano inoltre anche le probabilità di aborto spontaneo e di complicanze della gravidanza. In particolare, a differenza dell'età materna, quella paterna sembra giocare un ruolo importante ma meno pronunciato e i suoi effetti sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza si rendono evidenti oltre i 50 anni<sup>11</sup>.

Una serie di studi suggeriscono, infine, che l'età paterna avanzata aumenti le probabilità di avere problemi di salute nei figli, sia in epoca neonatale che successivamente<sup>17-19</sup>.

## In Italia

Il Piano Nazionale per la Fertilità, prodotto dal Ministero della Salute nel 2015<sup>20</sup> dedica un focus all'invecchiamento riproduttivo<sup>21-27</sup>, considerando che "negli ultimi tre decenni nel mondo occidentale ha preso piede un fenomeno che rischia di avere importanti risvolti sulla natalità: la programmazione delle nascite ad un'età nettamente più avanzata rispetto al passato. Questo sembra particolarmente evidente in Italia, dove l'età media della donna alla prima gravidanza si è spostata dai 23-25 anni del 1970 agli attuali 31,4 (l'età del partner maschile è in media 3 anni maggiore). Rilevante risulta inoltre il numero di coppie che desiderano un figlio addirittura dopo i 35 anni".

Il secondo rapporto sulla salute perinatale in Europa "Health and Care

of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010"<sup>28</sup> ha mostrato come l'aumento dell'età materna al parto sia un fenomeno particolarmente evidente in Italia, dove la percentuale di madri con età  $\geq 35$  anni è arrivata al 34,7% nel 2010, collocando il nostro Paese al primo posto in Europa. Per il 2013 il report relativo ai dati CEDAP prodotto dal Ministero della Salute, ha confermato per le italiane una percentuale di oltre il 60% dei parti nella classe di età 30-39 anni<sup>29</sup>.

Per il 2015, il Report ISTAT sugli indicatori demografici riporta 488mila nascite, 15mila in meno rispetto al 2014 e nuovo minimo storico dall'Unità d'Italia. In particolare se consideriamo le sole cittadine italiane, queste danno mediamente vita a 1,28 figli (contro 1,29 del 2014) e hanno un'età media, alla nascita dei loro figli, di 32,2 anni<sup>30</sup>.

La bassa propensione di fecondità continua dunque ad accompagnarsi alla scelta di rinviare sempre più in là il momento in cui avere figli<sup>31</sup>.

## Conclusioni

**L'età dei genitori influisce sulla fertilità, l'andamento della gravidanza e la salute del bambino. Le coppie che programmano la gravidanza entro i 30 anni di età riducono il rischio di infertilità e di esiti avversi della gravidanza.**

## Bibliografia

- Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010, 172:237-43.
- Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcome. *Minerva Ginecol* 2010, 62: 225-36.
- Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 33: 102-08.
- Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact of advanced maternal age on

fecundity and women's and children's health. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008, 37:733-47.

- Regione Emilia Romagna. Giunta Regionale - Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. La nascita in Emilia-Romagna. 7° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2009. <http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/cedap/publicazioni.htm>
- Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale del Sistema Informativo. Ufficio di Direzione Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2009. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
- Senatore S, Donati S, Andreozzi S (Ed). Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/6).
- Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at live-birth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996, 62:376-85.
- Balash J, Gratacos E. Delayed Childbearing: Effects on Fertility and the Outcome of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2011, 29: 263-73.
- Gill SK, Broussard C, Devine O, Fisk Green R, Rasmussen SA, Reefhuis J, and the National Birth Defects Prevention Study. Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology - United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012, 94:1010-18.
- Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012, 18:29-43.
- Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill S, Mills T, Khashan AS. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLoS ONE* 2013, 8:1-9.
- Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril* 2015, 103: 1136-43.
- Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovic A, Granovsky-Grisaru S, Samuelloff A, Elstein D. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2015, 291:793-8.
- Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P et al, for The Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group with The Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. *Lancet* 2016, 387:587-603.
- Tearne JE. Older maternal age and child behavioural and cognitive outcomes: a review of the literature. *Fertil Steril* 2015, 103:1381-91.
- Malaspina D, Gilman C, Kranz TM. Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 2015, 103:1392-6.
- Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril* 2015, 103:1402-6.
- Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015, 13:35.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Fer-

tilità. "Difendi la tua fertilità, prepara una culla nel tuo futuro. 2015.

21. Baird DT, Collins J, Egoczue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B. ESHRE Capri Workshop Group. Fertilità and ageing. Hum Reprod Update 2005, 11: 261-76.
22. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93:2737-45.
23. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Springer, 2010.
24. WHO 2010. Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Fifth Edition, Geneva, Switzerland.
25. Lenzi A. Guida allo Studio dell'Andrologia. Società Editrice Universo 2012.
26. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. Hum Reprod Update 2013, 19:67-83.
27. Nieschlag E, Lenzi A. The conventional management of male infertility. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 123:S31-5.
28. EURO-PERISTAT Project's. European Perinatal Health Report: Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010: [https://www.tno.nl/downloads/european\\_perinatal\\_health\\_report\\_2010.pdf](https://www.tno.nl/downloads/european_perinatal_health_report_2010.pdf)
29. Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale del Sistema Informativo. Ufficio di Direzione Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2013. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
30. [www.istat.it](http://www.istat.it)
31. Kocourkova J, Burcin B, Kucera T. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in European countries. Reproductive Health 2014, 11:37

## ACIDO FOLICO

### Il target della supplementazione con acido folico è la donna in età fertile<sup>1</sup>

È noto infatti che le malformazioni congenite (MC) si sviluppano durante il periodo di formazione degli organi (periodo dell'organogenesi che comprende le prime 8 settimane di sviluppo embrionale, calcolate dal giorno del concepimento, ovvero le prime 10 settimane di gestazione, calcolate dalla data dell'ultima mestruazione). In particolare

anencefalia e spina bifida si verificano entro il 28° giorno dal concepimento. Per questo è indispensabile che un maggior apporto di acido folico (AF) sia disponibile all'embrione sin dal momento del concepimento, nelle primissime settimane dell'organogenesi, e fino alla fine del primo trimestre.

Sulla base di queste considerazioni, in presenza di percentuali di gravidanze programmate non giudicate accettabili, la scelta più ragionevole per assicurare una corretta supplementazione a tutte le donne di qualsiasi condizione sociale e con qualsiasi tipo di controllo della fertilità è quella di prescrivere l'AF a tutte le donne in età fertile (Figura 1). Tale opzione equivale alla prolungata assunzione di AF a dosaggi simili o inferiori tramite alimenti fortificati. Nello specifico della realtà italiana, una recente indagine condotta in sette ospedali italiani, ha rilevato

che la percentuale di nati da gravidanza programmata, valutata con tre domande come proposto da Morin<sup>3</sup>, è del 64,5% (con range tra 52% a Benevento e 76,3% a Genova)<sup>4</sup>.

### Il livello di folatemia al momento del concepimento è importante

L'assunzione adeguata di folati viene valutata attraverso il dosaggio della folatemia eritocitaria, per lo stato globale, e della folatemia plasmatica, espressione di una situazione più limitata nel tempo.

Una serie di studi ha dimostrato che quanto più la folatemia eritocitaria preconcezionale è alta, tanto più è basso il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) e che il tempo necessario a raggiungere il valore di folatemia ottimale per la più ampia riduzione del rischio, cioè 1400 nmol/L, è funzione della folatemia di base (Figure 2,3).

**Figura 1**

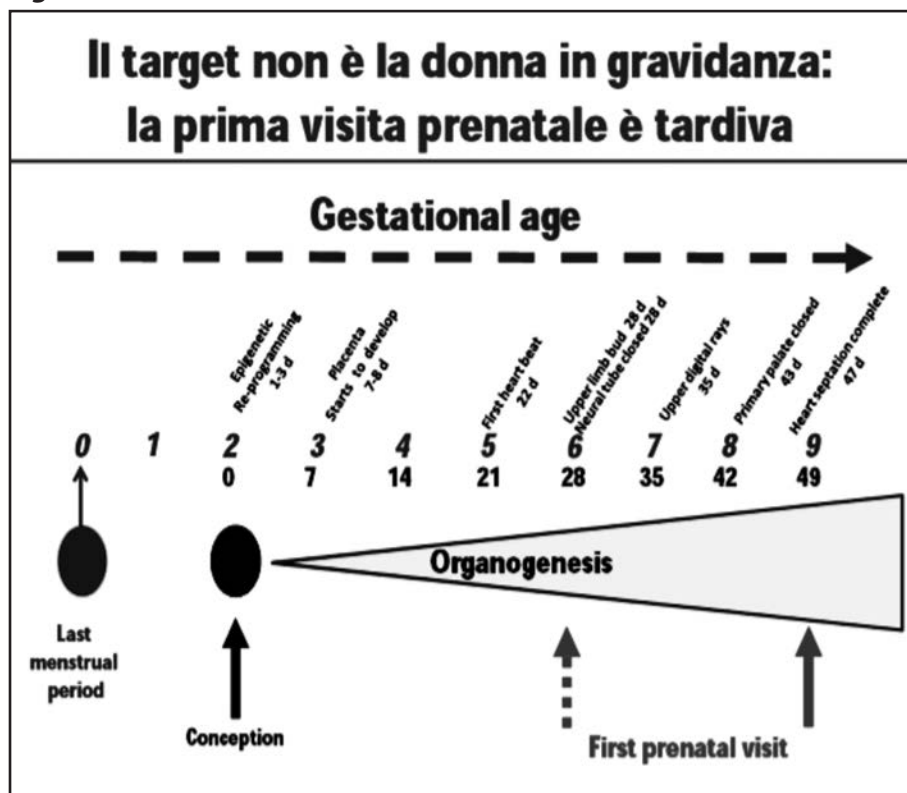
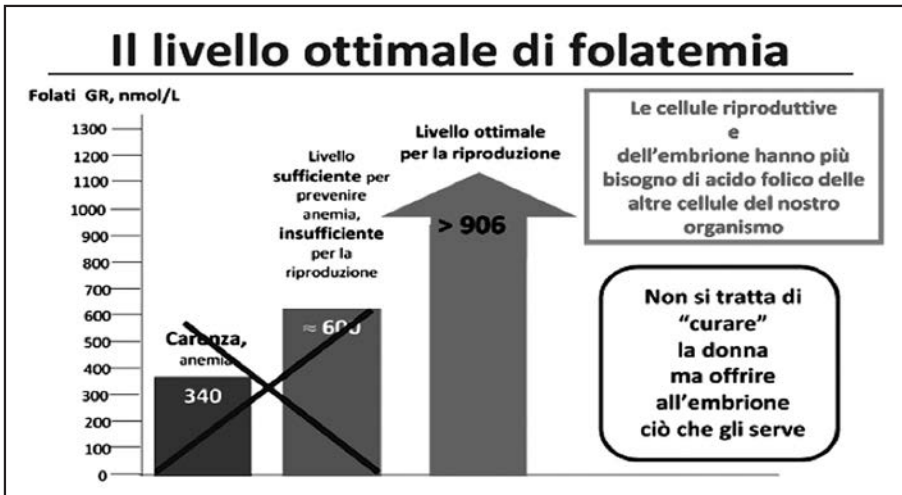




Figura 2



La Figura 2 illustra il livello ottimale di folatemia eritrocitaria per la riproduzione, distinguendo:

- gli stati carenziali, associati ad anemia,
- l'insufficienza, associata ad un maggior rischio di DTN nella prole.

Figura 3<sup>5</sup>

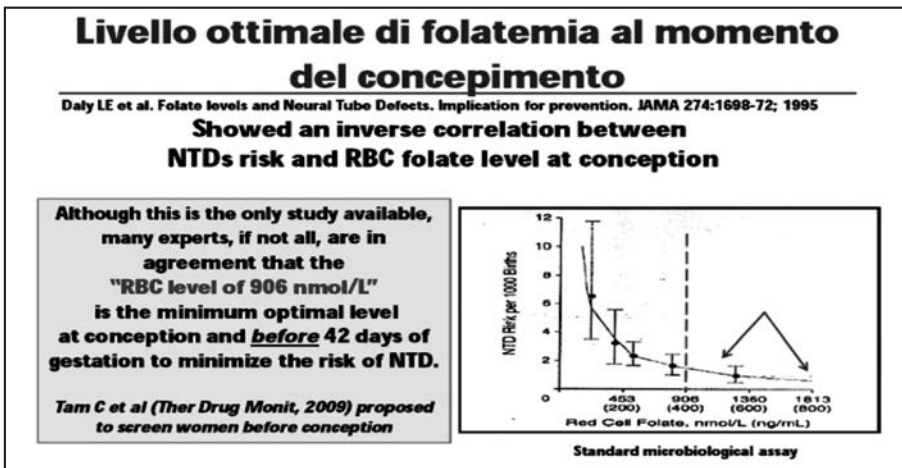
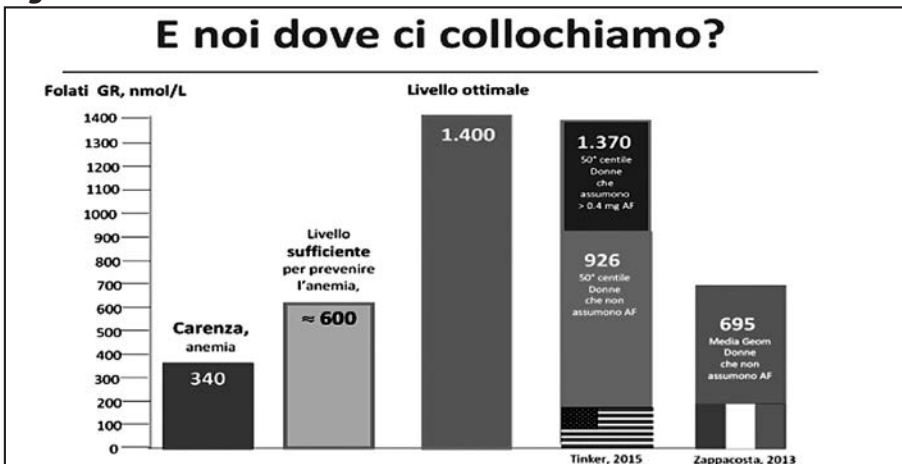


Figura 4<sup>6-7</sup>



Non sono noti i valori di folatemia nelle donne italiane all'inizio della gravidanza. Dobbiamo pertanto fare riferimento alla folatemia nelle donne in generale, possibilmente in età fertile. Uno studio condotto su donne donatrici di sangue in Molise, in linea con altri studi condotti in Italia, ha indicato una folatemia eritrocitaria nelle donne di 15-44 anni di 366 nmol/L<sup>7</sup>. Considerando che tale valore è stato ottenuto con metodo immunologico, l'equivalente valore ottenuto con metodo microbiologico risulterebbe di 695 nmol/L<sup>8-9</sup>.

Questo valore è del tutto simile a quello di 686 nmol/L osservato negli Stati Uniti nel 1988-1994 nelle donne di 15-44 anni prima dell'introduzione della fortificazione degli alimenti<sup>10</sup>. Negli Stati Uniti negli anni 1999-2011, cioè dopo l'introduzione della fortificazione, la folatemia media è salita a 1060 nmol/L<sup>11</sup>.

È interessante notare che la folatemia media nelle donne statunitensi in età fertile varia in funzione dell'assunzione o meno di supplementi contenenti AF: ad esempio, la folatemia media è di 926 nmol/L nelle donne che non assumono supplementi e di 1370 nmol/L in quelle che assumono 0,4 mg o più al giorno di AF<sup>6</sup>.

**Che cos'è l'acido folico**

L'AF, vitamina B9 o acido pteroilglutammico, è una vitamina idrosolubile del gruppo B. È un prodotto sintetico che non si trova in natura ed è il principale composto utilizzato nei prodotti multivitaminici e nella fortificazione di farine e cereali.

I folati identificano alcune sostanze (derivati poligluttammici, folati ridotti e tetraidrofolati (THF)) presen-

ti negli alimenti che contengono l'acido pteroilglutammico.

I folati sono presenti in un'ampia varietà di alimenti, in quantità variabile per 100 g di alimento:

- elevata (100-300 mcg) nelle verdure a foglia larga verde scuro (asparagi, broccoli, carciofi, cavoli), nel fegato, nel rene;

- intermedia (44-99 mcg) nelle verdure (biette, rape rosse, spinaci), nei legumi (ceci, fagioli), nella frutta fresca (arance, kiwi, mandarini), nella frutta secca (mandorle, noci), nei formaggi (gorgonzola, parmigiano, taleggio), nelle uova. Il pane ha un contenuto moderato (20-39 mcg) di folati.

Tra gli anni '80 e '90 sono stati condotti una serie di studi in vivo per valutare la biodisponibilità e la bioefficacia dei folati presenti naturalmente negli alimenti, confrontandola con quella dell'AF sintetico da supplementi e con quella degli alimenti fortificati. Sulla base di queste valutazioni, l'Institute of Medicine degli Stati Uniti ha elaborato il concetto di "folati equivalenti", per i quali valgono queste equazioni:

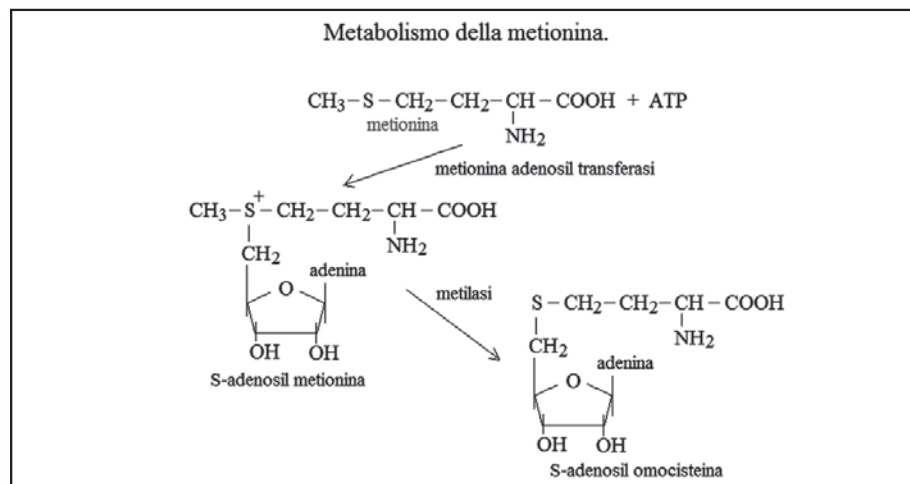
- 1 mcg di folati da fonti alimentari = 1 mcg di folati equivalenti
- 1 mcg di AF aggiunto come fortificante negli alimenti = 1,7 mcg di folati equivalenti
- 1 mcg di AF da supplementi = 2 mcg di folati equivalenti.

Negli ultimi anni il concetto di folati equivalenti è oggetto di discussione<sup>12</sup>.

Il 5-metil-THF è la forma con la maggiore attività biologica ed è la molecola nella quale deve essere trasformato l'AF per svolgere la sua funzione biologica nell'organismo (Figura 4).

L'acido folinico (5-formil-THF) è un immediato precursore del 5,10-me-

**Figura 4. Ciclo metabolico della metionina**



tilene-THF. La somministrazione orale di acido folinico aggira le tappe di deconiugazione e riduzione necessarie per l'attivazione dell'AF.

#### **A che cosa servono i folati?**

I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione di acidi nucleici, proteine e lipidi. I folati assumono una funzione coenzimatica dopo essere stati ridotti ad acido tetraidrofolico.

Di particolare interesse è la relazione tra folati e metabolismo dell'omocisteina/metionina (Figura 4). L'omocisteina è un aminoacido solforato generato dall'idrolisi dell'S-adenosil-metionina nel ciclo metabolico della metionina, un aminoacido assunto normalmente con il cibo e derivante soprattutto dalle proteine animali. L'omocisteina non viene utilizzata nella normale sintesi proteica e viene metabolizzata attraverso due vie metaboliche: la transulfurazione per produrre cistationina e la rimetilazione per produrre metionina. La

transulfurazione consiste nella condensazione dell'omocisteina con la serina mediata dall'enzima cistationina-beta-sintasi (CBS), il cui cofattore è il piridossal-fosfato (vitamina B6). La rimetilazione a metionina è un meccanismo più complesso che necessita dell'enzima metionina-sintasi (MTR), della cobalamina (vitamina B12) come cofattore e del 5-metil-THF come donatore di gruppi metili; infine, la metionina sintasi-reduttasi (MTRR) mantiene l'enzima MTR nella sua forma attiva. La metionina viene successivamente attivata ad s-adenosil-metionina, un intermedio cruciale perché donatore universale di gruppi metilici nelle reazioni di metilazione cellulare, in particolare di DNA, RNA e proteine<sup>13</sup>.

Nel ciclo dei folati, il donatore di metili 5-metilTHF origina dal 5,10-metileneTHF mediante l'enzima metilene-tetraidrofolato riduttasi (MTHFR), vitamina B2 dipendente. Dopo la rimetilazione dell'omocisteina a metionina, il THF viene nuovamente convertito in 5,10-metileneTHF durante la conversione della serina in glicina. L'enzima MTHFR ha un ruolo chiave nella regolazione del pool di folati in quanto, grazie

ad una cinetica sensibile ad una serie di fattori di regolazione, regola l'equilibrio tra il ciclo di omocisteina/metionina e sintesi di purine e pirimidine<sup>14</sup>.

Molto probabilmente alcuni embrioni hanno un fabbisogno maggiore di AF per poter sviluppare regolarmente alcune strutture, e tale necessità è determinata geneticamente. Nel tempo si è sviluppato un crescente interesse della ricerca per i geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo dei folati, allo scopo di identificare eventuali mutazioni che ne alterano il funzionamento. Il gene più studiato fino ad oggi è il gene MTHFR, localizzato sul cromosoma 1 (1p36.3), che codifica per l'enzima 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi. Sono stati descritti due polimorfismi di questo gene che rendono l'enzima meno efficiente in vitro: C677T e A1298C. Il polimorfismo C677T è più frequente sia in omozigosi (TT) sia in eterozigosi (TC) tra i soggetti con spina bifida<sup>15-16</sup>.

Nel nostro Paese il polimorfismo MTHFR C677T, trasmesso come tratto autosomico recessivo, è presente allo stato omozigote nel 5-15% dei soggetti, ed è caratterizzato dalla termolabilità, ovvero una minore attività biologica che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati, anche di lieve entità. In Italia tale polimorfismo è più frequente che in altre popolazioni e il genotipo omozigote mutato (TT) ha una prevalenza variabile, con gradiente nord-sud, del 15-25%<sup>17</sup>.

Dalla complessità della via metabolica con il gran numero di enzimi e cofattori coinvolti, si può facilmente comprendere come difetti di singoli geni dei vari enzimi, la carenza di certi nutrienti o la combinazione di

questi possano causare deficit di folati e/o incrementi di omocisteina. Alcuni studi suggeriscono una interazione tra genotipi alterati, tra genotipo materno e del figlio affetto, e tra genotipo alterato e bassi livelli di folatemia o deficit di vitamina B12, segnalando il ruolo di un complesso multifattoriale di fattori di rischio genetici e ambientali.

**Stati carenziali**

La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente ad inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento/metabolismo o assunzione di farmaci. Ciò determina una difettosa sintesi di DNA nelle cellule che si dividono. L'anomalia biochimica si traduce a livello cellulare in una disparità tra sintesi degli acidi ribonucleici e dell'emoglobina, che procede regolarmente,

e sintesi del DNA, che è rallentata. Le cellule, che presentano pertanto una maturazione citoplasmatica normale e una nucleare alterata, assumono un aspetto megaloblastico e per la loro fragilità vanno spesso incontro a lisi intramidollare.

Nei paesi sviluppati il deficit nutrizionale di folati si incontra soprattutto in gruppi specifici, come ad esempio anziani, soggetti che assumono diete insufficienti o incongrue. Disturbi gastrici, come la gastrite atrofica, e dell'intestino tenue, come la celiachia o la malattia di Crohn, possono determinare un deficit di folati come risultato di un malassorbimento. Le richieste di folati aumentano inoltre in condizioni ad elevato turnover cellulare, come in alcune forme di anemia o di affezioni dermatologiche. Questo può verificarsi anche in gravidanza, in allattamento o in caso di prematurità,

**Box. Prove di efficacia**

Le prove di efficacia prodotte a favore della riduzione del rischio di MC riguardano l'AF sintetico.

Difetti del Tubo Neurale (DTN)

Negli anni '80 furono prodotti i primi studi osservazionali sull'efficacia dell'AF nella prevenzione primaria dei DTN. Gli studi erano concentrati sul rischio di ricorrenza (un nato con DTN dopo un precedente nato con DTN), piuttosto che sul rischio della prima occorrenza, per riuscire a ottenere un maggior numero di casi da analizzare con un minor numero di donne da studiare.

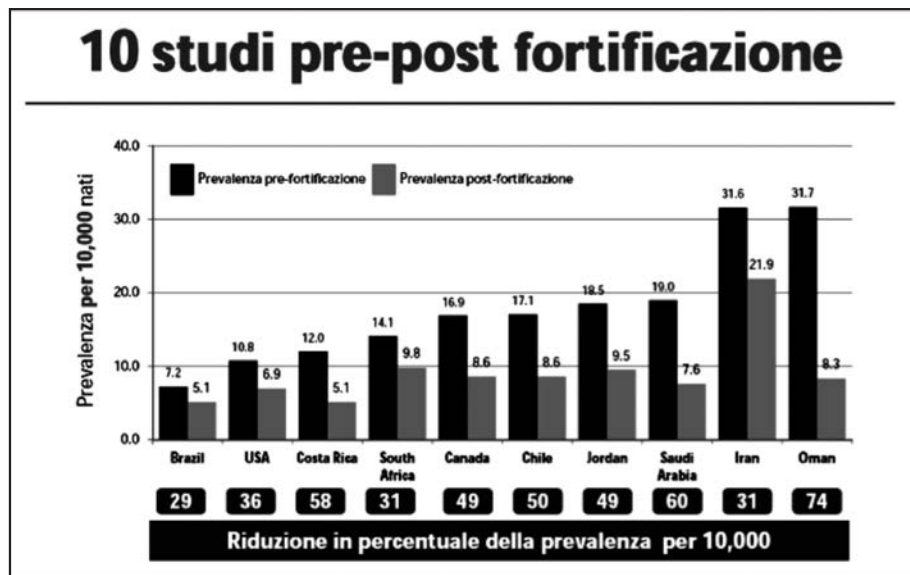
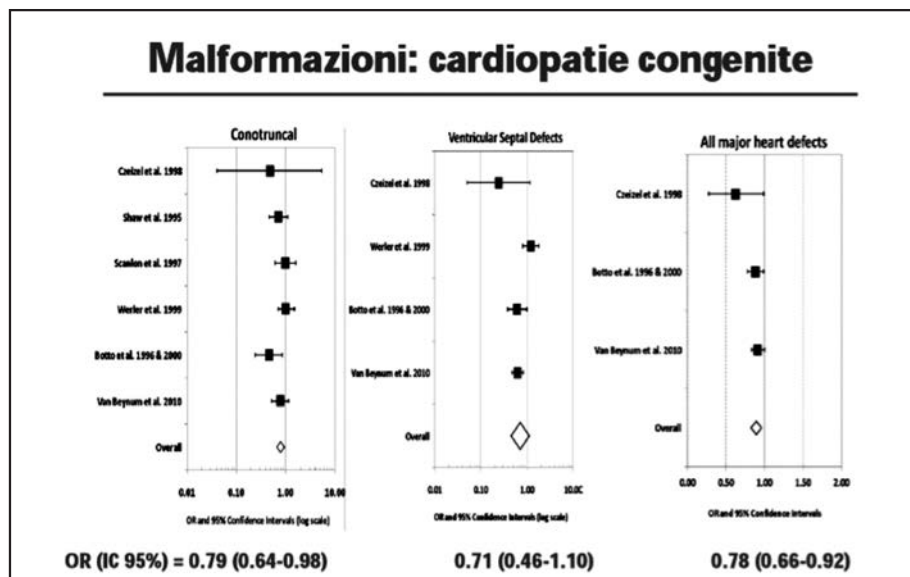
Per i DTN le prove di efficacia più robuste e convincenti, apparse in letteratura negli anni '90, sono state:

lo studio randomizzato promosso dal Medical Research Council e condotto in Europa (soprattutto Inghilterra e Ungheria) a partire dagli anni '80, che ha indicato una riduzione del 72% (RR=0,28 IC95% 0,12-0,71) del rischio di ricorrenza di DTN nelle donne che iniziavano ad assumere 4 mg di AF in epoca preconcezionale<sup>18</sup>;

lo studio randomizzato svolto in Ungheria alla fine degli anni '80 che ha dimostrato una riduzione del rischio di occorrenza di DTN nelle donne che iniziavano ad assumere un multivitaminico contenente 0,8 mg di AF in epoca preconcezionale (6 casi di DTN vs 0 casi, p=0,029)<sup>19</sup>;

lo studio di intervento su un'ampia popolazione condotto in due zone della Cina nel quale alle donne che programmano la gravidanza veniva consigliato di assumere una compressa al giorno contenente 0,4 mg di AF. Nel Nord, a prevalenza elevata di DTN (4,8 per 1.000) si è osservata una riduzione dell'85% (RR=0,15 IC95% 0,06-0,38) dei DTN e nel Sud, a prevalenza bassa (1,0 per 1.000), è stata osservata una riduzione del 40% (RR=0,60 IC95% 0,36-1,02)<sup>20</sup>;

gli studi di confronto della prevalenza di DTN prima e dopo la fortificazione obbligatoria condotti in numerosi paesi tra cui Canada<sup>21</sup>, Stati Uniti<sup>22</sup>, Costa Rica<sup>23</sup>, Cile<sup>24</sup> e Sud Africa<sup>25</sup> (Figura 8).

**Figura 5: Efficacia della fortificazione nel ridurre la prevalenza di DTN<sup>21-29</sup>****Figura 6. Efficacia della supplementazione di acido folico nella riduzione del rischio di malformazioni cardiache**

condizioni legate da un lato ad una rapida crescita e sviluppo di tessuti, dall'altro alla presenza di riserve non completate e di un aumentato fabbisogno, tipici del neonato pretermine.

Sono stati inoltre segnalati stati carenziali di AF, in seguito a trattamento con farmaci di varia natura: chemioterapici antitumorali come il metotrexate, anticonvulsivanti come difenilidantoina e carbama-

zepina, contraccettivi orali, chemioterapici antitubercolari.

Nel 2010 una revisione sistematica<sup>30</sup>, che ha valutato cinque RCT relativi a 6105 donne (1949 con un precedente nato affetto da DTN e 4156 con anamnesi ostetrica negativa per DTN) ha confermato che la supplementazione quotidiana con AF, da solo o insieme ad altre vitamine e minerali, è in grado di prevenire sia l'occorrenza di DTN (RR=0,28,

95% IC= 0,15-0,52) che la ricorrenza (RR=0,32, 95% IC= 0,17-0,60). L'aggiornamento del 2015<sup>31</sup>, relativo a 7391 donne, ha mostrato un RR di 0,31 (95% IC= 0,17-0,58) per l'occorrenza e un RR di 0,34 (95% IC= 0,18-0,64) per la ricorrenza.

### **Altre malformazioni congenite**

In anni recenti sono emerse alcune indicazioni di efficacia della supplementazione anche per altre MC. In questo ambito le evidenze sono meno robuste e l'effetto più debole. Sia un randomized clinical trial (RCT)<sup>19</sup> che uno studio caso-controllo<sup>32</sup> suggeriscono che la supplementazione con AF, più altre vitamine, in epoca periconcezionale possa ridurre il rischio di tutte le malformazioni nel loro insieme. In questi due studi è stata osservata una riduzione di tutte le malformazioni, esclusi i DTN, rispettivamente del 47%<sup>33</sup> e del 16%<sup>32</sup>. Si sottolinea che il RCT ungherese è stato effettuato con 0,8 mg/die di AF e il caso-controllo americano con una dose media di 0,4 mg/die.

Gli studi che riguardano specifiche MC sono stati sintetizzati in due revisioni sistematiche con metanalisi<sup>34-35</sup> che suggeriscono una riduzione del rischio di:

- alcune cardiopatie congenite quali difetti interventricolari, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, intorno al 22% (Figura 6);
  - labio±palatoschisi: riduzione del 22%;
  - palatoschisi: dati contrastanti nelle varie metanalisi;
  - difetti del tratto urinario, intorno al 40%, con ampio intervallo di confidenza;
  - difetti degli arti, intorno al 50%, con ampio intervallo di confidenza;
- Recenti metanalisi confermano la relazione positiva tra supplementazione

tazione con AF e la riduzione del rischio di cardiopatie congenite<sup>36</sup> e labio+palatoschisi<sup>37</sup>.

**Peso neonatale**

In merito all'effetto della supplementazione con AF, due recenti metanalisi hanno suggerito un lieve aumento del peso neonatale<sup>38-39</sup>. In particolare Lassi e collaboratori<sup>39</sup> hanno individuato un effetto positivo sul peso medio alla nascita (mean difference 135,75 95% CI 47,85-223,68).

**Tumori infantili**

Le valutazioni pre-post fortificazione negli Stati Uniti e in Canada, supportano una riduzione del tumore di Wilms, del neuroblastoma, tumori neuro ectodermici ed ependimomi<sup>40-42</sup>.

In particolare uno studio condotto in Canada nel periodo postfortificazione ha osservato un'incidenza di neuroblastoma di 6,2 per 100.000, più bassa del 60% rispetto al periodo prefortificazione<sup>40</sup>.

Una revisione sistematica di studi caso-controllo condotti in Canada, Stati Uniti e Australia ha mostrato, per i nati da donne che avevano assunto multivitaminici + AF nel periodo periconcezionale una riduzione del rischio di leucemia, tumori cerebrali e neuroblastoma rispettivamente del 39%, 27%, 47%<sup>43</sup>. Nello specifico l'assunzione prenatale di multivitaminici contenenti AF è stata associata ad un effetto protettivo nei confronti di leucemia con un OR = 0,61 (95% IC= 0,50-0,74), dei tumori cerebrali con un OR = 0,73 (95% IC= 0,60-0,88) e del neuroblastoma con un OR = 0,53 (95% IC= 0,42-0,68)<sup>43-44</sup>.

**Altri esiti oggetto di interesse**

In merito all'effetto protettivo dell'AF su alcune complicanze della gravi-

danza e altre patologie infantili, una serie di studi sperimentali e clinici hanno suggerito come l'omocisteina possa rivestire un ruolo importante nell'insorgenza di alcune complicanze della gravidanza: aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia, distacco di placenta. È possibile, in alcuni casi, ipotizzare un meccanismo patogenetico comune mediato dall'incremento di omocisteina che, attraverso la presenza di un danno vascolare, con effetti nel distretto placentare, possa compromettere l'esito della gravidanza.

**Prematurità**

La valutazione della frequenza di prematurità nel periodo postfortificazione negli Stati Uniti ha indicato una frequenza del 7,7%, 4% in meno (p <0,05) di quella prefortificazione<sup>45</sup>.

Due recenti metanalisi<sup>38-39</sup> non hanno evidenziato effetti della supplementazione con AF sulla lunghezza della gestazione. In particolare Lassi e collaboratori<sup>39</sup> hanno individuato un RR = 1,01 (95% IC= 0,73-1,38).

A differenza di quanto emerso dai RCT, i risultati prodotti da recenti studi osservazionali suggeriscono un lieve effetto positivo sulla prematurità, indicando la necessità di approfondire il ruolo della supplementazione con AF prima del concepimento e nel corso della gravidanza<sup>46</sup>. In particolare tre studi, due su ampie coorti nazionali in Danimarca e Norvegia e uno di correlazione con la folatemia sierica, suggeriscono una lieve riduzione del rischio (Figura 7).

**Autismo**

Uno studio di coorte norvegese<sup>47</sup> e uno studio californiano<sup>48</sup> suggeriscono la possibilità di una riduzione sensibile. Una recente revisione delle evidenze disponibili<sup>49</sup> ha mostrato come il ruolo giocato dai folati materni nello sviluppo dell'autismo debba ancora essere dimostrato, segnalando la necessità di approfondire ulteriormente questa ipotesi.

**Ritardo del linguaggio**

Uno studio di coorte norvegese<sup>50</sup> suggerisce la possibilità di una riduzione sensibile.

**Figura 7. Breve sintesi studi recenti sulla prematurità**

<p>Catov et al. Periconceptional multivitamin use risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. Am J Clin Nutr. 2011 Sep;94(3):906-12</p> <p><b>Il rischio di parto pretermine, in una coorte di 35 897 donne Danesi, risulta ridotto del 16% (IC 5-27%) in donne con BMI normale e che avevano assunto MV con acido folico nel periodo periconcezionale.</b></p>
<p>Bodnar LM et al.: Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92(4):864-71.</p> <p><b>Il rischio di parto pretermine spontaneo risulta 80% inferior in donne che a circa 10 sett di gestazione hanno una folatemia sierica intorno a 18 nmol/ml (3/98-3%) in confronto a donne che hanno concentrazioni inferiori (24/175-14%).</b></p>
<p>Bukowski R et al.: Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med. 2009 May 5;6(5):e1000061</p> <p><b>Il rischio di parto pretermine spontaneo nelle donne che avevano assunto una supplementazione con acido folico per almeno un anno prima del concepimento risultava ridotto (70% per PT sotto le 28 sett., 50% per PT 28-32 sett.).</b></p>

**La fortificazione**

Per assicurare a tutte le donne in età fertile un sufficiente livello di folatemia al momento del concepimento in molti paesi, oltre alla raccomandazione relativa alla supplementazione, è stata scelta la politica della fortificazione obbligatoria con AF degli alimenti più comunemente consumati (Figura 8). I programmi di fortificazione hanno l'obiettivo di assicurare a tutte le donne in età fertile un apporto maggiore di AF, sia a quelle che non programmano la gravidanza, sia a quelle che pur programandola non utilizzano tale vitamina.

A partire dagli anni '90 in paesi come gli Stati Uniti e il Canada, successivamente in Cile, Costa Rica, Sud Africa, Australia, una piccola quantità di AF sintetico viene addizionata ad alcune farine di uso comune, determinando così un aumento del consumo di AF in tutti i gruppi di popolazione.

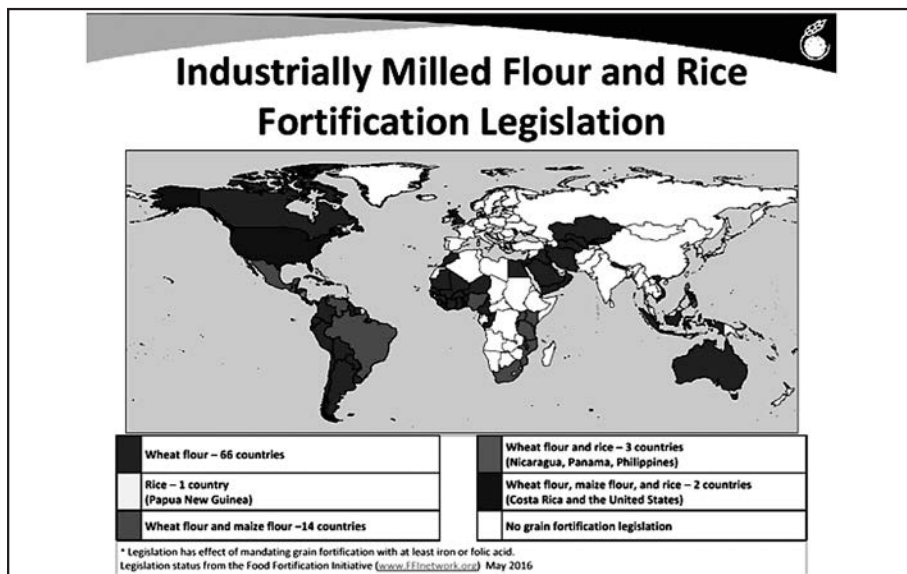
Negli Stati Uniti l'obiettivo è stato quello di incrementare l'assunzione giornaliera media di AF di 0,1 mg/die, in Canada e in Cile di almeno 0,2 mg/die. Questo significa che donne, uomini, bambini, anziani, ad esempio negli Stati Uniti e in Canada, dalla fine degli anni '90 assumono una quantità aggiuntiva (tra i 200 e i 400 mcg) di AF ogni giorno.

Oltre alla fortificazione obbligatoria, la proporzione di donne che assumono una supplementazione a base di 400 mcg di AF è del 30-40% negli Stati Uniti e intorno al 60% in Canada. La folatemia nelle donne in età fertile è aumentata e raggiunge, mediamente, i livelli ottimali minimi (Figura 9).

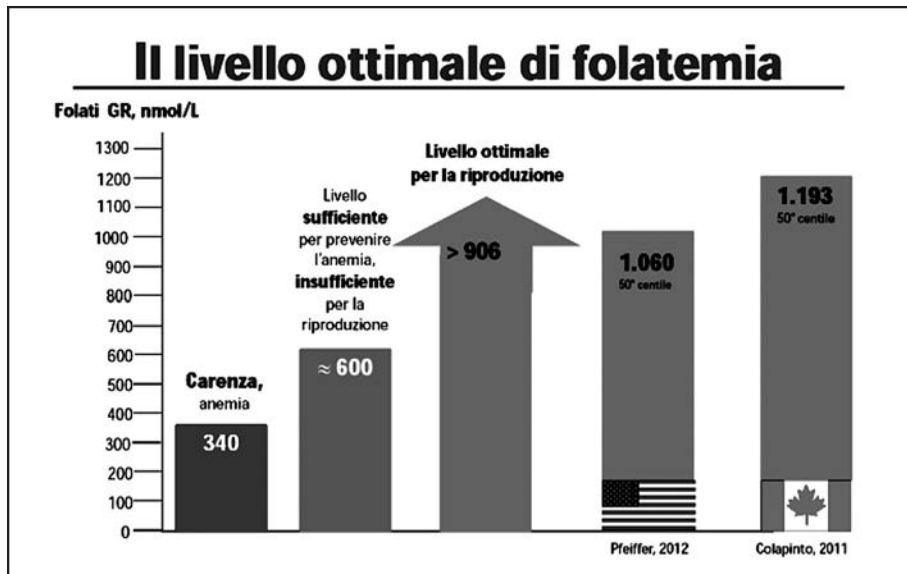
**Strategie di intervento**

In generale le strategie di prevenzione adottate in quasi tutte le na-

**Figura 8. Paesi in cui è in atto la fortificazione obbligatoria degli alimenti più comuni<sup>51</sup>**



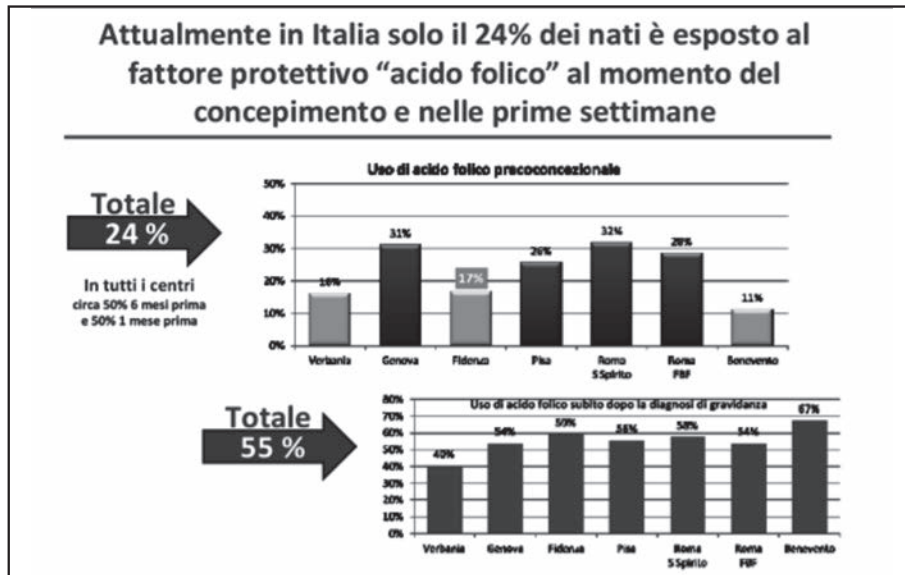
**Figura 9.**



zioni<sup>53,54,51</sup> sono di due tipi: fortificazione degli alimenti di uso comune nella popolazione target per assicurare a tutte le donne in età fertile, che programmano o meno la gravidanza, un apporto aggiuntivo di 0,2-0,4 mg/die di AF, accompagnata o meno dalla raccomandazione di aumentare l'assunzione di AF nel periodo preconcezionale (es. Stati Uniti, Canada, Cile, Australia); raccomandazione alle donne di

aumentare l'assunzione di AF nel periodo preconcezionale (Europa, Italia compresa). Mentre il primo tipo di strategia ha dimostrato un chiaro successo, con riduzione della frequenza di DTN variabile tra il 30% e il 70% in funzione della frequenza prefortificazione, quella fondata unicamente sulla raccomandazione della supplementazione si è dimostrata inefficace, a causa della bassa pre-

**Figura 10. Percentuale di regolare assunzione di acido folico in Italia**



valenza d'uso della supplementazione preconcezionale. Infatti dati EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) per 11.353 casi di DTN non associati ad anomalie cromosomiche, provenienti da 28 registri relativi a 12,5 milioni di nati tra il 1991 e il 2011 mostrano una prevalenza di DTN nel periodo considerato di 9,1 per 10.000 nati, con una prevalenza totale per il 2011 simile a quella del 1991. In assenza di un programma di fortificazione obbligatoria, nonostante le raccomandazioni a sostegno della supplementazione e la fortificazione volontaria, le conclusioni della rilevazione parlano di fallimento dell'Europa nell'implementare una strategia preventiva efficace<sup>55</sup>.

**In Italia**

L'assunto errato è che gli italiani assumano, con la normale alimentazione, una quantità di folati maggiore di altre popolazioni grazie alla dieta mediterranea.

Dati recenti, relativi ad uno studio di popolazione condotto tra il 2008 e il 2012 su 189.923 donne residenti nel Lazio, confermano come solo il

19% delle donne abbia assunto l'AF in maniera appropriata: 0,4 mg/die da prima del concepimento alla fine del primo trimestre di gravidanza<sup>56</sup>. Una recente indagine condotta in sette ospedali italiani ha indicato che la percentuale di nati da gravidanza programmata era del 64,5%, e l'assunzione di AF nella popolazione valutata, del 23,5%<sup>4</sup> (Figura 10). In Italia l'AF 0,4 mg è fornito gratuitamente dal SSN su prescrizione medica. La confezione da 120 compresse per confezione è gratuita in alcune regioni, in altre è richiesto il pagamento di un ticket, in genere di due euro.

**Conclusioni**

**Tutte le donne che programmano una gravidanza o che non applicano misure anticoncezionali dovrebbero assumere ogni giorno acido folico.**

**Bibliografia**

1. CDC. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep 1992, 41: 1-7.
2. Jensen TK, Slama R, Ducot B, Suominen J, Cawood

EH, Andersen AG, Eustache F, Irvine S, Auger S, Jouannet P, Vierula M, Jorgensen N, Toppari J, Skakkebaek NE, Keiding N, Spira A. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. Human Reproduction 2001, 16: 2697-2704.

3. Morin P, Payette H, Moos MK, St-Cyr-Tribble D, Niyonsenga T, De Wals P. Measuring the intensity of pregnancy planning effort. Paediatr Perinat Epidemiol 2003; 17: 97-105.
4. Mastroiacovo P, Nilsen RM, Leoncini E, et al. Prevalence of maternal preconception risk factors: an Italian multicenter survey. Ital J Pediatr 2014, 40: 91.
5. Tam C, McKenna K, Goh YI, Klieger-Grossman C, O'Connor DL, Einarson A, Koren G. Periconceptional folic acid supplementation: a new indication for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 2009, 31: 319-26.
6. Tinker SC, Hamner HC, Qi YP, Crider KS. U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2015; 103: 517-26.
7. Zappacosta B, Persichilli S, Iacoviello L et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in an Italian blood donor population. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23: 473-80.
8. Owen WE, Roberts WL. Comparison of five automated serum and whole blood folate assays. Am J Clin Pathol 2003; 120: 121-6.
9. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr 2011; 94: 303S-312S.
10. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, Yetley EA, Rader JJ, Sempos CT, Johnson CL. Estimation of Trends in Serum and RBC Folate in the U.S. Population from Pre- to Post-fortification Using Assay-Adjusted Data from the NHANES 1988-2010. J Nutr 2012, 142: 886-893.
11. Mastroiacovo P, Addis A. Folic acid: a public-health challenge. Lancet 2006; 367: 2057.
12. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/folico/Biodisponibilita.asp>
13. Scala I, Bortolus R, Mastroiacovo P. Acido folico che cosa è, a che cosa serve. Prospettive in Pediatria 2008, 38: 152-61.
14. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. Kidney Int Suppl 2001, 78: S221-9.
15. Yang Y, Chen J, Wang B, Ding C, Liu H. Association between MTHFR C677T Polymorphism and Neural Tube Defect Risks: A Comprehensive Evaluation in Three Groups of NTD Patients, Mothers, and Fathers. Birth Defects Research (Part A) 2015, 103: 488-500.
16. de Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandeo MP, Del Gado R, Capra V, Salvaggio E, Andria G, Mastroiacovo P. The C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. J Med Genet 1998, 35: 1009-1013.
17. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S, Scala I, Mutchinick OM, López MA, de Walle H, Hofstra R, Joutchenko L, Kavtadzze L, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Gallagher M, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Andria G, Botto LD. Geographical and ethnic variation of





giamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.

**Il rischio da farmaci**

I farmaci possono avere effetti dannosi sul prodotto del concepimento in qualsiasi periodo della gestazione.

Teratogenicità

La teratogenesi è definita come un anomalo sviluppo degli organi o dei tessuti fetali, sia sul piano strutturale che funzionale, determinato

o favorito da un agente esterno allo sviluppo embrio-fetale.

I farmaci possono causare malformazioni congenite (MC) se somministrati nel corso del primo trimestre: particolarmente a rischio è il periodo compreso tra la terza e l'undicesima settimana di gestazione, per il verificarsi della fase di differenziazione e proliferazione embrionale ad alta suscettibilità ad agenti esterni<sup>1-5</sup>.

Fetotossicità

Nel corso del secondo e del terzo trimestre i farmaci possono:

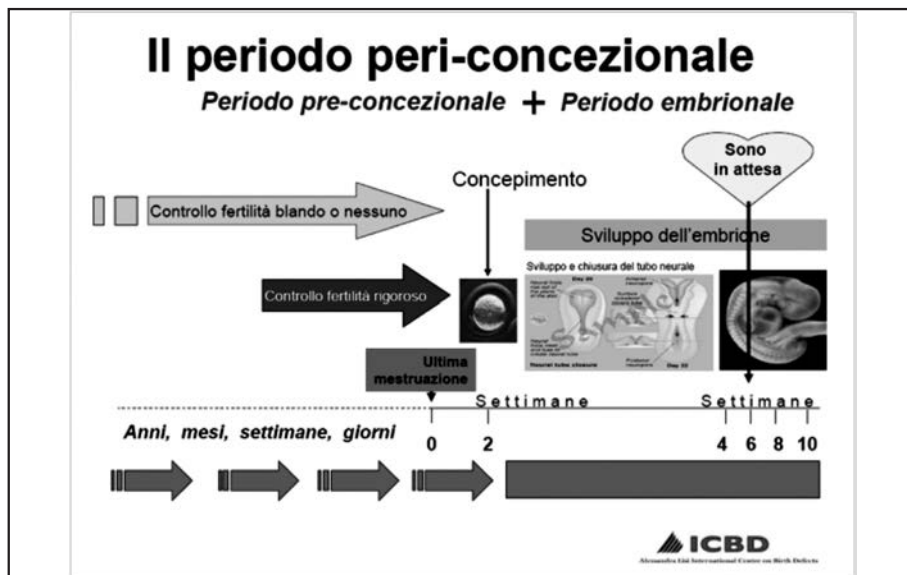
- alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto
- avere effetti tossici sui tessuti fetali.

Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere:

- effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita.

In merito ai possibili meccanismi coinvolti nell'effetto teratogeno associato all'uso di farmaci, in anni recenti una revisione prodotta da van Gelder e collaboratori<sup>7</sup> ha identificato una serie di effetti riconducibili a classi di farmaci definite (Figura 2).

**Figura 1. Periodi di suscettibilità alle malformazioni**



**Figura 2. Meccanismi teratologici dei farmaci**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antagonismo dei folati</b></li> <li>- <b>Distruzione delle cellule della cresta neurale</b></li> <li>- <b>Disruption endocrina</b></li> <li>- <b>Stress ossidativo</b></li> <li>- <b>Disruption vascolare</b></li> </ul>	<p>Farmaci anti-epilettici                  Acido retinoico                  Dietilstilbestrolo                  Talidomide, fenitoina, acido valproico                  Misoprostolo, ergotamina</p>
<p><b>Teratogenesi mediata da specifici recettori o enzimi</b>                  ACE e recettori angiotensina II                  OH-metilglutarilCoA reduttasi                  Cicloossigenasi I                  Recettori N-metil-D-aspartato                  Recettori e trasportatori della 5-OH-triptamina                  Recettori acido Gamma-Aminobutirrico                  Anidraasi cationica</p>	

**I farmaci teratogeni**

La maggior parte dei teratogeni noti è stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite (case-report) in seguito per lo più confermata da studi o analisi epidemiologiche ad hoc (caso-controllo o coorte) (Tabella 1).

**La fetotossicità**

Attualmente, in merito agli esiti dell'esposizione in utero ad agenti esterni, non soltanto malformazioni congenite ma anche morte dell'embrione, ritardo di sviluppo nonché deficit funzionale di organi e sistemi, si parla più in generale di tossicità dello sviluppo. L'attenzione dunque non è più focalizzata solo sul periodo organogenetico ma su tutta la gravidanza perché, se l'organogenesi è il momento a maggiore rischio per le alterazioni morfologiche, tutto l'arco della gravidanza lo è per alterazioni di tipo funzionale.

**Tabella 1. Farmaci che possono causare un'alterazione permanente dello sviluppo strutturale o funzionale** (adattata da: AAVV Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco - Ministero della Salute, Roma 2005<sup>8</sup>)

SOSTANZA	PERIODO CRITICO	EFFETTO	RISCHIO ASSOLUTO
ACE e Angiotensina 2 inibitori	<b>2-3° trimestre 26° sett-termine</b>	Displasia renale tubulare, oligoidramnios, IUGR, insufficienza renale, ipoplasia polmonare, scarso sviluppo delle ossa craniche	<b>1-5%</b>
Acido valproico	<b>1° trimestre</b>	Spina bifida entro 6° settimana	<b>1-2%</b>
Alcaloidi segale cornuta ad alte dosi	<b>1° trimestre</b>	Difetti da ipovascolarizzazione	<b>Non valutabile</b>
Aminoglicosidi*	<b>3° trimestre</b>	Danni al nervo vestibolare ed acustico	<b>8-10% (dose dipendente)</b>
Aminoglutetimide	<b>2-3° trimestre</b>	Mascolinizzazione feti di sesso femminile	<b>Non valutabile</b>
Amiodarone	<b>10 sett-termine</b>	Ipotiroidismo neonatale	<b>Non valutabile</b>
Antiepilettici, tutti	<b>1° trimestre</b>	Sindrome dismorfica da FAE	<b>&lt;5%</b>
Antiepilettici, tutti	<b>1° trimestre</b>	Difetti congeniti nel loro insieme	<b>6-9%</b>
Antiepilettici, tutti	<b>Tutta la gravidanza</b>	Alterazioni sviluppo psico-motorio	<b>Non valutabile</b>
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	<b>1° trimestre</b>	Cardiopatie	<b>2-3%</b>
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	<b>1° trimestre</b>	Schisi orali	<b>1%</b>
Antineoplastici	<b>1° trimestre</b>	Difetti variabili: SNC, craniofacciali, arti	<b>Circa 10%<sup>^</sup></b>
Benzodiazepine a dosaggi elevati e/o prolungati	<b>Tutta la gravidanza</b>	Specifica sindrome, probabili lievi difetti dello sviluppo psico-motorio anche a dosi terapeutiche	<b>Non valutabile (dose dipendente)</b>
Busulfano	<b>1° trimestre</b>	Difetti variabili: palato, occhio, rene, ecc	<b>15%<sup>^</sup></b>
Carbamazepina	<b>1° trimestre</b>	Spina bifida	<b>0,5%</b>
Chinina	<b>1° trimestre</b>	Alterazioni funzione uditiva	<b>Non valutabile (dose dipendente)</b>
Ciclofosfamide	<b>1° trimestre</b>	Difetti spesso multipli: occhio, palato, arti	<b>33%<sup>^</sup></b>
Clorambucile	<b>1° trimestre</b>	Difetti variabili: più spesso renali	<b>66%<sup>^</sup></b>
Cumarinici	<b>1° trimestre (max 42-63gg) 2-3° trimestre</b>	Embriopatia cumarinica 1° trimestre Difetti del SNC	<b>5-10% Non valutabile</b>
Danazolo	<b>Tutta la gravidanza max 8°-13° sett</b>	Virilizzazione feti di sesso femminile	<b>Variabile 5-50%</b>
FANS	<b>34° sett-termine</b>	Chiusura dotto di Botallo	<b>Non valutabile</b>
Fluconazolo e itraconazolo dosaggi elevati	<b>1° trimestre</b>	Embriopatia simil Antley-Bixler	<b>Non valutabile (dose dipendente)</b>
Litio	<b>1° trimestre</b>	Cardiopatie Anomalia di Ebstein e difetti tricuspide	<b>3% &lt;1%</b>
Mercaptopurina	<b>1° trimestre</b>	Difetti aspecifici	<b>4%<sup>^</sup></b>
Metimazolo	<b>1° trimestre 2-3° trimestre</b>	Embriopatia da metimazolo Alterazioni funzionalità tiroidea	<b>Non valutabile Non valutabile</b>
Metotrexate e Aminopterina	<b>1° trimestre max 42-56gg</b>	Difetti multipli, craniofacciali Sindrome da aminopterina	<b>1,0-1,5%<sup>^</sup></b>
Minoxidil	<b>2-3° trimestre</b>	Ipertricosi (cardiopatie?)	<b>Non valutabile</b>
Misoprostolo	<b>1° trimestre</b>	Difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (sindrome di Moebius, ipo-agenesie arti)	<b>1 su 5.000<sup>**</sup></b>
Paroxetina	<b>1° trimestre</b>	Difetti cardiaci settali	<b>Basso &lt; 1%</b>
Penicillamina	<b>1° trimestre</b>	Cutis laxa	<b>3%</b>
Progestinici ad azione androgena	<b>1° trimestre (max 56-70gg)</b>	Virilizzazione feti di sesso femminile	<b>Variabile (&lt;1-18%)</b>
Retinoidi per uso sistemico	<b>Preconcezionale- fine 1° trimestre</b>	Embriopatia da retinoidi	<b>25%</b>
Steroidi	<b>1° trimestre</b>	Schisi orali	<b>0,5%</b>
Sulfametossazolo + trimetoprim	<b>1° trimestre</b>	DTN, schisi orali, cardiopatie	<b>1-2%</b>
Tetraciline	<b>2-3° trimestre</b>	Alterazioni colorazione denti decidui	<b>Non valutabile</b>
Vincristina	<b>1° trimestre</b>	Difetti variabili	<b>10%<sup>^</sup></b>
Vitamina A a dosi elevate (>30.000 UI/die)	<b>1° trimestre</b>	Difetti di derivazione dalla migrazione delle cellule della cresta neurale (cardiopatie, craniofacciali)	<b>Non valutabile</b>

\*in particolare streptomina e kanamicina, rischio più basso per gentamicina e tobramicina; PB fenobarbital; PHT fenitoina, <sup>^</sup>stima del rischio basata su case report, possibile sovrastima; <sup>\*\*</sup>stima del rischio orientativa

**La prescrizione nella donna in età fertile**

Nella prescrizione in età fertile ci troviamo di fronte a due condizioni principali: la prescrizione relativa a malattie croniche e quella a patologie acute. Per quanto riguarda le malattie croniche è necessario tener presente che il progressivo aumento dell'età materna associato alla gravidanza fa sì che si osservi un maggior numero di soggetti affetti da patologie che rendono necessarie terapie a lungo termine, come nel caso dell'ipertensione o delle malattie reumatiche. D'altra parte alcune condizioni ritenute in passato incompatibili con la gravidanza, sono state oggetto di importanti miglioramenti dal punto di vista terapeutico negli ultimi anni. Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto, scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia a dosi efficaci rispetto alla patologia, prima dell'inizio della gravidanza (Figura 3).<sup>9</sup>

Nel caso una donna con malattia cronica programmi o inizi una gravidanza, si renderà necessario definire un progetto comune tra specialista, ostetrico e medico di medicina generale, avvalendosi eventualmente della consulenza di un Servizio di Informazione Teratologica. Il progetto EUROmediCAT<sup>10</sup> ha sperimentato l'integrazione di registri tradizionali per la segnalazione delle anomalie congenite con altri database sanitari esistenti, per sviluppare e valutare un sistema di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza. Nell'ambito del progetto è stata anche analizzata l'esposizione a quattro specifiche classi di farmaci: antidepressivi serotoninergici (SSRI), antiepilettici, antidiabetici e antiasmatici. Nello specifico per gli antiepilettici emergono notevoli differenze di uso tra i vari paesi, anche se per tutti risulta una riduzione di utilizzo durante la gravidanza rispetto ai sei mesi precedenti. La percentuale di prescrizioni interrotte durante la gravidanza, anziché prima della gravidanza, e le basse percentuali di prescrizione di acido folico durante il perio-

do periconcezionale, suggeriscono una quota elevata di gravidanze non programmate e/o un'assistenza preconcezionale, comprensiva della scelta ottimale del farmaco, non ancora adeguata per molte donne<sup>11-12</sup>.

In generale, sia in presenza di patologie croniche che acute, è importante tener presente che alcuni farmaci sono sul mercato da anni mentre altri sono stati commercializzati in tempi più recenti: trovare la posologia minima che garantisca l'efficacia del trattamento più conosciuto e studiato rappresenta il principio guida in entrambe le condizioni<sup>13</sup> (Tabella 2).

**Tabella 2. Principi per una corretta prescrizione dei farmaci alle donne in età fertile e/o in gravidanza**

- Valutare la documentazione delle prove di efficacia a sostegno della terapia che si intende instaurare
- Porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura
- La scelta del farmaco sia orientata, per quanto possibile in termini di efficacia terapeutica, su farmaci introdotti sul mercato da più tempo
- Garantire, a parità di effetti fetali, la terapia più efficace e appropriata per la patologia materna
- Evitare, se possibile, la prescrizione di farmaci per patologie minori la cui storia naturale non preveda tassativamente l'assunzione degli stessi
- Prescrivere nell'ambito della classe terapeutica i farmaci che sono stati introdotti sul mercato da più tempo
- Si dovrebbe consigliare alle donne in gravidanza di astenersi dall'assumere prodotti "alternativi"

**Figura 3. Effetto teratologico dei farmaci anti-epilettici**

<b>Epilessia, farmaci anti-epilettici e malformazioni Conoscenze più robuste</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il rischio di malformazioni più gravi (frequenza 2-3%) è all'incirca <b>2-3 volte superiore</b> a quello osservato nella popolazione generale (o controlli).</li> <li>• Le malformazioni con un rischio relativo più elevato sono: <b>spina bifida, schisi orali, ipospadia, cardiopatie.</b></li> <li>• Il <b>rischio assoluto di malformazioni è maggiore</b> per:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- politerapie ( 17%)</li> <li>- terapie a dosaggio giornaliero più elevato (carbamazepina &gt; 1.000 mcg; fenobarbital &gt; 150 mcg; lamotrigina &gt; 300 mcg)</li> <li>- valproato (5-11%), in particolare a dosaggio elevato (&gt; 700 – 1.500 mcg), in particolare a spina bifida (RR ≈ 20, rischio assoluto 1-2 %)</li> </ul> </li> <li>• Il rischio di malformazioni è <b>inferiore</b> per:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- monoterapie,</li> <li>- lamotrigina,</li> <li>- terapie a dosaggio giornaliero più basso (monitoraggio ematico essenziale!).</li> </ul> </li> </ul>

## I farmaci di scelta

In generale possiamo dire che definire un farmaco sicuro è scientificamente impossibile, questo è un principio universale che vale in ogni ambito. Il rischio di un effetto collaterale esiste per definizione e non può essere escluso nel singolo caso.

Quando si valuta il bilancio benefici/rischi, la prevedibilità dei vantaggi non può che essere documentata secondo criteri di Evidence Based Medicine e non attraverso un giudizio soggettivo, più o meno consolidato da una lunga prassi.

Quali sono i farmaci che possono essere prescritti in gravidanza con il minor rischio prevedibile per lo sviluppo embrio-fetale? La risposta non può essere basata su evidenze robuste: per suggerire che un farmaco è dunque di scelta, preferibile ad altri, non rimane che mettere insieme conoscenze epidemiologiche formali e non (ad esempio la conoscenza di un uso molto diffuso in gravidanza senza che siano mai stati segnalati effetti collaterali), farmacologiche (ad esempio conoscenza dell'assorbimento o del meccanismo d'azione) e affidarsi a un giudizio soggettivo condiviso tra esperti (Tabella 3).

## Tabella 3. Farmaci che possono essere considerati compatibili con la programmazione della gravidanza e con la gravidanza in corso.

Adattata da Briggs GG et al, 2008<sup>14</sup>.

Analgesici	Acetaminofene
	Fenacetina
	Naloxone
Antibiotici	Ampicillina - amoxicillina e derivati
	Cefalosporine
	Clindamicina
	Cloramfenicolo
	Fosfomicina
	Lincomicina
	Loracarbef
	Moxalactam
	Penicillina e derivati
	Spiramicina
	Vancomicina
Anticoagulanti	Eparina e derivati
Antiemetici	Diciclomina
	Metoclopramide
Antilipemici	Colesevelam
	Colestipol Colestiramina
Antimalarici	Meflochina
Antinfettivi	Clavunalato
	Clorexidine
	Sulbactam
Antipertensivi	Metildopa
	Verapamil
Antistaminici	Ciclizina
	Clemastina
	Clorfeniramina
	Difenidramina
	Dimenidrinato
	Doxilamina
	Meclizina
	Prometazina
	Terfenadina
	Tripolidina
Antitubercolari	Etambutolo
	Rifampicina
Antivirali	Aciclovir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Valaciclovir

Bronco-olmonari	Albuterolo
	Cromolin sodico
	Destrometorfano
	Guaifenesina
	Metaproterenolo
	Oxtrifillina Teofillina
Diuretici	Acetazolamide Clortalidone
	Farmaci per uso topico
Gastrointestinali	Casrantrano
	Cimetidina
	Docusate sodico
	Magnesio solfato
	Mesalamina
	Olio minerale
	Olsalazina
	Ranitidina
	Senna
	Simeticone
	Sucralfate
	Ursodiol
Ormoni	Lipressina
	Tiroide essiccata, levotiroxina ed altri tiroidei
	Vasopressina
Tranquillanti	Clorpromazina
	Droperidolo
	Proclorperazina Valeriana
Trombolitici	Alteplase Streptochinasi
	Miscellanea
Caffeina	
Chinidina	
Cloruro di ammonio	
Deferoxamina	
Digitale	
Insulina	
Metenamina	
Metoxalene	
Nicotina sostituto	
Permetrina	
Ritodrina	
Succinilcolina	
Aspirina basse dosi	

## Esposizione paterna a farmaci

Sempre più, in tema di rischio teratogeno, dobbiamo considerare che all'esposizione materna si as-

socia una crescente preoccupazione legata alla possibilità che anche l'esposizione paterna a farmaci e a sostanze ambientali possa riflettersi negativamente sul prodotto del concepimento causando difetti congeniti, forme neoplastiche infantili e infertilità<sup>15-17</sup>.

Le modalità attraverso cui gli effetti possono esprimersi nei nati sono riconducibili a meccanismi diversi. Un motivo di particolare preoccupazione è stato sollevato dalla possibilità che trattamenti chemioterapici e radianti possano risultare, nei pazienti in cui avviene il ripristino della fertilità, in alterazioni genetiche dei gameti maschili capaci di ripercuotersi negativamente nei nati. In assenza ad oggi di evidenze conclusive, la miglior opzione in pazienti che devono sottoporsi a terapie antitumorali resta la crioconservazione degli spermatozoi prima dell'inizio del trattamento.

**La consulenza preconcezionale**

Un uso giudizioso dei farmaci è parte integrante delle informazioni e raccomandazioni che compongono i passi essenziali di una consulenza preconcezionale<sup>18</sup> rivolta a tutte le coppie/donne in età fertile, in particolare a quelle aperte alla procreazione, e ancor più a coloro che programmano attivamente la gravidanza: in un'ottica preventiva e in linea teorica infatti qualsiasi farmaco non necessario è gravato da un bilancio rischio/beneficio sfavorevole. È quindi doveroso da parte di ogni medico disincentivare qualsiasi comportamento nei propri pazienti che porti a un uso abitudinario del farmaco o il ricorso all'autoprescrizione<sup>19</sup>. Ricordiamo come nel nostro Paese circa il 60% delle gravidanze siano programmate: in

questo caso diventa importante acquisire informazioni sui trattamenti in atto, sull'abitudine della donna all'autoprescrizione, anche di prodotti della medicina non convenzionale, e su eventuali farmaci assunti abitualmente dal partner, nonché fornire indicazioni sulle modalità più sicure di assunzione di farmaci rispetto, ad esempio, al ciclo mestruale. Se un farmaco d'altra parte è conosciuto o sospettato come teratogeno, ma considerato indispensabile, la gravidanza andrà evitata, meglio con una contraccezione sicura, sarà opportuno eseguire un test di gravidanza prima e durante il trattamento, e in ogni caso sarà importante che la gravidanza venga diagnosticata il più precocemente possibile<sup>20</sup>.

Il principale obiettivo della consulenza alle donne in gravidanza, o a quelle che la programmano e sono in trattamento con farmaci, relativa ai possibili effetti teratogeni e tossici legati all'assunzione, consiste nel presentare una stima accurata e aggiornata del rischio. Come conseguenza della limitata disponibilità di conoscenze sul rischio teratogeno dei farmaci, per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi paesi servizi di consulenza, Teratology Information Services (TIS) in cui operano équipes multidisciplinari in grado di accedere a tutte le fonti rilevanti di dati. A questi servizi, che operano prevalentemente sul modello domanda/risposta su richiesta telefonica, possono in genere rivolgersi sia i professionisti che le donne<sup>21-23</sup>. Esiste anche una rete europea di TIS, l'European Network Teratology Information Services (ENTIS). In Italia, i servizi ai quali è possibile rivolgersi sono indicati in Tabella 4.

**Tabella 4. Teratology Information Services (TIS)**

<b>Centro antiveleni</b> degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel 800883300, attivo 24 ore su 24
<b>Filo Rosso</b> presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale San Paolo di Milano, tel 02/8910207, attivo martedì ore 9.30 16.00, venerdì ore 9.30 12.30
<b>Servizio di Informazione Teratologica. CEPIG</b> (Centro per l'informazione genetica), Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, tel 049/8213513, attivo lunedì-venerdì ore 8.00 13.00
<b>Telefono Rosso</b> del Policlinico Universitario Gemelli di Roma, tel 06/3050077, attivo lunedì, mercoledì, venerdì ore 9.00 13.00, martedì e giovedì ore 14.30 18.30
<b>Centro Tossicologia Perinatale</b> dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, tel 055/7946731, attivo lunedì-venerdì ore 9.00 20.00

**Conclusioni e Raccomandazioni**  
**Le donne in età fertile, in particolare se pensano ad una gravidanza, devono essere incoraggiate a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco. Il principio guida è: uso giudizioso dei farmaci.**

**Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.**

**I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.**

**I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.**

**Le donne con malattia cronica (es. epilessia, asma, ipertensione,**

**diabete, depressione, malattie reumatiche) devono essere incoraggiate a pianificare la gravidanza, allo scopo di gestire in modo ottimale la malattia e il relativo trattamento in vista del concepimento.**

## Bibliografia

1. Goodner DM. Teratology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 1975, 18: 245-63
2. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Money DM, Boucher M, Gruslin A, Mackinnon CJ, Paquet C, van Schalkwyk J, Cohen HR, Steben M, Wong T, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. J Obstet Gynecol Can 2007, 29: 911-26.
3. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 2008, 5: 106-18.
4. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. Obstet Gynecol 2009, 113: 166-88.
5. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. Obstet Gynecol 2009, 113: 417-32.
6. Smith DW. Recognizable Patterns of Human Malformations, IV ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
7. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update 2010, 16:378-94.
8. AAVV. Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco - Ministero della Salute, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Roma, 2005.
9. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of Congenital Malformations in Offspring Exposed to Valproic Acid in Utero: A Systematic Review and Cumulative Meta-analysis. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2015, 98: 417-41.
10. www.euromedicat.eu
11. Crespín S, Bourrel R, Hurault-Delarue C et al. Drug prescribing before and during pregnancy in South West France: a retrospective study. Drug Saf 2011, 34: 595-64.
12. Pierini A, Coi A, Gini R, Bortolus R. Farmacovigilanza e salute riproduttiva: il contributo italiano ai risultati del progetto EUROmedicat. Focus 2016, 92: 9-10.
13. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Academic Press, NY 2015.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 8<sup>o</sup> Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
15. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. Teratology 1999, 60: 161-72.
16. De Santis M, Cesari E, Cavaliere A, Ligato MS, Nobili E, Visconti D, Caruso A. Paternal exposure and

counselling: experience of a Teratology Information Service. Reprod Toxicol 2008, 26: 42-6.

17. Lee CY, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einarson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: the Motherisk experience. Reprod Toxicol 2010, 29:353-60.
18. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, Hallstrom LH, Solomon BD, Feero WG, Menard MK, Prasad MR. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol 2008, 5: 310-27.
19. Das BP, Joshi M, Pant CR. An overview of over the counter drugs in pregnancy and lactation. Kathmandu Univ Med J. 2006, 4: 545-51.
20. Mastroiacovo P, Bortolus R, Parazzini F, Addis A. Farmaci in età fertile e in gravidanza. In: a cura di Bolis G: "Manuale di Ginecologia e Ostetricia". Ed. EdiSES, Napoli, 2011.
21. Sanz E, Gómez-López T, Martínez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001, 95: 127-31.
22. Koren G, Bologa G, Long D et al. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1989, 160:1190-4.
23. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990, 41: 657-61.

## STORIA CLINICA

### Diabete mellito

Negli Stati Uniti, il diabete mellito colpisce quasi il 10% delle donne in età fertile e circa l'1% delle gravidanze sono complicate dal diabete pregestazionale<sup>4,5</sup>.

In Italia, i dati ISTAT riportano un aumento della prevalenza del diabete mellito che dal 3.9% del 2001 ha raggiunto il 4.8% nel 2014. Nelle donne in età fertile, la prevalenza del diabete mellito varia in base alla fascia d'età (0.3% a 18-19 anni, 0.1% a 20-24 anni, 0.6% a 25-34 anni e 1.2% a 35-44 anni)<sup>6</sup>. I dati sul diabete gestazionale (GDM), seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza pari al 7% circa delle gravidanze; tale dato rappresenta verosimilmente una sovrastima perché nella gran parte degli studi lo screening è rivolto a

donne con più fattori di rischio per GDM, piuttosto che ad una popolazione non selezionata<sup>7,8</sup>.

La consulenza preconcezionale nei casi di diabete mellito ha dimostrato una riduzione delle complicanze in tutti i periodi della gravidanza, con una riduzione significativa del parto prematuro (<30 settimane (17% vs 0%), del parto pretermine <37 settimane (41% vs 29%), della macrosomia (40% vs 15%), della restrizione della crescita fetale (8,7% vs 1,8%) e della preeclampsia (9,6% vs 0%)<sup>9-11</sup>.

Il glucosio è teratogeno ad alti livelli e l'incidenza delle malformazioni fetali è strettamente correlata al controllo glicemico durante il primo trimestre di gravidanza.

### Iperensione

L'ipertensione cronica interessa circa il 3% delle donne in età fertile ed in gravidanza è associata ad una maggiore incidenza di parto pretermine, distacco di placenta, preeclampsia e morte intrauterina del feto. Le donne con ipertensione cronica sono a rischio di peggioramento dello stato ipertensivo e di danno d'organo ad esso correlato. Il 25% delle donne gravide con ipertensione cronica sviluppa la preeclampsia<sup>(14,15)</sup>. L'inquadramento clinico della gravida prevede una valutazione dello stato della retina, della funzione renale e della cinetica ventricolare<sup>16</sup>.

### Patologie della tiroide

L'ipotiroidismo interessa il 2,5% delle donne in età riproduttiva<sup>17</sup>.

L'ipotiroidismo nella forma clinica e subclinica, è associato ad un aumento del rischio di parto prematuro, basso peso alla nascita, distacco di placenta e morte fetale.

È indispensabile ottenere uno stato eutiroideo prima dell'inizio della gestazione<sup>18</sup>.

### **Asma**

L'asma non controllata espone la gravidanza a rischio d'ipossia neonatale, restrizione della crescita fetale, parto prematuro, basso peso alla nascita e morte perinatale.

È indispensabile ottimizzare il controllo farmacologico dell'asma e sostenere la cessazione del fumo e l'attenzione ai pericoli del fumo passivo<sup>19</sup>.

### **Epilessia**

Il 90% delle donne con epilessia ha un buon esito della gravidanza, purtuttavia è riportata una incidenza maggiore di complicanze perinatali come il parto prematuro, la pre-eclampsia e la mortalità fetale e materna<sup>20</sup>.

Donne con episodi di convulsioni e che assumono farmaci antiepilettici dovrebbero ricevere informazioni sui rischi teratogeni legati ai farmaci, sugli esiti materno-fetali della gravidanza e sulla necessità della supplementazione con acido folico a dosi adeguate. I farmaci antiepilettici teratogeni in particolare l'acido valproico, devono essere sostituiti con farmaci alternativi (vedi sezione "Farmaci" del presente documento).

### **Malattie cardiache**

Le gravidanze delle donne con cardiopatie congenite o croniche hanno un rischio superiore rispetto alla popolazione generale di prematurità (21%) e di restrizione della crescita intrauterina (8%)<sup>21</sup>.

In periodo preconcezionale, le donne dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione generale e

counseling, da parte di un cardiologo esperto in simili problematiche, in modo da potere programmare la gravidanza nella miglior condizione clinica possibile.

La valutazione cardiologica deve includere una storia dettagliata, informazioni sui precedenti interventi (chirurgici o percutanei), esame fisico completo, E.C.G., ecocardiografie e valutazioni funzionali con test da sforzo.

### **Lupus eritematoso sistemico (LES)**

Le donne con LES hanno un rischio da due a quattro volte superiore di complicanze ostetriche.

La complicanza più frequente è il parto pretermine (15-50%), seguita dalla preeclampsia (16-30%) e dalla restrizione della crescita fetale (10-30%).

Idealmente, le donne con LES dovrebbero pianificare la loro gravidanza durante un periodo di quiescenza di almeno sei mesi. La valutazione preconcezionale deve mirare alla valutazione del rischio ostetrico aggiuntivo determinato dallo stato della malattia ed alla modificazione della terapia con farmaci non pericolosi per il feto<sup>22,23</sup>.

### **Trombofilia**

Gli effetti della trombofilia in gravidanza dipendono dal tipo di fattore coinvolto. In presenza di trombofilia acquisita come Sindrome da Ac antifosfolipidi, deficit di AT III, proteina C o proteina S, iperomocisteinemia o di fattori congeniti (fattore II pro-trombina o fattore V Leiden), vi può essere un aumento di rischio di infarti placentari, preeclampsia, abortività ricorrente, restrizione della crescita fetale, stroke fetale e morte fetale.

### **Malattie ereditarie**

La consulenza genetica è richiesta per le donne con storia positiva per malattie ereditarie. Durante la consulenza genetica è valutato il rischio di malattia genetica nel feto, le opzioni riguardanti la diagnosi prenatale, la storia naturale della malattia e le alternative riproduttive.

### **Chirurgia bariatrica**

Molte donne si sottopongono alla chirurgia bariatrica in età di riproduzione. A differenza di quanto ritenuto in passato, studi osservazionali hanno dimostrato che non esiste correlazione tra intervallo chirurgia-gravidanza e complicanze neonatali. È opportuno ricordare, però, che queste pazienti sono a rischio di deficit nutrizionali specialmente per quanto riguarda le vitamine A, D, E, K, C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Acido Folico e Ferro. Generalmente è consigliata la supplementazione di almeno due multivitaminici/die oltre l'assunzione supplementare di ferro (65 mg), acido folico (400 mcg), vitamina D (400-800 UI) e vitamina B<sub>12</sub> (350 mcg). È opportuno verificare il deficit dei nutrienti prima della gravidanza con una valutazione completa delle cellule del sangue<sup>27,28</sup>.

### **Salute mentale e problematiche psicosociali**

Le malattie psichiatriche dovrebbero essere identificate e trattate adeguatamente perché una gravidanza iniziata quando la patologia non è bene compensata può comportare varie conseguenze come denutrizione, abuso di sostanze o alterazioni delle relazioni madre-figlio.

Lo stress psicosociale, la salute mentale e le problematiche economiche dovrebbero essere identifi-

cate, per intraprendere interventi di correzione. È importante ricercare segni di violenza intima del partner, deficit di supporti sociali ed ostacoli alle cure prenatali.

Una cura preconcezionale ottimale è raggiunta se alla prima visita prenatale si osservano i seguenti punti<sup>30</sup>.

- Gravidanza programmata;
- Supplementazione di acido folico iniziata prima del concepimento;
- BMI compreso tra 18 e 25;
- Assenza di uso di tabacco;
- Ottimale controllo glicemico;
- Teratogeni non utilizzati;
- Assenza di malattie sessualmente trasmesse;
- Assenza di depressione non controllata;
- Prima visita prenatale effettuata entro le 12 settimane di gestazione.

Raccomandazioni cliniche	Evidenza <sup>31-39</sup>
Chiedere alla donna in età riproduttiva dei programmi di gravidanza e fornire una consulenza personalizzata	C
Prescrivere l'acido folico fin da prima del concepimento	A
Valutare l'indice di massa corporea (BMI) ed indicare le strategie per raggiungere il peso ideale prima del concepimento	C
Avvertire la donna con diabete mellito dell'importanza del controllo glicemico preconcezionale. Curare la donna per ottenere il livello adeguato di HbA1c, per ridurre il rischio di anomalie congenite	A
Verificare l'assunzione dei farmaci, per identificare i teratogeni e sostituirli con farmaci più sicuri	C
Ricercare le malattie sessualmente trasmesse	C
Verificare lo stato immunologico per epatite, varicella, rosolia, influenza, morbillo, parotite	C

## Bibliografia

1. ACOG. The importance of Preconception Care in the Continuum of women's Health Care. Number 313, 2005, Reaffirmed 2015.
2. WHO. Preconception care: maximizing the gains for maternal and child health.
3. [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/consensus\\_preconception\\_care/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/consensus_preconception_care/en/)
4. Leuzzi RA, Scoles KS. Preconception counseling for the primary care physician. *Med Clin North Am* 1996;80:337.
5. Dunlop AL, Jack BW, Botalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8): 2543-2565.
7. <http://www.epicentro.iss.it/igea/diabete/prevalenza.asp#ISTAT>.
8. Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational diabetes: cost-effectiveness in Italy. *Acta Diabetol* 2002;39:69-73
9. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of diabetes in pregnancy. A review of Italian data. *Diab Nutr Metab* 2004;17:358-367
10. Dunne FP, Brydon P, Smith T, et al. Preconception diabetes care in insulin-dependent diabetes mellitus. *QJM* 1999;92:175.
11. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010 Oct 14;10:63.
12. García-Patterson A, Corcoy R, Rigla M, et al. Does preconceptional counselling in diabetic women influence perinatal outcome? *Ann Ist Super Sanita* 1997;33(3):333e6.
13. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Aug;155(2):293e7.
14. Dunlop AL, Jack BW, Botalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Clinical Excellence. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London, England: RCOG Press; 2008.
16. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 pt 2):849-860.
17. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
18. Dunlop AL, Jack BW, Botalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.
19. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(1):41-46.
20. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8): 2543-2565.
21. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):90-96.
22. S MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72:981.
23. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113:517
24. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17:416.
25. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27:435.
26. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342:424.
27. Siega-Riz AM, Siega-Riz AM, Laraia B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. *Matern Child Health J*. 2006;10(5 suppl):S153-S156
28. Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS, et al. The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2):S345-S356
29. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1031-1037.
30. Landsberger EJ, Gurewitsch ED. Reproductive implications of bariatric surgery: pre- and postoperative considerations for extremely obese women of childbearing age. *Curr Diab Rep*. 2007;7(4):281-288.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant women*. London, England: RCOG Press; 2008
32. Frayne DJ, Verbiest S, Chelmsow D, et al. Health Care System Measures to Advance Preconception Wellness: Consensus Recommendations of the Clinical Workgroup of the National Preconception Health and Health Care Initiative. *Obstet Gynecol* 2016; 127:863.
33. Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al; CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care in United States. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-6):1-23.
34. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2): S280-S289.
35. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant women*. London, England: RCOG Press; 2008.
36. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Pericon-



ceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001056.

37. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991; 338 (8760): 131–137.

38. Siega-Riz AM, Siega-Riz AM, Laraia B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. *Matern Child Health J.* 2006;10(5 suppl):S153-S156.

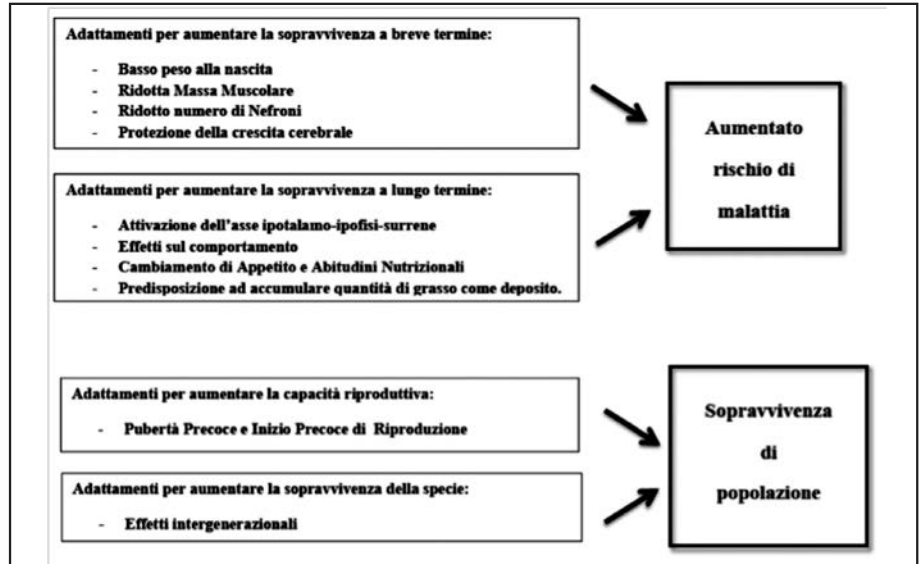
39. Cragan JD, Friedman JM, Holmes LB, Uhl K, Green NS, Riley L. Ensuring the safe and effective use of medications during pregnancy: planning and prevention through preconception care. *Matern Child Health J.* 2006;10(5 suppl):S129-S135.

40. Coonrod DV, Jack BW, Stubblefield PG, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J ObstetGynecol.* 2008;199(6 suppl 2):S296-S309.

**BMI PRE-GRAVIDANZA**

L'aumento di peso in gravidanza è necessario per sostenere feto, placenta e liquido amniotico ma anche per fare fronte all'aumento di alcuni tessuti materni (espansione del volume ematico e dei liquidi extracellulari, ghiandole uterine e mammarie e i depositi di grasso materni). Tuttavia un eccesso ponderale prima della gravidanza o durante la stessa espone sia la donna sia il bambino ad aumentato rischio d' insorgenza di patologie cardiovascolari e di complicanze legate al parto. L'importanza del controllo del peso materno prima della gravidanza è sottolineata anche dal concetto dell'origine della salute e delle malattie secondo cui precoci esposizioni ambientali sembrano essere in grado di influenzare a breve termine la programmazione del sistema cardiovascolare, neuroendocrino e metabolico, e a lungo termine sono in grado di predisporre all'insorgenza di patologie non trasmissibili (Figura 1).

**Figura 1. Programmazione fetale precoce e rischio di malattie future. L'esposizione precoce ad un ambiente sfavorevole determina cambiamenti che si possono manifestare nel breve e nel lungo periodo, in grado entrambi di determinare l'insorgenza di patologie. Tratto e adattato da Williams TC<sup>1</sup>**



Il problema dell'obesità interessa numerosi Paesi. In Canada il numero di soggetti sovrappeso o obesi è aumentata nel corso degli anni: nel 1978 era del 34%, nel 1992 40%, nel 2004 53% [2]. In Italia i dati raccolti dall'Istituto superiore di Sanità tra il 2011 e il 2014 riportano che nella popolazione tra i 18 e i 69 anni il 42% è in eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) [http://www.epicentro.iss.it/problemi/obesita/pdf/Obesity day Ott 2015.pdf]. La prevalenza dell'obesità tra le donne in età fertile, in particolare tra i 20

e i 39 anni negli Stati Uniti è del 31,8% e aumenta al 58,5% se si considerano sia le donne sovrappeso che obese [3]. La definizione di obesità durante la gravidanza varia secondo gli autori e comprende donne il cui peso varia tra il 110% e il 120% del loro peso ideale o che pesano più di 91 kg o che hanno un BMI ≥ 30 (Tabella 1) [Obesity in Pregnancy 2015]. La valutazione della composizione corporea e in particolare lo studio della distribuzione della massa magra e della massa grassa del nostro corpo è pratica molto im-

**Tabella 1. Categorie di BMI e associato rischio di sviluppare malattia<sup>6</sup>.**

BMI	Valori	Rischio di sviluppare problemi di salute.
Sottopeso	<18.5	<b>Aumentato</b>
Normopeso	18.5 a 24.9	<b>Minimo</b>
Sovrappeso	25.0 a 29.9	<b>Aumentato</b>
Obesità di Classe I	30.0 a 34.9	<b>Elevato</b>
Obesità di Classe II	35.0 a 39.9	<b>Molto elevato</b>
Obesità di Classe III	≥40.0	<b>Estremamente elevato</b>

portante che permette di valutare la crescita armonica del nostro organismo [4]. Il BMI (Body Mass Index) o indice di massa corporea è il rapporto tra il peso e l'altezza di un individuo [peso (in kg)/altezza<sup>2</sup> (in metri)]. È considerato come un metodo rappresentativo dell'entità di grasso corporeo in eccesso, semplice e di facile esecuzione. Peraltro va detto che è una misurazione molto valida a livello di popolazione, ma che presenta dei limiti per la valutazione individuale [5]. Tuttavia esistono altri diversi metodi per studiare la distribuzione del grasso corporeo come la misura delle pliche cutanee per il tessuto adiposo sottocutaneo, la circonferenza addominale, il rapporto tra la circonferenza della vita e dei fianchi per il tessuto adiposo viscerale, o tecniche più raffinate come la densitometria, l'ecografia o la risonanza magnetica.

Nella Figura 2 è riportato il grado di obesità in base ai valori di BMI e uno schema che può essere utiliz-

zato per il calcolo del BMI.

Secondo i diversi valori di BMI, le donne in età fertile possono essere suddivise in sei categorie, ognuna delle quali correlata con il rischio di sviluppare problemi di salute.

La donna dovrebbe iniziare una gravidanza avendo un peso il più adeguato possibile. Nel corso di visite di controllo le donne non in gravidanza devono essere informate sul loro BMI e per le donne a rischio è necessario valutare le abitudini alimentari e l'abitudine all'esercizio fisico [7]. È stato infatti dimostrato che tanto più il BMI pre-gravidico è elevato tanto più bassa sarà la qualità della dieta seguita da queste donne (misurata con un questionario "Healthy eating Index-2000") [8].

### Sottopeso

Il peso preconcezionale con BMI <18.5 è associato a parto pretermine e basso peso alla nascita.

### Obesità

L'obesità materna è legata a complicanze durante la gravidanza ma anche del bambino.

#### **Complicanze gravidiche dell'obesità.**

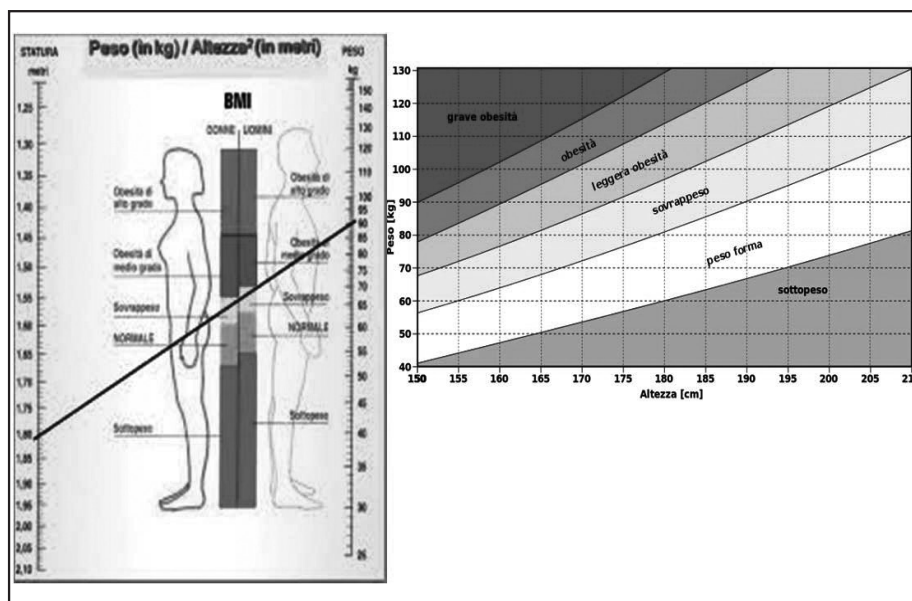
**Fertilità e concepimento.** Il tessuto adiposo gioca un ruolo importante nel metabolismo degli ormoni sessuali attraverso la produzione, accumulo e rilascio di ormoni ed enzimi, come l'aromatasi, l'adiponectina, la leptina, oltre che citochine. In particolare la produzione di estrogeni è correlata con la presenza e distribuzione di tessuto adiposo. L'obesità è stata associata ad aumentato rischio di infertilità, in particolare in donne con obesità centrale. Infatti, paragonate con donne con BMI <25, le donne in sovrappeso hanno un tasso di fecondazione (ovvero probabilità di concepimento durante uno specifico ciclo) di 0.72, le donne obese di 0.60, e le donne estremamente obese di 0.48 [9].

L'obesità inoltre è causa significativa di infertilità anovulatoria [10], di sindrome dell'ovaio policistico ovvero disordine endocrinologico caratterizzato da incremento del volume delle ovaie con multiple cisti ovariche e cicli mestruali irregolari, ed è stata correlata con un basso tasso di successo di ottenere una gravidanza anche attraverso la fecondazione assistita [11].

**Aborto spontaneo.** Il rischio di aborto spontaneo è aumentato nelle donne obese. È stato dimostrato che donne obese (BMI ≥30) hanno un rischio 1.2 volte più alto di avere un aborto spontaneo e 3.5 volte di avere aborti ricorrenti [12].

**Diabete gestazionale e ipertensio-**

**Figura 2. BMI o IMC (indice di massa corporea) è il rapporto tra peso e altezza di un individuo. È utilizzato come indicatore del peso forma.**



ne arteriosa in gravidanza. Durante la gravidanza si instaurano molti cambiamenti metabolici per assicurare al feto che si sta sviluppando un'augmentata disponibilità di energia, nutrienti e ossigeno. Nelle donne obese, in cui sono già presenti alterazioni del metabolismo del glucosio e dei lipidi, l'ulteriore aggiustamento metabolico indotto dai cambiamenti ormonali aumenta il rischio diabete gestazionale, ipertensione e pre-eclampsia. Maggiore è il grado di obesità materna, più elevato è il rischio di sviluppare tali complicanze. Inoltre, l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza comporta un aumentato rischio di ipoglicemia fetale (come conseguenza di iperglicemia e ipertrigliceridemia materni), un basso indice di Apgar, convulsioni e policitemia [13].

Studi recenti suggeriscono che donne che iniziano una gravidanza con BMI elevato hanno un rischio 6 volte più elevato di sviluppare ipertensione in gravidanza rispetto a coloro che iniziano una gravidanza con BMI nella norma. La probabilità di sviluppare pre-eclampsia è del 10% per donne con obesità di grado I (BMI  $\geq 30$ ), 12.8% per donne con obesità di grado II (BMI  $\geq 35$ ) e del 16.8% per donne con obesità di grado III (BMI  $\geq 40$ ) [14]. Ipertensione e pre-eclampsia sono a loro volta fattori di rischio per parto pre-termine: in particolare una meta-analisi condotta su più di 2 milioni di soggetti ha sottolineato come il rischio di parto pretermine era più elevato del 60% nelle donne con obesità di grado I, ma era più che raddoppiato tra donne con obesità di grado II [15]. Il meccanismo sottostante in grado di spiegare questa relazione tra nascita pretermine e obesità

pre-gravidica include un aumentato rischio materno di ipertensione e diabete gestazionale con aumentato rischio di insulino-resistenza, incremento del distress fetale e necessità di parto pretermine. Secondariamente, l'obesità aumenta lo stato infiammatorio che può predisporre al rischio di parto prematuro [16].

### **Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del feto (a breve termine)**

#### **Obesità, nascita prematura e mortalità infantile**

Recenti studi hanno riportato un'associazione tra obesità materna, incremento di peso durante la gravidanza e rischio di nascita pretermine [17]. A sua volta la nascita prematura aumenta il rischio di basso peso neonatale, ed entrambi questi fattori aumentano il rischio di mortalità infantile [18]. Una meta-analisi ha sottolineato come ogni aumento di 5 punti del BMI determina un incremento del 21% di morte fetale, con un rischio che aumenta tanto più velocemente con l'aumentare dei livelli di BMI [19].

In particolare uno studio condotto da *Masho et al.* [20] sottolinea come la prevalenza delle nascite pretermine sia direttamente correlata con il BMI pregravidico e con l'entità dell'incremento ponderale in gravidanza, come evidenziato in figura 3. Tra le donne in gravidanza sottopeso e normopeso, il tasso di nascita prematura diminuisce con l'incrementare del peso durante la gravidanza. Dall'altro lato, in donne sovrappeso il tasso di nascite premature, causato da rottura precoce delle membrane, mostrava un andamento a

forma di J, incrementando con l'aumentare del peso in gravidanza. Similmente, tra le donne obese le nascite pretermine erano più elevate sia in coloro che avevano avuto un elevato incremento ponderale ma anche tra coloro il cui incremento ponderale in gravidanza era stato basso (<7kg). L'obesità comporta infatti uno stato pro-infiammatorio e predispone ad un maggiore rischio di infezioni. Inoltre, l'obesità è associata ad un'alterata funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ed è noto che elevati livelli di ormoni quali il *corticotropin releasing hormone (CRH)* possano essere responsabili di rottura prematura delle membrane, parto pretermine, eclampsia e ipertensione gravidica [21,22].

#### **Obesità materna e peso neonatale**

L'obesità materna aumenta il rischio di partorire bambini grandi per età gestazionale rispetto a bambini nati da madri non obese. *Shummers et al* [23] hanno riportato come donne con BMI normale partoriscono bambini con un peso medio di 3.391 gr, rispetto a donne obese con BMI di I, II e III grado che partoriscono bambini con peso rispettivamente di 3.548 gr, 3.572 gr, 3.591 gr rispettivamente.

Macrosomia o un peso alla nascita compreso tra 4.000 gr e 4.500 gr si presenta da due a tre volte più spesso in donne che sono obese prima della gravidanza [Schummers 2015]. Analogamente, donne obese hanno un rischio aumentato da due a tre volte di partorire un bambino grande per età gestazionale [Schummers 2015].

L'elevato peso alla nascita pone un immediato rischio durante il parto: la distocia di spalla.

Il rischio di diabete aumenta di due volte in donne obese rispetto a donne normopeso, ed aumenta di otto volte in donne con obesità severa. Donne obese hanno anche un rischio raddoppiato di partorire bambini con peso maggiore di 4.000 gr [24,25].

Il 3% delle donne obese inoltre può partorire bambini di basso peso alla nascita. Tale rischio è aumentato di due volte per donne con obesità di grado I e II mentre per le donne con obesità di grado III tale rischio aumenta di 3 volte [26]. Tale basso peso neonatale è causato dalla nascita pretermine spesso legata a complicanze della gravidanza come l'ipertensione e la pre-eclampsia. Alcuni autori suggeriscono come donne obese abbiano un rischio di partorire bambini piccoli per età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age) a causa di alterazioni nello sviluppo e nella vascolarizzazione placentare con basso afflusso di nutrienti al feto [27].

### **Obesità materna e anomalie congenite**

Bambini nati da madri obese hanno un rischio più elevato di sviluppare anomalie congenite rispetto ai figli di donne normopeso. L'obesità pre-concezionale raddoppia il rischio di difetti del tubo neurale (in particolare spina bifida), aumenta dal 30% al 40% la probabilità di anomalie cardiache congenite, displasia dell'anca [28]. Altre anomalie di sviluppo includono atresia anorettale, ipospadia, onfalocoele, idrocefalo e labio-palato schisi. Un possibile meccanismo in grado di spiegare la maggiore frequenza di anomalie congenite potrebbe risiedere nel ruolo dell'iperglicemia secondaria ad un diabete poco controllato, op-

pure nella presenza di insulino resistenza. Inoltre è stato dimostrato che donne obese hanno livelli più bassi di folati rispetto a donne con BMI  $\leq 25$  con aumentato rischio di sviluppare difetti del tubo neurale [29].

### **Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del bambino (a lungo termine)**

L'obesità materna aumenta di 2-4 volte il rischio che il bambino sviluppi a sua volta obesità. L'obesità e l'iperglicemia materne, infatti, espongono il feto ad aumentato rischio di iperinsulinemia e a maggiori depositi di tessuto adiposo, con un aumentato rischio di sviluppare "sindrome metabolica" (obesità, dislipidemia, alterata tolleranza glucidica e ipertensione). Infatti, bambini nati grandi per età gestazionale, da madri diabetiche o da madri obese hanno un rischio raddoppiato di sviluppare sindrome metabolica [30] e obesità durante l'infanzia [31].

Uno studio condotto da *Linares et al* [32], ha dimostrato come elevati valori di BMI pre-gravidico sono direttamente correlati con un precoce "Adiposity Rebound" (definito come l'età in cui il BMI inizia ad aumentare, dopo aver raggiunto il punto più basso [33]) indipendentemente dallo stato nutrizionale del bambino all'età di 6 anni. Ciò sta a significare che il periodo della gravidanza in cui il feto trae i nutrienti dalla madre rappresenta una finestra "critica" entro la quale è possibile intervenire, per ovviare all'insorgenza di quelle patologie che sono state raggruppate entro il termine di sindrome metabolica.

Inoltre, è stata dimostrata un'associazione tra obesità materna e basso tasso di allattamento al seno.

Infatti, l'obesità materna rischia di ritardare l'inizio dell'allattamento, di limitarne la durata e di ridurre la produzione di latte. Infatti *Castillo et al* [34] recentemente ha dimostrato che figli di madri obese hanno una probabilità maggiore di non essere allattati al seno dopo il terzo mese di vita rispetto a figli di madri normopeso. Svariate ipotesi possono spiegare questa relazione: 1) donne obese possono avere una montata latte più tardiva rispetto a donne normopeso e una ridotta secrezione di prolattina in risposta alla suzione; 2) il tessuto adiposo abbondante può fungere da riserva di ormoni steroidei con livelli di progesterone più elevati; 3) donne obese più spesso hanno un seno grande portando a difficoltà pratiche e meccaniche; 4) complicanze materne post parto (complicanze ostetriche, taglio cesareo, patologie metaboliche, diabete e sindrome dell'ovaio policistico) possono ritardare o compromettere l'allattamento; 5) fattori psicologici concomitanti possono ostacolare l'allattamento al seno (insoddisfazione della propria immagine corporea, depressione post-partum, scarsa confidenza sulla quantità di latte necessaria per il neonato). Nello stesso studio è stata riportata una ridotta durata dell'allattamento al seno anche per donne obese e fumatrici; la nicotina infatti aumenta la secrezione di dopamina a livello ipotalamico, riducendo i livelli di prolattina.

Uno studio scandinavo ha sottolineato come l'obesità materna aumenti anche il rischio di asma in età infantile e adolescenziale [35]. Un eccessivo incremento ponderale materno infatti potrebbe alterare lo sviluppo del feto. Infatti, alti valori di BMI si associano ad un aumento dei

livelli di leptina, ormone che a sua volta è coinvolto sia nella regolazione della funzione immunitaria ma anche nello sviluppo del polmone fetale.

Infine, l'obesità materna è stata collegata anche con aumentato rischio di sviluppare alterazioni del comportamento nel bambino come sindrome da deficit di attenzione e iperattività e ritardo di sviluppo comportamentale [36] e deficit cognitivi con il raggiungimento di livelli accademici più bassi rispetto ai figli di madri non obese [37].

### **Quali interventi?**

Tutte le donne in età fertile dovrebbero essere incoraggiate ad adottare uno stile di vita sano. Interventi mirati al cambiamento dello stile di vita comportano interventi multifattoriali tra cui interventi con modifiche alla dieta, all'attività fisica e cambiamenti comportamentali. Ad esempio, stabilire degli obiettivi, quotidiani o settimanali, per l'attività fisica con l'utilizzo di un contapassi oppure diari quotidiani sono spesso utilizzati per aiutare cambiamenti di stile di vita [14]. Anche modifiche nello stile alimentare e dell'attività fisica sono consigliati per raggiungere un peso ideale prima della gravidanza. In particolare per un adulto sovrappeso un nutrizionista dovrebbe collaborare con il singolo individuo per il raggiungimento di obiettivi prefissati e raggiungibili: circa 1 kg a settimana, oppure una riduzione fino a circa il 10% del peso di partenza, o in caso di presenza di fattori di rischio (ipertensione, iperlipidemia e iperglicemia) una riduzione dal 3% al 5% rispetto al peso corporeo totale [38].

### **Valutazione iniziale**

La determinazione del BMI è il primo passo iniziale per il trattamento dell'obesità in quanto identifica se un paziente è in sovrappeso o obeso. Infatti soggetti con BMI  $\geq 25.0$ -29.9 (sovrappeso) o  $\geq 30$  (obesi) dovrebbero essere indirizzati a ricevere un trattamento. Altre rilevazioni importanti includono la circonferenza addominale, misurazione della pressione arteriosa, assetto lipidico, glicemia dovrebbero essere indagati per valutare il rischio cardiovascolare [Jensen 2014]. Una volta individuato un soggetto in sovrappeso o obeso, questo deve essere seguito da un nutrizionista per iniziare una terapia nutrizionale. La valutazione dietologica non deve includere solamente l'anamnesi alimentare ma anche la storia sociale inclusa la situazione domiciliare, lo stato socio economico e le motivazioni per il trattamento del peso. Nella storia personale del paziente deve essere inclusa anche l'abitudine all'esercizio fisico utile per stimare il fabbisogno energetico. Inoltre, se disponibile la misurazione della calorimetria indiretta, il medico nutrizionista dovrebbe ottenere la misurazione del metabolismo basale per determinare il fabbisogno energetico. Questo parametro andrebbe moltiplicato per un fattore ottenuto in base al livello di attività fisica:

- Vita sedentaria moltiplicare per un fattore compreso tra 1.0 e 1.4;
- Bassa attività moltiplicare per un fattore compreso tra 1.4 e 1.6;
- Attività moderata moltiplicare per un fattore compreso tra 1.6 e 1.9;
- Attività fisica intensa: moltiplicare per un fattore compreso tra 1.9 e 2.5.

Infine, fondamentale prima di intraprendere un percorso è la valuta-

zione della motivazione al cambiamento, valutazione della disponibilità al cambiamento e della autoefficacia nel riuscire a perdere peso e nel saperlo mantenere.<sup>38</sup>

### **Interventi dietetici**

Il trattamento dell'obesità richiede di raggiungere un bilancio energetico negativo. In particolare ogni soggetto dovrebbe ricevere una dieta personalizzata che tenga conto delle preferenze alimentari del paziente per raggiungere e mantenere un'adeguatezza nutrizionale e ridurre l'introduzione calorica, basandosi su questi principi fondamentali:

- Per le donne sono raccomandati 1.200-1.500 Kcal/die;
- Per gli uomini 1.500-1.800 Kcal/die con una riduzione dell'apporto energetico da 500 a 750 Kcal/die<sup>38</sup>

I pazienti dovrebbero essere seguiti anche nel periodo del mantenimento del peso, con modificazioni della dieta che deve essere anche in questa fase personalizzata rispettando sempre la necessità di una ridotta quota calorica che assicuri però gli adeguati nutrienti.

### **In conclusione**

**Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI  $\geq 30$ ) influisce innanzitutto sulla fertilità.**

**Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso/obesità (BMI  $\geq 25$ ) che sottopeso (BMI  $< 18.5$ ) anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.**

**Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni perso-**

**nalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).**

## Bibliografia

- Williams TC, Drake AJ. What a general paediatrician needs to know about early life programming. *Arch Dis Child* 2015;100:1058-1063.
- Davies GA, Maxwell C, McLeod L, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239, February 2010 [2010, 110(2):167-173].
- Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):e112-26.
- Pietrobelli A, Heymsfield SB. Establishing body composition in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002;25:884-92.
- Heymsfield SB, Heo M, Thomas D, Pietrobelli A. Scaling of body composition to height: relevance to height-normalized indexes. *Am J Clin Nutr* 2011;93:736-40.
- Statistics Canada. Adult obesity in Canada: measured height and weight. 2005. Available at: [http://aboutmen.ca/application/www.aboutmen.ca/asset/upload/tiny\\_mce/page/link/Adult-Obesity-in-Canada.pdf](http://aboutmen.ca/application/www.aboutmen.ca/asset/upload/tiny_mce/page/link/Adult-Obesity-in-Canada.pdf).
- Handbook for physical activity guide to healthy active living. Ottawa: Health Canada; 1998. Available at: <http://www.eatwellbeactive.gc.ca>. Accessed December 1, 2009.
- Shin D, Won Lee K and Song Wo. Pre-pregnancy weight status is associated with diet quality and nutritional biomarkers during pregnancy. *Nutrients* 2016,8,162.
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1533-1540.
- Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An Internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25:253-264.
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23:324-328.
- Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-6.
- Linne Y, Dye L, Barkeling B, Rossner S. Long term weight development in women: a 15-year follow up of the effects of pregnancy. *Obes Res* 2004;12:1166-1178.
- Stang J, Huffman LG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Apr;116:677-91.
- Torloni MR, Betran AP, Daher S, et al. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:957-970.
- Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119: 123-129.
- Masho SW, Bishop DL and Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *Pregnancy and Childbirth* 2013;13:120.
- US Health Resources and Services Administration. Report of the Secretary's Advisory Committee on Infant Mortality (SACIM): Recommendations for HHS action and framework for a national strategy. 2013. <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/InfantMortality/Correspondence/recommendationsjan2013.pdf>. Accessed October 21, 2015.
- Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311: 1536-1546.
- Masho SW, Bishop DL and Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:120.
- Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA: Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 4:1063-1069.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A: Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005, 330:1357-1364.
- Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):133-143.
- Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136-40.
- Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016 Apr 6:1-8. [Epub ahead of print].
- Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: A retrospective study in a UK obstetric population. 2004-2011. *BJOG*. 2013;120(8):932-939.
- Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA. Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. *Placenta*. 2011;32:1-7.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:636-650.
- Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(11):1029-1036.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290-6.
- Catalano PM, Farrel K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon Sh et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *AM J Clin Nutr* 2009;90: 1303-13.
- Linares J, Corvalán C, Galleguillos B, Kain J, González L, Uauy R, Garmendia ML and Mericq V. The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. *Obesity* 2016;24:1313-1319.
- Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:607-612.
- Castillo H, Santos IS and Matijasevic A. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:431-6.
- Hartikainen AL, et al. Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:809-14.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012;129:e1121-8.
- Pugh SJ, Hutcheon JA, Richardson GA, Brook MM, Himes KP, Day NL, Bodnar LM. Child academic achievement in association with pre-pregnancy obesity and gestational weight gain. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:534-540.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25\_PA):2985-3023.

**INQUINANTI. ALCOOL. FUMO. CAFFÈ**

**Si rimanda ai capitoli precedenti**

## GRAVIDANZA

**Key Points**

Stile di vita e alimentazione, a partire dal periodo preconcezionale, sono determinanti della salute sia della madre che del nascituro.

Carenze ed eccessi alimentari durante la gravidanza si associano infatti a disturbi della crescita e dello sviluppo neuromotorio del feto, e poi del neonato, da una parte, e all'aumento del rischio di malattie non trasmissibili dall'altra.

La gravidanza comporta, per donne sane, normopeso e con uno stile di vita moderatamente attivo, un modesto aumento del fabbisogno calorico, variabile a seconda del trimestre considerato.

Anche durante l'allattamento va previsto un moderato incremento del fabbisogno energetico materno, necessario alla produzione del latte. I LARN 2014 indicano un fabbisogno aggiuntivo di 69 kcal/die per il primo trimestre, 266 kcal/die per il secondo e di 496 kcal/die per il terzo trimestre di gravidanza (per un totale di 76.530 kcal complessive).

Tra i macronutrienti le proteine richiedono maggiore attenzione nel corso della gravidanza.

La qualità dei lipidi assunti con la dieta è fondamentale per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita. Durante la gravidanza e l'allattamento non è necessario modificare l'assunzione complessiva di grassi, mentre è importante la loro composizione. Un discorso a parte meritano infatti gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto l'acido docosaesaenoico o DHA della serie n-3, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina.

Circa l'80% della popolazione non assume la quota giornaliera di EPA e DHA consigliata dalle linee guida internazionali (250-500 mg al giorno). Il consumo di 1-2 fino a 3-4 porzioni di pesce alla settimana garantisce un corretto sviluppo del bambino Livelli plasmatici eccessivamente bassi di DHA sono stati riscontrati in donne che assumono diete esclusivamente vegetariane o che non hanno un adeguato consumo di pesce (Michaelsen et al., 2011) e in popolazioni particolari, come quella delle mamme che mantengono l'abitudine al fumo sia durante la gravidanza e sia nel corso dell'allattamento.

**Micronutrienti**

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti. Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

Ferro dai 27 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza del Center for Disease Control and Prevention e dei LARN ai 30-60 mg dell'OMS.

Iodio. LARN: 200 mcg al giorno in gravidanza e durante allattamento; WHO raccomanda 250 mg al giorno La supplementazione consigliata in aree carenti dovrebbe essere di 150-250 mcg al giorno.

Calcio. Piuttosto variabile (LARN: 1200 mg al giorno e WHO: 1500-2000 mg al giorno) e dipende principalmente dalla mobilizzazione del calcio depositato a livello delle ossa. WHO raccomanda la supplementazione in gravidanza 1,5-2 gr al giorno in tutte le aree in cui l'assunzione sia bassa, in particolare per le donne a rischio di ipertensione.

La vitamina D viene sintetizzata nell'organismo in seguito all'esposizione alle radiazioni ultraviolette con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm.

La supplementazione con vitamina D è raccomandata in tutte le donne gravide, alla dose di 600 UI/die (15 mcg). Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D, i dosaggi dovrebbero essere superiori e pari a 1.000-2.000 UI/die. La profilassi con vitamina D dovrebbe essere prevista fin dall'inizio e per tutta la durata della gravidanza.

Ac. Folico. Vedi cap. precedente.

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione, ad adolescenti, donne dopo i 40 e/ con patologie croniche, parti gemellari, gravidanze ripetute e/o ravvicinate, donne sottoposte a chirurgia bariatrica.

Al primo controllo di una donna in stato di gravidanza, oltre ad effettuare una valutazione attuale, va indagato il peso e calcolato il BMI pregravidico. Per la trattazione completa si rimanda al capitolo "ETA' FERTILE E CONCEPIMENTO".

Eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un aumento di rischio per ipertensione,

pre-eclampsia, taglio cesareo d'urgenza, macrosomia alla nascita o, viceversa, basso peso neonatale e complicanze post-partum quali ad esempio emorragia.

Quindi durante la gravidanza va strettamente monitorato anche l'aumento di peso che secondo i riferimenti dell'Istituto di Medicina dipendono dal BMI con cui la donna inizia la gravidanza:

BMI <18.5

Aumento di peso consentito  
= 12,5-18 kg

BMI = 18.5-24.9

Aumento di peso consentito  
= 11,5-16 kg

BMI = 25.0-29.9

Aumento di peso consentito  
= 7-11,5 kg

BMI ≥ 30.0

Aumento di peso consentito  
= 5-9 kg. **(1A)**

Per quanto riguarda Fumo, Alcool ed assunzione di Caffè in gravidanza si rimanda al capitolo "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI".

Per quanto riguarda uso di Farmaci in gravidanza si rimanda al relativo

capitolo in "ETA' FERTILE E CONCEPIMENTO".

Secondo l'American Academy of Pediatrics e l'ACOG il 10% dei feti sono stati esposti ad una o più droghe durante la gravidanza. È tuttavia difficile stabilire con chiarezza che influenza abbiano queste sostanze sugli esiti neonatali, a causa della frequente presenza di fattori confondenti quali l'abuso concomitante di più sostanze ed alcoolici, un cattivo stato di salute, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la malnutrizione ed il maggior tasso di malattie infettive delle donne che fanno uso di droghe durante la gravidanza. Bisogna considerare inoltre gli effetti negativi che possono avere sostanze tossiche che possono contaminare le sostanze d'abuso, quali pesticidi, erbicidi o piombo, o che possono esservi aggiunte durante la preparazione, come stricnina, arsenico, antistaminici, warfarin, segatura.

Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza. Condizioni particolari sono gravidanze in adolescenti, homeless e carcerate.

L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività fisica.

Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità infantile e dell'adulto.

Lo stress aumenta la predisposizione ai disturbi atopici.

Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione.

Alcune condizioni cliniche materne, che esistono prima o si manifestano durante la gravidanza oppure che sono determinate dalla gravidanza stessa, modificano l'ambiente intrauterino e interferiscono sullo sviluppo fetale, determinando una predisposizione all'insorgenza delle malattie non comunicabili. Tra queste, le più importanti sono:

Il sovrappeso e l'obesità;

Il diabete mellito nelle sue diverse manifestazioni;

La preeclampsia.

## ALIMENTAZIONE MATERNA E FABBISOGNO DI NUTRIENTI IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

### Introduzione

Stile di vita e alimentazione, a partire dal periodo preconcezionale, sono determinanti della salute sia della madre che del nascituro.

Carenze ed eccessi alimentari durante la gravidanza si associano infatti a disturbi della crescita e dello sviluppo neuromotorio del feto, e poi del neonato, da una parte, e all'aumento del rischio di malattie

non trasmissibili dall'altra.

Disturbi della crescita e dello sviluppo fetale, associati a deficit nutrizionali durante la gravidanza o all'insufficiente trasporto di nutrienti attraverso la placenta, si manifestano con basso peso alla nascita e piccole dimensioni in relazione all'età gestazionale che predispongono, per esempio, a bassa statura nell'età adulta e a ridotta capacità cognitiva.<sup>1,2</sup>

Numerose evidenze epidemiologiche inoltre confermano una relazione tra alcune condizioni della madre nel periodo periconcezionale, in

particolare l'obesità, e un eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza, con effetti sfavorevoli sulla salute del feto, che nel breve termine si manifestano con elevato peso alla nascita, adiposità e alterazioni del metabolismo glicemico nel bambino, e nell'età adulta con un aumento del rischio cardiometabolico<sup>3</sup>.

Anche la promozione della crescita nel periodo post-natale influenza lo stato di salute nelle fasi successive della vita.

Nei primi mesi di vita svolge un ruolo fondamentale il latte materno,



che l'OMS definisce alimento ideale per una crescita sana e parte integrante del processo riproduttivo, con importanti implicazioni per la salute delle madri. L'allattamento al seno comporta benefici anche per la madre, che vanno dalla riduzione del rischio cardiovascolare e di fratture femorali in menopausa alla protezione nei confronti di alcuni tipi di tumori, come quello alla mammella e all'ovaio. A questo proposito, il World Cancer Research Fund include l'allattamento al seno tra le 10 raccomandazioni mirate proprio alla riduzione del rischio oncologico.

Infatti, il Position Statement su 'Allattamento al seno e uso del latte materno/umano' definisce rilevanti per la salute sia del bambino che della madre i benefici dell'allattamento al seno, che si riflettono anche in ambito socio-economico sulla famiglia e la società<sup>4</sup>. Le 5 Società medico scientifiche coinvolte nella preparazione del documento raccomandano l'allattamento esclusivo per circa 6 mesi completi e concordano sulla necessità di un'attenta valutazione delle eventuali controindicazioni che deve seguire criteri evidence based.

## **ENERGIA E MACRONUTRIENTI**

La gravidanza comporta, per donne sane, normopeso e con uno stile di vita moderatamente attivo, un modesto aumento del fabbisogno calorico, variabile a seconda del trimestre considerato, che può essere raggiunto aumentando in modo bilanciato il consumo di macronutrienti, mantenendo cioè l'equilibrio tra carboidrati, grassi e proteine nei rapporti quantitativi raccomandati

delle linee guida nutrizionali. L'eccesso di calorie e macronutrienti durante la gravidanza può essere infatti altrettanto dannoso quanto la loro carenza, soprattutto in donne sovrappeso e obese, per le quali aumenta il rischio di aborto spontaneo, diabete gestazionale, disturbi della crescita del feto e pre-eclampsia<sup>5</sup>. Effetti negativi possono ripercuotersi anche sullo sviluppo del bambino: i nati da madri obese possono andare incontro più facilmente a obesità e diabete mellito di tipo 2 nell'età adulta<sup>6</sup>.

Anche durante l'allattamento va previsto un moderato incremento del fabbisogno energetico materno, necessario alla produzione del latte, la cui densità calorica è determinata innanzitutto dal contenuto di grassi.

I LARN 2014 indicano un fabbisogno aggiuntivo di 69 kcal/die per il primo trimestre, 266 kcal/die per il secondo e di 496 kcal/die per il terzo trimestre di gravidanza (per un totale di 76.530 kcal complessive). Valori molto simili a quelli stabiliti da EFSA (da 70 kcal/die nel primo trimestre a 260 e 500 kcal/die nel secondo e terzo trimestre rispettivamente), con un aumento del fabbisogno di circa 500 kcal/die anche durante i primi 6 mesi di allattamento esclusivo<sup>7</sup>.

### **Proteine**

Tra i macronutrienti le proteine richiedono maggiore attenzione nel corso della gravidanza, quando il fabbisogno aumenta progressivamente nelle varie fasi per sostenere la sintesi proteica a livello dei tessuti materni e la crescita fetale, soprattutto nel corso del terzo trimestre. Un apporto eccessivamente basso di proteine con la dieta alla gestante si associa a potenziali effetti negativi in

termini di peso e lunghezza alla nascita; d'altra parte una quota proteica eccessivamente elevata potrebbe interferire con lo sviluppo del feto.

Le fonti alimentari di proteine variano in merito al valore nutrizionale, alla digeribilità, all'efficienza dell'utilizzo. Ad esempio, le proteine di origine animale (dalle carni, dal latte e dai derivati, dal pesce, dalle uova) sono definite di qualità nutrizionale elevata, perché forniscono tutti e 9 gli aminoacidi essenziali. La qualità delle proteine di un determinato alimento viene misurata attraverso il PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score) che è il punteggio aminoacidico corretto per la digeribilità<sup>8</sup>. In altre parole, le proteine di alta qualità devono presentare tutti e nove gli aminoacidi essenziali (che l'uomo non è in grado di sintetizzare e deve quindi ottenere preformati con la dieta) in proporzioni tali da permetterne un corretto utilizzo ed essere facilmente digeribili. Valori prossimi a 1 sono tipici dei prodotti animali, valori inferiori a 0,7 sono invece tipici di prodotti vegetali. L'utilizzo delle proteine di origine vegetale, che sono carenti di almeno uno degli aminoacidi essenziali, è meno efficiente; in questo caso il consumo di due o più alimenti con composizione aminoacidica differente può contribuire a migliorare la qualità complessiva della componente proteica<sup>9</sup>.

Le linee guida italiane ed internazionali sono concordi nel raccomandare un'aumentata assunzione di proteine durante la gravidanza, necessaria soprattutto durante il secondo e il terzo trimestre per assicurare i 21 grammi al giorno che si depositano nei tessuti materni e fetali e nella placenta negli ultimi mesi<sup>10,11</sup>. A questo proposito i LARN

2014 riportano livelli di assunzione raccomandata per la popolazione (PRI per femmine di kg 60 = 54 gr/die) che devono essere incrementati di una quota compresa tra 1 g/die nel primo trimestre di gestazione, 8 g/die nel secondo trimestre e 26 g/die nel terzo trimestre.

Anche durante l'allattamento esclusivo si raccomanda un apporto proteico con la dieta maggiorato di 21 g/die nel primo trimestre e 14 g/die nel secondo semestre.

### **Grassi**

La qualità dei lipidi assunti con la dieta è fondamentale per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita, grazie ad un apporto adeguato assicurato dalla placenta durante la vita intrauterina e dal latte materno dopo la nascita.

Durante la gravidanza si passa da una fase anabolica, con deposito di grassi nel tessuto adiposo materno, ad una fase catabolica, caratterizzata da resistenza periferica all'insulina, volta a garantire un adeguato apporto di nutrienti al feto.

Il contenuto di grassi totali del latte è dipendente da una serie di fattori che vanno dal periodo dell'allattamento, alla fase della poppata, al numero di gravidanze; l'apporto di calorie e grassi con la dieta e lo stile di vita della madre hanno invece influenza decisamente minore sulla componente lipidica del latte (se non nei casi di grave malnutrizione): esso dipende infatti in larga parte dalla liberazione di depositi nel compartimento materno, che riflettono l'apporto alimentare soprattutto durante la prima parte della gravidanza. Durante la gravidanza e l'allattamento non è necessario

modificare l'assunzione complessiva di grassi, mentre è importante la loro composizione<sup>12</sup>. Un discorso a parte meritano infatti gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto l'acido docosaesaenoico o DHA della serie n-3, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina.

### **DHA**

#### Ruolo biologico

In particolare, numerosi studi hanno confermato il ruolo positivo dell'esposizione precoce ai grassi polinsaturi, soprattutto della serie omega-3 o n-3 EPA (acido eicosaesaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), nello sviluppo della prole e nella regolazione epigenetica, con conseguenze importanti in termini di prevenzione di obesità, insulinoresistenza e rischio cardiovascolare in generale<sup>13</sup>.

Tra gli omega-3, il DHA è l'acido grasso a più lunga catena e a più elevato grado di insaturazione. Benché l'organismo umano sia dotato degli enzimi necessari per la sintesi di DHA a partire dal precursore della serie metabolica, l'acido alfa-linolenico o ALA, vi sono chiare evidenze sperimentali che la conversione dell'ALA nei prodotti metabolici a più lunga catena sia insufficiente a garantirne adeguati livelli tissutali. Grazie all'impiego di isotopi stabili, alcuni ricercatori hanno infatti definito che l'efficienza del processo di conversione di ALA in EPA è molto variabile, ed inferiore al 10% della quota assunta, e che la conversione di ALA in DHA è ancora più bassa, e praticamente nulla nei soggetti di sesso maschile<sup>14</sup>.

#### Fonti alimentari

Negli ultimi anni il concetto di essenzialità, sulla base della limitata o limitatissima capacità dell'orga-

nismo umano di ottenere EPA e soprattutto DHA a partire dall'ALA, è stato quindi esteso agli omega-3 a lunga catena. È dunque importante che la dieta apporti quantità consistenti anche di EPA e DHA preformati e non solo di ALA. Quest'ultimo, che è un componente minore di quasi tutti i vegetali ed è pertanto ubiquitario negli alimenti, è presente in concentrazioni elevate in alcuni oli (es. canola, soia), nelle noci e in misura minore nei vegetali, soprattutto nella verdura a foglia verde come gli spinaci, nei legumi e nei cereali.

A differenza dell'ALA, gli omega-3 a lunga catena EPA e DHA sono presenti in concentrazioni elevate solo nei pesci, e soprattutto nei pesci grassi che vivono nei mari freddi, in quantità e in proporzioni variabili. Ad esempio sgombro, acciuga e salmone rappresentano fonti importanti di omega-3 (1,3- 2 g in 100 g); va tuttavia ricordato che il rapporto tra EPA e DHA è molto variabile, da 1:3 per lo sgombro a 1:1 per il salmone (Tab. 1)<sup>15</sup>.

Alcuni cibi di origine terrestre possono contribuire all'apporto degli omega-3 a lunga catena, seppure solo in minima parte, e diete povere di pesce, come in generale le diete occidentali, sono per lo più carenti di DHA oltre che di EPA. Si stima che l'apporto insufficiente di omega-3 a lunga catena con la dieta sia al secondo posto (dopo l'elevato consumo di sale) tra le cause di mortalità associate alla dieta negli Stati Uniti<sup>16</sup>. La tipica dieta occidentale apporta quantità relativamente modeste di omega-3, probabilmente inadeguate a proteggere l'organismo dalle malattie croniche degenerative. Secondo i risultati di uno studio italiano<sup>17</sup>, circa l'80% della

popolazione non assume la quota giornaliera di EPA e DHA consigliata dalle linee guida internazionali (250-500 mg al giorno).

Un recente parere dell'EFSA<sup>18</sup> sul rapporto rischio/beneficio relativo al consumo di pesce indica che il consumo di 1-2 fino a 3-4 porzioni di pesce alla settimana garantisce un corretto sviluppo del bambino, sottolineando che, almeno per quanto concerne il pesce consumato in Europa, questi livelli di consumo non comportano alcun rischio significativo in termini di contaminazione da metil-mercurio. Il rapporto EFSA conclude che un consumo superiore alle 3-4 porzioni di pesce a settimana non porta alcun beneficio sullo sviluppo delle strutture cerebrali e retiniche del bambino.

La scelta del pesce da consumare per le nutrici deve combinare carni relativamente grasse e ricche di EPA e DHA e a basso rischio di contenere i contaminanti ambientali quali il metil-mercurio; bisogna quindi preferire pesci di taglia piccola (pesce azzurro di piccolo taglio: sarde, alici, sgombro) piuttosto che pesci di grossa taglia che tendono ad accumulare contaminanti<sup>15</sup>.

Negli ultimi anni lo studio di una fonte primaria di omega-3 a lunga catena, le alghe, ha consentito di ottenere formulazioni ancora più purificate che contengono prevalentemente un solo acido grasso polinsaturo, soprattutto DHA. Si tratta di trigliceridi prodotti secondo processi controllati da microalghe, che contengono circa il 30-40% dell'acido grasso, ampiamente utilizzati in studi clinici, che ne hanno confermato la biodisponibilità e la sicurezza. **Gli oli di origine algale**, a differenza degli oli di pesce, sono inodori, e possono quindi essere

più facilmente integrati anche negli alimenti<sup>19</sup>.

### Fabbisogno specifico

Il DHA è il principale acido grasso polinsaturo contenuto nel cervello umano e nei bastoncelli della retina, ed è indispensabile per lo sviluppo cerebrale e retinico del feto durante la gravidanza, e psicomotorio e visivo del bambino nei primi mesi di vita<sup>20</sup>. È infatti contenuto in concentrazioni rilevanti nel latte materno, ma non (per esempio) nel latte vaccino<sup>21</sup>.

I benefici del DHA per il feto e per il lattante sono supportati da un'ampia letteratura che conferma l'importanza dei livelli di assunzione di omega-3 per la salute della madre (riduzione del rischio di parto prematuro e di depressione post-partum), per la composizione del latte materno e per la salute del lattante<sup>22,23</sup>.

Secondo EFSA e i LARN 2014 il fabbisogno di DHA aumenta di 100-200 mg al giorno durante gravidanza e allattamento (quello complessivo è di almeno 200 mg al giorno), in considerazione degli studi che hanno dimostrato come l'incremento del tenore di DHA nel latte materno coincide con un miglior quadro di salute generale del lattante, soprattutto in termini di sviluppo cognitivo e acuità visiva. Il consumo di due porzioni di pesce alla settimana permette di coprire adeguatamente il fabbisogno materno<sup>21</sup>.

Livelli plasmatici eccessivamente bassi di DHA sono stati riscontrati in donne che assumono diete esclusivamente vegetariane o che non hanno un adeguato consumo di pesce (Michaelsen et al., 2011) e in popolazioni particolari, come quella delle mamme che mantengono l'abitudine al fumo sia durante la gra-

vidanza e sia nel corso dell'allattamento. È stato infatti osservato che i nati da donne fumatrici sono più piccoli per età gestazionale alla nascita e presentano livelli circolanti di DHA sensibilmente ridotti rispetto ai nati da madri non fumatrici<sup>25</sup>; nel periodo post natale invece il fumo materno è stato messo in relazione con un ridotto apporto dello stesso DHA col latte al neonato<sup>26</sup>.

## MICRONUTRIENTI

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti. Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

### **Ferro**

#### Ruolo biologico

Coinvolto in numerosi processi enzimatici, il ferro, costituente dell'emoglobina (alla quale è legato per il 65%), della mioglobina e di diversi enzimi, svolge un ruolo essenziale nel trasferimento dell'ossigeno ai tessuti. La carenza di ferro, come è noto, induce anemia sideropenica.

#### Fonti alimentari

Carne e pesce, ma anche legumi e verdure a foglie verdi rappresentano le principali fonti alimentari di ferro che, in Italia, viene apportato solo per un terzo da cibi di origine animale, nei quali è presente nella

forma eme. Nel nostro paese infatti la maggior parte del ferro alimentare si trova nella forma non-eme, il cui assorbimento è strettamente legato alla composizione generale della dieta e allo stato nutrizionale individuale. Fitati e polifenoli, ad esempio, sono in grado di inibire l'assorbimento del ferro non-eme, che invece è favorito dall'acido ascorbico o dal consumo di alimenti come carne e pesce. In generale l'organismo umano è in grado di assorbire il 2-13% della forma non-eme contro il 25% circa della forma eme.

#### Fabbisogno specifico e raccomandazioni

Il fabbisogno di ferro in gravidanza aumenta progressivamente fino al terzo mese, parallelamente all'accumulo del ferro stesso nei tessuti fetali. Il trasferimento dalla placenta al feto è regolato da un complesso meccanismo di trasporto: dal fegato della madre, nel quale è conservato come ferritina, il ferro viene rilasciato in circolo come  $Fe^{2+}$  e quindi ossidato a  $Fe^{3+}$ , e si lega poi alla transferrina, che viene captata a livello della placenta. Qui, con un meccanismo di captazione endosomiale, passa nelle cellule e viene trasferito al feto da una specifica proteina, ossidato a  $Fe^{3+}$ , depositato come ferritina o legato ancora alla transferrina e trasportato nel circolo fetale.

Durante la gestazione, la carenza di ferro può alterare la crescita e lo sviluppo del feto e aumentare il rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita<sup>27</sup>. Secondo alcuni studi recenti livelli inadeguati di ferro durante la gravidanza si assocerebbero a un aumento del rischio cardiovascolare per il figlio in età adulta<sup>28</sup>. Anche l'emorragia post-partum sembra correlare con un apporto

insufficiente di ferro<sup>29</sup>.

La carenza di ferro, la più comune a livello mondiale, interessa il 22% delle donne in età fertile in Europa, e ben il 50% circa nei paesi in via di sviluppo<sup>30</sup> oltre che buona parte dei bambini di età compresa tra 6 e 36 mesi<sup>31</sup>. La prevalenza di livelli inadeguati in gravidanza associata all'aumento del fabbisogno in questa fase della vita rende la gestante a rischio ancora maggiore di anemia ferropriva<sup>27</sup>. Le indicazioni in termini di livelli di assunzione raccomandati

variano dai 27 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza del Center for Disease Control and Prevention e dei LARN ai 30-60 mg dell'OMS (Tab. 2).

La supplementazione di ferro in gravidanza è raccomandata per ridurre il rischio di parto pretermine e di nati con basso peso alla nascita<sup>32</sup>. D'altro canto, un apporto di ferro eccessivamente elevato può esporre le donne a un eccessivo stress ossidativo, alla perossidazione lipidica, ad alterazioni del metaboli-

**Tabella 1. Contenuto di EPA, DHA e omega-3 a lunga catena totali (g/100g) in diversi alimenti.**

	EPA	DHA	EPA +DHA
<b>SALMONE</b>	1,008	0,944	1,952
<b>ARINGA</b>	0,709	0,862	1,571
<b>ACCIUGA</b>	0,538	0,911	1,449
<b>SGOMBRO</b>	0,329	1,012	1,341
<b>TROTA</b>	0,260	0,668	0,928
<b>PESCE SPADA</b>	0,108	0,531	0,639
<b>BRANZINO</b>	0,161	0,434	0,595
<b>CALAMARI</b>	0,146	0,342	0,488
<b>COZZE</b>	0,188	0,253	0,441
<b>SOGLIOLA</b>	0,093	0,106	0,199
<b>MERLUZZO</b>	0,064	0,120	0,184
<b>UOVA</b>	0,004	0,037	0,041

Dati elaborati da USDA National Nutrient Database for Standard Reference 2010 e Tabelle di composizione degli alimenti INRAN 2010.

**Tabella 2. Livelli di riferimento giornalieri di ferro (mg/die) in gravidanza e allattamento. Modificato da: EFSA 2015**

	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
<b>GERMANIA-AUSTRIA-SVIZZERA (2015)</b>	30	20
<b>ITALIA (2014)</b>	27	11
<b>PAESI NORDICI (2014)</b>	-	15
<b>WHO/FAO (2004)</b>	§	10-30 *
<b>FRANCIA (2001)</b>	30	10
<b>IOM (2001)§</b>	27	9
<b>SCF (1993)</b>	§	10
<b>OLANDA (1992)</b>	11-15-19**	20

IOM: Institute Of Medicine (US); SCF: Scientific Committee on Food (EU)

§ supplementazione raccomandata per tutte le gestanti; \*a seconda della biodisponibilità; \*\* nei 3 trimestri

smo del glucosio e a ipertensione gravidica<sup>33</sup>.

Il periodo dopo il parto è associato a maggior probabilità di anemia materna a causa della perdita ematica legata al parto. Anche nei paesi industrializzati quasi il 50% delle donne necessita di supplementazione di ferro in questa fase. La secrezione di ferro nel latte è piuttosto contenuta. Le indicazioni di OMS e FAO supportano infatti una riduzione dell'apporto di ferro durante l'allattamento, rispetto alle fasi della normale vita fertile femminile, per compensare la mancata eliminazione con la mestruazione associata alla amenorrea. Gli 11 mg al giorno raccomandati vanno quindi incrementati dopo la ricomparsa delle mestruazioni (18 mg/die).

## **Iodio**

### Ruolo biologico

Lo iodio, in quanto componente della molecola degli ormoni tiroidei, è fondamentale per tutti i meccanismi nei quali sono coinvolti gli ormoni stessi, dalla crescita, alla formazione ed allo sviluppo di organi e apparati, e influenza quindi, direttamente o indirettamente, il metabolismo del glucosio, delle proteine, dei lipidi, del calcio e del fosforo e la termogenesi. Nell'organismo lo iodio si trova soprattutto in forma organica legato alla tireoglobulina.

### Fonti alimentari

Di origine minerale, lo iodio presente nelle acque marine viene assorbito dalle alghe, ed entra quindi nell'organismo di pesci e crostacei, gli alimenti che ne sono maggiormente ricchi. Tuttavia grazie ai processi di evaporazione e alle piogge lo iodio viene assorbito anche dal terreno, e si ritrova quindi anche nell'acqua, nella frutta, nei vegetali,

in misura variabile nelle carni, e in concentrazioni importanti nel latte e nelle uova.

### Fabbisogno specifico e raccomandazioni

La carenza di iodio causa una carenza di ormone tiroideo circolante, cui fa seguito l'incremento dei livelli dell'ormone ipofisario tireostimolante (TSH) e la conseguente ipertrofia della ghiandola tiroidea che, nel tentativo di captare e fissare la maggior quantità di iodio possibile, tende ad aumentare di volume (gozzo). In gravidanza, la carenza di iodio può causare aborto, aumento della mortalità perinatale e del rischio di anomalie congenite, alterazioni neurologiche, deficit mentale<sup>34</sup>. L'OMS stima che nel mondo la carenza di iodio interessi 2 miliardi di persone (un terzo della popolazione mondiale) e la considera pertanto la più importante causa prevenibile di danno cerebrale.

L'apporto medio giornaliero di iodio è inferiore a quello indicato dall'OMS e dai LARN (85-88 µg al giorno vs 150 µg) in tutto il territorio italiano<sup>35</sup>, con picchi di prevalenza di gozzo (20%, secondo l'Istituto Superiore di Sanità) nella popolazione giovanile non soltanto delle regioni settentrionali ma anche nel sud. Anche a livello europeo, la carenza di iodio interessa soprattutto la popolazione infantile<sup>36</sup>. Il metodo più comune per stimare i livelli di iodio è l'analisi della sua concentrazione urinaria, visto che il 90% dello iodio viene escreto a livello renale: concentrazioni urinarie di iodio superiori a 150 µg/L sono indicative di un apporto adeguato del minerale. Nella popolazione generale la carenza di iodio può essere prevenuta integrando la dieta con quantità adeguate (ad esempio utilizzando

sale iodato nell'alimentazione di tutti i giorni).

Durante la gravidanza, lo iodio è essenziale per la produzione di ormoni tiroidei materni e fetali e per lo sviluppo del sistema nervoso del feto. In questa fase della vita della donna il fabbisogno aumenta del 50%, sia per l'incremento fisiologico della produzione degli ormoni tiroidei, sia per l'aumento dell'escrezione renale e sia per soddisfare il fabbisogno fetale<sup>37,2</sup>.

Un adeguato apporto di iodio con la dieta durante la gravidanza è garanzia di eutiroidismo fetale, dal momento che la tiroide fetale comincia a funzionare solo intorno alla dodicesima settimana di gestazione. Il feto, così come il neonato, hanno dunque un rischio molto più elevato di sviluppare ipotiroidismo rispetto a tutte le altre fasce di età. Anche in condizioni di carenza nutrizionale solo lieve o moderata di iodio, il rischio di ipotiroidismo neonatale, soprattutto per i neonati pretermine, è elevato (Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia). Il periodo più critico è quello che va dal secondo trimestre di gravidanza al terzo anno di vita del bambino. Un'adeguata supplementazione con iodio riduce fino al 73% l'incidenza di cretinismo nelle zone a rischio più elevato di carenza grave, soprattutto se la madre viene supplementata a partire dal periodo preconcezionale e fino alla fine del primo trimestre di gravidanza.

Le analisi effettuate in Italia hanno dimostrato una condizione di insufficiente apporto iodico nella maggior parte dei casi, confermando l'importanza dell'integrazione iodica in gravidanza e durante l'allattamento, al fine di garantire il rag-

giungimento dell'aumentato fabbisogno iodico in queste fasi della vita<sup>38</sup>. La quota stimata per evitare la carenza è di 200 µg/die (contro i 150 µg degli adulti) secondo LARN e EFSA, 250 µg/die secondo il documento congiunto WHO/UNICEF. Durante l'allattamento il fabbisogno di iodio aumenta in conseguenza delle modificazioni del metabolismo materno anche per favorire la secrezione latte. L'apporto con la dieta, indicato dai LARN 2014 in questa fase in 200 µg/die, deve essere quindi tale da garantire un contenuto nel latte di circa 100-150 µg/100mL.

## **Calcio**

### Ruolo biologico

Il calcio è il minerale maggiormente presente nell'organismo umano; si trova per il 99% nello scheletro e nei denti. A livello delle ossa il calcio svolge un ruolo strutturale e di riserva per il mantenimento dei propri livelli plasmatici, mentre l'1%, ripartito tra i tessuti molli e liquidi extracellulari, è coinvolto in funzioni vitali, quali l'attività di numerosi enzimi e di specifici organi e tessuti (a livello neuromuscolare, cardiaco, renale, ecc.).

L'apporto di calcio con la dieta è critico per raggiungere il picco di massa ossea nelle prime decadi di vita, per mantenere la massa ossea nell'età adulta e per contenere la perdita ossea fisiologica che si osserva con l'età. La patologia principale associata a livelli inadeguati di calcio in età evolutiva è il rachitismo.

### Fonti alimentari

Informazioni sullo status di calcio nella popolazione generale italiana vengono dagli studi condotti dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN,

oggi CREA-Nut): sulla base delle stime dei consumi alimentari rilevati su un campione di circa 2.000 soggetti (uomini e donne), dei dati di composizione degli alimenti e dei risultati dell'analisi effettuata in laboratorio dei cibi che compongono la dieta italiana, Carnovale e collaboratori hanno stimato, nel 2000, un apporto di calcio medio con la dieta di 835 mg/die. Le fonti principali di calcio sono risultate essere il latte e i derivati (50% circa), seguiti dai cereali e dagli ortaggi (per l'11% rispettivamente)<sup>39</sup>. La biodisponibilità del calcio contenuto in questi alimenti è, come è noto, differente, essendo massima per gli alimenti della categoria latte e derivati, e per le acque minerali, e minima invece per il calcio contenuto nei vegetali ricchi in fibra e fitati. Dai citati dati INRAN è emerso che i livelli di assunzione di calcio registrati nella popolazione generale italiana corrispondono al 76% della quota raccomandata, e che pertanto va prestata particolare attenzione al raggiungimento del fabbisogno per il mantenimento della salute, sia scheletrica e sia dell'intero organismo.

Determinante nel condizionare i livelli di calcio nell'organismo è anche l'efficienza dell'assorbimento del minerale dagli alimenti, che si mantiene costante dall'adolescenza all'età adulta, ma che nella donna si riduce dopo la menopausa del 2% ogni 10<sup>40</sup>.

Anche fattori genetici e ormonali possono peggiorare lo stato di carenza, insieme al livello di attività fisica. Al metabolismo del calcio partecipa anche la vitamina D, la cui carenza può anche essere dovuta alla carenza del calcio stesso: in entrambi i casi risulta una ridotta mineralizzazione della matrice ossea.

Lo studio della popolazione femminile italiana reclutata per lo studio EPIC, classificata in base all'età (35-44, 45-54, 55-64, 65-74), ha permesso di rilevare che i livelli di assunzione di calcio per le donne italiane di tutte le 4 città di provenienza non cambiano significativamente nel tempo e restano comunque i più bassi in Europa<sup>41</sup>.

### Fabbisogno specifico e raccomandazioni

Il calcio è fondamentale per lo sviluppo del feto. Il fabbisogno di questo minerale aumenta in modo importante durante la gravidanza e l'allattamento; infatti la richiesta da parte del feto varia dai 50 mg/die a metà della gravidanza fino a 330 mg/die al termine. L'aumentato fabbisogno corrisponde a una maggiore mobilizzazione del calcio dallo scheletro materno, al maggior grado di efficienza dell'assorbimento intestinale e all'aumento della ritenzione renale durante l'allattamento. Il trasporto di calcio dal circolo materno alla placenta avviene attraverso lo strato epiteliale della placenta stessa, grazie a trasportatori attivi che compartimentalizzano selettivamente il calcio nel circolo fetale, dove raggiunge livelli più alti di quelli rilevabili nel plasma materno a partire dalla ventesima settimana di gravidanza. Alto peso alla nascita, ridotto rischio di parti pretermine e miglior controllo della pressione sanguigna del neonato sono pure associati a un adeguato apporto di calcio durante la gravidanza.

Le raccomandazioni per l'apporto di calcio in gravidanza e durante l'allattamento sono diverse nei vari paesi. I LARN fissano l'assunzione raccomandata a 1,2 g/die durante la gravidanza, mentre l'OMS raccomanda un apporto di 1,5-2,0 g/die

di calcio dalla ventesima settimana fino alla fine della gravidanza, soprattutto per le donne a rischio di ipertensione gravidica.

La supplementazione con calcio a basso dosaggio durante la gravidanza riduce infatti il rischio di sviluppare sia ipertensione gestazionale e sia pre-eclampsia<sup>42</sup>.

La quantità di calcio secreta quotidianamente nel latte materno è piuttosto variabile (da 150 a 300 mg/die) e dipende principalmente dalla mobilitazione del calcio depositato a livello delle ossa. Questo processo, nonostante la concomitante riduzione della secrezione urinaria del minerale, comporta naturalmente una temporanea perdita della massa ossea durante l'allattamento, che viene ripristinata dopo lo svezzamento, alla ripresa della funzione ovarica<sup>43</sup>.

Alcuni studi hanno dimostrato che la secrezione di calcio nel latte è sostanzialmente indipendente dall'apporto con la dieta e dalla supplementazione. Per questo l'apporto raccomandato durante l'allattamento non è diverso da quello raccomandato per la popolazione femminile adulta sana (1,0 g/die). Tuttavia, vi sono alcune categorie a rischio di carenza durante l'allattamento, come le donne con livelli di assunzione di calcio con gli alimenti inferiori ai 300 mg/die e le adolescenti, nelle quali è ancora molto elevato il fabbisogno basale (1,2 g/die secondo i LARN).

## **Vitamina D**

### Ruolo biologico

Con il termine di vitamina D si intendono generalmente le due principali specie molecolari dotate della caratteristica attività vitaminica: il colecalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>), deri-

vato dal colesterolo e sintetizzato dagli organismi animali, e l'ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>), derivato dall'ergosterolo, presente invece nei vegetali.

Nel sangue la vitamina D è legata a una proteina che la trasporta al fegato, dove avviene una prima idrossilazione, con formazione di 25-idrossi-vitamina D, che viene poi trasportata ai tubuli renali prossimi e convertita, con una nuova idrossilazione, a 1,25-idrossi-vitamina D. La prima idrossilazione è influenzata dall'apporto vitaminico con la dieta, anche se non per regolazione stretta (l'incremento dei livelli circolanti non è proporzionale alla quantità assunta), mentre la seconda non lo è, se non in condizioni di grave deplezione; la sintesi di 1,25-idrossi-vitamina D è infatti strettamente regolata con un meccanismo a feedback, e dipende soprattutto dal fabbisogno di calcio e fosforo dell'organismo.

### Fonti alimentari e sintesi endogena

L'olio di fegato di merluzzo è particolarmente ricco di vitamina D. Tra gli alimenti fonti importanti sono rappresentate dai pesci (soprattutto i pesci grassi come l'aringa e il salmone); il fegato di maiale, le uova, il burro, i formaggi grassi, ne contengono quantità più contenute, ma rilevanti agli effetti dell'apporto complessivo.

La vitamina D viene sintetizzata nell'organismo in seguito all'esposizione alle radiazioni ultraviolette con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm, le quali convertono il 7-deidrocolesterolo in provitamina D<sub>3</sub>, che si converte poi rapidamente nella vitamina D<sub>3</sub>.

La sintesi endogena è influenzata da diversi fattori, in parte legati alle caratteristiche dell'individuo, come

il sesso e il fenotipo, in parte di tipo ambientale come l'attività fisica, il peso, il tempo di esposizione alla luce solare, la latitudine, la stagione, l'inquinamento, l'uso di filtri solari e l'assunzione di integratori. Con l'età la sintesi della vitamina D a livello dell'epidermide diventa comunque meno efficiente; inoltre, patologie che inducono malassorbimento intestinale, come la celiachia, il morbo di Crohn, la fibrosi cistica, la rettocolite ulcerosa, le patologie a carico del fegato e dei reni ed alcuni farmaci, possono contribuire allo sviluppo di una carenza di vitamina D. In generale, il deficit della vitamina è associato a una ridotta esposizione alla luce solare, o ad un ridotto assorbimento, o ancora a un apporto insufficiente con la dieta. In Italia stati di carenza di vitamina D sono frequenti in età geriatrica e durante l'inverno. Livelli di assunzione più elevati potrebbero essere necessari per i soggetti obesi (dal momento che la vitamina D si deposita nel tessuto adiposo), nei quali l'aumento dei livelli circolanti, a parità di apporto con la dieta, è sensibilmente ridotto rispetto ai soggetti normopeso<sup>44</sup>.

### Fabbisogno specifico e raccomandazioni

La vitamina D<sub>3</sub> è la forma predominante nel sangue materno. Nella prima fase della gestazione la vitamina D è coinvolta nella modulazione del sistema immunitario, mediante la regolazione del rilascio di diverse citochine, contribuendo a favorire l'impianto embrionale, oltre che alla regolazione della secrezione di diversi ormoni.

L'osservazione della carenza di vitamina D nelle madri e nei bambini allattati al seno risale ad alcuni decenni or sono nei paesi nordici

come la Finlandia e specialmente nei mesi invernali, in assenza della luce naturale indispensabile per la sintesi endogena<sup>45</sup>. Tuttavia, stati di carenza di vitamina D sono molto frequenti durante la gravidanza anche nei paesi assolati. In particolare, gli studi epidemiologici disponibili evidenziano un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D sul territorio italiano in età pediatrica, e durante l'adolescenza. La stagione di nascita, l'etnia e l'eventuale profilassi materna durante la gravidanza determinano lo stato vitaminico D dei neonati. Basso peso alla nascita, difetti nello sviluppo dello scheletro e problemi di salute nei primi anni di vita, come le infezioni respiratorie e le malattie allergiche, sono spesso associati all'apporto inadeguato di vitamina D con la dieta materna. Secondo il recente documento di consenso SIP, FIMP e SIPPS, 'Vitamina D in età pediatrica', "gli studi disponibili, essenzialmente di associazione, sembrano indicare che lo stato vitaminico D materno durante la gravidanza possa influenzare i processi di acquisizione della massa ossea del feto e del nascituro, anche nelle epoche successive della vita fino al raggiungimento del picco di massa ossea. Tali risultati rappresentano quindi un'ulteriore indicazione per promuovere la profilassi con vitamina D in gravidanza"<sup>46</sup>.

Secondo una recente revisione sistematica della letteratura, la supplementazione materna durante la gravidanza, riduce il rischio di pre-eclampsia, oltre che di parto pretermine e di basso peso alla nascita<sup>47</sup>. Nonostante la mancanza di univocità sui livelli di assunzione adeguati nei diversi Paesi, anche in aree geografiche molto vicine (Tab. 3-5)<sup>48</sup>, la supplementazione con vitamina

**Tabella 3. Livelli di assunzione raccomandati di vitamina D ( $\mu\text{g}/\text{die}$ ) per gli adulti e le donne in gravidanza e durante l'allattamento, in diversi Paesi europei. Modificato da: Spiro & Buttriss, 2014**

	ADULTI	ANZIANI	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
AUSTRIA	20	20	20	20
BELGIO	10-15	15	20	20
FRANCIA	5	5	10	10
GERMANIA	20	20	20	20
IRLANDA	0-10	10	10	10
ITALIA	15	20	15	15
SPAGNA	15	20	15	15
SVIZZERA	20	20	20	20
TURCHIA	10	10		
OLANDA	10	20	10	10
PAESI NORDICI	10	20	10	10
UK	-	10	10	10

**Tabella 4. Livelli di assunzione registrati nella popolazione adulta italiana per specifici nutrienti e valori di riferimento (PRI) indicati dai LARN 2014 in gravidanza e allattamento**

	Livelli di assunzione registrati	PRI gravidanza	PRI allattamento
Omega-3 (+DHA)	170 mg*	250 mg(+100-200mg)	250 mg(+100-200mg)
Ferro	10,4 mg**	27 mg	11 mg
Iodio	85-88 $\mu\text{g}$ ***	200 $\mu\text{g}$ (AI)	200 $\mu\text{g}$ (AI)
Calcio	730 mg**	1.200 mg	1.000 mg
Acido folico	305 $\mu\text{g}$ **	600 $\mu\text{g}$	500 $\mu\text{g}$
Vitamina D	2,3 $\mu\text{g}$ **	15 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$

\*Tavani et al., 2000; \*\* Sette et al., 2011; \*\*\* LARN 2014.

AI: livelli di assunzione adeguata

**Tabella 5. Contenuto di vitamina D (UI/100 g o UI/l) in alcuni alimenti.**

Alimento	Contenuto medio di vitamina D, UI
Latte e latticini	
Latte vaccino	5-40/l
Latte di capra	5-40/l
Burro	30/100 g
Yogurt	2,4/100 g
Panna	30/100 g
Formaggi	12-40/100 g
Altri alimenti	
Maiale	40-50/100 g
Fegato di manzo	40-70/100 g
Dentice, merluzzo, orata, palombo	
Sogliola, trota, salmone, aringhe	300-1.500/100 g
Olio di fegato di merluzzo	400/5 ml
Tuorlo d'uovo	20/100 g



D è raccomandata in tutte le donne gravide, alla dose di 600 UI/die (15 mcg). Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D, i dosaggi dovrebbero essere superiori e pari a 1.000-2.000 UI/die. La profilassi con vitamina D dovrebbe essere prevista fin dall'inizio e per tutta la durata della gravidanza. Data l'influenza dell'esposizione alla luce solare per il metabolismo della vitamina D, anche durante l'allattamento si pone l'attenzione sul rischio di deficit soprattutto per le etnie con cute iperpigmentata o con scarsa esposizione alla luce solare. L'assunzione abituale con l'alimentazione è in genere sufficiente, ma può risultare carente, particolarmente in situazioni di maggior fabbisogno e in aree e/o paesi in cui le loro fonti alimentari sono ridotte. Il latte materno, infatti, contiene quantità di vitamina D insufficienti (<80 UI/l) per la prevenzione del deficit di vitamina D nel primo anno di vita<sup>49</sup>. Un'assunzione pari a 15 µg/die (600 UI/die), come nella donna in età fertile, è pertanto necessaria per soddisfare il fabbisogno di tale vitamina durante l'allattamento, come raccomandato nel già citato documento di consenso delle società di pediatria. Tali livelli possono essere aumentati fino a 1.000-2.000 UI/die in caso di fattori di rischio di carenza della vitamina per tutta la durata dell'allattamento. Bisogna tuttavia ricordare che la supplementazione materna non è ritenuta sufficiente per i fabbisogni del neonato che va quindi supplementato direttamente.

**Acido folico**

Per la trattazione si rimanda al relativo capitolo in "ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO"

**Bibliografia**

1. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS; Maternal and Child Under-nutrition Study Group. Maternal and child under-nutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
2. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, Webb P, Lartey A, Black RE; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):452-77.
3. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, Dhonukshe-Rutten R, Massari M, Decsi T, Van't Veer P, Cetin I. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: a meta-analysis. *J Nutr Metab*. 2012;2012:470656.
4. Davanzo R, Maffei C, Silano M et al. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano. Position Statement 2015. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2415\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2415_allegato.pdf)
5. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Apr;39(4):642-9. doi: 10.1038/ijo.2015.15. Epub 2015 Jan 5.
6. Bruce KD. Maternal and in utero determinants of type 2 diabetes risk in the young. *Curr Diab Rep*. 2014 Jan;14(1):446. doi: 10.1007/s11892-013-0446-0.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA Journal* 2013;11(1):3005. [112 pp.] doi:10.2903/j.efa.2013.3005.
8. Schaafsma G. The protein digestibility-corrected amino acid score. *J Nutr*. 2000 Jul;130(7):1865S-7S.
9. FAO/WHO Dietary protein quality evaluation in human nutrition Report of a FAO Expert Consultation 2011.
10. IOM. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. 2002.
11. LARN-Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana-IV Revisione. SICS Editore, Milano 2014.
12. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. for the Perinatal Lipid Intake Working Group Dietary fat intakes for pregnant and lactating women *Br J Nutr* 2007; 98:873-7.
13. Mennitti LV, Oliveira JL, Morais CA, Estadella D, Oyama LM, Oller do Nascimento CM, Pisani LP. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. *J Nutr Biochem*. 2015 Feb;26(2):99-111.
14. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, inter-conversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1467S-1476S.
15. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1885-99.
16. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009 Apr 28;6(4):e1000058. doi: 10.1371/journal.pmed.1000058.
17. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer*. 2003 May 20;105(1):113-6.
18. EFSA Scientific Committee, 2015. Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. *EFSA Journal* 2015;13(1):3982, 36 pp.
19. Marangoni F, Poli A. n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S12-5.
20. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):548-57.
21. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr*. 2011 Nov;100(11):1405-15. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02343.x
22. Sallis H, Steer C, Paternoster L, Davey Smith G, Evans J. Perinatal depression and omega-3 fatty acids: a Mendelian randomisation study. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:124-31. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.077. Epub 2014 May 9.
23. Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. *Matern Child Nutr*. 2011 Apr;7 Suppl 2:41-58.
24. Michaelsen KF, Dewey KG, Perez-Exposito AB, Nurhasan M, Lauritzen L, Roos N. Food sources and intake of n-6 and n-3 fatty acids in low-income countries with emphasis on infants, young children (6-24 months), and pregnant and lactating women. *Matern Child Nutr*. 2011 Apr;7 Suppl 2:124-40. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00302.x.
25. Agostoni C, Galli C, Riva E, Colombo C, Giovannini M, Marangoni F. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mothers who smoke. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):854-6.
26. Agostoni C, Marangoni F, Grandi F, Lammardo AM, Giovannini M, Riva E, Galli C. Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Nov;57(11):1466-72.
27. Allen L H Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2005;71(5 Suppl): 1280S-1284S
28. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NA. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr*. 2015 Jun 28;113(12):1985-92. doi: 10.1017/S0007114515001166.
29. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, Nassar N. Iron deficiency in early pregnancy using serum ferritin and soluble transferrin receptor concentrations are associated with pregnancy and birth outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Sep 16. doi: 10.1038/ejcn.2015.157. [Epub ahead of print].
30. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, Paciorek C, Flaxman S, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in total and severe anaemia preva-

- lence in children and pregnant and non-pregnant women. *Lancet Global Health* 2013;1(1): e16–e25.
31. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2-3):80-92.
  32. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):529-36.
  33. Krebs NF, Domellöf M, Ziegler E. Balancing Benefits and Risks of Iron Fortification in Resource-Rich Countries. *J Pediatr.* 2015 Oct;167(4 Suppl):S20-5.
  34. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, De Schepper J. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res.* 2015 Nov;35(11):975-81.
  35. Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Feb;69(2):211-5. doi: 10.1038/ejcn.2014.206.
  36. Novaković R, Cavelaars AE, Bekkering GE, Roman-Viñas B, Ngo J, Gurinović M, Glibetić M, Nikolić M, Golesorkhi M, Medina MW, Satalić Z, Geelen A, Serra Majem L, van't Veer P, de Groot LC. Micronutrient intake and status in Central and Eastern Europe compared with other European countries, results from the EURRECA network. *Public Health Nutr.* 2013 May;16(5):824-40.
  37. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 Jul;26 Suppl 1:108-17.
  38. Olivieri A, Vitti P (Ed.). *Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/6).
  39. Lombardi-Boccia G, Aguzzi A, Cappelloni M, Di Lullo G, Lucarini M. Total-diet study: dietary intakes of macro elements and trace elements in Italy. *Br J Nutr.* 2003 Dec;90(6):1117-21.
  40. Allen LH, Kerstetter JE. "Calcium" in: *Encyclopedia of Human Nutrition.* Elsevier, 2005.
  41. Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocké MC, Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr.* 2010 Jul;140(7):1280-6. doi: 10.3945/jn.110.121152.
  42. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 24;6:CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub4.
  43. Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev.* 2012 Jun;25(1):40-67. doi: 10.1017/S0954422411000187.
  44. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet.* 2014 Oct;27(5):434-42. doi: 10.1111/jhn.12226.
  45. Lambert-Allardt C, Ala-Houhala M, Ahola M, Parvainen MT, Räsänen L, Visakorpi J. Vitamin D status of children and adolescents in Finland. *Ann Nutr Metab.* 1986;30(4):267-72.
  46. SIPPS-SIP- FIMP. *CONSENSUS 2015 Vitamina D in età pediatrica.* RIPPS Supplemento al numero 3 - ANNO X - 2015 - ISSN
  47. De Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 14;1:CD008873. [Epub ahead of print]
  48. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014 Dec;39(4):322-350.
  49. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-52.

## DIETE PARTICOLARI

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione. Per questi gruppi aumenta infatti considerevolmente il rischio di non raggiungere l'apporto di nutrienti adeguato per sostenere la salute della madre e del bambino.

La recente elaborazione dei dati ottenuti nell'ambito dello studio IN-RAN-SCAI conferma l'importanza di alcune categorie di alimenti, spesso oggetto di esclusione selettiva dalla dieta, nel facilitare il raggiungimento di un adeguato apporto giornaliero di alcuni nutrienti<sup>1</sup>.

In Italia, per esempio, latte e derivati contribuiscono per più del 50% al calcio assunto quotidianamente con i cibi (oltre che al 28% del fosforo e al 21% dello zinco): l'eliminazione di questi prodotti dalla dieta richiede dunque un'opportuna e attenta sostituzione.

Anche per il ferro, al quale concorrono in misura paragonabile diverse categorie di alimenti, va considerato che il 30% circa della razione

giornaliera viene dagli alimenti di origine animale (carne, pesce, latte e derivati e uova): l'adozione di una dieta di tipo vegano può comportare un'importante riduzione dell'apporto di questo minerale.

Tra l'altro, carne, pesce e uova rappresentano anche le fonti primarie di vitamina D esogena (circa 37, 20 e 19% rispettivamente). Pertanto, la scelta di escludere una fonte alimentare di nutrienti per i quali già si ravvede il rischio di deficit in gravidanza (e durante l'allattamento) deve essere discussa con il medico al quale spetta la decisione di integrare le abitudini alimentari o supplementare.

## Adolescenza

La gravidanza in età adolescenziale si associa all'aumento del rischio di nati prematuri e con basso peso alla nascita di pari passo con l'abbassarsi dell'età della madre<sup>2</sup>. Più che alla riduzione dello sviluppo della placenta l'età della madre sembra essere positivamente correlata alla funzione della placenta stessa, che risulta alterata nelle gestanti più giovani. Alcuni studi hanno dimostrato che, oltre all'immaturità biologica, anche lo status nutrizionale dell'adolescente potrebbe svolgere un ruolo non secondario nell'insorgenza di complicanze nel periodo perinatale. Ad esempio, tra le gestanti di meno di 18 anni di età è più diffusa l'abitudine al consumo di alimenti ad elevata densità energetica<sup>3</sup>.

A fronte di un incremento ponderale adeguato e all'accumulo di adeguate riserve durante le prime fasi della gravidanza, le gestanti adolescenti non sembrano mobilitare correttamente le proprie riserve di grasso nelle fasi finali della gravi-

danza, per mantenere un'ottimale crescita fetale; è possibile che tale incapacità dipenda dalla tendenza dell'organismo materno a "tenere per sé" queste riserve, per garantire il completamento del proprio sviluppo.

Infatti, l'adolescenza è un periodo particolarmente delicato dell'età evolutiva: il corpo cresce rapidamente, si registrano cambiamenti ormonali e cambia il fabbisogno nutrizionale. Oltre al dispendio energetico, aumenta la necessità di proteine, ferro, calcio, zinco, acido folico e vitamine A, C e D (LARN 2014). L'alimentazione in età adolescenziale, dunque, dovrà prestare particolare attenzione a un corretto consumo degli alimenti che contengono questi nutrienti. Purtroppo, però, nel periodo della vita compreso tra l'inizio della pubertà e l'inizio dell'età adulta le abitudini alimentari sono fortemente condizionate da quelle comportamentali. A quest'età, grazie ad una maggiore autonomia, disponibilità economica e libertà di movimento, possono presentarsi varie occasioni per compiere scelte alimentari autonome al di fuori dell'ambiente domestico e aumentare quindi il rischio di un'alimentazione complessivamente squilibrata. Gli adolescenti, poi, sono portati a saltare i pasti e a sviluppare abitudini alimentari irregolari, come saltare la prima colazione. Inoltre, molta attenzione va posta alla tendenza, in questo periodo della vita, specie tra le ragazze, a seguire un'alimentazione non equilibrata per cercare di ridurre il peso corporeo.

Normalmente, il fabbisogno energetico degli adolescenti ha un andamento proporzionale al ritmo di crescita e gli individui valutano il

proprio fabbisogno energetico con notevole precisione in base all'appetito. Di conseguenza, la maggior parte degli adolescenti mantiene un proprio equilibrio energetico e una dieta varia fornisce i nutrienti necessari a garantire una crescita e uno sviluppo ottimali. Lo stress e i turbamenti emotivi possono tuttavia influire negativamente sull'equilibrio energetico degli adolescenti, determinando un consumo insufficiente o eccessivo di cibo.

La gestazione e l'allattamento in età adolescenziale meritano dunque particolare attenzione anche dal punto di vista alimentare. All'aumento delle esigenze nutrizionali tipico della fase di crescita e di sviluppo, vi è il rischio reale che si scateni una sorta di "competizione nutrizionale" con il feto. Acido folico, ferro, zinco, calcio, vitamina C e vitamina D (oltre all'energia), per i quali il fabbisogno è fisiologicamente aumentato con la gravidanza e l'allattamento sono generalmente inadeguati nella dieta delle ragazze che spesso non ricorrono a integratori di acido folico per ignoranza o perché la loro gravidanza non è stata programmata.

La limitata disponibilità di dati relativi a quelli che dovrebbero essere i fabbisogni nutrizionali delle adolescenti durante la gravidanza e l'allattamento, rende pertanto indispensabile una valutazione più approfondita del loro stato nutrizionale.

### **Gravidanze dopo i 40 anni o in donne con patologie croniche**

Le gravidanze ottenute in età superiore ai 40 o con patologie specifiche presentano maggior rischio di sviluppare patologie come ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, crescita fetale alterata.

Pertanto devono essere seguite in modo da ottimizzare la nutrizione materna e ridurre i rischi di patologia. Queste gravidanze necessitano di ambulatori dedicati dove sia posta attenzione alla valutazione del rischio di carenze nutrizionali e venga effettuato un counseling specifico. L'efficacia di questi interventi soprattutto già in fase preconcezionale è ricavabile dagli studi che associano diete di tipo mediterraneo o di tipo cosiddetto "prudente" con una riduzione di parto prematuro, preeclampsia, IUGR ed esiti avversi della gravidanza legati al momento del parto.

### **Gravidanze multiple e ripetute**

Un'attenta valutazione dello status dei principali micronutrienti, finalizzata ad ottimizzare l'apporto con la dieta e la supplementazione associata, è particolarmente indicata nelle donne che vanno incontro a gravidanze ripetute. Il fabbisogno nutrizionale della gestante, infatti, diventa ancora più critico in caso di gravidanze multiple o a breve distanza di tempo l'una dall'altra, con l'aumento del rischio di deplezione delle riserve materne<sup>4</sup>. Per quanto riguarda il ferro, ad esempio, alcuni studi hanno riportato un aumento del rischio di anemia ferro priva nelle madri e nei bambini fino ai 6 mesi di vita, in associazione con bassi livelli di emoglobina nei primi due trimestri di gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato i benefici associati alla supplementazione con calcio, magnesio, zinco, multivitaminici e acidi grassi essenziali nella riduzione delle complicanze durante la gravidanza e nel mantenimento della salute dei neonati.

In caso di gravidanze ripetute, particolare attenzione deve essere

prestata anche al peso della madre nelle fasi che intercorrono tra una gestazione e l'altra<sup>5</sup>.

L'allattamento al seno deve essere raccomandato anche nel caso dell'insorgenza di una nuova gravidanza, in particolare durante il primo e il secondo trimestre. Non vi sono infatti evidenze scientifiche a supporto di preoccupazioni per la crescita fetale, il rischio d'aborto e di parto pretermine, né per la composizione del latte materno, in paesi di buon livello socio-economico. Anche in assenza di evidenze altrettanto solide, la SIMP ritiene che l'allattamento al seno sia sostenibile anche nel terzo trimestre di gravidanza, sottolineando la necessità di ulteriori studi per verificare le conseguenze dell'allattamento durante la gravidanza sulla salute della madre, del feto, del lattante, e in ultima analisi sulla crescita del nascituro<sup>6</sup>.

### **Precedenti interventi di chirurgia bariatrica**

La chirurgia bariatrica viene riservata ai casi di obesità grave, al fine di ottenere un calo ponderale a lungo termine. Come è noto, questi interventi inducono una situazione di malassorbimento, sia dei macronutrienti (e quindi delle calorie) e sia di micronutrienti. Questa condizione di malassorbimento può comportare stati di carenza prolungati che si riflettono sull'apporto inadeguato al feto durante la gestazione e livelli inadeguati degli stessi nutrienti nel latte materno, in caso di concepimento nella fase post chirurgica. Recentemente, da un'osservazione su più di 627.000 gestanti svedesi è emersa un'associazione tra gravidanze successive a interventi di chirurgia bariatrica e riduzione del rischio di diabete gestazionale e

macrosomia alla nascita, rispetto alla condizione iniziale di obesità<sup>7</sup>. Tuttavia gli stessi autori hanno rilevato un tasso di mortalità perinatale nettamente superiore a quello registrato nella popolazione generale svedese, attribuibile alle potenziali complicanze post-chirurgiche, oltre ad un aumento del rischio di parto pretermine e della frequenza di nati con basso peso alla nascita.

Tali effetti sono stati messi in relazione anche con carenze nutrizionali da malassorbimento, che nel bambino si possono manifestare con disturbi visivi (vitamina A), neurologici e dello sviluppo (vitamina B<sub>12</sub>) e difetti del tubo neurale (folati)<sup>8</sup>.

La composizione del latte di donne sottoposte a chirurgia bariatrica non sembra invece diversa da quella di donne sane.

In conclusione, i dati disponibili supportano l'opportunità di una valutazione clinica anche sotto il profilo nutrizionale per tutte le donne in gravidanza e poi durante l'allattamento, allo scopo di prevenire e/o correggere possibili stati di carenza di alcuni specifici nutrienti con interventi mirati all'appropriato arricchimento della dieta.

### **Bibliografia**

1. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C; INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06--part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Dec;21(12):922-32. doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.001.
2. Wallace J, Bourke D, Da Silva P, Aitken R. Nutrient partitioning during adolescent pregnancy. *Reproduction.* 2001 Sep;122(3):347-57.
3. Lenders CM, McElrath TF, Scholl TO. Nutrition in adolescent pregnancy. *Curr Opin Pediatr.* 2000 Jun;12(3):291-6.
4. Luke B. Nutrition in multiple gestations. *Clin Perinatol.* 2005 Jun;32(2):403-29, vii
5. Wallace JM, Bhattacharya S, Campbell DM, Horgan GW. Inter-pregnancy weight change impacts placental weight and is associated with the risk of adverse pregnancy outcomes in the second pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan

22;14:40. doi: 10.1186/1471-2393-14-40

6. Cetin I, Assandro P, Massari M, Sagone A, Gennaretti R, Donzelli G, Knowles A, Monasta L, Davanzo R; Working Group On Breastfeeding, Italian Society Of Perinatal Medicine And Task Force On Breastfeeding, Ministry Of Health, Italy. Breastfeeding during Pregnancy: Position Paper of the Italian Society of Perinatal Medicine and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. *J Hum Lact.* 2014;30:20-27
7. Johansson K, Stephansson O, Neovius M. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2267. doi: 10.1056/NEJM1503863.
8. Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Adv Nutr.* 2015 Jul 15;6(4):420-9. doi: 10.3945/an.114.008086.

### **FATTORI AUXOLOGICI MATERNI**

Lo scopo principale dell'assistenza prenatale è assicurare la nascita di un bambino sano con i minori rischi possibili per la madre. Per questo motivo identificare precocemente le donne con un aumentato rischio di complicanze mediche, di potenziali complicazioni in gravidanza e di esiti fetali avversi è importante per minimizzare i rischi per la salute materna e neonatale.

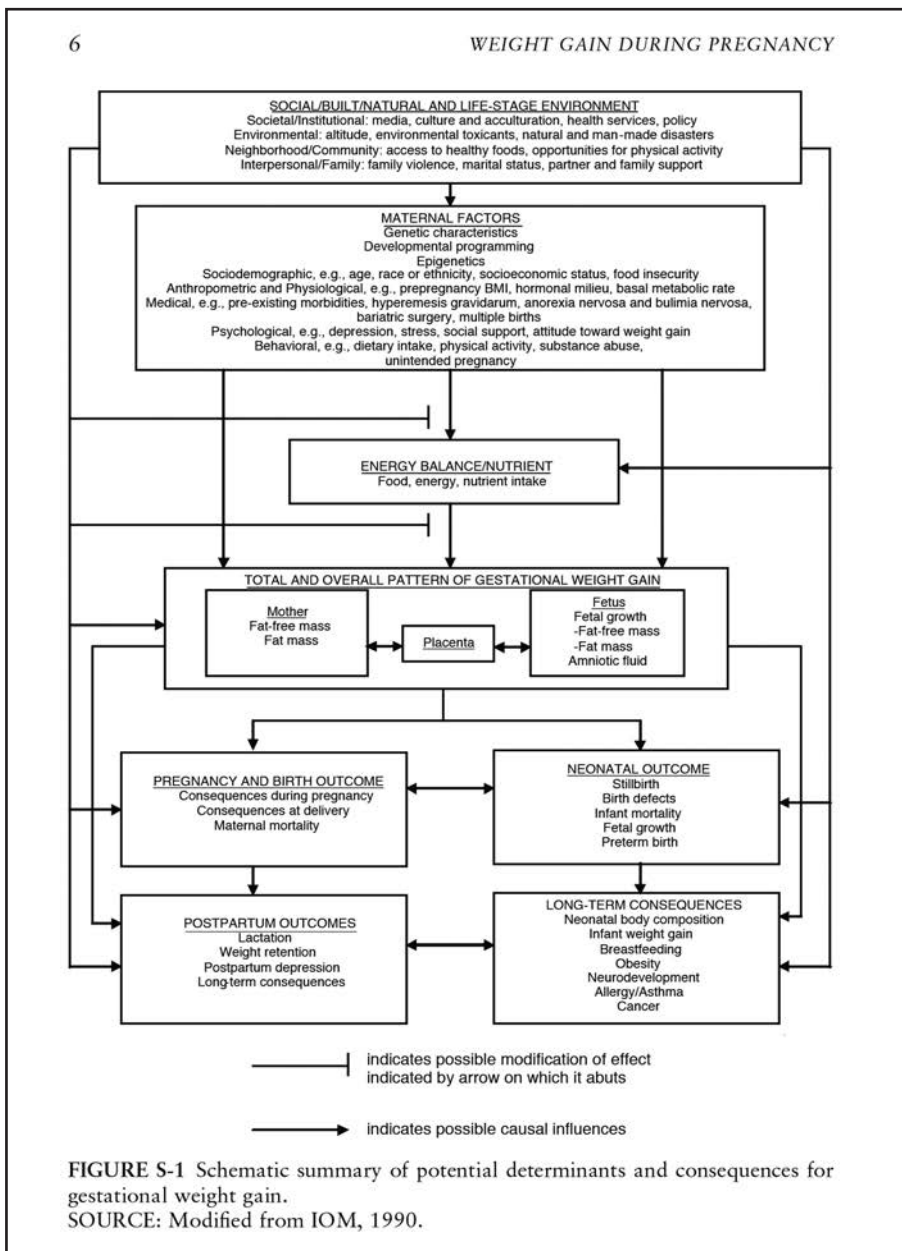
I processi di sviluppo e crescita fetale, come anche alcune variazioni fisiologiche materne che avvengono durante la gravidanza, dipendono strettamente dallo stato nutrizionale della donna.

Il peso materno e il suo stato nutrizionale pregravidico, l'Indice di massa corporea e l'aumento di peso durante tutto il periodo gestazionale dunque rappresentano fattori determinanti che possono certamente influenzare il benessere della donna e del nascituro, sia a breve che a lungo termine<sup>1-5</sup>

Al primo controllo di una donna in stato di gravidanza, oltre ad effettuare una valutazione attuale, va indagato il peso e calcolato il BMI

**Tabella 1: Di quanti chili è possibile aumentare durante la gravidanza? [Obesity in Pregnancy, 2015]**

Peso pre-gravidico	BMI	Aumento di peso raccomandato nei 9 mesi	Aumento di peso nel 2-3° trimestre
<b>Sottopeso</b>	<b>&lt;18.5</b>	12,5-18 kg	0,51 kg (0,44-0,58 kg/sett)
<b>Normopeso</b>	<b>18.5-24.9</b>	11,5-16 kg	0,42 kg (0,35-0,50 kg/sett)
<b>Sovrappeso</b>	<b>25.0-29.9</b>	7-11,5 kg	0,28 kg/sett (0,23-0,33 kg/sett)
<b>Obeso</b>	<b>≥ 30.0</b>	5-9 kg	0,22 kg/sett (0,17-0,27 kg/sett)



**Reference figura:** Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines et al. (2009)

pregravidico.

È infatti noto che le gravidanze di donne sovrappeso ed obese sono accompagnate da maggiori rischi sia per la mamma che per il figlio durante la gravidanza, in fase perinatale e postnatale, se paragonate alle gravidanze di donne con peso pregravidico normale. Più aumenta il BMI, più cresce la proporzione dei soggetti a rischio.<sup>6-17</sup>

Ma allora la magrezza è sempre salutare? No! Anche le donne con un BMI preconcezionale basso hanno un rischio aumentato di parto pretermine e di morbilità e mortalità neonatale, correlata direttamente alla prematurità (17,19).

Quindi, idealmente, lo status nutrizionale ed il BMI andrebbero determinati prima della ricerca di gravidanza. Nelle donne obese non gravide, una riduzione del peso corporeo di almeno il 10% è raccomandata dal NIH (National Institute of Health) al fine di tutelare la salute ed il futuro concepimento (17).

Pertanto un adeguato counselling preconcezionale (Tab. 1) ed interventi sul peso pregravidico possono essere di grande rilievo per minimizzare i numerosi potenziali effetti avversi su gravidanza, parto e benessere del nascituro (1,18).

Anche l'eccessivo o il ridotto incremento ponderale in gravidanza rappresentano una condizione di rischio di complicanze per la madre e per il suo bambino.

L'aumento di peso in gravidanza si attribuisce a diversi fattori, genetici ed epigenetici influenzanti il metabolismo materno (19).

Per la trattazione completa si rimanda al capitolo sul BMI in "ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO"

Per quanto riguarda Fumo, Alcool ed assunzione di Caffè si rimanda al

## capitolo "PRINCIPALI AGENTI (EPI) GENOTOSSICI"

### Bibliografia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:210.
2. Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167:149.
3. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 Suppl 1:285.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:213.
5. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010; 121:2557.
6. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636–50.
7. Myles TD, Gooch J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;100:959–64.
8. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A, Persson M, Wikström A, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013;309:2362–70.
9. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer M. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147–52.
10. Doherty D, Magann E, Francis J, Morrison J, Newnham J. Prepregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:242–7.
11. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436–40.
12. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007;18:234–9.
13. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing body mass index. *Ann Epidemiol* 2005;15:475–82.
14. Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2013;122:50–5.
15. McDonald SD, Hans Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3428.
16. Hood DD, Dewan DM. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology* 1993;79:1210–8.
17. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):133–43

18. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1998. Report No. NIH Publication No. 98-4083.
19. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines et al. . (2009)

### DROGHE<sup>1,2</sup>

Secondo l'American Academy of Pediatrics e l'ACOG il 10% dei feti sono stati esposti ad una o più droghe durante la gravidanza. È tuttavia difficile stabilire con chiarezza che influenza abbiano queste sostanze sugli esiti neonatali, a causa della frequente presenza di fattori confondenti quali l'abuso concomitante di più sostanze ed alcoolici, un cattivo stato di salute, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la malnutrizione ed il maggior tasso di malattie infettive delle donne che fanno uso di droghe durante la gravidanza. Bisogna considerare inoltre gli effetti negativi che possono avere sostanze tossiche che possono contaminare le sostanze d'abuso, quali pesticidi, erbicidi o piombo, o che possono esservi aggiunte durante la preparazione, come stricnina, arsenico, antistaminici, warfarin, segatura.

#### Marijuana

La marijuana è la più comune droga utilizzata in gravidanza. La prevalenza del suo consumo varia in base a età, etnia e stato socioeconomico della madre. La prevalenza in letteratura va dal 2 - 5% fino al 15 - 30% in donne a rischio, giovani, residenti in aree urbane e in condizioni di svantaggio socioeconomico. Delle donne che utilizzano marijuana,

circa il 50% ne fa uso anche durante la gravidanza. I metaboliti della marijuana attraversano la placenta e sono contenuti nel latte materno e possono richiedere fino a 30 giorni per essere completamente eliminati. In modelli animali la loro concentrazione plasmatica fetale è il 10% di quella materna dopo un'esposizione acuta, significativamente maggiore se l'utilizzo è abituale. I recettori cannabinoidi sono espressi nel sistema nervoso centrale a partire dalla 14<sup>°</sup> settimana di gestazione; studi su animali hanno dimostrato che l'esposizione alla marijuana in utero può interferire con il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale e sembra, inoltre, che essa possa amplificare gli effetti apoptotici dell'etanolo.

La marijuana non è considerata una sostanza teratogena; sembra invece evidente un'associazione tra cannabis e basso peso alla nascita, parto pretermine e ricovero in terapia intensiva neonatale. A lungo termine l'esposizione alla marijuana viene associata con disturbi dell'attenzione, della memoria, di comportamento e di coordinazione<sup>1</sup>.

#### Amfetamine

Le amine simpaticomimetiche non sono considerate sostanze teratogene, ma è stata osservata una loro associazione con ritardo di crescita fetale, ipertensione gestazionale, preeclampsia, distacco di placenta, parto pretermine, morte fetale, neonatale ed infantile e disturbi comportamentali nell'infanzia. Gli effetti sullo sviluppo a lungo termine non sono noti.

#### Cocaina

La cocaina attraversa facilmente la placenta e la barriera ematoencefa-

lica fetale; il suo utilizzo durante la gravidanza può essere causa di effetti avversi che sono legati soprattutto alla sua azione vasocostrittiva ed ipertensiva: distacco di placenta, emorragia cerebrale, danno miocardico. Sono state inoltre descritte associazioni tra l'abuso di cocaina in gravidanza ed anomalie congenite (palatoschisi, cardiopatie e nefropatie), ritardo di crescita e parto prematuro, così come con disturbi del comportamento e dello sviluppo cognitivo.

I neonati figli di madri che hanno utilizzato cocaina in gravidanza possono presentare anomalie neurocomportamentali nei primi giorni di vita. Sono più frequenti disturbi neurologici come tremori, irritabilità, apnea e tachipnea, risposte anomale agli stimoli ed anomalie transitorie dell'EEG. Non sembrano esistere invece complicanze neonatali attribuibili all'astinenza.

Sul lungo termine sono stati associati all'utilizzo di cocaina problemi comportamentali e disturbi dell'attenzione e dell'apprendimento.

### Oppioidi

Gli oppioidi non sono considerati teratogeni, anche se alcuni studi hanno riportato un rischio lievemente aumentato di spina bifida, gastroschisi ed altre anomalie congenite in donne esposte a queste sostanze in epoca periconcezionale. L'abuso di oppioidi sembra associato ad un aumento di rischio di parto prematuro, neonato piccolo per epoca gestazionale, distacco di placenta, ritardo di crescita, morte endouterina fetale.

È frequente inoltre in nati da madri dipendenti da eroina la sindrome da astinenza neonatale (fino al 90% dei neonati), che si manifesta

con irritabilità del sistema nervoso centrale, convulsioni, tachipnea, apnea, difficoltà nell'alimentazione. Il metadone, ampiamente utilizzato nelle donne dipendenti da eroina in gravidanza, è associato ad un aumentato rischio di parto prematuro e ritardo di crescita intrauterino, così come a sindrome da astinenza neonatale, che si manifesta nel 40-70% dei casi, può protrarsi più a lungo rispetto ai neonati che sono stati esposti ad eroina e può insorgere fino ad un mese dopo la nascita.

### **Bibliografia**

1. ACOG Committee Opinion 637, 2015; Marijuana Use During Pregnancy and Lactation
2. ACOG Committee Opinion 524, 2012; Opioid Abuse, Dependence, and Addiction in Pregnancy

### **SVANTAGGIO SOCIOECONOMICO IN GRAVIDANZA**

Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza.

Una review del 2011 ha studiato l'accesso ai controlli ostetrici in relazione a età, istruzione e status socioeconomico<sup>1</sup>. Essa dimostra come ci siano vari fattori che determinano un accesso tardivo e discontinuo alle cure ostetriche:

- Giovane età materna (<20 anni)
- Basso livello d'istruzione (aver frequentato la scuola per meno di 9 anni)
- Essere immigrate o di colore
- Essere nubili
- Non avere un'assicurazione sanitaria (studi eseguiti negli Stati Uniti o in paesi senza assistenza sanitaria gratuita)
- Pluriparità
- Vivere in un'area disagiata (più del 60% degli abitanti al di sotto della soglia di povertà, alti tassi

di disoccupazione, di famiglie monogenitoriali, di bassi livelli di istruzione)

- Fumare in gravidanza o vivere in un'area in cui è di uso comune fumare in gravidanza
- Scoprire tardi la gravidanza

Lo svantaggio socioeconomico è correlato a varie complicanze ostetriche, tra cui le più frequenti sono il parto pretermine e il basso peso alla nascita.

### **Adolescenti<sup>2</sup>**

È noto che le gravidanze di donne adolescenti siano a maggior rischio di complicanze rispetto alle gravidanze di donne adulte. Uno studio statunitense del 2006 ha analizzato circa 4 milioni di gravidanze di donne di età inferiore ai 25 anni, utilizzando le donne tra i 20 e i 24 anni come gruppo di controllo. Si è visto che le gravide adolescenti erano in maggior percentuale di etnia afro-americana, nubili, fumatrici. Esse inoltre hanno avuto un aumento di peso minore e un accesso minore ai servizi di assistenza ostetrica rispetto al gruppo di controllo.

I tassi di minaccia e di parto pretermine, di basso peso alla nascita, di IUGR anche grave, di basso indice di Apgar e di mortalità neonatale erano maggiori nelle gravidanze da madre adolescente che nel gruppo di controllo.

Per escludere i fattori confondenti dovuti allo status socioeconomico, nel gruppo delle adolescenti sono state estratte le ragazze bianche, sposate, di livello d'istruzione adeguato per età e non fumatrici con risultati simili se paragonate al gruppo di controllo.

Lo studio ha quindi concluso che l'essere adolescente è un rischio indipendente per esiti ostetrici sfavo-

revoli.

In particolare, le gravidanze in donne molto giovani (entro i 2 anni dal menarca) sono ad alto rischio per l'imaturità dell'apparato genitale, in particolare della vascolarizzazione della cervice, per il rischio di infezioni subcliniche e per la produzione di prostaglandine. Tutto ciò aumenta il rischio di parto pretermine. Inoltre le adolescenti che non hanno ancora completato la crescita, tendono a competere con il feto per i nutrienti, rendendo ancora più critico un adeguato aumento di peso in gravidanza.

### Homeless<sup>3</sup>

Anche la categoria delle donne in gravidanza e senzateo è a rischio sotto tanti punti di vista.

Infatti, le donne homeless sono a rischio di:

- Malattie croniche
- Malattie infettive
- Abuso di sostanze
- Malattie psichiatriche
- Essere vittima di violenza

In maniera maggiore rispetto a donne povere ma con fissa dimora.

Per di più, la gravidanza nelle homeless rappresenta un problema ancora maggiore e più delicato. Le gravide homeless sono più giovani delle non homeless, spesso adolescenti, che sfuggono da una condizione familiare di violenza e abuso, o per le quali la gravidanza ha rappresentato una rottura con la famiglia.

La gravidanza può essere un motivo di licenziamento o di difficoltà di impiego, cosa che rende peggiore la situazione economica di queste donne.

Un ulteriore problema per questa categoria, è che spesso i ricoveri per indigenti non accettano le donne in gravidanza per timore di possibili

complicazioni non facilmente gestibili dal personale.

Come ci si può aspettare, gli esiti ostetrici sono sfavorevoli nelle donne homeless. Le complicazioni più comuni sono il parto pretermine e il basso peso alla nascita, dovute a uno scarso accesso alle cure, una nutrizione scadente, l'abuso di sostanze, le malattie psichiatriche, l'alto tasso di infezioni e le comorbilità mediche.

Per questo una gravida homeless deve essere seguita in maniera più attenta dagli operatori medici. Oltre alle indagini di routine, andrebbero indagate più approfonditamente:

- Violenza domestica
- Abuso di sostanze
- Malattie mentali
- Patologie cutanee (pidocchi, scabbia, infezioni batteriche della cute, tutti endemici nella popolazione homeless)
- Salute odontoiatrica e acuità visiva
- Stato delle vaccinazioni
- Patologie infettive. In aggiunta ai test infettivi di routine, indagare:
  - Chlamydia
  - Gonorrea
  - Epatite C, già dalla prima visita
  - Tubercolosi

Bisogna inoltre riferirsi ai servizi sociali per cercare un ricovero a queste donne.

In caso una homeless si presenti per la prima volta in travaglio durante il terzo trimestre, si consiglia di:

- Indagare l'epoca gestazionale ed eventuali patologie mediche o ostetriche
- Eseguire esami ematochimici di routine (emocromo, emogruppo e test di Coombs, glicemia immunità per la rosolia), un'urinocoltura, e uno screening per le malattie sessualmente trasmesse, la

tubercolosi e le sostanze d'abuso.

- Eseguire un test rapido all'HIV: spesso le homeless sono HIV positive e una terapia antiretrovirale intrapartum riduce il rischio di trasmissione verticale del virus.
- Profilassi antibiotica dell'infezione da Streptococco Agalatae di gruppo B se:
  - Stato culturale sconosciuto e febbre intraparto
  - Travaglio di parto pretermine
  - Rottura delle membrane da più di 18 ore

Dopo il parto, indagare i progetti della donna: se si ha il sentore che questa possa tornare alla sua vita senza tetto con il neonato, o se la situazione desta altre particolari preoccupazioni, rivolgersi ai servizi sociali.

La morbilità e la mortalità sono maggiori nei **figli di madri homeless** rispetto ai bambini di famiglia povera ma con fissa dimora. In particolare, i bambini homeless sono a maggior rischio di otite media, diarrea, bronchite, scabbia, pidocchi, carie dentaria, asma, incidenti e traumi. Per questo è molto importante che il pediatra riconosca questa categoria a rischio per effettuare un follow up più serrato o eventualmente rivolgersi ai servizi sociali.

### Carcerate<sup>4</sup>

Le donne carcerate in genere provengono da ambienti degradati, e le loro gravidanze sono in gran parte non programmate e compromesse da scarsi controlli ostetrici, nutrizione scadente, violenza domestica, povertà, abuso di alcool e sostanze, malattie sessualmente trasmesse e infezioni. Le complicanze più frequenti, come in altre situazioni di svantaggio sociale, sono il



parto pretermine e il basso peso alla nascita.

Tuttavia, si è visto che gli esiti ostetrici e neonatali migliorano con l'allungamento del periodo di detenzione (minor tasso di prematurità), inoltre le donne carcerate, rispetto alle donne con svantaggio socio-economico che stanno in comunità, hanno un minor rischio di morte fetale endouterina e di basso peso alla nascita.

Questo è dovuto a un maggiore accesso alle cure da parte della gestante in carcere, all'impossibilità di accedere a sostanze d'abuso, alla maggior protezione da atti di violenza e alla migliore nutrizione.

Vari fattori andrebbero gestiti nelle gravide carcerate:

1. Se esiste una figura medica di riferimento, il curante ginecologo dovrebbe contattarla per agire in equipe.
2. Valutare l'accesso della donna a glucometri, farmaci e assistenza medica h24.
3. Valutare le tempistiche di un eventuale trasferimento in ospedale in caso di emergenza.
4. Essere sicuri che la donna non esegua lavori che mettono a rischio la gravidanza (rischio di caduta, sollevamento di pesi).
5. Provvedere a un'adeguata alimentazione e supplementazione vitaminica.
6. Prestare particolare attenzione alle infezioni e alle malattie sessualmente trasmesse. In particolare, oltre ai test di routine (epatiti, sifilide, HIV, Toxo e Rubeo), nelle carcerate andrebbero ricercati:
  - Gonorrea,
  - Tubercolosi
  - HCV
  - Trichomonas

Questo per il maggior rischio di infezione: una diagnosi e terapia precoce possono prevenire eventuali complicazioni materne e fetali, oltre a ridurre il rischio di trasmissione verticale.

7. Eseguire screening per: alcool, benzodiazepine e barbiturici per prevenire una sindrome d'astinenza. In caso si trovi una dipendenza per queste sostanze, essa dovrebbe essere trattata durante la detenzione.
8. Screenare il fumo di sigaretta e proporre la cessazione dello stesso.
9. Fornire le giuste informazioni su eventuali test di diagnosi prenatale e sul travaglio e parto, poiché una donna carcerata non sempre ha la possibilità di confrontarsi con i familiari o di trovare informazioni su giornali o internet.
10. Se la donna viene rilasciata prima del parto, programmare un'assistenza ostetrica anche sul territorio.

In donne con gravidanze complicate (es ipertensione o diabete), bisogna fornire un certificato di gravidanza a rischio che assicuri che le particolari esigenze della donna siano garantite (es controllo glicemia capillare, controllo PA, uso di farmaci). Il miglior modello è quello a "a tre braccia" che includa il personale medico, la donna e il personale di sicurezza.

L'assistenza al neonato è un problema discusso, poiché non sempre la struttura carceraria ha la possibilità di farsi carico del neonato. Molto spesso esso viene affidato a parenti della madre, al padre o ai servizi sociali.

Anche l'allattamento al seno è raramente possibile. Idealmente, si

potrebbe richiedere alla madre di tirare il latte prima del parto in modo che questo sia disponibile al neonato. In caso di neonato affidato ai familiari della donna, essi potrebbero portare il latte materno che la madre tira e conserva in ordine di favorire l'allattamento al seno anche a distanza.

I figli di madre carcerata sono a maggior rischio di stress. Oltre l'incarcerazione della madre, motivo di stress di per sé per un bambino, la situazione è spesso aggravata da povertà, uso di sostanze da parte dei genitori, violenza domestica e mancanza per questi bambini di persone che realmente di prendano cura di loro. Questo mette a rischio i bambini di sviluppare essi stessi dei disturbi del comportamento e problemi nello sviluppo.

### **Bibliografia**

1. Feijen-de Jong EI, et al. Determinants of late and/or inadequate use of prenatal healthcare in high-income countries: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2012 Dec;22(6):904-13. doi: 10.1093/eurpub/ckr164. Epub 2011 Nov 21.
2. Xi-Kuan Chen, et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study *International Journal of Epidemiology* 2007;36:368-373 doi:10.1093/ije/dyl284
3. Nicole Ruddock Hall, MD Sheryl D Perriatt, BSN, RNC, FAACM Casey W Hedges, LCSW Prenatal care for homeless women, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. Robert L Barbieri, MD Prenatal care for incarcerated women, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 5.

### **ESERCIZIO FISICO IN GRAVIDANZA**

È stato dimostrato che l'esercizio fisico in una gravidanza fisiologica è sicuro sia per la madre che per il feto<sup>1</sup>. Tali benefici includono il miglioramento della forma fisica, la prevenzione di un eccessivo incremento ponderale, la prevenzione di obesità, diabete gestazionale,

ipertensione, depressione materna, riduzione del numero di tagli cesarei<sup>2</sup>. Inoltre, l'esercizio fisico materno è stato collegato con un adeguato incremento di peso fetale<sup>3</sup> e previene lo sviluppo di patologie croniche nei neonati<sup>4</sup>. Al contrario, l'inattività fisica e uno stile di vita sedentario sono stati associati con lo sviluppo di obesità e le sue complicanze quali diabete, ipertensione, patologie cardiovascolari, sindrome metabolica e depressione. L'inattività fisica è stata associata a complicanze durante la gravidanza, durante il travaglio e il parto, alla nascita di bambini di elevato peso (macrosomi >4 kg), obesità infantile e maggiore suscettibilità allo sviluppo di patologie croniche anche nel bambino<sup>5</sup>.

Anche se uno stile di vita sano in gravidanza possa essere intuitivo, molte donne in gravidanza non praticano esercizio fisico o non ne praticano abbastanza ponendo quindi le basi per lo sviluppo di eccessivo incremento ponderale e obesità materna e in ultima analisi obesità anche nel bambino.

Le linee guida sottolineano e specificano che le donne che prima della gravidanza praticavano esercizio fisico di elevata intensità (come ad esempio corsa o jogging) possono continuare a praticare tale attività durante la gravidanza e nel periodo post-partum ammesso che mantengano un buono stato di salute e che ne discutano con il loro medico curante per programmare e modulare l'attività fisica nel tempo. Gli stessi medici dovrebbero essere incoraggiati a discutere con una donna in gravidanza le attività che svolge durante la giornata, di come poter interrompere i periodi di inattività, fornendo anche consigli di at-

tività fisica leggera.

Tuttavia la maggior parte delle donne in gravidanza non riceve consigli adeguati riguardo all'attività fisica che può praticare durante i nove mesi di gravidanza oppure decide di non praticarla. Gli ostacoli che le donne incontrano all'esercizio fisico sono: scarsa motivazione all'attività fisica, percezione di mancanza di tempo per impegni in faccende domestiche e familiari, desiderio di posporre l'attività fisica e la perdita del peso guadagnato in gravidanza dopo il parto e infine la paura di provare dolore durante l'attività fisica.

#### **Raccomandazione**

**L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività fisica.<sup>6</sup>**

**Nel 2008, l' U.S. Department of Health and Human Services ha pubblicato le Linee Guida sull'attività fisica per gli americani<sup>7</sup>, le quali raccomandano, durante la gravidanza e il post-partum di donne di buona salute, almeno 150 minuti di attività fisica moderata (es. camminata veloce), da distribuire nell'arco della settimana.**

**Le donne che al di fuori della gravidanza praticano attività fisica intensa, possono continuare anche durante la gravidanza, a patto che le loro condizioni di salute restino stabili.**

#### Effetti sulla madre

- Miglioramento della forma fisica<sup>8</sup>
- Prevenzione dell'eccessivo incremento ponderale<sup>9,10</sup>
- Riduzione del rischio di diabete gestazionale e preeclampsia<sup>11</sup>
- Riduzione del dolore lombare<sup>12</sup>

- Riduzione del rischio di taglio cesareo e di parto operativo<sup>13</sup>
- Riduzione del rischio di depressione durante la gravidanza e nel post partum<sup>14</sup>

L'attività fisica non aumenta il rischio di parto pretermine nella maggior parte delle gravidanze<sup>15</sup>, inoltre, l'attività fisica moderata non è una causa diretta di esiti avversi della gravidanza.<sup>16</sup>

Tuttavia, l'esercizio fisico va adattato alla nuova condizione della donna in gravidanza, nell'ordine di ridurre il rischio di lesione delle articolazioni, cadute o trauma addominale.

#### Effetti sul feto

Ci sono evidenze scientifiche sul fatto che il feto sia capace di tollerare l'attività fisica materna nelle gravidanze non complicate. Ogni risposta fetale è transitoria e non ha esiti a lungo termine<sup>17,18</sup>.

Un'ipossia materna può causare una tachicardia fetale transitoria e un incremento transitorio della pressione arteriosa, questi sono metodi che il feto ha per ottimizzare lo scambio dei gas attraverso la placenta.

Nel 2015, una metanalisi che includeva studi randomizzati controllati che confrontavano gli esiti di donne che avevano ricevuto un'assistenza prenatale standard e quelli di donne cui era stato aggiunto un programma di esercizio fisico supervisionato da un esperto ha dimostrato che l'esercizio in epoca prenatale riduce del 31% il rischio di partorire un neonato Large for Gestational Age (LGA) senza modificare quello di partorire un neonato Small for Gestational Age (SGA), né l'epoca gestazionale al parto. L'esercizio fisico inoltre riduce l'aumento di peso in gravidanza ed il tasso di taglio cesareo.

Cambiamenti della fisiologia in gravidanza: rapporto con l'attività fisica  
Nella prescrizione dell'attività fisica in donne gravide, bisogna tenere conto dei cambiamenti nella fisiologia indotti dalla gravidanza.

In particolare:

- Incremento ponderale e crescita dell'utero determinano un'accentuata lordosi lombare, la quale è spesso causa di lombalgia e di un aumento del carico sulle articolazioni. Questo rischio può essere minimizzato da esercizi di potenziamento dei muscoli addominali e paravertebrali.
- Durante il terzo trimestre l'utero gravido in posizione supina determina una compressione sulla vena cava con conseguente ipotensione, per questo bisognerebbe evitare gli esercizi in posizione supina tipici dello yoga e del pilates.

Un aumento della temperatura centrale durante il primo trimestre è associato a un aumentato rischio di sviluppo di difetti del tubo neurale. Tuttavia l'esercizio fisico non dovrebbe far crescere la temperatura centrale al livello di allarme. Bisogna quindi raccomandare alle donne che praticano esercizio fisico di mantenere una buona idratazione, indossare vestiti freschi ed evitare il calore e l'umidità.

In ogni caso, anche per quelle donne che possono praticare esercizio fisico è necessario evitare attività sportive che comportino un rischio di caduta, che implicino una posizione supina, evitare attività in alta quota o subacquee, evitare eccessiva sudorazione o ambienti troppo umidi e le competizioni atletiche<sup>19</sup>.

### Sicurezza

In gravidanza andrebbe evitato l'esercizio fisico (inclusa la cammina-

ta) in ambienti caldi, umidi. Durante l'attività fisica è opportuno mantenere un livello di buona idratazione, indossare abiti traspiranti, per evitare stress da caldo. Sport di contatto o che implicino il rischio di cadute o trauma per la madre o il feto andrebbero evitati. Evitare gli sport di competizione. L'esercizio andrebbe sospeso immediatamente in caso di comparsa di sintomi d'allarme quali: sanguinamento vaginale, vertigini, difficoltà respiratoria, contrazioni uterine dolorose, cefalea, debolezza muscolare, dolori al polpaccio, sudorazione, travaglio pretermine, riduzione del movimento fetali e perdita di liquido amniotico.

### Quale esercizio fisico?

Una volta che è stata esclusa la presenza di controindicazioni all'esercizio fisico, la prescrizione può avvenire sulla base del principio FITT (Frequenza, Intensità, Tempo e Tipo di esercizio).

*Frequenza:* La commissione dell'ACOG del 2015<sup>20</sup> raccomanda esercizio fisico moderato nella maggior parte se non in tutti i giorni della settimana. È stato tuttavia dimostrato che esercizio fisico moderato  $\geq 5$  volte a settimana aumenta il rischio di partorire un bambino piccolo per età gestazionale (OR = 4.61) così come aumenta anche il rischio per coloro che praticano attività fisica  $\leq 2$  volte la settimana (OR = 2.64)<sup>21</sup>.

*Intensità:* L'intensità dell'esercizio fisico può essere misurata sulla base del raggiungimento di una frequenza cardiaca che dipende dall'età e dal grado di allenamento.

Pertanto per una donna normopeso (BMI pregravidanza  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) di età compresa tra i 20 e i 29 anni con:

- livello di allenamento basso:

frequenza cardiaca tra 129-144 bpm:

- livello di allenamento attivo: frequenza cardiaca tra 135-150 bpm;
- livello di allenamento elevato: frequenza cardiaca tra 145-160 bpm.

Per una donna di età compresa tra 30 e 39 anni con BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  si raccomandano i seguenti livelli:

- livello di allenamento basso: frequenza cardiaca tra 128-144 bpm;
- livello di allenamento attivo: frequenza cardiaca tra 130-145 bpm;
- livello di allenamento elevato: frequenza cardiaca tra 140-156 bpm.

Per donne con BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  si raccomanda un esercizio moderato con frequenza cardiaca compresa tra 102 e 124 bpm se di età compresa tra 20 e 29 anni; e tra 101 e 120 se di età compresa tra 30 e 39 anni.

Una seconda strategia per valutare l'intensità dell'esercizio fisico si basa sull'utilizzo di una scala di valutazione basata sull'entità dello sforzo percepito basata sull'utilizzo di una scala basata su 20 punti o 10 punti (rispettivamente da 12 a 14 su 20 oppure da 3 a 4 su 10 indicano esercizio fisico intenso). Infine molto più semplicemente si può valutare l'intensità dell'esercizio fisico sulla base della capacità della donna di riuscire a parlare durante l'esercizio fisico.

È importante che la donna scelga esercizi fisici che sia in grado di portare avanti nel tempo, preferibilmente continuando l'attività fisica che praticava prima della gravidanza.

*Tempo:* Le linee guida suggerisco-

no almeno 15 minuti di esercizio aerobico (per 3 volte la settimana) aumentando a sessioni di 30 minuti per ciascuna sessione (per 4 volte la settimana) anche se di intensità ridotta. Inoltre, si raccomanda di includere anche un momento di riscaldamento di 10-15 minuti a bassa intensità e un periodo simile di defaticamento alla fine dell'attività fisica.

*Tipo:* attività dinamiche, ritmiche che usino grandi gruppi muscolari come il nuoto, cyclette, attività a basso impatto o la camminata.

#### Prescrivere un programma di esercizio fisico personalizzato

In linea di massima, i principi della prescrizione dell'esercizio fisico in una gravidanza fisiologica non differiscono da quelli della popolazione generale.

Si proceda in questo modo:

1. Escludere le controindicazioni assolute e relative all'attività fisica (vedi Box 1 e 2)
2. Per valutare l'intensità dell'esercizio, utilizzare il "Talk test": un esercizio non sta sovraccaricando la donna finché questa riesce a parlare agevolmente mentre lo pratica.
3. Consigliare sport sicuri in gravidanza e sconsigliare gli sport pericolosi (vedi Box 3)
4. Avvertire le donne di interrompere l'attività fisica quando compaiono i segni d'allarme elencati nel Box 4.
5. Le donne che praticavano sport in maniera moderata o intensa prima della gravidanza, in assenza delle controindicazioni citate sopra, possono continuare anche durante la gravidanza e nel post partum (ad esempio possono continuare a fare corsa)

6. L'esercizio fisico ad alta intensità per più di 45 minuti può determinare ipoglicemia: un adeguato apporto calorico prima dell'esercizio minimizza questo rischio.
7. Dare molta attenzione all'idratazione e a eseguire l'esercizio fisico in zone a temperatura controllata, per evitare un aumento pericoloso della temperatura centrale.
8. Non sconsigliare le attività ricreative, ad eccezione di quelle pericolose elencate nel Box 3.

#### **Popolazioni particolari**

- Nelle donne a rischio di parto pretermine il riposo assoluto a letto è sconsigliato dall'ACOG, poiché aumenta il rischio di trombosi venosa e di ridotta mineralizzazione ossea senza essere efficace nel migliorare gli esiti. In genere, anche in caso di riposo a letto, andrebbe consigliato comunque di camminare.
- Nella popolazione di donne obese, iniziare con esercizi di bassa intensità.

Le atlete agoniste andrebbero su-

pervisionate in maniera attenta perché, essendo abituate ad alti livelli di esercizio fisico, tendono a "esagerare" durante la gravidanza. In questa categoria, prestare particolare attenzione alla possibile disidratazione e ipertermia da esercizio fisico e assicurarsi che assumano una adeguata quantità di calorie, senza perdere peso durante la gravidanza.

#### **Attività fisica nel post partum**

L'attività fisica nel post partum andrebbe incoraggiata, tenendo conto delle condizioni di salute della donna e della modalità del parto (vaginale vs cesareo).

L'esercizio fisico nel post partum migliora la forma fisica e la performance cardiovascolare della madre senza peggiorare la qualità del latte, modificarne la quantità o ridurre la crescita del neonato. È consigliabile che le donne praticino attività fisica dopo aver allattato per evitare il discomfort dovuto all'ingorgo mammario. Una ginnastica pelvica per la rieducazione del perineo andrebbe abbinata all'attività fisica.

#### **Figura 1: Benefici dell'attività fisica in gravidanza.**

Praticare attività fisica per almeno 30 minuti nella maggior parte, se non in tutti, i giorni della settimana può migliorare lo stato di salute durante la gravidanza nei seguenti modi [tratto da The American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently Asked Question. Exercise during pregnancy. FAQ119, August 2011]:

- Aiuta a ridurre il mal di schiena, la stipsi, la distensione e il gonfiore addominale;
- Può aiutare a prevenire e trattare il diabete gestazionale;
- Aumenta il senso di energia;
- Migliora l'umore;
- Migliora la postura;
- Aiuta a migliorare il tono, la forza e la potenza muscolari;
- Aiuta a dormire meglio;

L'attività fisica regolare aiuta a mantenersi in forma durante la gravidanza e migliora la capacità di far fronte al travaglio. Inoltre aiuta a tornare al peso forma più facilmente dopo il parto.

**Box 1. Controindicazioni assolute all'esercizio fisico aerobico durante la gravidanza**

- Patologia cardiaca emodinamicamente significativa
- Sindrome polmonare restrittiva
- Incompetenza cervicale o cerchiaggio
- Gravidanza gemellare o multipla a rischio di parto pretermine
- Sanguinamento che persiste nel secondo e terzo trimestre
- Placenta previa dopo le 26 settimane
- Minaccia di parto prematuro durante l'attuale gravidanza
- Membrane rotte (pPROM)
- Pre-eclampsia o ipertensione gestazionale
- Anemia severa

**Box 2. Controindicazioni relative all'esercizio fisico aerobico durante la gravidanza**

- Anemia
- Aritmia cardiaca materna non studiata
- Bronchite cronica
- Diabete di tipo I in scarso controllo glicometabolico
- Obesità morbida
- Sottopeso grave (BMI inferiore a 12)
- Stile di vita estremamente sedentario
- Ritardo di crescita intrauterino (IUGR) nell'attuale gravidanza
- Ipertensione scarsamente controllata
- Limitazioni ortopediche
- Epilessia scarsamente controllata dalla terapia
- Ipertiroidismo scarsamente controllato dalla terapia
- Importante fumo di sigaretta

**Box 3. Segni di allarme che impongono di non continuare l'esercizio fisico in gravidanza**

- Sanguinamento vaginale
- Contrazioni regolari e dolorose
- Perdita di liquido amniotico
- Dispnea prima dell'esercizio
- Stordimento e vertigini
- Cefalea
- Dolore toracico
- Debolezza muscolare con disturbi dell'equilibrio
- Dolori o gonfiore al polpaccio

**Box 4. Esempi di attività sicure e non sicure durante la gravidanza\***

Le seguenti attività sono sicure e possono essere iniziate o continuate durante la gravidanza:

- Camminata
- Nuoto
- Cyclette
- Aerobica a basso impatto
- Yoga e pilates‡
- Corsa#
- Sport con racchette#†
- Body building

Le seguenti attività dovrebbero essere evitate:

- Sport di contatto (es. hockey su ghiaccio, boxe, calcio, basket)
- Attività a rischio di caduta (ciclismo, sci e sci nautico, ginnastica artistica e ritmica, equitazione)
- Immersioni subacquee
- Hot yoga e hot pilates

\*In gravidanze non complicate dopo consulto ostetrico

‡Alcune posizioni generano compressione della vena cava e conseguente ipotensione, quindi andrebbero evitate

# Dopo consulenza ostetrica, la corsa, lo sport con racchette e il body building possono essere considerati sicuri nelle donne in gravidanza che partecipavano a queste attività in maniera regolare prima della gravidanza.

#† Gli sport con racchette in una donna in gravidanza possono determinare movimenti rapidi e aumentare il rischio di caduta, per questo devono essere evitati il più possibile.

**Bibliografia**

1. Hinman SK, Smith K, Quillen DM, et al. Exercise in pregnancy: a clinical review. Sports Health. Mottola MF. Components of Exercise Prescription and Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2016 Apr;29. [Epub ahead of print].
2. Wiebe HW, Boule N, Chari R, et al. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth. A meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015;125:1185-1194.
3. Ruchat SM, Mottola MF. Preventing long-term risk of obesity for two generations: prenatal physical activity is part of the puzzle. J Preg. 2012;2012:470247.
4. Blaize AN, Pearson KJ, Newcomer SC. Impact of maternal exercise during pregnancy on offspring chronic disease susceptibility. Exerc Sports Med Rev. 2015;43:198-203.
5. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):e135-42.
6. Department of Health and Human Services. 2008 physical activity guidelines for Americans. Washington, DC: DHHS;2008.
7. De Oliveria Melo AS et al. Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012 Aug;120(2 Pt 1):302-10.
8. Price BB, Amini SB, et al. Exercise in pregnancy: effect on fitness and obstetric outcomes—a randomized trial. Med Sci Sports Exerc. 2012 Dec;44(12):2263-9.
9. Wiebe HW1, et al. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015 May;125(5):1185-94
10. Domenjoz I1, Kayser B2, et al. Effect of physical activity during pregnancy on mode of delivery. Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):401.e1-11
11. Kluge J1, Hall D, Louw Q, Theron G, Grove D. Specific exercises to treat pregnancy-related low back pain in a South African population. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Jun;113(3):187-91
12. Barakat R, et al. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:2372-6.
13. Daley AJ et al., The effectiveness of exercise for prevention and treatment of antenatal depression: systematic review and meta-analysis BJOG. 2015 Jan;122(1):57-62
14. Madsen M1, Jorgensen T, et al. Leisure time physical exercise during pregnancy and the risk of miscarriage: a study within the Danish National Birth Cohort. BJOG. 2007 Nov;114(11):1419-26.
16. Nascimento SL1, et al. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012 Dec;24(6):387-94
17. Collings CA, et al. Maternal and fetal responses to a maternal aerobic exercise program. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:702
18. Carpenter MW et al. Fetal heart rate response to maternal exertion. JAMA. 1988 May 27;259(20):3006-9
19. Evenson KR, Barakat R, Brown WJ, et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. Am J Lifestyle Med. 2014;8:102-121

20. ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 650, Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2015;126: e135-e142. (replaces #267, January 2002).
21. Campbell MK, Mottola MF. Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:403-408
22. American College of Sports Medicine. Pescatello L, Arena R, Riebe D, Thompson PD. Exercise prescription for healthy populations with special considerations and environmental considerations. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:194-200.

## STRESS IN GRAVIDANZA

Il concetto di stress è stato introdotto negli anni 20 e 30 da Cannon e Selye<sup>(1,2)</sup>, che hanno dimostrato come una minaccia esterna possa avere un effetto psicologico e patologico. Più di recente, McEwen<sup>(3)</sup> ha bene delineato quelli che sono i fattori dell'evento stress, identificando un fattore ambientale (stressor), il riconoscimento dello stressor (stress percepito), una risposta fisiopatologica (attivazione del sistema nervoso autonomo e dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, IIS-A, e la risposta allo stress) e l'effetto sulla salute (disordine relativo allo stress). Nel linguaggio comune, così come in quello scientifico, il termine stress è stato usato per definire non solo tutto il ciclo completo, ma anche i suoi singoli costituenti.

### Stress ed atopia

I disordini atopici, asma, rinocongiuntivite e dermatite, costituiscono un problema di salute in progressivo incremento<sup>(3)</sup> e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica. Molti fattori ambientali

e dell'ospite possono intervenire nel processo che altera la risposta immunitaria e tra questi i fattori psicosociali<sup>(4)</sup>. In questi ultimi anni si è attribuito un ruolo importante nello sviluppo dell'atopia a fattori prenatali ed è diventato sempre più consistente l'idea che l'ambiente intrauterino possa influenzare lo sviluppo immunitario indipendentemente dalla suscettibilità genetica<sup>(6)</sup>. Pincus-Knackstedt e Sanchez<sup>(7-8)</sup> hanno ipotizzato un numero di percorsi con cui lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disordini atopici. I dati recenti della letteratura confermano che gli eventi stressogeni (eventi negativi della vita, lutti, abusi, problemi quotidiani, stress lavorativi) ed emozioni negative (distress, demoralizzazione, ansietà e sintomi di depressione) vissuti dalla madre durante la gravidanza aumentano la probabilità che si manifestino disordini atopici (ipersensibilità, atopia, allergia e disordini immunologici) e disordini specifici (dermatite, rinite, asma, congiuntivite, eczema, aumento delle IgE e respiro affannoso) nella prole (Tab.1)<sup>(9)</sup>.

**Tabella 1. Odd Ratio di disordini atopici e stress in gravidanza**

Disordine atopico	OR
Asma	0,99-1,8
Respiro affannoso	1,41-3,79
Rinite allergica	0,96-2,38
Dermatite	1,13-4,19
Incremento delle IgE	4

### Stress ed Obesità

Studi epidemiologici hanno indicato che il basso peso alla nascita è un fattore di rischio per una serie di problemi metabolici che includono l'alto indice di massa corporea (BMI) nell'adulto, l'insulino-resistenza e l'alterata tolleranza al glucosio. Dati recenti hanno dimostrato che, nella previsione del rischio di malattia, la combinazione tra basso peso alla nascita e rapido incremento del peso durante i primi due anni di vita è più attendibile del singolo peso alla nascita<sup>(10)</sup>.

Entringer ha sottolineato l'associazione tra esposizione fetale agli ormoni dello stress ed obesità nella vita adulta<sup>(11)</sup>. I processi immuni ed endocrini materno-feto-placentari correlati allo stress agiscono variabilmente come sensori, trasduttori ed effettori dello stress, perché rispondono a varie categorie di perturbamenti intrauterini (sensori), agiscono in collegamento tra i comparti materni e fetali (trasduttori), agiscono direttamente su bersagli multipli del programming fetale nel cervello e nei sistemi periferici (effettore). A differenza dell'esposizione alle tossine e teratogeni, gli ormoni fetto-materno-placentari e le citochine governano gli eventi della crescita cellulare, della replicazione e della differenziazione nel cervello e tessuti periferici. L'esposizione allo stress psicosociale ed i sintomi depressivi sono associati a modificazioni dei marcatori immuni e della risposta infiammatoria, così come si verifica sia in presenza di altre condizioni patologiche materno-fetali come la preeclampsia, l'ipertensione gestazionale, il diabete gestazionale, le infezioni, la riduzione del flusso utero placentare, che in presenza di fattori comportamentali come i disturbi

dell'alimentazione (ipernutrizione o iponutrizione) e il fumo.

Ad oggi pochi studi su umani hanno esaminato la relazione tra lo stress psicosociale durante la gravidanza ed il rischio di obesità e funzione metabolica nella prole. Uno studio retrospettivo ha dimostrato un aumento del BMI e del grasso corporeo, insulino-resistenza ed un profilo lipidico patognomonico di sindrome metabolica<sup>(12)</sup>. Ad analoghe conclusioni è giunta una osservazione su donne colpite da un lutto in prossimità della gravidanza, i cui bambini hanno sviluppato un sovrappeso e, più tardi, il diabete di tipo 2<sup>(13)</sup>. Flory ha esaminato la prole dei sopravvissuti all'Olocausto ed ha riportato un rischio maggiore di avere due o più condizioni di sindrome metabolica (ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2 e sovrappeso) rispetto agli individui non esposti<sup>(14)</sup>. In questo studio, l'osservazione non è stata limitata alla gestazione, suggerendo un'influenza dello stress durante il corso della vita e non solo durante i nove mesi di gravidanza.

Durante la gravidanza, l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (IIS-A) cambia radicalmente. Dalla settima settimana di gestazione, la placenta sintetizza il corticotropin-releasing hormone (CRH), che raggiunge alte concentrazioni simili a quelle che si determinano durante eventi di stress. A differenza del feedback negativo dove il cortisolo inibisce la produzione ipotalamica di CRH, il cortisolo materno stimola la produzione di CRH placentare, per cui durante la gravidanza si assiste ad un aumento dei livelli di cortisolo materno, ACTH e CRH placentare (pCRH).

Uno studio recente ha correlato la concentrazione di pCRH e cortisolo

con il percentile di BMI (BMIP) dalla nascita fino a due anni di vita, stratificato in quattro gruppi: gruppo a rapido incremento, ad incremento ritardato, ad incremento tipico ed a decremento. Il gruppo con rapido incremento del BMI ha mostrato un basso peso alla nascita ed un'alta concentrazione di pCRH a 30 settimane di gestazione, significativamente superiore rispetto agli altri tre gruppi ( $p < .046$ ). Il gruppo ad incremento ritardato ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo tipico ( $p < .01$ ). Nei quattro gruppi, il cortisolo non è variato significativamente<sup>(15)</sup>.

### **In conclusione**

**Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità infantile e dell'adulto.**

**Lo stress aumenta la predisposizione ai disordini atopici.**

**Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione. (2B)**

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement: New York and London D. Appleton; 1916.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138:32.
3. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-179.
4. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockett RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:39-41.
5. Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models. *Brain Behav Immun* 2011;25:25-39.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
7. Pincus-Knackstedt MK, Joachim RA, Blois SM, Douglas AJ, Orsal AS, Klapp BF et al. Prenatal stress

enhances susceptibility of murine adult offspring toward airwayinflammation. *J Immunol* 2006; 177:8484-8492.

8. Sanchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol* 2001; 13:419-449.
9. Andersson NAW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard SK, Kolstad HA, SchiEunssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy* 2016; 71: 15-26.
10. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2011; 41:158-176.
11. Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013; 16:320-327.
12. Entringer S, Wust S, Kumsta R, et al. Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insulin resistance in young adults. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199:498e1-498e7.
13. Li J, Olsen J, Vestergaard M, et al. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS One*. 2010; 5:e11896.
14. Flory JD, Bierer LM, Yehuda R. Maternal exposure to the holocaust and health complaints in offspring. *Disease Markers*. 2011; 30:133-139.
16. Stout SA, Espel EV, Sandman CA, Glynn LM, Davis PE. Fetal programming of Children's Obesity Risk. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 29-39.

## **PATOLOGIE DELLA GRAVIDANZA E MALATTIE NON COMUNICABILI**

Alcune condizioni cliniche materne, che esistono prima o si manifestano durante la gravidanza oppure che sono determinate dalla gravidanza stessa, modificano l'ambiente intrauterino e interferiscono sullo sviluppo fetale, determinando una predisposizione all'insorgenza delle malattie non comunicabili.

Tra queste, le più importanti sono:

1. Il sovrappeso e l'obesità;
2. Il diabete mellito nelle sue diverse manifestazioni;
3. La preeclampsia.

### **Sovrappeso ed obesità**

Il sovrappeso e l'obesità costituiscono un problema che si sta dif-

fondendo velocemente in tutte le nazioni e colpisce tutte le condizioni sociali. L'alta prevalenza del fenomeno e le conseguenze associate hanno reso il sovrappeso e l'obesità il principale tra i fattori di rischio di esiti avversi della gravidanza per cui è possibile un'azione di prevenzione, superando ampiamente il fumo di sigarette.

I dati italiani raccolti nel 2014 segnalano che l'11.2% degli adulti di età >18 anni sono obesi e il 34.3% in sovrappeso <sup>(1)</sup>. Dal 2008 al 2014, l'incidenza dei bambini in sovrappeso e obesi è gradualmente diminuita, passando dal 23.2% nel 2008 al 20.9% nel 2014 per i bambini in sovrappeso e dal 12.0% nel 2008 al 9.8% nel 2014 per i bambini obesi, con una maggiore prevalenza nelle regioni meridionali <sup>(2)</sup>.

Tra le donne in età fertile, 14.8% sono in sovrappeso e 5% sono obese.

Questo è un dato preoccupante perché il sovrappeso e l'obesità si associano ad altre complicanze della gravidanza, come il diabete gestazionale (OR = 2.15 per le donne in sovrappeso, 3.56 per le donne obese e 8.56 per le donne severamente obese) <sup>(3)</sup> ed i disordini ipertensivi (OR=3.0) <sup>(4)</sup>.

Una review sistematica ha riportato un rischio doppio di preeclampsia per ogni 5-7 Kg/m<sup>2</sup> d'incremento del BMI pregravidico <sup>(5)</sup>.

L'obesità interferisce in modo significativo sulla crescita fetale. Anche quando si separa l'effetto dell'obesità da quello del GDM, il rischio di macrosomia è approssimativamente raddoppiato<sup>(6)</sup>. Inoltre, altre patologie presenti contemporaneamente possono ridurre la crescita del feto <sup>(7)</sup>.

Uno studio su più di 1.5 milioni di gravidanze singole ha evidenziato

una correlazione lineare tra il BMI e rischio di parto pretermine spontaneo o per indicazione ostetrica, prevalentemente entro le 31 settimane <sup>(8)</sup>.

L'associazione tra obesità e parto pretermine è giustificata dell'aumento dell'attività proinfiammatoria data dalle adipochine <sup>(9)</sup> e dall'incremento dell'incidenza d'infezioni genitourinarie, che sono fattori di rischio riconosciuti per la corionamnioite. <sup>(10,11)</sup>

### **Diabete mellito**

Il diabete materno, così come l'obesità e l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza, espongono il feto ad un eccesso di nutrienti. Esiste una stretta correlazione tra sovrappeso e diabete gestazionale (GDM), infatti le donne gravide in sovrappeso, obese o severamente obese hanno un rischio maggiore di sviluppare GDM (OR= 2.14, 3.56 e 8.56 rispettivamente)<sup>(12)</sup>. La conseguenza dell'eccessivo apporto di nutrienti al feto è la macrosomia che, nei paesi sviluppati, ha una prevalenza compresa tra il 5 ed il 20%; nell'ultima decade il trend è in aumento, e si è assistito ad un incremento del 15-20% della macrosomia, in parallelo all'incremento dell'obesità materna e del diabete <sup>(13)</sup>.

I meccanismi dell'effetto del diabete materno e dell'iperglicemia sulla fisiologia feto-neonatale non sono del tutto identificati. Nel GDM, l'ambiente metabolico materno è caratterizzato, in aggiunta all'iperglicemia, anche dall'insulino-resistenza e dall'infiammazione <sup>(14)</sup>, condizioni che aumentano il passaggio placentare al feto, oltre che di glucosio, di aminoacidi ed acidi grassi liberi. L'insulino-resistenza aumenta la quota di trigliceridi materni, con incremento di substrati disponibili

per il feto.

Nella placenta di madre diabetica, così come nelle donne in sovrappeso ed obese, sono state identificate delle alterazioni geniche coinvolte nei meccanismi del metabolismo energetico come quello delle adipochine <sup>(15)</sup>.

La macrosomia fetale è stata associata anche all'eccessivo incremento ponderale materno definito secondo l'IOM. Una volta aggiustato per altri fattori di rischio, l'OR di sviluppare la macrosomia in donne con incremento ponderale superiore a quello raccomandato dall'IOM, rispetto al gruppo di controllo, è di 1.9 (95% IC = 1.6-2.2; p <0.001) rispetto al gruppo di controllo <sup>(16)</sup>.

### **Preeclampsia**

Un largo studio della Helsinki Birth Cohort ha dimostrato che i nati da madri preeclampatiche hanno un rischio doppio di stroke<sup>(17)</sup>. Una review sistematica e metanalisi dei fattori di rischio cardiovascolari in bambini e giovani adulti nati da donne preeclampatiche ha riportato un incremento di 2.39 mmHg dei valori sistolici e di 1.35 mmHg dei valori diastolici rispetto al gruppo di controllo. Nell'età adulta, tale differenza comporterebbe un incremento dell'8% del rischio di mortalità per malattia ischemica cardiaca e del 12% per stroke<sup>(13)</sup>. Nei bambini nati da donne preeclampatiche è stato registrato anche un incremento di 0.67 del BMI, del colesterolo totale e del colesterolo-LDL.

Il metabolismo glucidico, valutato all'età di 12 anni, non ha mostrato differenze significative, mentre un incremento significativo della glicemia a digiuno si riscontra nei giovani adulti (5.04 vs 4.57 mmol/L; p = .0001) <sup>(18)</sup>.



## Effetti a lungo termine

### Sindrome metabolica

Con il termine Sindrome Metabolica (SM) si intende una serie di fattori di rischio metabolici che predispongono all'insorgenza di malattie non comunicabili come il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e le malattie cardiovascolari (CVD).

Le condizioni metaboliche che aumentano il rischio di T2DM e CVD sono <sup>(19)</sup>:

1. Obesità (BMI >30);
2. Accumulo di grasso addominale (circonferenza addominale nell'uomo >95 cm, nella donna >80 cm);
3. Trigliceridi >250 mg/dl;
4. Colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna;
5. Pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica >90 mmHg);
6. Glicemia a digiuno >100 mg/dl.

Diverse metanalisi <sup>(20-28)</sup> e dati sperimentali dimostrano l'associazione tra i due estremi del peso alla nascita (basso peso ed alto peso, "U Shaped Curve") e SM. Oltre che dal peso alla nascita, sembra che la SM possa essere determinata anche dall'ipernutrizione e dell'accelerato recupero della crescita in epoca post-natale <sup>(29)</sup>.

### Obesità e Diabete di tipo 2

Gli studi condotti sul gruppo etnico di Indiani Pima hanno permesso di analizzare gli effetti dell'esposizione in utero al diabete. La prevalenza di T2D è maggiore nei nati da madri diabetiche e prediabetiche rispetto ai nati da madri non diabetiche, così come il rischio di diabete è maggiore nei fratelli nati dopo che la madre ha manifestato il diabete rispetto

ai fratelli nati prima della comparsa del diabete (OR 3.8,  $p = 0.02$ ) <sup>(30)</sup>.

Il diabete materno condiziona anche il BMI dei figli, infatti gli adolescenti in sovrappeso sono nati più frequentemente da madri diabetiche. Uno studio svedese ha posto a confronto i fratelli nati prima e dopo l'insorgenza del diabete ed ha riportato un aumento del BMI di  $0.94 \text{ kg/m}^2$  nel secondo gruppo <sup>(31)</sup>.

### Malattie cardiovascolari e renali

Confrontati con i controlli, i figli di madri diabetiche hanno un profilo di rischio cardiovascolare peggiore, con incremento nel circolo ematico delle molecole dell'adesione cellulare, che rappresentano un segno di danno endoteliale.

La disfunzione endoteliale è il momento cruciale per lo sviluppo della malattia vascolare, in modo specifico dell'ipertensione. È caratterizzata da una perdita della funzione regolatrice relativa al tono vascolare, infiammazione, stress ossidativo, alterata vasculogenesi e capacità di riparazione mediata da cellule progenitrici endoteliali circolanti.

Queste ultime cellule sono considerate un biomarker specifico della disfunzione endoteliale e sono state identificate come cellule endoteliali formanti colonie (ECFC). Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'esposizione ad un ambiente intrauterino diabetico riduce l'attività delle ECFC e questo processo può essere alla base dello sviluppo del danno endoteliale e della malattie cardiovascolari negli individui nati da madre diabetica <sup>(32)</sup>.

Un ruolo nel danno endoteliale è stato attribuito all'Angiotensina II, con un meccanismo che induce l'apoptosi delle cellule endoteliali. Un incremento della concentrazione

dell'angiotensina II è stato riscontrato nel sangue cordonale di neonati di madri diabetiche <sup>(33,34)</sup>.

L'esposizione all'ambiente intrauterino diabetico può avere un effetto sulla funzione renale che si altera per un danno dello sviluppo dei glomeruli e dei nefroni cui consegue un incremento della escrezione urinaria di albumina <sup>(35)</sup>.

## Bibliografia

1. [www.istat.it/archivio/122093](http://www.istat.it/archivio/122093).
2. ISS. Il Sistema di sorveglianza OKkio alla salute: risultati 2014.
3. [www.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE\\_Okchio.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE_Okchio.pdf).
4. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2070-76.
5. Bodnar LM1, Ness RB, Markovic N, Roberts JM.) The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Epidemiol* 2005 Aug;15(7):475-82.
6. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368.
7. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM.The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:964e8.
8. Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:504e9.
9. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AKE, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery *JAMA* 2013;309(22):2362-2370.doi:10.1001.
10. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-1013
11. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1175-1182.
12. Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Davey Smith G, Olsen J, Sørensen TI. Severe obesity in young women and reproductive health: the Danish National Birth Cohort. *PLoS One* 2009;4(12):e8444.
13. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2070e6.
14. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:134e45.
15. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:479e87.
16. Houde AA, Hivert MF, Bouchard L. Fetal epigenetic programming of adipokines. *Adipocyte* 2013;2:41e6.
17. Alberico S, Montico M, Barresi V. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn

- macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:23.
18. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C. Pre-eclampsia in associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009; 40:1176-1180.
  19. Davids EF, Lazdam M, Lewandowski AJ. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129:e1552-e1561.
  20. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2013; 36:362-368.
  21. Silveira VM, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2008; 42:10-18.
  22. Harder T, Rodekamp E, Schellong K. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 165:849-857.
  23. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300:2886-2897.
  24. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105:99-113.
  25. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226-234.
  26. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:634-64
  27. Zhao Y, Wang SF, Mu M, Sheng J. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1737-1746.
  28. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12:525-542.
  29. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003; 111:1081-1089.
  30. Neitzke U, Harder T, Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation* 2011; 18:304-311.
  31. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129:e1552-e1561.
  32. Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011;123:258e65.
  33. Blue EK, DiGiuseppe R, Derr-Yellin E, et al. Gestational diabetes induces alterations in the function of neonatal endothelial colony-forming cells. *Pediatr Res* 2014;75:266e72.
  34. Bian YF, Yang HY, Yang ZM, et al. Amlodipine treatment prevents angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis. *Arch Med Res* 2011;42:22e7.
  35. Zhang F, Xiao X, Liu D, et al. Increased cord blood angiotensin II concentration is associated with decreased insulin sensitivity in the offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2013;33:9e14.
  36. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1998;47:1489e93.

## PRIMI 6 MESI DI VITA

### Key points

Il latte materno deve essere considerato la modalità di alimentazione normale ed ottimale per il lattante, sicuro dal punto di vista microbiologico, bilanciato dal punto di vista nutrizionale, economico e specie-specifico; l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, seguito da un'adeguata, sicura e appropriata alimentazione complementare, mentre l'allattamento continua fino ai 2 anni di vita e oltre, fino a quando mamma e bambino lo desiderano. Un apporto energetico insufficiente in corso di allattamento determina principalmente una riduzione del volume del latte prodotto, ma ne modifica poco la composizione. Proteine, carboidrati, grassi in particolare omega3, micro e macronutrienti devono essere assicurati da un'alimentazione varia ed equilibrata che abbia alla sua base frutta, verdura e cereali, meglio se integrali.

Il contenuto proteico del latte materno è elevato nel colostro (in media 2-2.5 g/dL) e decresce progressivamente a livelli intorno a 1 g/dL nel latte maturo con una quota proteica disponibile solo di 0.7-0.8 g/dL : alcune componenti proteiche del latte umano a funzione difensiva (lattotoferrina, lisozima e IgA secretorie) si ritrovano immoificate nelle feci del lattante. La caseina rappresenta circa il 10-50% delle proteine totali, mentre le sieroproteine (α-lattoglobulina) coprono il 50-90 % del quantitativo totale. Il rapporto medio caseina/sieroproteine del latte materno è 40/60. Assente la β-lattoglobulina, proteina fortemente allergizzante, componente principale delle proteine del siero del latte vaccino. Tra i carboidrati, il lattosio, presente in una concentrazione pari a circa 6-7 g/dL, rappresenta il secondo maggiore costituente del latte materno dopo l'acqua. Il contenuto lipidico totale del latte

materno varia da 3 a 4 g/dL, l'acido grasso più rappresentato è l'acido palmitico, molto rappresentati gli acidi grassi insaturi, circa il 60% rispetto ai saturi. Calcio, ferro e zinco, non si associano generalmente all'apporto dietetico o alla concentrazione sierica materna e, pur in quantità scarsa, presentano un'elevata biodisponibilità. L'allattato al seno cresce più rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi fino ai 12 mesi, avere peso, lunghezza, BMI inferiori a quelli del lattante alimentato con formula. In questo caso le proteine del latte, in virtù del loro elevato contenuto di aminoacidi insulinogenici porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose. Una volta presenti, anche se non visibili, i preadipociti, passerebbero più facilmente alla fase "ipertrofica" (riempiendosi di grasso) in presen-

za dei più comuni errori alimentari (eccesso di energia, di grassi saturi e di carboidrati ad alto indice glicemico) già a partire dal secondo anno di vita dando luogo al fenomeno del cosiddetto "early adiposity rebound", ovvero l'aumento fisiologico dell'indice di massa corporea che, anziché al quinto-sesto anno di vita, avverrebbe più precocemente.

La letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza dello scarso apporto proteico nell'alimentazione nel primo anno di vita per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (early protein hypothesis), e nel definire il latte materno come principale fattore protettivo nei confronti di tali patologie. Il consumo di lattini formulati ad elevato contenuto proteico aumenta il rischio di sviluppare obesità all'età di 6 anni in misura maggiore rispetto al consumo di formule con basso contenuto proteico.

Inoltre una delle proprietà oggi meglio valorizzate dell'allattamento al seno è quello di favorire la capacità di autoregolazione del lattante nei confronti dell'alimentazione.

Il latte materno proteggerebbe quindi dall'obesità mediante questi tre meccanismi, strettamente interconnessi, inoltre, grazie allo scarso contenuto in cloruro di sodio e al contenuto in acidi grassi polinsaturi a lunga catena, in grado di migliorare l'elasticità di membrana dell'endotelio vascolare, potrebbe avere effetti sulla pressione arteriosa.

Al miglior sviluppo del sistema immunitario sarebbe dovuta la sua valenza antineoplastica (per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta). Nell'ambito del microbiota intestina-

le, facilita lo sviluppo di ceppi batterici ad attività immunomodulante (Bifidobatteri e Lattobacilli). Il latte materno, quindi, ha un importante ruolo protettivo contro le infezioni gastrointestinali e respiratorie (compreso il virus respiratorio sinciziale). Recentemente è stato associato ad una migliore performance nei test di intelligenza in età infantile e in adolescenza.

Il latte materno risulta comunque preferibile rispetto ad un allattamento con formule latte

- anche in possibile presenza di inquinanti ambientali
- in corso di quasi tutte le terapie farmacologiche (è opportuno far riferimento a fonti autorevoli e in particolare al website LactMed.)

• se la madre si sottopone ad indagini radiologiche (radiografie dirette, RMN, TAC)

**è controindicato invece**

- se la madre si sottopone a scintigrafia
  - in caso di consumo di cannabis, cocaina, amfetamine, eroina
- Irritabilità, vomito e insonnia sono stati osservati nei neonati allattati da madre con elevato consumo di caffeina.

Nel caso in cui l'allattamento al seno non sia possibile è necessario utilizzare le formule per l'infanzia, e posticipare l'introduzione del latte vaccino almeno dopo il dodicesimo mese di vita compiuto. Le formule per l'infanzia devono:

- ridurre il contenuto proteico per il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità considerando contemporaneamente il possibile conseguente deficit di alcuni aminoacidi, tra cui cisteina e triptofano.
- contenere almeno lo 0.2% degli

acidi grassi totali come DHA e lo 0.35% come AA, e almeno lo 0.35% di DHA e lo 0.4% di AA quelle per i pretermine.

- non ci sono evidenze sulla necessità di probiotici, in particolare Lactobacillus rhamnosus GG e Bifidobacterium lactis Bb-12 per ridurre il rischio di otite media acuta e l'utilizzo di antibiotici per infezioni ricorrenti delle alte vie aeree nel primo anno di vita.
- L'ipotesi che i nucleotidi siano nutrienti semiessenziali deve essere ulteriormente studiata, in particolare nel caso di prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattie intestinali e stato di malnutrizione.

Le preferenze gustative sembrano essere fortemente influenzate da fattori innati e si pensa siano presenti anche nel feto. È stato osservato che i neonati, naturalmente, preferiscono alimenti con un elevato quantitativo di zuccheri (indice di energia) e di sale (espressione del contenuto di minerali) mostrando rilassamento facciale o movimenti di suzione, e per il gusto dolce e per l'umami. Diversamente sono state rilevate risposte di repulsione per il gusto amaro (smorfie) e per l'aspro (contrazione delle labbra e strizzata di occhi) perché potrebbero indicare la presenza di sostanze velenose. Innata sarebbe anche la preferenza per alimenti con un'alta densità energetica, così come la capacità di autoregolarsi a seconda del contenuto calorico di un pasto.

Dalla dieta della madre attraverso la placenta vengono trasmesse sostanze chimiche con distinte proprietà gustative, se il bambino sarà allattato al seno, il neonato ritroverà tali sapori anche nel latte materno.

Con l'introduzione di alimenti complementari, il bambino continua ad imparare dalle diverse esperienze sensoriali. L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini. È stato osservato che comportamenti neofobici sono quasi assenti al momento del divezzamento, ma incrementano vertiginosamente non appena il bambino inizia a gattonare/camminare, raggiungendo il picco tra i 2 e i 6 anni di età.

Una "position paper" dell'American Dietetic Association del 2009 afferma che le diete vegetariane, comprendenti le diete vegane, ben pianificate, sono appropriate per tutte le fasce di età, anche in gravidanza e in allattamento.

In tutti coloro che seguono una dieta vegetariana, e ancor più vegana, a causa della digeribilità più bassa e di una composizione aminoacidica differente delle proteine di ori-

gine vegetale rispetto alle animali, i fabbisogni proteici aumentano del 5-10%.

Neonati di madri vegetariane presentano più bassi livelli di DHA nel plasma e nel cordone ombelicale rispetto ai figli di non-vegetariane. Le donne vegetariane e vegane in gravidanza e in allattamento dovrebbero scegliere alimenti fortificati e utilizzare un integratore di DHA derivato dalle microalghe.

Altri nutrienti critici per le donne vegetariane in allattamento includono la vitamina B12, il calcio, lo zinco, la vitamina D, lo iodio e il ferro. La supplementazione di vitamina B12 attiva è indicata non solo per le donne vegane in allattamento, ma anche per i loro lattanti, poiché le riserve vitaminiche alla nascita sono basse e il latte materno fornisce scarsi quantitativi di vitamina B12. Il ferro nei cibi vegetali è esclusivamente ferro non-eme, che è sensibile alle situazioni che ne inibiscono o facilitano l'assorbimento, per tale motivo per

soddisfare il fabbisogno metabolico, i vegetariani/vegani dovrebbero incrementare l'assunzione di ferro dell'80%. Le sostanze che inibiscono l'assorbimento del ferro includono: fitati, calcio, polifenoli presenti in tè, caffè, tisane e cacao. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentarne l'assorbimento e contrastare l'effetto dei fitati.

#### Altri fattori di rischio ed interventi preventivi

Sull'efficacia e l'appropriatezza di interventi per la prevenzione delle allergie, da attuare nei primi 6 mesi di vita, (allattamento al seno, formule idrolizzate, prebiotici e probiotici, supplementi, profilassi ambientale, ecc.), nonché sui principali fattori di rischio (inquinanti, fumo, alcool), si rimanda ai capitoli "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI" E "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE"

## **L'ALLATTAMENTO AL SENO**

Il latte materno deve essere considerato la modalità di alimentazione normale ed ottimale per il lattante: è sicuro dal punto di vista microbiologico, bilanciato dal punto di vista nutrizionale, economico e specie-specifico. L'allattamento al seno deve quindi essere l'alimentazione di scelta per il bambino nei primi mesi di vita e, quando possibile, fino al compimento del dodicesimo mese. Per garantire la salute ottimale dei bambini, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, seguito da un'adeguata, sicura e appropria-

ta alimentazione complementare, mentre l'allattamento continua fino ai 2 anni di vita e oltre, fino a quando mamma e bambino lo desiderano. Inoltre, al fine di favorire l'avvio dell'allattamento sin dal nascita, si raccomanda di garantire un precoce contatto pelle a pelle mamma-neonato subito dopo la nascita e di offrire sostegno alle mamme.

## **FABBISOGNI DELLA DONNA CHE ALLATTA**

Il fabbisogno energetico supplementare della nutrice, legato all'allattamento materno, è associato alla quantità di latte prodotto. Dopo

2-3 settimane dal parto, la madre che allatta produce circa 500-600 ml di latte ogni giorno, che possono aumentare in seguito fino a 850 ml. Tuttavia, la produzione di latte, molto variabile da donna a donna, può in media essere indicata in 810 ml al giorno, quantità che si riduce progressivamente durante il divezzamento.

Per produrre, quindi, 810 ml di latte la nutrice ha bisogno di incrementare di 500 kcal/die l'assunzione calorica giornaliera. Un apporto energetico insufficiente in corso di allattamento determina principalmente una riduzione del volume del latte prodotto, ma ne modifica poco la composizione<sup>1,2</sup>.

**Proteine**

Le necessità proteiche durante l'allattamento dipendono dalla sintesi delle proteine del latte materno e di conseguenza sono proporzionali alle quantità di latte prodotto dalla nutrice e dunque maggiori nell'allattamento esclusivo piuttosto che in quello complementare. Il livello di assunzione proteica nella nutrice deve essere incrementato di 21 g al giorno nel primo semestre e di 14 g nel secondo semestre.

**Grassi**

Il contenuto di grassi totali del latte è dipendente da una serie di fattori che vanno dal periodo dell'allattamento, alla fase della poppata, al numero di gravidanze. L'apporto di calorie e grassi con la dieta e lo stile di vita della madre hanno invece influenza decisamente minore sulla componente lipidica del latte (se non nei casi di grave malnutrizione), che dipende in larga parte dalla liberazione di depositi nel compartimento materno.

Un discorso a parte meritano però gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto quelli della serie n-3 quali l'acido docosaesaenoico o DHA, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina. Quantità e qualità dei lipidi assunti con la dieta sono fondamentali per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita, grazie ad un apporto adeguato assicurato dalla placenta durante la vita intrauterina e dal latte materno dopo la nascita.

In particolare, numerosi studi hanno confermato il ruolo positivo dell'esposizione precoce ai grassi polinsaturi, soprattutto della serie omega-3, nello sviluppo della prole

e nella regolazione epigenetica, con conseguenze importanti in termini di prevenzione di obesità, insulino-resistenza e rischio cardiovascolare in generale.

Tra gli omega-3, il DHA è l'acido grasso a più lunga catena e a più elevato grado di insaturazione; necessario per un corretto sviluppo delle strutture cerebrali e retiniche. Benché l'organismo umano sia dotato degli enzimi necessari per la sintesi di DHA a partire dal precursore della serie metabolica, l'acido alfa-linolenico o ALA, vi sono chiare evidenze sperimentali che la conversione dell'ALA nei prodotti metabolici a più lunga catena sia insufficiente a garantirne adeguati livelli tissutali.

In allattamento, così come in gravidanza, si raccomanda l'assunzione di 100-200 mg al giorno di DHA in più rispetto al fabbisogno della donna adulta. Numerosi studi hanno, difatti, dimostrato l'esistenza di un'associazione tra l'assunzione materna di DHA in allattamento e lo sviluppo visivo e cognitivo del bambino.

**Micronutrienti**

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti.

Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative

sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

Tra i micronutrienti, un'attenzione particolare deve essere rivolta a calcio e ferro: il fabbisogno di calcio materno è largamente coperto da un apporto giornaliero di circa 1000 mg; per quanto riguarda il ferro, invece, è utile che la nutrice, in mancanza di mestruazioni, assuma 11 mg/die da incrementare a 18 mg/die nel caso di ricomparsa di mestruazioni.

La concentrazione di numerose vitamine (in particolare tiamina, riboflavina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina A) nel latte materno dipende dai livelli di tali vitamine nella madre: ad un deficit materno segue quindi generalmente un deficit anche nell'allattato al seno.

La vitamina D merita una menzione speciale. L'incremento degli apporti di vitamina D nella dieta della madre non sembra modificare il contenuto di calcio nel suo latte né le concentrazioni sieriche di 25-idrossi vitamina D né la densità minerale ossea nel lattante. Tuttavia recenti dati aprono la prospettiva che una supplementazione in gravidanza con vitamina D ne possa aumentare i livelli nel latte materno. L'apporto raccomandato di vitamina D per la donna in allattamento è di 600 UI/die (15 µg/die). Data l'influenza dell'esposizione alla luce solare per il metabolismo della vitamina D, si pone l'attenzione sul rischio di deficit soprattutto per le etnie con cute iperpigmentata o quando vi è una scarsa esposizione alla luce solare. Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D i dosaggi dovrebbero essere superiori, pari a 1.000-2.000 U/die<sup>3</sup>.

La strategia primaria per un corretto apporto di energia e nutrienti nella donna sana che allatta dovrebbe essere rappresentata dall'educazione ad una corretta alimentazione, volta a favorire l'apporto di nutrienti attraverso alimenti di origine naturale che assicurano una migliore biodisponibilità dei nutrienti stessi. La donna che allatta dovrebbe quindi seguire un'alimentazione varia ed equilibrata: una dieta mediterranea che abbia alla sua base frutta, verdura e cereali, meglio se integrali, importanti fonti di fibra alimentare. Non deve mancare inoltre, considerato anche l'incrementato fabbisogno proteico, l'assunzione di 4-5 porzioni settimanali di legumi, fonti di proteine vegetali e fibra, da alternare a carne, pesce, uova e formaggi. Il pesce, vista l'importanza di un'aumentata assunzione di DHA, ha un ruolo di rilievo nell'alimentazione della donna che allatta. Per coprire questa quota di DHA sono necessarie da 2 porzioni di pesce alla settimana fino a 3-4 porzioni. La scelta del pesce deve saper combinare però, allo stesso tempo, pesce relativamente grasso e ricco di EPA e DHA e pesce a basso rischio di contenere i contaminanti ambientali quali il metil-mercurio. È bene quindi preferire pesci di taglia piccola (sarde, alici, sgombro, merluzzo) piuttosto che pesci di grossa taglia come tonno e pesce spada, accumulatori di contaminanti. Anche le noci, ricche in polinsaturi della serie n-3, potrebbero essere un ottimo snack giornaliero da poter assumere 1-2 volte al giorno. Il consumo giornaliero di frutta secca, dato l'elevato contenuto energetico, potrebbe, difatti, rappresentare un piccolo punto di partenza, assieme ad un'altra serie di modifiche,

per permettere l'incremento del fabbisogno energetico senza però sfociare in un'alimentazione caloricamente eccessiva e poco attenta alla qualità.

Il surplus energetico e proteico può essere soddisfatto innanzitutto dall'aumento delle porzioni, in modo bilanciato, dei primi e dei secondi piatti. Per quel che riguarda i cereali per i primi piatti, quali pasta, riso e altri cereali, considerando l'assunzione di queste fonti di carboidrati sia a pranzo che a cena, è consigliato incrementare di 25 g circa ciascuna porzione. Anche i secondi piatti devono andare incontro a un piccolo incremento delle porzioni, che sarà quantitativamente differente, a seconda che si parli di carne, pesce o legumi: giornalmente, 30 g aggiuntivi di carne, 40 g di pesce e 25 g di legumi freschi. Ipotizzando comunque l'assunzione del secondo piatto sia a pranzo che a cena, per "praticità" si consiglia di incrementare il quantitativo di carne, pesce o legumi solo in uno dei due pasti principali, facendo ruotare nel corso della settimana la scelta del secondo piatto da incrementare e prediligendo legumi e pesce.

### Bibliografia

1. Global strategy for infant and young child feeding. Organizzazione Mondiale della Sanità, 2003.
2. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione, Ottobre 2014. SICS Editore.
3. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2016;103:382-8.

### DIETE PARTICOLARI – VEGAN – E RISCHI

Secondo i dati Eurispes del 2015, il 5.9% degli italiani adotta uno stile alimentare privo di proteine anima-

li: 5.7% scelgono un'alimentazione vegetariana ed uno 0.2% scelgono una pratica vegana<sup>1</sup>. Sono molte, quindi, le donne vegetariane in età fertile che affrontano gravidanza e allattamento, periodi in cui l'alimentazione materna influisce sul corretto sviluppo del nascituro/infante. Sebbene il confronto della composizione del latte di madri provenienti da continenti diversi e con abitudini alimentari completamente differenti abbia permesso di rilevare una certa riproducibilità della composizione del latte materno, anche in condizioni di apporto alimentare inadeguato, è importante porre una particolare attenzione alla dieta della madre che allatta.

Una "position paper" dell'American Dietetic Association del 2009<sup>2</sup> afferma che le diete vegetariane, comprendenti le diete vegane, ben pianificate, sono appropriate per tutte le fasce di età, anche in gravidanza e in allattamento. Occorre senz'altro sottolineare il "ben pianificate" perché il consumo di una dieta vegetariana o, ancor più, di una dieta strettamente vegana, non correttamente seguita, può esporre la madre sia durante la gravidanza che nella fase dell'allattamento al rischio di carenze di vario tipo<sup>5</sup>.

In allattamento, una donna vegetariana ha bisogno degli stessi quantitativi energetici e di nutrienti di una donna non vegetariana. Da tenere presente, però, che in tutti coloro che seguono una dieta vegetariana, e ancor più vegana, i fabbisogni proteici, di ferro e di zinco aumentano. A causa della digeribilità più bassa e di una composizione aminoacidica differente delle proteine di origine vegetale rispetto

alle animali, i fabbisogni proteici aumentano del 5-10% in coloro che seguono una dieta vegetariana. Per quanto riguarda l'apporto di ferro e zinco, essendo ridotta la loro biodisponibilità in una dieta vegetariana rispetto a una dieta onnivora, si raccomanda un'assunzione incrementata per il ferro dell'80% e per lo zinco fino al 50%.

Come raccomandato per i vegetariani e, soprattutto nei vegani, in tutte le fasi della vita, le donne vegetariane che allattano devono porre attenzione alla densità nutrizionale della dieta. Il fabbisogno energetico supplementare della nutrice, legato all'allattamento materno, è correlato alla quantità di latte prodotto.

Anche le necessità proteiche durante l'allattamento sono proporzionali alle quantità di latte prodotto dalla nutrice, in modo particolare, dipendono dalla sintesi delle proteine del latte materno. Il livello di assunzione proteica nella nutrice deve essere incrementato di 21 g al giorno nel primo semestre e di 14 g nel secondo semestre di allattamento. Le fonti alimentari di proteine variano in merito al valore nutrizionale, alla digeribilità, all'efficienza dell'utilizzo. Le proteine di origine vegetale hanno una qualità ridotta rispetto alle proteine di origine animale. La qualità delle proteine di un determinato alimento viene misurata attraverso il PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score) che è il punteggio aminoacidico corretto per la digeribilità. Valori prossimi a 1 sono tipici dei prodotti animali, valori inferiori a 0.7 sono invece tipici di prodotti vegetali. L'utilizzo delle proteine di origine vegetale, che sono carenti di almeno uno degli amminoacidi essenziali, è

meno efficiente; per tale motivo è consigliabile consumare due o più alimenti con composizione aminoacidica differente. A causa del minore PDCAAS delle proteine di origine vegetale, i fabbisogni proteici nei vegetariani dovrebbero essere aumentati del 5-10%, soprattutto quando non sono presenti o sono poco presenti le proteine di origine animale.

L'assunzione raccomandata per gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) è del 5-10% dell'energia giornaliera totale. Le diete vegetariane risultano generalmente ricche di acidi grassi Omega-6, ma possono contenere quantità marginali di acidi grassi Omega-3. È stato osservato come neonati di madri vegetariane presentino più bassi livelli di DHA nel plasma e nel cordone ombelicale rispetto ai figli di non-vegetariane. I livelli di DHA nel latte di donne vegane e latte-ovo-vegetariane risultano più bassi rispetto ai livelli riscontrati nelle donne non-vegetariane<sup>4</sup>.

Il contenuto di PUFA nel latte umano non proviene solo dall'intake alimentare della donna che allatta, ma una grande parte deriva anche dalle riserve corporee materne di PUFA, precedentemente depositate. Per tale motivo, per sostenere un corretto sviluppo del bambino, si ritiene opportuno assicurare un'adeguata concentrazione di PUFA materna non solo in gravidanza e in allattamento, ma anche prima del concepimento<sup>4</sup>. Per quanto concerne le fonti che possono apportare DHA, le donne vegetariane e vegane in gravidanza e in allattamento dovrebbero scegliere alimenti fortificati (latte di soia, barrette per la prima colazione o per le donne latte-ovo vegetariane, uova di galli-

na nutrita con microalghe ricche in DHA) e utilizzare un integratore di DHA derivato dalle microalghe.

Altri nutrienti critici per le donne vegetariane in allattamento includono la vitamina B12, il calcio, lo zinco, la vitamina D, lo iodio e il ferro. Nessun alimento di origine vegetale, non fortificato con vitamina B12, contiene quantità significative di tale vitamina attiva. Per le donne latte-ovo-vegetariane in allattamento è consigliata un'assunzione quotidiana di una fonte affidabile di vitamina B12, come latticini, uova o alimenti fortificati (bevande fortificate di soia, di riso, alcuni cereali per colazione e analoghi della carne); diversamente, i prodotti fermentati a base di soia non possono essere considerati delle fonti affidabili di vitamina B12 attiva. Per le donne vegane, invece, è indicata, in aggiunta all'assunzione di alimenti fortificati, la supplementazione di tale vitamina<sup>5</sup>. La supplementazione di vitamina B12 attiva è indicata non solo per le donne vegane in allattamento, ma anche per i loro lattanti, poiché le riserve vitaminiche alla nascita sono basse e il latte materno fornisce scarsi quantitativi di vitamina B12<sup>3,4</sup>.

Non esistono particolari problemi di apporto di calcio nelle diete vegetariane che includono latte e derivati. Gli introiti di questo minerale nei latte-ovo-vegetariani sono simili ai non vegetariani; mentre i vegani sono di fatto a rischio di una ridotta biodisponibilità del minerale. L'assunzione raccomandata di calcio, secondo i LARN, per una donna in allattamento è la stessa di una donna in età fertile, pari a 1000 mg/die. In allattamento, la gran parte dei fabbisogni specifici di calcio

necessari alla sintesi del latte è coperta grazie alla mobilitazione del calcio presente nell'apparato scheletrico della nutrice, la cui densità minerale ossea si può ridurre fino a 5-10% durante questo periodo e normalizzarsi progressivamente durante lo svezzamento. Poiché non si sono visti vantaggi legati alla supplementazione di calcio, non si considera necessaria una specifica supplementazione durante l'allattamento<sup>5</sup>. Buone fonti di calcio a

elevata biodisponibilità (dal 50 al 60%) sono le verdure verdi a basso contenuto di ossalati (cavolo cinese, broccoli, cavolo riccio, cavolo verde); il tofu ottenuto con il solfato di calcio e il latte vaccino hanno una buona biodisponibilità di calcio (circa 30-35%); i semi di sesamo, le mandorle e i fagioli secchi hanno una biodisponibilità inferiore (tra 21 e il 27%). Gli alimenti che contengono ossalati (come gli spinaci e la bieta) e fitati possono ridurre di

molto l'assorbimento del calcio. La biodisponibilità del calcio a partire dal latte di soia fortificato con calcio carbonato risulta sovrapponibile a quella del latte vaccino, sebbene un limitato numero di studi abbia trovato che la biodisponibilità di calcio si riduce in misura sostanziale quando viene utilizzato il fosfato tricalcico per fortificare le bevande a base di soia. I cibi fortificati con calcio come latte di soia, latte di riso e cereali per colazione possono for-

**Tabella 1. Fabbisogni, le fonti e i consigli per un'adeguata assunzione di nutrienti critici nella donna vegetariana/vegana che allatta**

NUTRIENTI	FABBISOGNO IN ALLATTAMENTO	FONTI NELLA DIETA VEGETARIANA	CONSIGLI PER UN' ADEGUATA ASSUNZIONE
<b>Proteine</b>	<b>I semestre +21 g/die</b> <b>II semestre +14 g/die</b> (da aggiungere il 5-10% per le donne che seguono una dieta vegetariana, soprattutto quando non sono presenti o sono poco presenti le proteine di origine animale)	Uova, legumi (in modo particolare la soia), latticini, frutta secca (in modo particolare i pinoli), cereali integrali, semi oleaginosi e verdure (maggiormente presenti in cavoli e broccoli), pepe nero.	
<b>Omega-3</b>	<b>0,5-2,0% En</b> <b>EPA-DHA: 250 mg + DHA: 100-200 mg</b>	Alghe (attenzione al loro contenuto di iodio). Alimenti fortificati (es. latte di soia, barrette per la colazione, uova di gallina nutrita con microalghe).	Assumere buone fonti di ALA come noci, semi di lino e di chia, oli da essi derivati. È preferibile ricorrere a un integratore da fonte microalgale a contenuto titolato.
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>	<b>2,8 µg/die</b>	Latticini, uova. Alimenti fortificati (es. bevande fortificate di soia, di riso, alcuni cereali per colazione e analoghi della carne).	È consigliata un'assunzione quotidiana di una fonte affidabile di tale vitamina (i prodotti fermentati a base di soia <u>non</u> possono essere considerati delle fonti affidabili di vitamina B <sub>12</sub> attiva). La supplementazione è raccomandata per le nutrici.
<b>Calcio</b>	<b>1.000 mg/die</b>	Latticini, tofu, tempeh, fagioli di soia, tahin di sesamo, cavolo cinese, broccoli, cavolo riccio, cavolo verde, frutta secca e oleosa, salvia, rosmarino, rucola, basilico, acque ricche in calcio (>300 mg/l). Alimenti fortificati (es. latte di soia, latte di riso e cereali per colazione).	Gli alimenti che contengono ossalati (es. spinaci e bieta) e fitati possono ridurre di molto l'assorbimento. La biodisponibilità del calcio a partire dal latte di soia fortificato con calcio carbonato risulta sovrapponibile a quella del latte vaccino.
<b>Zinco</b>	<b>12-18 mg/die</b> (i fabbisogni in allattamento sono di 12 mg/die, nelle diete vegetariane il fabbisogno potrebbe incrementare fino al 50%)	Frutta secca (in modo particolare anacardi e noci pecan), formaggi, legumi, cereali, carote, cavolo broccolo verde.	Per aumentarne la biodisponibilità dello zinco adottare alcune tecniche di preparazione degli alimenti come l'ammollo di legumi, la germinazione, la fermentazione, la lievitazione acida o con lieviti selezionati. Consumare alimenti ricchi di acidi organici come acido citrico, acido malico insieme ad alimenti ricchi in zinco.
<b>Vitamina D</b>	<b>600 UI/die (15 mg/die)</b>	Minime quantità sono contenute in: uovo (tuorlo), burro, formaggi grassi. Alimenti fortificati (es. latticini).	Esporre la pelle alla luce solare, senza filtri solari, per 10-15 minuti (o 20-30 minuti di seguito 2 volte alla settimana). Valutare l'eventuale assunzione di integratori.
<b>Ferro</b>	<b>19,8 mg/die</b> (il fabbisogno in allattamento è di 11 mg/die, poiché nei vegetariani l'assunzione di ferro dovrebbe incrementare dell'80%, il fabbisogno delle donne vegetariane aumenta di 8,8 mg/die)	Cereali integrali, legumi (in modo particolare fagioli, lenticchie soia, ceci), radicchio verde, frutta secca (in modo particolare pistacchi, anacardi), rucola, basilico, cacao amaro.	Consumare alimenti ricchi in vitamina C e altri acidi organici insieme ad alimenti ricchi in ferro. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentare in modo importante l'assorbimento del ferro e contrastare l'effetto dei fitati.
<b>Iodio</b>	<b>200 µg/die</b>	Sale iodato (attenzione al consumo eccessivo), alghe a basso contenuto di iodio (es. Nori).	



nire quantità significative di calcio alla dieta dei vegani<sup>5</sup>.

Per quanto concerne l'apporto di zinco nelle donne in allattamento, i LARN raccomandano un apporto di 12 mg/die. Anche se gli apporti con le diete vegetariane sono sovrapponibili o solo lievemente inferiori rispetto alle diete non vegetariane, la biodisponibilità dello zinco in quest'ultimo caso è ridotta per una serie di fattori specifici, come i maggiori apporti di acido fitico. Il fabbisogno di zinco con la dieta aumenta in particolare nelle diete vegetariane quando esse si basano prevalentemente su cereali integrali e legumi e/o hanno un rapporto molare di fitati: zinco  $\geq 15:1$ . In queste circostanze, le assunzioni raccomandate per lo zinco potrebbero aumentare fino al 50%<sup>2</sup>. Fonti di zinco includono prodotti della soia, legumi, cereali, formaggio e frutta secca. Per ridurre il sequestro dello zinco da parte dei fitati e aumentarne la biodisponibilità, potrebbero essere adottate alcune tecniche di preparazione degli alimenti come l'ammollo di legumi e la lievitazione del pane<sup>5</sup>.

Il ferro nei cibi vegetali è esclusivamente ferro non-eme, che è sensibile alle situazioni che inibiscono o facilitano l'assorbimento del ferro, per tale motivo per soddisfare il fabbisogno metabolico, i vegetariani/vegani dovrebbero incrementare l'assunzione di ferro dell'80%. Le donne in allattamento esclusivo non vegetariane, in assenza di mestruazioni, necessitano di 11 mg/die, in presenza di mestruazioni, il fabbisogno di ferro sarà pari a quello di una donna in età fertile (18 mg/die). Le sostanze che inibiscono l'assor-

bimento del ferro includono: fitati, calcio, polifenoli presenti in tè, caffè, tisane e cacao. Le fibre sono in grado di inibire solo debolmente l'assorbimento del ferro. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentare in modo importante l'assorbimento del ferro e contrastare l'effetto dei fitati, e quindi migliorare lo stato del ferro<sup>5,3</sup>.

In conclusione, è bene consigliare alla mamma vegetariana/vegana che allatta un'alimentazione varia e bilanciata, attenta, quindi, sulla base di quanto emerso dai nuovi LARN, a quelli che sono i suoi "nuovi" fabbisogni in un periodo così critico e delicato della vita. Tuttavia, considerando che l'assunzione di alcuni micronutrienti potrebbe essere critica nelle donne che seguono un regime alimentare vegetariano, e in modo particolare in quello vegano, deve essere tenuta in considerazione per il periodo dell'allattamento al seno anche una possibile strategia di integrazione.

### Bibliografia

1. Eurispes. Vegetariani e vegani: alimentazione del futuro? Disponibile online: <http://www.leurispes.it/vegetariani-vegani-alimentazione-futuro>
2. Craig WJ, Mangels AR. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1266-1282.
3. Sieri S, Agnoli C, Baroni L et al. Diete vegetariane: documento SINU 2015.
4. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N. Current Information and Asian Perspectives on Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnancy, Lactation, and Infancy: Systematic Review and Practice Recommendations from an Early Nutrition Academy Workshop. *Ann Nutr Metab* 2014;65:49-80.
5. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2016;103:382-8.

## NUTRIENTI CRITICI NEL LATTE MATERNO

Il latte materno è fonte di macronutrienti (proteine, carboidrati e lipidi), i quali possiedono, per ogni categoria e a seconda della struttura chimico-fisica, un ruolo nutrizionale, che consiste nell'ossidazione per la produzione di energia o nell'accumulo dei pool di riserva, e un ruolo funzionale, che si esplica attraverso un potenziamento dei processi di adattamento e crescita dell'organismo. Il latte materno è anche la fonte migliore di micronutrienti (vitamine e minerali) che, pur presentandosi in concentrazioni limitate, mostrano un'elevata biodisponibilità.

### Proteine

Il contenuto proteico del latte materno, che può variare in funzione dello stato di nutrizione della madre, è elevato nel colostro (in media 2-2.5 g/dL, ma anche di più in alcuni casi, in particolare nelle fasi più precoci) e decresce progressivamente a livelli intorno a 1 g/dL nel latte maturo. La quota proteica disponibile è peraltro solo di 0.7-0.8 g/dL in quanto alcune componenti proteiche del latte umano a funzione difensiva (lattoferrina, lisozima e IgA secretorie) si ritrovano immodificate nelle feci del lattante, non venendo perciò assorbite a scopo nutrizionale. Alla quota di azoto proteico si aggiunge l'azoto non proteico (0.3 g/dL), che rappresenta una notevole percentuale dell'azoto totale (20-25%), relativamente costante durante l'allattamento. Esso comprende più di 200 composti, tra cui urea, aminoacidi liberi (come la taurina, cui sono attribuite numerose

funzioni, e la glutammina, presente in concentrazioni crescenti dal colostro al terzo mese di vita), creatina, creatinina, acido urico e nucleotidi, componenti essenziali del latte materno in alcune condizioni di aumentata richiesta (rapida crescita postnatale, infezioni).

L'azoto proteico del latte materno appare invece così distribuito: la caseina rappresenta circa il 10-50% delle proteine totali, mentre le sieroproteine coprono il 50-90 % del quantitativo totale. Il rapporto medio caseina/sieroproteine del latte materno è 40/60 a differenza di quello del latte vaccino, nettamente a favore della caseina (82/18). La sieroproteina predominante del latte materno è l' $\alpha$ -lattoalbumina. La seconda frazione proteica più abbondante è la lattoferrina, che ha un effetto batteriostatico e immunomodulatore; la sua concentrazione si riduce nel corso dell'allattamento (0.5 g/dL nel colostro, 0.2 g/dL a 1 mese, 0.1 g/dL successivamente). Altre sieroproteine importanti sono il lisozima, ad azione litica sui batteri suscettibili, e le IgA secretorie, che, similmente alla lattoferrina, decrescono nel corso dell'allattamento. Nel latte materno è assente la  $\beta$ -lattoglobulina, proteina fortemente allergizzante, componente principale delle proteine del siero del latte vaccino.

### **Carboidrati**

Tra i carboidrati, il disaccaride lattosio, presente in una concentrazione pari a circa 6-7 g/dL, rappresenta il secondo maggiore costituente del latte materno dopo l'acqua. Esso in parte è scisso dalla lattasi intestinale in glucosio e galattosio e in parte va incontro a processi di fermentazio-

ne, che determinano la produzione di acido lattico. Il basso valore di pH dell'ambiente intestinale costituisce un ulteriore meccanismo di resistenza nei confronti delle infezioni gastrointestinali e facilita lo sviluppo dei lattobacilli. Il latte materno contiene inoltre oligosaccaridi (dal 15% al 20% e più nelle fasi colostrali precoci), glicoproteine e altre molecole glucidiche complesse. Gli oligosaccaridi costituiscono il quarto componente del latte umano dal punto di vista quantitativo dopo acqua, lattosio e grassi. Attualmente sono note più di 100 molecole oligosaccaridiche a struttura lineare o ramificata. La maggior parte degli oligosaccaridi contenuta nel latte materno non è idrolizzata dagli enzimi del tratto intestinale superiore e raggiunge intatta il grosso intestino, dove favorisce lo sviluppo della flora bifidogena costituendone il principale substrato energetico.

### **Lipidi**

Il contenuto lipidico totale del latte materno varia da 3 a 4 g/dL ed è influenzato da diversi fattori. I lipidi sono i maggiori apportatori di energia nel latte materno e sono rappresentati nel 97-98% da trigliceridi, nell'1-2% da fosfolipidi e in piccola parte da mono- e di-gliceridi, colesterolo ed acidi grassi liberi. L'acido grasso più rappresentato nel latte materno è l'acido palmitico (C 16:0), che si trova preferibilmente nella configurazione stereo-isomerica 2 del trigliceride (mentre nel latte vaccino si trova in configurazione 1 e 3). Nel latte materno predominano gli acidi grassi insaturi, che costituiscono il 60% circa del totale, rispetto agli acidi grassi saturi (40%). Gli acidi grassi insaturi a loro volta

si dividono in monoinsaturi (70%) e in polinsaturi (30%); quest'ultimo gruppo è costituito in prevalenza (80%) da precursori a 18 atomi di carbonio (acido linoleico, LA, 18:2 n-6, e acido  $\alpha$ -linolenico, ALA, 18:3 n-3) e da derivati a lunga catena (20%), in particolare acido arachidonico (20:4 n-6, ArA) e acido docosaesaenoico (22:6 n-3, DHA). Gli acidi grassi della serie (n-3) non possono essere convertiti in (n-6) e viceversa, dunque entrambe le serie sono essenziali. L'acido  $\alpha$ -linolenico e l'acido linoleico non possono essere sintetizzati dalle cellule dei mammiferi a causa della carenza di alcuni enzimi; sono pertanto considerati acidi grassi essenziali.

Gli acidi grassi essenziali introdotti con la dieta sono metabolizzati a livello epatico fino a ottenere i loro derivati a lunga catena ArA e DHA. Questi acidi grassi, precursori degli eicosanoidi, sono presenti nel latte materno in quantità costanti dal colostro al dodicesimo mese di allattamento (ArA circa 15 mg/dL, DHA circa 7 mg/dL) e sono indispensabili per la sintesi delle membrane cellulari, in particolare di retina e cervello. È stato recentemente osservato che i livelli di ArA nel latte materno dipendono per il 90% dai grassi di deposito e per il 10% dall'assunzione con la dieta, quindi, per quanto riguarda i livelli di LCPUFA (acidi grassi polinsaturi a lunga catena) nel latte materno, è importante l'alimentazione che la mamma segue anche prima e durante la gravidanza.

### *Vitamine e micronutrienti*

Il contenuto vitaminico nel latte materno è influenzato da diversi fattori e in particolare riflette l'apporto vitaminico e lo stato nutrizionale materno.

Al contrario delle loro controparti organiche, le concentrazioni dei costituenti inorganici del latte materno, in particolare calcio, ferro e zinco, non si associano generalmente all'apporto dietetico o alla concentrazione sierica materna. Il calcio è contenuto nel latte materno in quantità vicine al fabbisogno minimo, ma sufficienti a garantire un'adeguata mineralizzazione dello scheletro. Il ferro, pur essendo presente in quantità scarsa, presenta un'elevata biodisponibilità ed è assorbito per il 50%. Anche lo zinco è molto biodisponibile, pur essendo presente in quantità limitate nel latte materno.

### COME CRESCE IL BAMBINO ALLATTATO AL SENO?

Un allattamento al seno esclusivo e prolungato come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha spesso apparentemente messo in evidenza una crescita differente in termini di peso e lunghezza nel primo anno di vita rispetto ad una alimentazione con formula. Rispetto alle curve di crescita di riferimento del Center for Disease Control and Prevention (CDC), basate sugli standard di crescita dei bambini alimentati prevalentemente con latte formulato, l'analisi della crescita del bambino allattato esclusivamente al seno per sei mesi e successivamente con allattamento al seno fino all'anno di vita ha evidenziato, infatti, peso e lunghezza maggiori a tre mesi di vita, con un rallentamento della velocità di crescita in termini di peso e lunghezza tra i 3 e i 12 mesi.

La rilevazione degli indici antropometrici conferma che vi è un di-

verso pattern di crescita in lattanti allattati al seno e alimentati con formula<sup>1</sup>. Per esempio, nelle curve dei percentili di peso dei bambini maschi allattati al seno fino a 6 mesi, e soprattutto tra 2 e 4 mesi, il peso è considerevolmente più alto di quello dei bambini alimentati con formula; a circa 6 mesi le due curve si incrociano e per tutto il secondo semestre i bambini allattati al seno pesano meno di quelli che assumono latte formulato. A 12 mesi, nei bambini alimentati con formula il 3° percentile di crescita corrisponde a circa 8.4 kg ed il 97° percentile a 12.7 kg; nei bambini allattati al seno a 7.8 kg e 11.8 kg: una differenza del 7%. Differenze simili sono evidenziabili anche per il sesso femminile per altri indici antropometrici. Quindi l'allattato al seno cresce più rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi fino ai 12 mesi, avere un peso, una lunghezza, un peso per lunghezza e un indice di massa corporea inferiore a quelli del lattante alimentato con formula. A causa del rallentamento della velocità di crescita dai 3 mesi di vita, in passato i lattanti allattati al seno rischiavano di andare incontro a inutili supplementazioni con formula oppure alla sostituzione dell'allattamento al seno con altre forme di alimentazione, perché non ancora presenti le curve di crescita del bambino allattato al seno.

Proprio sulla base di queste osservazioni, l'OMS il 27 aprile del 2006 ha pubblicato le nuove curve di crescita, a conclusione di un percorso iniziato nel 1994, quando era stata riconosciuta l'inadeguatezza delle curve del National Centre for Health Statistics (Nchs) del 1977, basate su un campione di bambini statunitensi prevalentemente alimentati

con latte artificiale. Per produrre le nuove curve è stato condotto il Multicentre Growth Reference Study Group con l'obiettivo di disegnare nuove curve di crescita descrittive di "come dovrebbe crescere ciascun bambino", includendo nei criteri di selezione comportamenti salutari fortemente raccomandati come allattamento materno, disponibilità di adeguate cure pediatriche, non esposizione al fumo, ecc.

Le nuove curve di crescita, costruite su una popolazione di bambini allattati al seno, riconoscendo l'adeguatezza del latte materno non solo per sostenere una crescita salutare a breve e a lungo termine, ma anche per garantire un appropriato sviluppo cognitivo, sono quindi fortemente raccomandate come strumento di riferimento per tutti i bambini indipendentemente dal tipo di alimentazione. Utilizzando questo nuovo strumento è inoltre auspicabile che si eviti di incorrere nell'errore di interpretare un pattern di crescita fisiologico come uno scarso accrescimento (nell'allattato al seno).

Sono stati inoltre pubblicati dati che evidenziano che il tasso di crescita ponderale nelle prime epoche di vita predice in maniera indipendente il rischio di obesità nelle epoche successive della vita<sup>2</sup>. I nutrienti maggiormente coinvolti in questo processo sarebbero le proteine (in particolare, le proteine animali e soprattutto quelle del latte, in virtù del loro elevato contenuto di aminoacidi insulinogenici). Infatti il maggior tasso di crescita ponderale dei bambini alimentati con formula rispetto agli allattati al seno potrebbe essere spiegato dall'assunzione diversa di substrati metabolizza-

bili, in particolare delle proteine: nei lattanti alimentati con formula l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Va infatti ricordato che durante l'allattamento al seno la concentrazione di proteine nel latte materno si riduce passando da 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl fornendo, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera<sup>3</sup>. Se invece si considerano le formule queste forniscono da 1.2 a 1.9 g/dl sotto forma di proteine. Inoltre le indagini nutrizionali dimostrano che, al divezzamento o all'introduzione del latte vaccino nell'alimentazione del lattante, l'intake di proteine subisce un incremento molto elevato fino a 3-5 g/kg nonostante con il passare dei mesi il fabbisogno proteico tenda a diminuire (1.37 g/kg da 6 a 12 mesi).

Proprio per riconoscere correttamente un'accelerazione della velocità di crescita ponderale (peso/lunghezza) precoce è molto importante utilizzare le nuove curve di crescita dell'OMS<sup>4</sup>.

### **Bibliografia**

1. Michael S. Kramer et al. Breastfeeding and Infant Growth: Biology or Bias? *Pediatrics* Vol. 110 No. 2 August 2002
2. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. "Early nutrition programming of longterm health". *Proceedings of the Nutrition Society* 2012; 71, 371-78.
3. Short and long term effects of breastfeeding: a systematic review. *World Health Organization* 2013
4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breastfeeding in The WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatrica*, 2006; suppl 450: 16-26

### **VALENZA ANTINFETTIVA DELL'ALLATTAMENTO AL SENO**

A partire dalle prime ore dopo la nascita, il latte materno comincia a esercitare la propria valenza an-

tinfettiva; infatti, grazie all'elevato contenuto in proteine funzionali (per esempio immunoglobuline A, lattoferrina e lisozima) e in cellule immunitarie del colostro, il neonato acquisisce l'immunizzazione passiva. Una madre può così trasmettere al proprio figlio immunoglobuline specifiche sia per antigeni gastroenterici, sia per quelli di provenienza respiratoria, giunti alla ghiandola mammaria attraverso le vie linfatiche, rispettivamente, entero-mammaria e bronco-mammaria. Le proprietà antinfettive continuano a manifestarsi durante tutto il periodo dell'allattamento. Di tutti i carboidrati contenuti nel latte materno, il 25% è rappresentato da oligosaccaridi non assorbibili dall'intestino e a funzione prebiotica in grado di permettere la colonizzazione da parte di microrganismi saprofiti, capaci di proteggere dalla colonizzazione e dall'invasione di germi patogeni. Nei Paesi in via di sviluppo, evitando la preparazione di latte in polvere con acque non potabili, il latte materno protegge indirettamente da infezioni gastroenteriche, che in tali Paesi causano la morte di più di 1.5 milioni di lattanti ogni anno. Il latte materno non protegge solo dalle gastroenteriti, ma anche dall'otite media acuta, acquisendo così una valenza antinfettiva fondamentale oltre che nei Paesi in via di sviluppo, nei Paesi industrializzati. Nel Regno Unito è stato recentemente verificato che, rispetto a quello con formula, l'allattamento al seno esclusivo per almeno quattro mesi riduce del 72% l'ospedalizzazione per infezioni delle vie aeree inferiori di lattanti fino ai dodici mesi di vita. Anche nei Paesi industrializzati, l'allattamento al seno mostra quindi un considerevole impatto sulla morbilità<sup>1,2</sup>.

### **PATOLOGIE ALLERGICHE E ALLATTAMENTO AL SENO**

Si rimanda al relativo capitolo in LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA. Allergie

### **OBESITÀ E ALLATTAMENTO AL SENO**

Nei primi quindici giorni di vita del neonato, si assiste alla transizione da colostro a latte maturo, costituito da lipidi (circa 4 g/dl), carboidrati (circa 6-7 g/dl) e da scarso contenuto proteico (circa 0.8 g/dl). Rispetto al latte vaccino (3-4 g di proteine/dl), il latte materno possiede il trenta per cento circa delle proteine. Fin dagli anni '90 è noto che la minor quantità di proteine garantita dal latte materno non è associata a deficit di sviluppo psico-motorio che, anzi, andrebbe incontro a maggiore stimolazione. La letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza dello scarso apporto proteico nell'alimentazione nel primo anno di vita per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (*early protein hypothesis*), e nel definire il latte materno come principale fattore protettivo nei confronti di tali patologie. La rilevazione degli indici antropometrici conferma che vi è un diverso pattern di crescita in lattanti allattati al seno e in lattanti alimentati con formula. In particolare, l'allattato al seno cresce più rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi ai 12 mesi, avere un peso, una lunghezza e un peso per lunghezza inferiori a quelli del lattante alimentato con formula. È stato inoltre osservato che il con-

sumo di lattati formulati ad elevato contenuto proteico aumenta il rischio di sviluppare obesità all'età di 6 anni in misura maggiore rispetto al consumo di formule con basso contenuto proteico (Odd Ratio pari a 2.43), sottolineando come l'effetto protettivo dell'allattamento al seno si manterrebbe non solo nel primo anno di vita, ma anche oltre<sup>1,2</sup>.

Il maggior tasso di crescita ponderale dei bambini alimentati con formula rispetto agli allattati al seno potrebbe essere spiegato dall'assunzione diversa di substrati metabolizzabili, in particolare delle proteine; nei lattanti alimentati con formula l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Va, infatti, ricordato che durante l'allattamento al seno la concentrazione di proteine nel latte materno si riduce passando da 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl fornendo, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera. Se invece si considerano le formule queste forniscono da 1.2 a 1.9 g/dl di proteine (almeno fino alle più recenti acquisizioni scientifiche). Recentemente due revisioni sistematiche della letteratura hanno riportato l'associazione tra rapido tasso di crescita ponderale nei primi anni di vita e successivo sviluppo di obesità. Il tasso di crescita ponderale sarebbe quindi un marker precoce antropometrico dello sviluppo di obesità in età adolescenziale e adulta, e quindi delle conseguenze metaboliche a esse associate (diabete tipo 2), con maggiore predittività rispetto anche al solo peso alla nascita. Questa sarebbe la plausibilità biologica suggerita per spiegare l'effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti dell'obesità e del diabete tipo 2. Infatti una re-

cente meta analisi ha evidenziato come l'allattamento al seno riduca il rischio di obesità in età scolare del 13-26%, e di diabete tipo 2 del 24-35% rispetto all'alimentazione con formula, in maniera indipendente dalle variabili biologiche e socio-demografiche confondenti. Dal punto di vista biochimico l'*early protein hypothesis* è spiegata con il riscontro di maggiori livelli sierici di *Insulin like Growth Factor* (IGF) in lattanti con un elevato e precoce intake di proteine, che ecceda le richieste metaboliche (>14% dell'apporto calorico). Alti livelli di insulina e di *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF1) porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose (preadipociti), base biologica per lo sviluppo di obesità nelle fasi successive.

Sono stati inoltre pubblicati dati che evidenziano che il tasso di crescita ponderale nelle prime epoche di vita predice in maniera indipendente il rischio di autoimmunità a livello delle isole pancreatiche in bambini con parenti di primo grado affetti da diabete tipo 1. Quindi secondo l'"ipotesi dell'acceleratore" una rapida crescita ponderale nelle prime epoche di vita, probabilmente determinata da un eccesso proteico, può favorire la distruzione delle cellule beta del pancreas in soggetti geneticamente predisposti, favorendo l'insorgenza di diabete tipo 1. Una volta presenti, anche se non visibili, i preadipociti, passata la fase "iperplastica" (ovvero di moltiplicazione del numero delle cellule), passerebbero più facilmente alla fase "ipertrofica" (riempiendosi di grasso) in presenza dei più comuni errori alimentari (eccesso di ener-

gia, di grassi saturi e di carboidrati ad alto indice glicemico) già a partire dal secondo anno di vita. Ipertrafizzando, gli adipociti darebbero quindi luogo al fenomeno del cosiddetto "*early adiposity rebound*", ovvero l'aumento fisiologico dell'indice di massa corporea che, anziché al quinto-sesto anno di vita, avverrebbe più precocemente. L'*early adiposity rebound* sarebbe un altro marker antropometrico precoce, oltre la velocità di crescita ponderale, del successivo sviluppo di obesità in adolescenza ed età adulta.

Come precedentemente menzionato, lattanti allattati al seno mostrano una crescita sovrapponibile a coloro che sono allattati con formula nelle prime due settimane di vita, mentre mostrano una velocità di crescita inferiore nel periodo compreso tra il terzo e il dodicesimo mese. Dal momento che un'aumentata velocità di crescita nelle epoche precoci di vita è correlata con il rischio di patologie croniche, quali obesità e sindrome metabolica, il latte materno ha di nuovo una valenza protettiva nei confronti di tali malattie. A causa del rallentamento della velocità di crescita, in passato i lattanti allattati al seno rischiavano di andare incontro a inutili supplementazioni con formula oppure alla sostituzione dell'allattamento al seno con altre forme di alimentazione. Utilizzando le recenti curve di crescita create dall'OMS e basate sulla crescita di lattanti allattati al seno in modo esclusivo o predominante per almeno quattro mesi, è auspicabile che si eviti di incorrere nell'errore di interpretare un pattern di crescita fisiologico come uno scarso accrescimento.

Inoltre una delle proprietà oggi meglio valorizzate dell'allattamento al

seno è quello di favorire la capacità di autoregolazione del lattante nei confronti dell'alimentazione. Fin dalla nascita, l'allattato al seno rimarrebbe maggiormente capace di richiedere l'alimentazione solo per rispondere alla sensazione di fame, in rapporto quindi al proprio consumo energetico, cessandola una volta soddisfatta la stessa. La capacità di autoregolazione tende a mantenersi nelle epoche successive della vita e costituisce un ulteriore fattore protettivo nei confronti di assunzioni energetiche in eccesso rispetto ai fabbisogni.

Il latte materno proteggerebbe quindi dall'obesità mediante tre meccanismi, strettamente interconnessi, ovvero attraverso:

1. una minore stimolazione di tipo neuroendocrino (*early protein hypothesis*);
2. una velocità di crescita fisiologica nel primo anno di vita, con minore tendenza ad accelerazioni del tasso di incremento staturo-ponderale;
3. un maggiore senso di autoregolazione del senso di fame e sazietà.

## **PRESSIONE ARTERIOSA E ALLATTAMENTO AL SENO**

Studi recenti hanno suggerito che l'allattamento al seno può esercitare la propria influenza a lungo termine sulla pressione arteriosa, determinandone una riduzione di -0.71 mmHg della pressione sistolica e -0.27 mmHg della pressione diastolica<sup>1</sup>. Dal punto di vista patogenetico, il latte materno potrebbe agire sia grazie allo scarso contenuto in cloruro di sodio e quindi preservando il parenchima renale, sia grazie al contenuto in acidi grassi

polinsaturi a lunga catena, in grado di migliorare l'elasticità di membrana dell'endotelio vascolare. qualora tale effetto fosse confermato, l'impatto a lungo termine del latte materno sulla salute pubblica acquisirebbe una valenza ancora più ampia. Sebbene alcuni studi suggeriscano che l'allattamento al seno possa agire a lungo termine anche sull'incidenza di ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, ad oggi non è possibile affermare che esso abbia effetto su mortalità e morbilità cardiovascolari.

## **SVILUPPO NEUROCOGNITIVO E ALLATTAMENTO AL SENO**

Il latte materno non costituisce un fattore determinante solo della crescita somatica, ma anche di quella neuro-cognitiva<sup>1</sup>. Sebbene molti studi abbiano verificato che l'allattamento al seno è associato ad un miglior sviluppo neuro-cognitivo, è difficile stabilire una relazione diretta tra le due variabili, poiché intervengono rilevanti fattori di confondimento, quali il rapporto mamma-bambino e le condizioni socio-economiche della famiglia. Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena contenuti nel latte materno sono associati, con effetto dose-dipendente, a un maggior quoziente intellettivo (QI) a quattro anni di vita e ad una più precoce acquisizione di alcune tappe di sviluppo neuro-comportamentale e motorio da parte dei soggetti allattati al seno rispetto a quelli non allattati al seno. Gli stessi LCPUFA sembrano essere responsabili di una maggiore acuità visiva a quattro mesi. In particolare il DHA gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo sia cerebrale sia

retinico. L'associazione tra allattamento al seno e miglior sviluppo neuro-cognitivo potrebbe anche essere influenzata da determinati polimorfismi genetici, in particolare dall'espressione allelica del gene FADS2 che codifica la delta-6 desaturasi, enzima chiave nella catena di reazioni che dall'acido arachidonico conducono alla biosintesi di DHA. Recentemente l'allattamento al seno è stato associato ad una migliore performance nei test di intelligenza in età infantile e in adolescenza, di circa 3,5 punti in media (2.2 se si considerano solo studi di elevata qualità).

## **TUMORI E ALLATTAMENTO AL SENO**

Per il latte materno è stata anche proposta una valenza antineoplastica<sup>4</sup>. Tale attività potrebbe essere semplicemente legata al miglior sviluppo del sistema immunitario, che si osserva in lattanti allattati al seno rispetto a quelli allattati con formule o latte vaccino. Un'ottimale maturazione del sistema immunitario non soltanto protegge da allergie e malattie autoimmuni, ma può anche contrastare la proliferazione di cellule potenzialmente maligne. È stato verificato che il livello di mutazioni genomiche delle cellule del sangue periferico è maggiore nei lattanti allattati con latte vaccino rispetto a quelli allattati al seno. Dal punto di vista epidemiologico, l'allattamento al seno per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta.

**MICROBIOTA INTERSTINALE E ALLATTAMENTO AL SENO**

Il latte materno contiene sostanze ad azione immunomodulante che favoriscono lo sviluppo di tolleranza immunologica e potenziano le difese immunitarie del bambino; nell'ambito del microbiota intestinale, facilita lo sviluppo di ceppi batterici ad attività immunomodulante (Bifidobatteri e Lattobacilli)<sup>3</sup>. Il latte materno, quindi, ha un importante ruolo protettivo contro le infezioni gastrointestinali e respiratorie (compreso il virus respiratorio sinciziale). In particolare, focalizzandosi sulle malattie respiratorie, l'allattamento al seno è sicuramente un fattore protettivo: sono state evidenziate una riduzione sia della morbilità (30%) che della mortalità (60%) oltre che della necessità di ospedalizzazione. Anche infezioni respiratorie superiori, come per esempio l'otite o la rinite, sono meno frequenti nei piccoli che assumono latte materno.

Pattern batterici aberranti nell'ambito dell'ecosistema intestinale, inoltre, sono imputati nella flogosi low-grade, caratteristica peculiare dell'obesità e delle malattie non trasmissibili.

L'associazione tra disbiosi e obesità è stata largamente dimostrata in studi eseguiti su animali e umani. Animali di laboratorio alimentati con un regime dietetico di tipo occidentale evidenziavano, oltre all'eccessivo incremento ponderale, una significativa alterazione percentuale dei principali phyla batterici: aumento dei Firmicutes (clostridi) e riduzione dei Bacteroidetes. Tale pattern microbico riflette modificazioni riscontrate in soggetti obesi. Studi prospettici hanno mostra-

to che alterazioni compositive del microbiota, riscontrabili già nella prima infanzia, precedono lo sviluppo di sovrappeso/obesità. In particolare, la prevalenza di bifidobatteri, protagonisti dell'ecosistema intestinale in lattanti nati da parto vaginale e allattati al seno, sembra associata ad un minor rischio di sovrappeso, contrariamente a quanto si verifica per il *Bacteroides fragilis* la cui preponderanza incrementa il rischio di sviluppare obesità.

La disbiosi comporta alterata permeabilità intestinale, incremento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS, componenti della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi), produzione di citochine pro infiammatorie, persistenti flogosi low-grade, disregolazione del sistema endocannabinoide (eCB). Tali fattori sono imputati nella modulazione del bilancio energetico e dell'obesità.

**FUMO DI TABACCO E ALLATTAMENTO AL SENO**

Degli effetti nocivi del fumo sul latte materno si è già parlato nel capitolo FUMO, ALCOOL, CAFFÈ, a cui si rimanda.

Si sottolinea brevemente il danno per il neonato esposto al fumo ambientale che rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, la compromissione dello sviluppo cognitivo, della memoria e dell'apprendimento anche in epoche successive della vita, instabilità emozionale, disturbo dell'attenzione, aggressività e comportamenti distruttivi nonché obesità.<sup>5,6,7</sup>

Altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal

metabolismo del cianuro), è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.

Inoltre figli di madri che fumano durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno e perché l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno causa una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno. In particolare una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA), non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima  $\Delta 5$ -desaturasi.

**CONTAMINANTI, FARMACI, MEZZI DI CONTRASTO E ALLATTAMENTO AL SENO****Contaminanti**

Il latte materno può essere contaminato da sostanze chimiche inquinanti presenti nell'ambiente.

Il monitoraggio nazionale dei contaminanti ambientali presenti nel latte materno viene raccomandato dall'OMS come indicatore della presenza di contaminanti nella popolazione generale.

Sebbene la possibile presenza di in-

quinanti ambientali, il latte materno risulta comunque preferibile rispetto ad un allattamento con formule latte. Non essendo dimostrabili manifestazioni avverse riconducibili a tali composti, l'eventuale presenza nel latte materno di inquinanti ambientali quali i bifenili policlorurati (PBC) e la diossina non compromettono il valore globale positivo dell'allattamento al seno per il bambino.

### **Farmaci**

Molti farmaci possono essere trasferiti nel latte materno, ma nella maggior parte dei casi in concentrazioni minime, tali da consentire la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il trattamento. La scelta del trattamento terapeutico è tuttavia estremamente importante ed è sempre consigliabile la scelta dei farmaci con i minori effetti avversi<sup>8</sup>. Il problema della sicurezza dei farmaci riguarda in particolare i lattanti nei primi 2 mesi di vita, quando il metabolismo è ancora immaturo. Il rischio da farmaci assunti dalla madre in corso di lattazione va ampiamente ridimensionato in caso di allattamento misto o dopo iniziato lo svezzamento.

La valutazione della sicurezza d'uso di un farmaco in corso di allattamento deve tener conto del bilancio costi/benefici. È opportuno far riferimento a fonti autorevoli e in particolare al website LactMed.

L'allattamento al seno è controindicato in madri che assumono, a scopo terapeutico, isotopi radioattivi o che sono esposte a materiali radioattivi. Come regola generale, un farmaco è somministrabile per la madre se lo è anche per il lattante. Il Committee on Drugs dell'American Academy of Pediatrics (AAP) ha

rivisto i rischi per i lattanti causati da farmaci assunti dalla madre durante l'allattamento. Sebbene esistano eccezioni importanti, la maggior parte degli agenti antimicrobici assunti dalla madre in allattamento è compatibile con l'allattamento. Le caratteristiche del lattante devono essere valutate per stabilire gli effetti di specifici agenti antimicrobici presi dalla madre. Se il lattante ha un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi deve essere evitato l'uso da parte della madre di acido nalidixico, di nitrofurantoina o di sulfamidici. Nel caso di lattanti prematuri, itterici, con distress respiratorio o affetti da patologia, l'uso di sulfamidici da parte della madre deve essere evitato.

### **Mezzi di contrasto diagnostici**

Le indagini radiologiche (radiografie dirette, RMN, TAC) sono del tutto compatibili con l'allattamento. L'uso di mezzi di contrasto radiodiagnostici solo raramente rappresenta una controindicazione ad allattare al seno. I mezzi di contrasto iodati e la maggioranza dei mezzi di contrasto sono compatibili, senza necessità di gettare il latte dopo l'indagine radiologica. Solo i mezzi di contrasto cosiddetti ad alto rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), rara condizione caratterizzata da ispessimento e fibrosi della cute, contratture articolari e fibrosi degli organi interni, (gadopentetato dimeglumina, gadodiamide, gadoversetamide) vanno prudenzialmente evitati in corso di allattamento, ma possono essere sostituiti comodamente da altri mezzi di contrasto d'uso comune e del tutto sicuri.

I radionuclidi usati in corso di scintigrafia implicano una sospensione

dell'allattamento, la cui durata dipende dal tempo di decadimento della singola sostanza radioattiva; in alcuni casi però l'interruzione dell'allattamento potrà essere così lunga da divenire, agli effetti pratici, definitiva.

### **DROGHE E ALLATTAMENTO AL SENO**

La maggior parte delle sostanze lecite e illecite consumate dalla donna che allatta passando nel latte possono modificarne la produzione, il volume e la composizione, così come ipoteticamente hanno effetti a breve e a lungo termine sul neonato<sup>9</sup>.

Deve quindi continuare ad allattare una madre che consuma o abusa abitualmente di sostanze potenzialmente tossiche?

Qualsiasi decisione di limitare una madre nell'allattamento al seno deve essere giustificata dall'evidenza che i rischi per il neonato sono chiaramente maggiori dei benefici offerti.

La quantità di sostanza escreta dal plasma nel latte materno dipende dalle caratteristiche della sostanza: peso molecolare, ionizzazione, lipofilia e legame con le proteine plasmatiche. In generale, un basso legame con le proteine plasmatiche, un basso peso molecolare, un'elevata lipofilia, un basso pH e un alto contenuto lipidico contribuiscono ad una maggiore escrezione della sostanza dal plasma al latte materno.

L'escrezione delle sostanze nel latte materno avviene per lo più per diffusione passiva, solo in alcuni specifici casi sono coinvolte le proteine di trasporto.



La concentrazione di una sostanza nel latte dipende inoltre dalla dose consumata, dalla durata del consumo nel tempo e dalla quantità di latte prodotto giornalmente.

L'escrezione renale delle sostanze dipende dalla filtrazione glomerulare e dalla secrezione tubulare. La filtrazione glomerulare nei neonati a termine alla nascita è soltanto circa il 25% di quella di un adulto (si raggiungono i valori dell'adulto a 3-5 mesi).

In conclusione, l'esposizione ad una sostanza nel latte materno dipende: dalla concentrazione della sostanza, dalla quantità di latte consumato e dalla clearance del neonato.

### **Cannabis**

La cannabis è abbondantemente consumata tra le donne in età fertile per uso ricreativo, ma anche per ragioni mediche quali depressione, ansia o dolore. La cannabis è più frequentemente fumata o inalata, ma può anche essere ingerita oralmente.

Il principale componente della cannabis: delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è altamente liposolubile, rapidamente distribuito nel sistema nervoso centrale e nel tessuto adiposo e con un forte legame con le proteine plasmatiche. THC è inoltre escreto nel latte materno, dove si accumula. È metabolizzato dal fegato e, a causa del circolo enteroepatico e della sua liposolubilità, ha un tempo di eliminazione di 20-36 ore. Poiché si accumula nel grasso corporeo, in caso di uso cronico, il tempo di eliminazione può durare anche 4 giorni.

Il neonato in una poppata assume attraverso il latte materno circa lo 0.8% della dose materna/kg.

Sono stati riportati effetti a breve termine nel neonato dopo esposizione a THC attraverso il latte materno: sedazione, letargia, debolezza e inappetenza. Uno studio di Astley et al. Suggerisce che l'esposizione a THC attraverso il latte materno nel primo mese di vita causa un ritardo sviluppo motorio all'anno di vita. Nessuno studio è in grado di correlare la concentrazione di THC nel latte materno con gli outcomes clinici neonatali.

L'APP considera il consumo di cannabis controindicato durante l'allattamento al seno.

### **Cocaina**

Con l'aumento del consumo di Cocaina in America e in Europa durante le ultime decadi, si è posta maggiore attenzione agli effetti sul feto e sul neonato nato da madre che ne abusa.

La cocaina viene consumata per iniezione endovenosa, aspirazione nasale o fumo.

La cocaina è escreta nel latte materno in concentrazioni abbastanza elevate. Nel modello murino si è osservato che la concentrazione di cocaina nel latte è maggiore di quella nel sangue.

Il tempo di eliminazione della cocaina nell'uomo è approssimativamente di 1 ora, la sua distribuzione nel latte materno avviene quindi rapidamente. A livello epatico e dalle colinesterasi plasmatiche, la cocaina viene rapidamente metabolizzata in metaboliti inattivi. Poiché le colinesterasi sieriche sono scarse nel neonato, il neonato è meno abile dell'adulto a metabolizzare la cocaina risultandone così un maggiore accumulo. La cocaina e i suoi metaboliti si riscontrano nelle urine del neonato allattato al seno 24-36 ore

dopo l'avvenuto consumo materno. Gli effetti avversi dovuti all'assunzione di cocaina attraverso il latte materno sono: estrema irritabilità, tremori, pupille dilatate (midriasi), tachicardia e ipertensione.

L'uso abituale di cocaina da parte della madre corrisponde ad una elevatissima esposizione alla sostanza da parte del neonato. 100 ml di latte materno trasportano in media 1,2 mg di cocaina al neonato, di cui si stima un reale assorbimento da parte del neonato di 0,7 mg (60%). Se un neonato di 4 kg di peso consuma questa dose ogni tre ore attraverso la poppata, la sua concentrazione ematica di cocaina può raggiungere i 200 ng/ml; paragonabile alla concentrazione misurata in un adulto dopo l'aspirazione nasale di 1mg/kg di cocaina o all'uso intravenoso di 16 mg di cocaina.

Alla luce di queste evidenze, l'allattamento al seno in corso di abuso di cocaina è assolutamente poco sicuro. L'APP, sulla base della dimostrata tossicità della cocaina nel neonato allattato al seno, considera fortemente controindicato il consumo di cocaina durante l'allattamento al seno.

### **Amfetamine**

Le amfetamine sono tra le sostanze maggiormente consumate e abusate ad uso ricreativo nei paesi a risorse limitate. Si differenziano i derivati veri delle amfetamine e le amfetamine sintetiche (ecstasy). Sono consumate principalmente oralmente, ma possono essere usate per via endovenosa.

Le amfetamine sono sostanze stimolanti a basso peso molecolare. Queste caratteristiche permettono una facile diffusione attraverso le membrane cellulari e nei tessuti un

pH maggiormente acido del sangue come il latte.

L'eliminazione delle amfetamine avviene per via epatica e renale, con un tempo di clearance di 6-12 ore.

L'esposizione alle amfetamine a lungo termine danneggia i neuroni coinvolti nel controllo dell'umore, del pensiero e del senso critico. Il neonato che assume amfetamine attraverso il latte materno manifesta irritabilità, insonnia, agitazione e pianto. L'insufficienza cardiopolmonare può essere la conseguenza di un grave ed elevato accumulo di amfetamine.

Poiché l'emivita delle amfetamine nel latte materno non supera le 28 ore, dopo l'assunzione occasionale di amfetamine è opportuno rimandare e posticipare di 48 ore la poppata.

L'AAP considera l'allattamento al seno controindicato se la madre consuma amfetamine. Inoltre, l'uso di tali sostanze riduce le competenze e le abilità materne di accudire adeguatamente il proprio neonato.

## Oppioidi

Molti oppioidi, come morfina, meperidina, metadone e codeina, somministrati a dosaggi terapeutici, sono escreti nel latte materno in minime quantità compatibili con l'allattamento al seno.

L'eroina è un derivato della morfina utilizzata per via endovenosa. Essa è escreta nel latte materno in quantità sufficienti da causare effetti al neonato: tremori, irrequietezza, vomito e inappetenza.

L'uso di eroina in corso di allattamento al seno è fortemente controindicato.

Il metadone è largamente utilizzato nei programmi di mantenimento dei soggetti tossicodipendenti.

La sua utilità dipende dalla lunga emivita sierica che permette una graduale riduzione della dose, una lenta velocità di azione con minori effetti euforici rispetto ad altri oppiacei.

Dal 2001, l'AAP considera il metadone compatibile con l'allattamento al seno a qualsiasi dosaggio e incoraggia i consumatori di eroina ad incominciare il trattamento sostitutivo con metadone.

È consigliabile attaccare al seno il neonato prima dell'assunzione della dose quotidiana di metadone e posticipare la poppata di 2-4 ore dalla sua somministrazione.

Nei casi in cui la madre assume una dose quotidiana di metadone elevata, è opportuno scalare con cautela anche la dose percepita dal neonato al fine di prevenire una sindrome da astinenza neonatale.

## ALLATTAMENTO AL SENO PROLUNGATO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>2</sup> raccomanda l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita del lattante da proseguire, una volta iniziato il divorzamento, idealmente finché la madre e il bambino lo desiderano. Non viene assolutamente raccomandato un timing di interruzione dell'allattamento.

Oltre al primo anno di vita la valenza nutritiva e biologica del latte materno non è più determinante, ma resta invece rilevante la valenza relazionale. La dipendenza del bambino da sua madre implicita nell'allattamento materno prolungato non va confusa con l'autonomia del bambino, che non risulta compromessa. Eventuali disagi psicologici

del bambino e/o della madre non hanno con l'allattamento al seno un rapporto di causa-effetto: sono piuttosto condizioni contemporanee ad un allattamento al seno che si prolunga.

È quindi necessario riconoscere il valore di una scelta naturale, informata e serena della donna che allatta a lungo termine e supportare quanto più a lungo possibile la delicata diade madre-bambino.

## Bibliografia

1. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmaier H. "Early nutrition programming of longterm health". Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71, 371-78.
2. Short and long term effects of breastfeeding: a systematic review. World Health Organization 2013
3. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. Nutr J. 2016; 15:43.
4. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. Nutrients 2014; 6:1711-1724.
5. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. Pediatrics 2007; 120:497-502.
6. Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. Rev Paul Pediatr 2013; 31:392-7.
7. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, Zagierski M, Kaminska B. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. Acta Paediatr 2013; 102:e353-9.
8. Frigus et al. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. Anal Bioanal Chem 2010; 397:1157-1179

## LE FORMULE

### NUTRIENTI CRITICI NELLE FORMULE

Nel caso in cui l'allattamento al seno non sia possibile, o in caso di insufficienza del latte materno clinicamente accertata, è necessario utilizzare le formule per l'infanzia, e posticipare l'introduzione del latte vaccino almeno dopo il dodicesimo mese di vita compiuto (per evitare l'eccessivo apporto proteico e per i possibili microscopici sanguinamenti intestinali ad esso associati). Nel primo semestre di vita la scelta del latte formulato deve avvenire tra le formule per lattanti da 0 a 6 mesi basandosi principalmente sull'apporto di macronutrienti.

Se è impossibile imitare il latte materno dal punto di vista della composizione per la sua specie-specificità, esso rappresenta comunque il modello da imitare dal punto di vista delle conseguenze funzionali. Le formule per l'infanzia sono finalizzate a conseguire gli effetti organico-funzionali più simili a quelli del latte materno, senza necessariamente replicare le sue caratteristiche qualitative e quantitative.

Nel 2014, l'EFSA (European Food Safety Authority)<sup>1</sup> ha fornito il proprio parere riguardo i latti formulati (in particolar modo, formule per lattanti e formule di proseguimento); ha sottolineato come i latti destinati all'infanzia debbano essere sicuri, adatti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali e a promuovere la crescita e lo sviluppo dei bambini.

L'EFSA ha raccomandato, pertanto, livelli minimi e massimi di energia per i lattanti (fino a un anno di età) rispettivamente di 60 kcal e 70 kcal

per 100 ml di formula. Per quanto riguarda i macronutrienti, fondamentale è l'attenzione alle proteine, il cui quantitativo deve essere ridotto: le formule che derivano dal latte vaccino devono avere un contenuto proteico massimo compreso tra 1.8 e 2.5 g/100 kcal.

Le modificazioni di composizione del latte vaccino, fonte di partenza delle formule, riguardano soprattutto la quantità delle proteine e dei sali minerali, che sono ridotti, e la qualità dei grassi e degli zuccheri. In questo modo i latti formulati sono in grado di fornire al bambino una crescita e uno sviluppo soddisfacenti, per il minore apporto di proteine, per il maggiore apporto di acidi grassi polinsaturi essenziali e ferro e per il potenziale minor carico di soluti a livello renale.

I recenti sviluppi nella formulazione di quelli che un tempo erano chiamati "latti artificiali" sono indirizzati a riprodurre gli effetti funzionali rispetto alla semplice composizione quantitativa del latte materno attraverso l'aggiunta di molecole a valenza "funzionale".

### Proteine

Le raccomandazioni suggeriscono attualmente una concentrazione proteica ottimale per le formule compresa tra 1.8-2.5 g/100 kcal. La progressiva riduzione del contenuto proteico delle formule è oggi finalizzata in primo luogo a ridurre il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità nelle epoche successive<sup>2</sup>. Nel tentativo di abbassare il più possibile la concentrazione proteica delle formule adattate per avvicinarle alla concentrazione proteica del latte materno, il rischio è di ridurre eccessivamente la dispo-

nibilità (con conseguente deficit) di alcuni aminoacidi, tra cui cisteina e triptofano.

Il triptofano è l'aminoacido limitante nelle formule a basso contenuto proteico. Nel neonato, il triptofano e i suoi metaboliti, serotonina e melatonina, sono essenziali per un ottimale sviluppo cerebrale e un corretto sviluppo dei sistemi di regolazione dei bioritmi di fame-sazietà e sonno-veglia. Grazie all'elevata concentrazione di triptofano nel latte materno rispetto agli altri aminoacidi neutri, il trasporto del triptofano stesso attraverso la barriera ematoencefalica è ottimale. Al contrario, le formule adattate in commercio presentano una bassa concentrazione di triptofano con una quota più elevata degli altri aminoacidi neutri. Questo sembra essere legato principalmente alla minore concentrazione di  $\alpha$ -lattoalbumina nel latte vaccino rispetto al latte materno. L' $\alpha$ -lattoalbumina, infatti, rappresenta circa il 25-30% della quota proteica del latte materno, a fronte del 3-5% della quota proteica del latte vaccino. Si osservano altre modificazioni del pattern aminoacidico in conseguenza della riduzione della quota proteica complessiva. È dimostrato, infatti, che con una formula a predominanza caseinica (sieroproteine:caseina 18:82), si determina una concentrazione plasmatica maggiore di tirosina e fenilalanina e minore di treonina, rispetto a una formula a prevalenza sieroproteica (60:40). Al contrario, con le formule a prevalenza sieroproteica si osservano elevati livelli plasmatici di treonina.

Al fine di ridurre la quota proteica delle formule senza determinare un'alterazione del quadro aminoacidico, attualmente si utilizzano due

tipi di interventi:

1. rimozione di glicomacropetide dalle sieroproteine, con conseguente riduzione della quota di treonina;
2. arricchimento delle formule adattate con  $\alpha$  lattoalbumina, ricca in triptofano.

In questo modo si cerca di migliorare la qualità proteica delle formule per ridurre l'apporto proteico, garantendo un adeguato tasso di crescita, un minore stress metabolico e un profilo aminoacidico più fisiologico.

### **Acidi grassi polinsaturi a lunga catena**

Il modello del latte materno ha suggerito alcune ipotesi sul possibile ruolo degli LCPUFA. Con il termine LCPUFA si intende in particolare l'acido arachidonico (ArA, 20:4n-6) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3), che derivano rispettivamente dall'acido linoleico (LA, 18:2n-6) e dall'acido alfa-linolenico (ALA, 18:3n-3). L'ipotesi che gli LCPUFA possano avere un ruolo nella performance del tessuto nervoso è supportata da dati sperimentali, anatomopatologici e clinici. Numerosi studi hanno evidenziato effetti benefici legati alla somministrazione di ALA, con il significato di una maggiore disponibilità di substrati per la sintesi di DHA. Le differenze relative al contenuto di DHA nel tessuto nervoso cerebrale, studiate in bambini deceduti per morte in culla, in relazione al diverso tipo di alimentazione (il contenuto in DHA risulta maggiore del 30-40% nei lobi frontali nei bambini allattati al seno), ha focalizzato l'attenzione sul ruolo del DHA nello sviluppo del tessuto nervoso nelle prime fasi del-

la vita. Di conseguenza, gli studi clinici sono stati indirizzati, oltre all'aspetto neurofisiologico, anche agli effetti a lungo termine sul quoziente intellettivo. Anche se i neonati di peso molto basso alla nascita sono in grado di sintetizzare gli LCPUFA, il problema fondamentale è relativo alla possibilità di sintetizzare un quantitativo di LCPUFA adeguato a permettere un ottimale sviluppo. Il problema della definizione del ruolo (essenzialità? Essenzialità condizionata? Semi-essenzialità?) di ArA e DHA nell'infanzia, è stato ampiamente analizzato tramite revisioni sistematiche con meta-analisi. Il problema si focalizza sull'evidenza di un outcome misurabile. La supplementazione esogena con LCPUFA ne determina un aumento dei livelli plasmatici circolanti facilmente misurabile. È poi possibile effettuare accertamenti comportamentali e neurofisiologici (funzionalità visiva). Ad oggi non sono pubblicate revisioni riguardanti gli effetti della supplementazione sul quoziente intellettivo. Per bambini nati pretermine esiste un ampio accordo sugli effetti benefici svolti da LCPUFA sulla funzione neuronale, relativi agli effetti a breve termine, mentre saranno necessari ulteriori studi per verificare la persistenza di tali effetti a medio e a lungo termine. Per i bambini nati a termine i risultati sono meno definiti. D'altra parte, considerando un'ampia gamma di studi pubblicati, alcuni esperti hanno raccomandato che "le formule per i nati a termine dovrebbero contenere almeno lo 0.2% degli acidi grassi totali come DHA e lo 0.35% come ArA, mentre le formule per i pretermine dovrebbero includere almeno lo 0.35% di DHA e lo 0.4% di ArA". Sebbene secondo il Panel

dell'EFSA non vi siano ancora prove consistenti circa eventuali effetti funzionali a lungo termine derivanti dall'aggiunta di DHA alle formule, il Panel stesso ne consiglia comunque la sua presenza per i noti effetti positivi a livello del Sistema Nervoso Centrale (sinaptogenesi, sviluppo neuronale e retinico). Il Panel dell'EFSA suggerisce un contenuto di DHA nelle formule da un minimo di 20 mg/100 (0.36-0.49 FA %) Kcal ad un massimo di 50 mg/100 Kcal (0.90-1.23 FA %), con una quantità di acido eicosapentaenoico (EPA) che non dovrebbe eccedere quello di DHA. Il latte materno contiene LCPUFA legati sia ai trigliceridi sia ai fosfolipidi. Il quantitativo assoluto di ArA e DHA non cambia nei 12 mesi di allattamento, e nelle donne che assumono una dieta libera e varia, le concentrazioni sono di 10-15 mg/dl per l'ArA e di 5-7 mg/dl per il DHA.

Non vi sono evidenze di effetti avversi legati alla supplementazione dietetica con LCPUFA, come è stato dimostrato in studi il cui obiettivo era dimostrare la sicurezza della supplementazione.

### **Prebiotici**

I probiotici sono micro-organismi vivi ad effetto benefico sulla flora batterica intestinale, mentre i prebiotici sono il substrato, indigeribile per l'organismo umano, utilizzato dai probiotici per espletare la loro azione. I prebiotici sono componenti non digeribili che stimolano selettivamente la crescita e l'attività di un limitato numero di batteri residenti nel colon. I principali prebiotici sono oligosaccaridi, frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi e inulina. I prebiotici resistono all'azione degli

enzimi digestivi e raggiungono il colon inalterati, prevenendo l'adesione di batteri patogeni a livello della mucosa intestinale e svolgendo un'azione di recettori solubili per i batteri patogeni e per le tossine da essi prodotti, con un effetto preventivo nei confronti dello sviluppo di infezioni. Il latte materno contiene oltre 130 differenti carboidrati e, in media, una quantità di oligosaccaridi pari a 12-15 g/l, pertanto può essere considerato il prebiotico per eccellenza. Numerosi studi hanno infatti dimostrato una minor incidenza di infezioni nel primo anno di vita nei lattanti allattati al seno. Un recente studio ha dimostrato che l'assunzione di prebiotici dopo un trattamento antibiotico con amoxicillina ha permesso di incrementare la quantità di bifidobatteri presenti nelle feci. I dati attualmente disponibili dimostrano l'assenza di effetti avversi correlati alla supplementazione di formule per l'infanzia con prebiotici. Tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per valutare gli effetti funzionali di una supplementazione con prebiotici nei latti formulati.

### **Probiotici**

La supplementazione con probiotici è generalmente considerata sicura, in quanto sono identici ai microrganismi presenti nella flora vaginale materna e nel tratto digerente umano. Sono stati pubblicati numerosi studi per valutare l'effetto dei probiotici nella prevenzione e nel controllo di infezioni gastrointestinali acute e croniche e anche di patologie non gastrointestinali e dello stato atopico. Una recente revisione ha valutato gli effetti dei probiotici sulla salute. Il

“microbiota intestinale” (termine che sostituisce la vecchia denominazione di “microflora”) è un ecosistema formato da una varietà di nicchie ecologiche costituite da varie specie batteriche e da numerosi ceppi; è in stretto contatto con la mucosa intestinale, che svolge la funzione di interfaccia epiteliale e, dopo la superficie respiratoria, costituisce la più ampia superficie dell'organismo, occupando infatti circa 250-400 metri quadrati. Il microbiota di ogni individuo ha una specifica “impronta digitale batterica”, vale a dire un profilo batterico specifico differente da quello degli altri individui; ciononostante, esiste un nucleo di almeno 57 specie batteriche che possono essere considerate comuni a tutti gli individui. Un recente studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'effetto dei probiotici sulla riduzione delle infezioni in età pediatrica. Questo studio ha dimostrato che l'assunzione di formula contenente probiotici (in particolare *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis Bb-12*) potrebbe essere una strategia utile nel ridurre il rischio di otite media acuta e l'utilizzo di antibiotici per infezioni ricorrenti delle alte vie aeree nel primo anno di vita. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio che ha coinvolto 326 bambini di età compresa tra i tre e i cinque anni. Tale studio ha evidenziato una riduzione del 65% dell'incidenza nell'utilizzo di antibiotici e una riduzione del 25% dei giorni di scuola persi nel gruppo di bambini che assumevano probiotici rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia sono necessari ulteriori trial clinici per valutare gli effetti a breve e lungo termine di una supplementazione con probiotici nelle formule.

### **Nucleotidi**

I nucleotidi (NT) svolgono un ruolo chiave in numerosi processi biologici. I NT possono essere sintetizzati dall'organismo e quindi non vengono considerati nutrienti essenziali. Il contenuto in NT del latte materno, assunti sotto forma di acidi nucleici, nucleotidi, nucleosidi e metaboliti correlati, è molto più elevato rispetto al contenuto in NT delle formule adattate derivate dal latte vaccino. I NT assunti con la dieta migliorano la funzionalità della mucosa gastrointestinale e il sistema immunitario; è stato dimostrato che bambini che assumono una formula supplementata con NT, rispetto ad una formula non supplementata, hanno una minore incidenza di diarrea, un maggiore titolo anticorpale in seguito alla vaccinazione anti *Haemophilus influenzae tipo b*, e una migliore attività delle cellule Natural Killer. L'ipotesi che i nucleotidi siano nutrienti semiessenziali deve essere ulteriormente studiata, in particolare nel caso di prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattie intestinali e stato di malnutrizione. Poiché non sono stati riportati effetti negativi dalla supplementazione delle formule adattate con nucleotidi, tali prodotti sono considerati sicuri anche nel caso in cui la quota totale di nucleotidi ricalchi quella del latte materno. Sono però necessari studi per definire quale sia il preciso ruolo biologico dei nucleotidi contenuti nel latte materno, e per stabilire con cognizione critica quali siano i benefici e i livelli appropriati della supplementazione delle formule adattate con questi nutrienti.

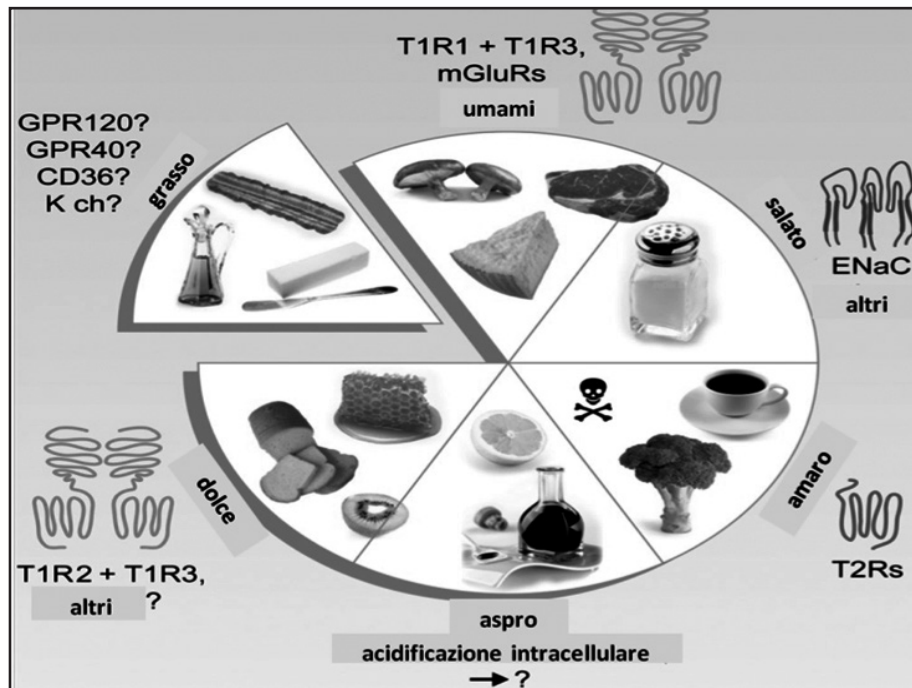
## Bibliografia

1. EFSA NDA Panel, European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12:3760
2. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2014;99: 1041-51.

## PROGRAMMING E RE-PROGRAMMING DEL GUSTO

Scelte alimentari errate possono essere considerate dei fattori di rischio per molte delle “non-communicable diseases” che affliggono la società moderna, come l'obesità, il diabete e l'ipertensione arteriosa. Le scelte alimentari si basano su un ampio range di determinanti a livello sociale, comunitario, familiare ed individuale, che includono anche la disponibilità ed i costi dei differenti alimenti e le abitudini alimentari socioculturali. Anche se c'è una struttura complessa di fattori che determina le abitudini alimentari dei bambini, le preferenze gustative sono state identificate come uno dei principali determinanti e pertanto influiscono sulle scelte (1).

Il gusto, insieme all'odore e alla chemestesi determina la formazione del sapore che identifica un alimento. Il gusto è la sensazione che si avverte quando sostanze chimiche entrano in contatto con i recettori gustativi, portando alla percezione qualitativa di 5 gusti “base” (dolce, salato, amaro, aspro e umami o “saporito”) ed ulteriori gusti, al momento non compresi tra i gusti “base”, come il grasso e il metallico (Figura 1). A differenza dei gusti base che sono in numero ristretto, ci sono milioni di odori, percepiti



**Figura 1.** Le qualità gustative, i recettori gustativi che li percepiscono ed esempi di stimoli naturali. Cinque sono i gusti qualitativi riconosciuti dalle papille gustative: dolce, aspro, amaro, salato e umami. Si pensa che il gusto amaro protegga dall'ingestione di veleni, molti dei quali sono amari. Il gusto dolce indica l'assunzione di zuccheri e carboidrati. Il gusto umami è associato ad L-aminoacidi e nucleotidi. Il gusto salato lo si avverte principalmente dall'assunzione di  $\text{Na}^+$ , mentre il gusto aspro da acidi organici. Sebbene non sia del tutto certo, alcuni studi supportano che anche il grasso potrebbe essere percepito dalle papille gustative attraverso dei recettori appropriati. Accanto all'immagine bianca sono presenti i nomi dei recettori gustativi e le immagini che li rappresentano [Figura modificata da J.Cell Biol. 2010;190: 285-296] (5).

dall'olfatto, legati a sensazioni diverse e che contribuiscono alla grande varietà di aromi che percepiamo negli alimenti. Per chemestesi, invece, si intendono le sensazioni gustative indotte chimicamente ma senza l'attivazione dei recettori del gusto e dell'olfatto. Esempi di chemestesi sono il freddo, il formicolio, il prurito e la scottatura (2-4).

### Preferenze innate e fattori genetici

Le preferenze gustative sembrano essere fortemente influenzate da fattori innati e si pensa siano presenti anche nel feto (3). L'evoluzione, inoltre, ha aiutato a definire le tipologie di alimenti apprezzate e quelle

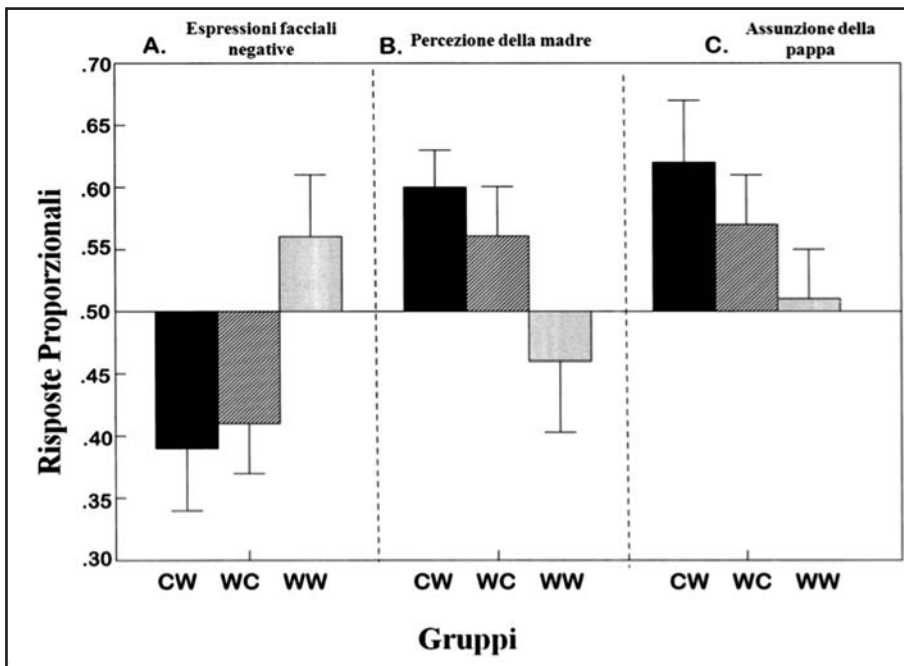
sgradite dai neonati. È stato osservato che i neonati, naturalmente, preferiscono alimenti con un elevato quantitativo di zuccheri (indice di energia) e di sale (espressione del contenuto di minerali) e rifiutano gli alimenti minimamente amari, che potrebbero indicare la presenza di sostanze velenose (3,4). Al tempo stesso, però, alcune verdure che contengono composti anticancerogeni, come i cavolfiori e i broccoli hanno un leggero gusto amaro e alcuni frutti ricchi in vitamine e antiossidanti, sono aspri. Comprendere tali alimenti nel proprio “schema” alimentare e di conseguenza accettare tali gusti è necessario per mantenere una dieta sana (1).

I neonati distinguono e rispondono

in modo differente ai gusti "base" sia attraverso la quantità di alimento consumata che attraverso espressioni facciali che possono indicare la sensazione di piacere o di repulsione (3,4). Difatti, sono state osservate sin dalle prime ore di vita risposte edonistiche, come rilassamento facciale o movimenti di suzione, per il gusto dolce e per l'umami (figura 2). Sebbene ancora non si sappia molto sullo sviluppo della sensibilità del bambino al gusto umami, è noto che il gusto dolce piace universalmente ai neonati. La preferenza per il gusto dolce rimane accentuata per tutta l'infanzia ed inizia a ridursi nella tarda adolescenza (6,7). Diversamente da quanto è stato osservato per il gusto dolce, alla nascita sono state rilevate risposte di repulsione per il gusto amaro (smorfie; figura 2) e per l'aspro (contrazione

delle labbra e strizzata di occhi). L'abilità di percepire e di rispondere al gusto salato, invece, non si manifesta prima dei 2-6 mesi di vita (3,4). Innata sarebbe anche la preferenza per alimenti con un'alta densità energetica, così come la capacità di autoregolarsi a seconda del contenuto calorico di un pasto (6). Tali preferenze gustative sembrano determinate, in parte, dalla genetica. L'esistenza di una variabilità interindividuale riguardante le preferenze e la percezione dei gusti potrebbe mettere in evidenza l'influenza della genetica sulle scelte alimentari (3). Infatti, pur essendo stata registrata una preferenza innata per il gusto dolce, non a tutti piace il gusto dolce allo stesso modo, in modo particolare quando si trova in alte concentrazioni: le differenze nella sensibilità ai dolciumi

sono dovute (in parte) alle varianti genetiche nei recettori del dolce (7). Recenti ricerche hanno identificato i diversi geni correlati alla variabilità interindividuale della percezione dei gusti dolce, umami e amaro. La percezione di tali gusti coinvolge recettori accoppiati alle proteine G che vengono codificati dalle famiglie geniche TAS1R e TAS2R. Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di queste famiglie geniche sono associati ad una variazione funzionale nella percezione del dolce, dell'umami e dell'amaro, anche se i meccanismi sottostanti, ad oggi, non sono ben noti. Le variazioni geniche maggiormente studiate sono quelle riguardanti il gusto amaro; gran parte delle ricerche si sono focalizzate sul gene TAS2R38 (3). Progetti Europei, quali l'Early Nutrition (contratto n°FP7-KBBE-2011-289346) e l'IDEFICS (contratto n°FP6-FOOD-CT-2006-016181-2) hanno recentemente studiato l'influenza della genetica sulle preferenze alimentari. In una coorte di bambini Europei (Italia, Belgio, Germania, Polonia, Spagna) di età compresa tra 1 e 6 anni, è stato osservato che il consumo di alimenti dolci è influenzato dalla genetica dei recettori del gusto amaro. Ovvero, i bambini maggiormente sensibili al gusto amaro "taster", caratterizzati da una variante genica di TAS2R38, hanno mostrato un maggior intake energetico da alimenti dolci ad alta densità energetica ( $\geq 200\text{Kcal}/100\text{g}$ ) rispetto ai bambini meno sensibili al gusto amaro "non taster". L'ipotesi è che i bambini più sensibili al gusto amaro consumino più zuccheri e più alimenti dolci per compensare la percezione del gusto amaro e per tale motivo siano più propensi a consumare una die-



**Figura 2.** L'accettazione durante l'alimentazione complementare delle pappe a base di carota attraverso: le espressioni facciali ( riquadro di sinistra), la percezione della madre in merito al gradimento della pappa ( riquadro centrale) e la quantità assunta ( riquadro di destra). I gruppi CW e WC rappresentano i gruppi di bambini esposti al sapore di carota tramite il fluido amniotico e nel latte materno, rispettivamente; il gruppo WW è il gruppo di controllo, i bambini non sono stati esposti al sapore di carota né attraverso il fluido amniotico né con il latte materno. [Figura modificata da Pediatrics 2001; 107: E88] (9).

ta meno bilanciata e salutare (dati non pubblicati). Inoltre, in un altro studio multicentrico coinvolgente bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, provenienti da 8 Paesi Europei (Germania, Ungheria, Italia, Cipro, Spagna, Estonia, Svezia e Belgio) è stato osservato che i livelli di mRNA del gene TAS1R3 nelle cellule del sangue periferico, codificante per una subunità del recettore per il gusto dolce, è associato con il consumo di alimenti dolci. È emerso che i bambini che avevano una bassa frequenza di consumo di alimenti dolci mostravano una maggiore espressione del gene TAS1R3 nelle cellule di sangue periferico, rispetto a quelli con intermedia o elevata frequenza di consumo di tali alimenti. Tali risultati suggeriscono che i livelli di espressione del gene TAS1R3 nelle cellule del sangue periferico potrebbero indicare la frequenza di consumo di alimenti dolci (8).

### **Fattori ambientali che precocemente influenzano le scelte alimentari**

Le risposte innate ai gusti dolce, aspro e amaro e la predisposizione genetica nel preferire alimenti ad elevata densità energetica vengono "modellate" precocemente dalle esperienze gustative, dal contesto in cui l'alimento viene offerto e dalle conseguenze fisiologiche avvertite dopo che si assume un particolare alimento. Le preferenze alimentari nei bambini aumentano e si evolvono considerevolmente nei primi due anni di vita (6). Nei primi periodi di vita lo sviluppo cerebrale è molto sensibile a fattori ambientali: sono epoche di plasticità cerebrale in cui l'ambiente a cui si è esposti può formare circuiti neuronali e futuri

comportamenti. Iniziando molto presto, dalle prime epoche di vita, le esperienze sensitive formano e modificano le preferenze alimentari e gustative (2,3).

Studi comportamentali suggeriscono che sin dall'ultimo trimestre di gravidanza i recettori del gusto e dell'olfatto sono funzionanti e capaci di percepire i continui cambiamenti di sapore del liquido amniotico. Oltre a contenere numerose sostanze chimiche con distinte proprietà gustative, il liquido amniotico contiene anche numerose sostanze chimiche volatili, che vengono trasmesse dalla dieta della madre attraverso la placenta. Sin da prima della nascita, il feto è esposto ad un'ampia varietà di sapori, che riflettono le abitudini alimentari della mamma e, se il bambino sarà allattato al seno, il neonato ritroverà tali sapori anche nel latte materno. La prima evidenza sperimentale che l'esperienza gustativa del feto influenzano le risposte ai gusti di alimenti solidi postnatali si è avuta nel 2001. Nel primo trial clinico randomizzato sullo sviluppo delle preferenze gustative sono state reclutate 46 donne in gravidanza e suddivise in 3 gruppi: ad un gruppo è stato indicato di bere il succo di

carota in gravidanza e acqua in allattamento (CW), al secondo acqua in gravidanza e succo di carota in allattamento (WC) e al terzo gruppo solo acqua sia durante la gravidanza che durante l'allattamento (WW). Poche settimane dopo l'inizio del svezzamento, è stato osservato che solo i lattanti abituati al sapore di carota tramite il fluido amniotico o nel latte materno mostravano meno risposte facciali negative rispetto ai figli di madri che avevano assunto solo acqua durante il trial (Figura 3; 9).

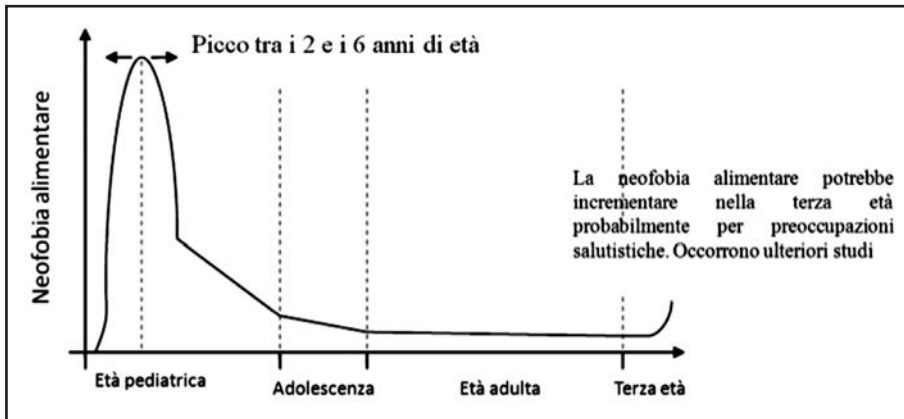
Attraverso queste prime esperienze sensoriali il bambino, quindi, impara a conoscere i cibi della cultura della propria famiglia il che, al momento del svezzamento, aumenta il gradimento e la preferenza di alimenti con sapori simili (2,3,10; Figura 4). Il neonato alimentato con formula, invece, è esposto ad un gusto monotono e potrebbe gradire meno gli alimenti che si allontanano dal sapore della formula (2,3).

Nel 2011 Mennella et al. hanno pubblicato uno studio con lo scopo di indagare quale fosse il periodo maggiormente sensibile nei neonati per l'apprendimento del gusto di formule estesamente idrolizzate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF), caratterizzate da sapori molto



**Figura 3.** Il continuum di opportunità per l'esposizione primaria a sapori "sani" durante l'infanzia. L'esposizione ai differenti sapori inizia presto nella vita. I neonati riconoscono i sapori prima di ingerire alimenti solidi attraverso il liquido amniotico e il latte materno. Il regime dietetico materno e familiare determina un ruolo importante nel timing e nella tipologia di sapori e di alimenti complementari offerti ai neonati [figura modificata da Ann Nu tr Metab 2012; 60: 40–50] (10).





**Figura 5.** Un potenziale modello dei livelli di neofobia lungo tutto il corso della vita [figura modificata da Appetite 2008; 50: 181-193] (12).

aspri e amari. È stato quindi osservato che inizialmente tutti i neonati rifiutavano le formule eHF, ma che i lattanti di età compresa tra 1.5 e 3.5 mesi, diversamente dai lattanti di età superiore a 3.5 mesi, imparavano ad accettare le formule eHF se esposti a questo tipo di formule per più di un mese. Ciò potrebbe far pensare ad un “programming” del gusto precedente ai 3.5 mesi (11). Dai risultati di una recente revisione sistematica è emerso che il programming per l'accettazione dei gusti nelle epoche future è evidente per il gusto amaro e per gusti specifici (aglio, piselli, fagiolini, carvi, mela), mentre per quanto riguarda gli altri gusti gli studi sono ancora limitati o i loro risultati non univoci (1).

Con l'introduzione di alimenti complementari, il bambino continua ad imparare dalle diverse esperienze sensoriali. I bambini che sono continuamente esposti ad una grande varietà di alimenti “sani” imparano ad apprezzarli e mostrano una maggiore predisposizione ad assaporare cibi nuovi (2). L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini.

È stato osservato che comportamenti neofobici sono quasi assenti al momento del divezzamento, ma che incrementano vertiginosamente non appena il bambino inizia a gattonare/camminare, raggiungendo il picco tra i 2 e i 6 anni di età (Figura 5, 12). Diversi studi suggeriscono che per aumentare il gradimento di un alimento in un bambino è importante sia il numero delle volte in cui viene proposto al bambino sia l'ambiente in cui avviene l'esposizione: si è osservato che per aumentare il consumo e il gradimento di un alimento nuovo è necessario proporre al bambino tale alimento tra le 6 e le 15 volte e che proporre alimenti nuovi in un ambiente sociale positivo farà aumentare la disponibilità dei bambini a mangiarli (3,6,13). Anche le sensazioni provate dopo l'ingestione influenzano le preferenze e possono promuovere l'accettazione di un alimento inizialmente non gradito.

Inoltre, ciò che sembra influire molto sulle scelte alimentari dei bambini sono gli alimenti consumati dai genitori che sono alla portata dei loro figli. Studi sperimentali hanno osservato che le preferenze e l'accettazione di nuovi alimenti nei bambini possono essere influenza-

te dalle preferenze alimentari degli adulti e degli altri bambini. Al contrario, invece, non determinano effetti positivi a lungo termine le “promesse” dei genitori per invogliare il proprio figlio ad assumere un alimento (ad esempio, “se mangi i piselli, per dolce potrai mangiare il gelato”) o la proibizione dell'assunzione di alimenti non “sani”, ma graditi al bambino (3,14).

Sebbene non sia ancora certa l'esistenza di un unico periodo di “programming” del gusto piuttosto che di diversi periodi sensitivi di “reprogramming”, è stato osservato che dopo l'età di 3-4 anni, le abitudini/pattern alimentari rimangono abbastanza stabili, per questo è importante abituare il bambino ad una «sana» alimentazione nelle iniziali epoche di vita (<3 anni) (2,15).

**Cambiamenti nelle preferenze alimentari dopo l'infanzia**

Inoltre, sebbene molte delle preferenze alimentari si sviluppino nella prima infanzia, queste continuano a cambiare durante l'adolescenza e in età adulta. Tali cambiamenti saranno influenzati da fattori complessi che vanno di pari passo con la maturazione dell'individuo. Le preferenze alimentari in età adulta, infatti, dipendono dall'età, dal sesso, dallo stato di salute, dall'educazione, dal reddito e dalla salubrità dei cibi. Ciò indica un cambiamento delle preferenze alimentari: dalle primarie con base edonistica, nelle prime epoche di vita, alle preferenze che comprendono considerazioni sulla salute, sulla vita sociale e sull'impatto economico, in età adulta. Inoltre, l'età avanzata porta ad ulteriori considerazioni per le preferenze gusta-

tive e alimentari: gli anziani spesso hanno una sensibilità ridotta per l'odore (iposmia) e per il gusto (ipo-geusia) o una distorsione della sensibilità del gusto (disgeusia) o degli odori (disomia) (3).

### Conclusioni

**In conclusione, le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così come sapori associati ad un'alta densità energetica. Le preferenze alimentari sono tuttavia malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali (2). È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino possa continuare ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per prevenire le patologie associate a scelte alimentari errate.**

### Bibliografia

1. Nehring I, Kostka T, von Kries Rüdiger, Rehfues Eva A. Impacts of In Utero and Early Infant Taste Experiences on Later Taste Acceptance: A Systematic Review. *J Nutr.* 2015;145:1271-9.
2. Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:S704-711.
3. Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol.* 2013; 23:R401-8.
4. Beauchamp GK, Mennella JA. Early Flavor Learning and Its Impact on Later Feeding Behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:S25-30.
5. Chaudhari N, Roper S. D. The cell biology of taste. *J. Cell Biol.* 2010;190: 285-296.
6. Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. *J Nutr* 1998; 128: 407S-410S.
7. Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJF, Sørensen TI A, O'Dea K, McLean P, Jensen T. K, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson SJ, Reed DR and Westerterp-Plantenga MS. Obesity: lessons from evolution and the environment. *Obes Rev.* 2012;13:910-22.
8. Priego T, Sánchez J, Picó C, Ahrens W, De Henauw S, Kourides Y, Lissner L, Molnár D, Moreno LA, Russo P, Siani A, Veidebaum T, Palou A. TAS1R3 and UCN2 transcript levels in blood cells are associated with sugary and fatty food consumption in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;JC20151976.
9. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. *Pediatrics* 2001; 107: E88.
10. Mennella JA, Trabulsi JC. Complementary Foods and Flavor Experiences: Setting the Foundation. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 40-50.
11. Mennella JA, Lukasewycz LD, Castor SM, Beauchamp GK. The timing and duration of a sensitive period in human flavor learning: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1019-24.
12. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JCG. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: A review. *Appetite* 2008; 50: 181-193.
13. Anzman-Frasca S, Savage JS, Marini ME, Fisher JO, Birch LL. Repeated exposure and associative conditioning promote preschool children's liking of vegetables. *Appetite* 2011; 58:543-553.
14. Forestell CA, Mennella JA. Early Determinants of Fruit and Vegetable Acceptance. *Pediatrics* 2007;120:1247-1254
15. Dominguez PR. Flavor exposure during sensitive periods of development as a key mechanism of flavor learning: implications for future research. *Am J Clin Nutr* 2011;93:909-10.

### ALTRI FATTORI DI RISCHIO ED INTERVENTI PREVENTIVI

Sull'efficacia e l'appropriatezza di interventi per la **prevenzione delle allergie**, da attuare nei primi 6 mesi di vita, (allattamento al seno, formule idrolizzate, prebiotici e probiotici, supplementi, profilassi ambientale, ecc.), nonché sui **principali fattori di rischio** (inquinanti, fumo, alcool), si rimanda ai capitoli "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI" e "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE".

## SECONDO SEMESTRE DI VITA

**Key points**

Da alcuni studi di coorte si evincebbe un'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronicodegenerative nelle età successive. Nello studio CHOP l'effetto è spiegato in gran parte dalle differenze di indice di massa corporea nel quartile superiore della sua distribuzione, ad indicare un possibile rapporto causa-effetto in presenza di un background genetico.

Gli studi condotti sono tutti gravati da bias metodologici, riguardanti soprattutto la perdita al follow-up.

Si raccomanda la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei "complementary foods".

Le formule per lattanti o quelle di proseguimento potrebbero essere usate in aggiunta o al posto del latte materno qualora la madre non potesse allattare o non avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte.

È necessario scegliere accuratamente il latte da offrire, preferendo una formula a basso apporto proteico (1A).

Grande importanza viene data alle quote percentuali di Calorie e di Proteine ed alle variabili di contesto e relazionali correlate all'AC, con la raccomandazione alla pratica del

cosiddetto responsive feeding, un approccio globale alla nutrizione infantile che privilegia gli aspetti di cura, nel rispetto dei tempi, delle sensazioni di fame e di sazietà dei bambini, in un contesto rilassato nel quale essi possano imparare a mangiare in modo diverso e nuovo, mentre stanno sperimentando una relazione di affetto e non di coercizione.

Assunzioni raccomandate di riferimento – LARN 2014

Mantenimento di un elevato apporto lipidico anche nel 2° anno di vita e la riduzione della percentuale di zuccheri a rapido assorbimento, viene confermata la raccomandazione ad un'importante riduzione della quota proteica durante tutto il periodo che va dai 6 mesi ai 24 mesi di vita, anche in relazione al rischio di early adiposity rebound per assunzioni superiori al 15% dell'energia totale.

Estremamente varie sono le modalità temporali, quantitative, qualitative, relazionali e ambientali di introduzione dell'alimentazione complementare, a partire dal quinto-sesto mese di vita.

La difficoltà di condurre studi randomizzati non ha consentito di avere risposte sulle conseguenze che i diversi "stili" con cui essa viene condotta potranno avere sul futuro degli individui.

Le evidenze sulle caratteristiche prettamente relazionali sono contrastanti.

L'approccio relazionale di tipo responsivo guida anche il metodo del Baby-led Weaning.

L'impatto che i diversi macronutrienti dell'AC possono avere sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva, è stato studiato con riferimento particolare alle fonti liquide dell'alimentazione (latte, bevande zuccherate), e mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti semisolide di provenienza.

Decisamente più mirati invece i filoni di ricerca sull'AC nella Malattia Celiaca e nelle Malattie Allergiche. Le evidenze disponibili sembrano essere inequivocabilmente a sfavore della possibilità di prevenire a lungo termine l'insorgenza di Celiachia attraverso un'assunzione del Glutine ritardata all'anno di vita anziché dopo il compimento dei 4 mesi (1D).

Le evidenze scientifiche non permettono di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di "complementary foods" in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardare né di incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico. (1D)

## **NUTRIENTI E BMI. FABBISOGNI PROTEICI DELLA PRIMISSIMA INFANZIA E ADIPOSITY REBOUND**

Un elemento importante della nuova edizione dei LARN 2014 è rappresentato dalla riduzione, in tutte le fasce di età del fabbisogno proteico, rispetto a quanto raccomandato precedentemente (LARN 1996).

Difatti i valori relativi all'assunzione raccomandata per la popolazione passano da 15-19 g/die a 11 g/die nel secondo semestre di vita, da 13-23 g/die a 14 g/die nella fascia di età compresa tra 1-3 anni e da 21-28 a 19 g/die tra i 4 e i 6 anni.

Questa riduzione riguarda anche, e soprattutto, la primissima infanzia: nel secondo semestre di vita, difatti, i fabbisogni proteici si riducono passando da 1,87 g/kg a 1,32 g/kg mentre nel primo e nel secondo anno di vita si riducono da 1,48 g/die a 1,00 g/die (Tabella 1).

I potenziali effetti negativi associati ad apporti elevati di proteine in età pediatrica sono un argomento ancora oggi ampiamente dibattuto.

Tuttavia, alcuni studi di coorte hanno dimostrato un'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età

successive. Sulla base di un recente documento dell'EFSA (2012) si ritiene sicura un'assunzione di proteine doppia rispetto al fabbisogno; infatti tali apporti si osservano frequentemente nella dieta dei paesi industrializzati senza evidenti conseguenze negative per lo stato di salute. Ciò significa che nella pianificazione dietetica il PRI può essere considerato il punto di partenza e, nel caso delle proteine, può essere effettivamente raddoppiato senza superare però il 15% dell'energia totale.

D'altra parte invece tra i 6-24 mesi di vita, per valori al di sopra del 15% dell'energia derivante da proteine, sembra si possano innescare dei meccanismi in grado di predisporre il bambino verso un'*adiposity rebound* precoce e lo sviluppo di eccesso ponderale in età scolare.

La maggior evidenza di tale associazione deriva dal Progetto Childhood Obesity Project (CHOP). Partendo dall'ipotesi che un elevato e precoce apporto di proteine sia in grado di aumentare in modo sensibile il rischio di sviluppo di obesità, un progetto finanziato dalla Comunità Europea CHOP di intervento in doppio cieco in più di 1.000 lattanti in 5 Paesi Europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio).

Il progetto è caratterizzato dallo

studio di 500 neonati allattati al seno, gruppo di riferimento, e 500 neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei 2 gruppi degli alimentati con formula a differente assunzione proteica, formule a più alta (High Protein (HP): 2,9 g/100 Kcal, 2.05g/dl) o a più bassa concentrazione (Low Protein (LP): 1,77g/100 Kcal, 1.25 g/dl) di proteine, rappresentanti rispettivamente il limite massimo e minimo delle raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità Europea (DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE del 22 dicembre 2006). Dal 6° mese i lattanti assumevano successivamente una formula "follow-on" con concentrazioni rispettivamente diverse, di 2.2 g/100 Kcal e 4.4 g/100 Kcal (con 1.6 e 3.2 in termini di g/dl). Le differenti formule sono state fornite per il primo anno di vita (periodo di intervento), mentre è previsto un follow-up dei soggetti reclutati (valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età di 11 anni di vita. A 6 anni il rischio di obesità, difatti, è risultato 2,43 volte più elevato nel gruppo allattato con formula ad elevato contenuto proteico rispetto ai bambini alimentati con formula a basso contenuto proteico. Va tuttavia osservato che l'effetto è spiegato in gran parte dalle differenze di indice di massa corporea nel quartile superiore della sua distribuzione, ad indicare un possibile rapporto causa-effetto in presenza di un background genetico.

Questi risultati contribuiranno a migliorare le indicazioni per una corretta alimentazione, volta a pre-

**Tabella 1. Fabbisogno proteico in bambini di 6-24 mesi: confronto LARN 1996-LARN 2014**

<b>Età</b>	<b>LARN, 1996 (Livello di Sicurezza "corretto") g/kg peso corporeo</b>	<b>LARN, 2014 (Assunzione Raccomandata per la popolazione) - PRI g/kg peso corporeo</b>
6 mesi	1,87	1,32
12 mesi	1,87	1,32
18 mesi	1,48	1,00
24 mesi	1,48	1,00

venire, più che a curare, patologie cronico-degenerative, fin dalla primissima infanzia, con un'attenzione particolare all'assunzione di proteine.

I diversi nutrienti sono in grado di influenzare il pattern di accrescimento staturo-ponderale del soggetto e quindi, possono condizionare il BMI.

Alla luce delle recenti evidenze scientifiche, l'apporto qualitativo e quantitativo delle proteine gioca un ruolo essenziale soprattutto nelle prime epoche della vita (primi 2 anni di vita), quando un apporto superiore al 15% dell'energia totale sembra determinare un precoce adiposity rebound, a sua volta fattore di rischio per obesità e per altre NCDs<sup>1</sup>.

Secondo la cosiddetta *early protein hypothesis* un elevato intake proteico nelle prime epoche della vita incrementerebbe la concentrazione di aminoacidi circolanti a catena ramificata, responsabili di un aumento della secrezione di insulina e di IGF1 che favorirebbero l'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti. Particolarmente associate a questo meccanismo sembrano essere le proteine di origine animale, soprattutto del latte vaccino. Il latte materno, con il suo basso contenuto proteico (0.9 g/dL) rispetto a quello del latte vaccino (3.2 g/dL) rappresenta l'alimento ideale per contenere l'apporto di tale nutriente. In caso di mancanza di latte materno, è opportuno optare per formule a basso contenuto di proteine, avendo cura anche della qualità delle stesse. Dopo l'anno di vita, in bambini che assumono elevati quantitativi di latte (superiori a 200-400 ml/die), è opportuno scegliere apposite formule 12/24-36 mesi, caratterizzate da un apporto

proteico inferiore<sup>2</sup>.

Evidenze recenti hanno mostrato che un ridotto apporto di lipidi nelle prime epoche della vita potrebbe condizionare sfavorevolmente il metabolismo, causando una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disordini metabolici nelle epoche successive della vita, in coincidenza con l'aumento dell'assunzione di grassi con l'alimentazione. Infatti una dieta povera di grassi precocemente sembrerebbe condizionare l'insorgenza di resistenza all'azione della leptina, ormone anoressizzante, in età adulta. A differenza delle proteine, quindi, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità; al contrario, essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta)<sup>3,4</sup>. Di conseguenza è importante notare che i LARN 2014<sup>5</sup> raccomandano un apporto lipidico pari al 40% dell'energia nel secondo semestre di vita e del 35-40% fino a 3 anni. La riduzione della quota lipidica a livelli del 20-35% per energia viene raccomandata a partire dai 4 anni di vita.

Particolarmente importante è la qualità dei grassi assunti. Studi su animali hanno evidenziato che una dieta ad elevato contenuto di PUFA n-6 si associa ad un incrementato differenziamento e proliferazione dei preadipociti con conseguente accumulo di tessuto adiposo. Quindi diete con un elevato rapporto n-6/n-3 PUFA possono avere dei potenziali effetti negativi sull'obesità pre e post-natale ma sono necessari ulteriori studi<sup>6</sup>.

Per quanto riguarda l'apporto de-

gli zuccheri semplici i nuovi LARN 2014 e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>7</sup> raccomandano di limitare l'assunzione di zuccheri semplici ad un massimo del 10% dell'energia totale (escludendo gli zuccheri naturalmente presenti in frutta fresca, vegetali e latte) quali gli zuccheri aggiunti ad alimenti e bevande, e gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta.

Infatti un recente studio ha dimostrato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano più di 3 volte alla settimana bevande zuccherate a 12 mesi rispetto a chi non li assume<sup>8</sup>.

Contenuto proteico di alcuni alimenti (g/100g). Modificato da EFSA Journal 2012<sup>8</sup>

Alimento	Contenuto proteico (N x 6,25 g/100 g)
Latte vaccino intero	1,80- 2,50 g/100 kcal
Latte di capra	1,80-2,50 g/100 kcal
Carne rossa	20-33 g/100 g
Pollame	22-37 g/100 g
Pesce	15-25 g/100 g
Uova	11-13 g/100 g
Formaggio a pasta dura	27-34 g/100 g
Formaggio a pasta molle	12-28 g/100 g
Legumi	4-14 g/100 g

**Introduzione dei "complementary foods": quale latte**

Si raccomanda la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei *"complementary foods"*. Le formule per lattanti o quelle di proseguimento potrebbero essere usate in aggiunta o al posto del latte materno qualora la madre non potesse allattare o non

avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte.

La scelta del latte formulato deve basarsi principalmente sulle qualità in termini di apporto di macronutrienti. Il bambino di 7 mesi allattato al seno assume 13 g/die di proteine, pari al 7,5% dell'energia totale e pertanto all'interno dell'intervallo di sicurezza. In caso di mancanza di latte materno, per ottenere il medesimo risultato nel lattante con formula è necessario scegliere accuratamente il latte da offrire, preferendo una formula a basso apporto proteico che consente di rientrare nei limiti di assunzione proteica consigliati. Lo stesso discorso vale per un lattante di 12 mesi, il cui fabbisogno proteico è di pari a 14 g/die.

Il *timing* di introduzione del latte vaccino è invece molto controverso in letteratura. La maggior parte dei paesi raccomanda almeno non prima dei 12 mesi di vita. Uno dei principali motivi, oltre all'eccessivo apporto proteico, di ritardo nell'introduzione di latte vaccino risiede nel suo scarso contenuto di ferro. Alcuni dati suggeriscono che la precoce introduzione di latte vaccino può provocare microscopici sanguinamenti intestinali, ma limitati tra i 6 ed i 9 mesi di vita (38% a 6, 29% a 9 mesi, 7% a 12 mesi).

### Conclusioni

**In conclusione, poiché esistono periodi critici dello sviluppo del bambino in cui l'intervento nutrizionale può condizionare la salute dell'adulto, un'introduzione adeguata dei "complementary foods" può contribuire a sviluppare scelte alimentari equilibrate che si manterranno poi negli anni successivi fino all'età adulta.**

**I genitori e il pediatra hanno una grande responsabilità nell'indirizzare le scelte alimentari, la loro dovrà essere un'alleanza finalizzata alla salute dell'adulto.**

### Bibliografia

1. Michaelsen KF et al. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014;99:718S-722S; Koletzko B et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr* 2016;103:303-304.
2. Koletzko B et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr* 2016;103:303-304.
3. Agostoni C et al. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:775-780
4. Rolland-Cachera MF et al. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. *Int J Obes* 2013;37:1116-1122.
5. LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014.
6. Nettleton JA et al. Role of dietary fats in the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab* 2014;64:167-178.
7. Sugar intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available online on WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int))
8. Pan L et al. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics*. 2014; 134:S29-S35.
9. EFSA Journal 2012;10(2):2557 EFSA Journal 2014;12(7):3760.

### Differenti modalità di introduzione dei cibi durante il periodo dell'Alimentazione Complementare

Estremamente varie sono le modalità temporali, quantitative, qualitative, relazionali e ambientali con le quali il lattante umano, a partire dal quinto-sesto mese di vita, viene introdotto all'assunzione di alimenti diversi dal latte materno e/o dai suoi sostituti assunti fino a quel momento.

Questa grande diversità è da attribuire a motivi etnici, geografici, culturali, economici e sociali; essa rappresenta uno dei principali motivi per cui lo studio sperimentale dell'Alimentazione Complementare

(AC) non ha ancora potuto fornire adeguate risposte sulle conseguenze che i diversi "stili" con cui essa viene condotta potranno avere sul futuro degli individui. Altri motivi per questa relativa insufficienza di evidenze scientifiche possono essere riconosciuti prima di tutto nella difficoltà di svolgere studi randomizzati durante la prima infanzia, poi nel lungo tempo che intercorre fra il periodo dell'AC intesa come *esposizione* e la comparsa di quegli effetti a distanza sulla salute che si vorrebbero studiare, e ancora, nell'enorme impatto che possono avere i fattori confondenti nel corso di studi osservazionali che durano molti anni, oltre che nella difficoltà di distinguere l'impatto funzionale di ogni singolo nutriente rispetto all'impatto determinato dai cibi nella loro interezza.<sup>1</sup>

Sono oggi pubblicati, o accessibili online, numerosi documenti di indirizzo delle principali organizzazioni, agenzie e società scientifiche internazionali, dedicati all'AC e al suo più corretto svolgimento. I documenti di consenso dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>2</sup> sono dedicati in modo particolare alle popolazioni del Terzo Mondo, laddove gli obiettivi di salute fondamentali sono l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di vita ed il suo mantenimento fino ai 2 anni, al fine di evitare la malnutrizione e le sue gravi conseguenze in termini di mortalità infantile. Della stessa OMS sono pure i documenti che si occupano dei rapporti che dovrebbero intercorrere, durante il periodo dell'AC, fra l'assunzione di calorie e nutrienti attraverso il latte e l'assunzione attraverso gli alimenti solidi o semisolidi.

Forte rilievo viene dato infatti in

questi documenti alle importanti quote percentuali di Calorie e di Proteine che dovrebbero ancora essere assunte attraverso il latte sia durante il terzo che durante il quarto trimestre di vita, con quote rispettive attorno al 70% e al 45%<sup>5</sup>. Notevole importanza viene riservata anche alle variabili di contesto e relazionali correlate all'AC, con la raccomandazione alla pratica del cosiddetto *responsive feeding*, un approccio globale alla nutrizione infantile che privilegia gli aspetti di *cura*, nel rispetto dei tempi, delle sensazioni di fame e di sazietà dei bambini, in un contesto rilassato nel quale essi possano imparare a mangiare in modo diverso e nuovo, mentre stanno sperimentando una relazione di affetto e non di coercizione<sup>6,7</sup>. Alcuni documenti, non recentissimi peraltro, prodotti da organizzazioni e società scientifiche dei paesi industrializzati<sup>8,9</sup>, laddove le risorse alimentari sono sostanzialmente illimitate, focalizzano invece l'attenzione sulle possibili relazioni fra i vari Macronutrienti e lo sviluppo di Malattie Non Trasmissibili (Non Communicable Diseases - NCDs), in particolar modo dell'Obesità Infantile<sup>10</sup>.

Durante gli ultimi decenni, nelle popolazioni agiate di quei Paesi, sono stati studiati soprattutto gli aspetti temporali (epoca di inizio dell'AC) e qualitativi (percentuali dei vari Macronutrienti e loro relativi rapporti durante il periodo dell'AC), nel tentativo di mettere in relazione tali aspetti con la comparsa di NCD nelle successive fasi dell'infanzia, nell'adolescenza e nell'età adulta.

Per quanto riguarda l'epoca di inizio dell'AC, le migliori evidenze attualmente disponibili sembrano dimostrare una relazione inversa fra ini-

zio dell'AC prima dei 3-4 mesi di vita e sviluppo di Obesità infantile<sup>11</sup> ed un verosimile rapporto di causalità inversa fra epoca di inizio e valori auxologici antecedenti<sup>12</sup>.

In merito invece alle differenze nell'intake dei vari Macronutrienti durante il periodo dell'AC, i dati più concreti sembrano quelli riguardanti le Proteine, per le quali appare chiara, anche se con gradi diversi di evidenza a seconda degli studi, non solo una relazione diretta fra livelli di introduzione nel primo e secondo anno di vita e sviluppo di Obesità fra i 7 e gli 8 anni<sup>13,14,15,16</sup> ma anche una relazione diretta fra gradienti di intake proteico e maggior sviluppo di Obesità<sup>17,18</sup>. In linea con questi riscontri si può considerare la pubblicazione dei nuovi LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti)<sup>19</sup>, avvenuta nel 2014 a distanza di 18 anni dai precedenti: qui, oltre alle raccomandazioni per il mantenimento di un elevato apporto lipidico anche nel 2° anno di vita e la riduzione della percentuale di zuccheri a rapido assorbimento, viene confermata la raccomandazione ad un'importante riduzione della quota proteica durante tutto il periodo che va dai 6 mesi ai 24 mesi di vita, anche in relazione al rischio di *early adiposity rebound* per assunzioni superiori al 15% dell'energia totale<sup>20</sup>.

Qualche dato, non certo conclusivo ma ancora conflittuale, è poi presente in letteratura sull'impatto che diverse proporzioni di Zuccheri e Grassi assunte durante il periodo dell'AC avrebbero sulla crescita futura dei bambini<sup>21,22</sup>.

Le caratteristiche squisitamente relazionali del processo dell'Alimentazione Complementare (*responsive e non-responsive feeding*) alle quali

fanno spesso riferimento i documenti ufficiali dell'OMS, sono state recentemente studiate in numerosi lavori e in due revisioni sistematiche, ma le evidenze disponibili in merito al possibile rapporto fra stili di nutrizione e sviluppo di Obesità, appaiono ancora conflittuali<sup>23,24</sup>.

L'approccio relazionale di tipo *responsivo* guida anche il metodo del Baby-led Weaning<sup>25,27</sup> proposto in Inghilterra nei primi anni 2000, nel quale viene lasciata al bambino la libertà di afferrare e mangiare autonomamente pezzi di cibo intero adeguatamente preparati a questo scopo; egli può così scegliere cosa mangiare, quanto mangiare e in quali tempi, mentre ai genitori viene lasciato soltanto il compito di decidere cosa offrire. Il Baby-led Weaning si differenzia dai metodi convenzionali di svezzamento in quanto, fin dall'inizio, viene introdotta una più larga varietà di cibi complementari, nel rispetto dell'autonomia decisionale del bambino, favorita anche dalla minor probabilità che le madri lo costringano a mangiare o che ne limitino l'accesso al cibo, due riconosciute pratiche di nutrimento non-responsivo.

È possibile dunque dire che, a tutt'oggi, l'impatto che i diversi macronutrienti dell'AC possono avere sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva, è stato studiato con riferimento particolare alle fonti liquide dell'alimentazione (latte, bevande zuccherate), e mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti semisolide di provenienza, approccio che risulterebbe molto interessante al fine di orientare una migliore scelta della qualità degli alimenti in un periodo così cruciale dell'alimentazione e della crescita

umana.

Decisamente più mirati alla conoscenza degli specifici rapporti fra singoli alimenti introdotti nel periodo dell'AC e sviluppo successivo di patologie sono invece i filoni di ricerca sull'AC nella Malattia Celiaca e nelle Malattie Allergiche. Molto di recente infatti, fra il 2014 e il 2016, sono stati condotti e pubblicati importantissimi trials randomizzati in popolazioni a rischio familiare di sviluppare Malattia Celiaca e Allergia Alimentare alle Arachidi. Le evidenze disponibili sembrano essere inequivocabilmente a sfavore della possibilità di prevenire a lungo termine l'insorgenza di Celiachia attraverso un'assunzione del Glutine ritardata all'anno di vita anziché dopo il compimento dei 4 mesi<sup>28</sup>. Per quanto riguarda invece l'Allergia alle Arachidi, problema con prevalenza molto più bassa nel nostro Paese rispetto al mondo anglosassone, lo studio recente che ha valutato la possibilità preventiva dell'introduzione precoce e continuativa dell'alimento (dai 3 mesi ai 5 anni), pur raggiungendo conclusioni favorevoli all'intervento studiato, risulta gravato di problemi metodologici che limitano al momento la validità dei suoi risultati e la loro applicabilità in contesti non sperimentali<sup>29</sup>. Altre prospettive interessanti, al momento limitate ai risultati di un unico studio<sup>30</sup> caratterizzato da importanti problemi di aderenza al protocollo negli appartenenti al gruppo sperimentale, derivano dalle ricerche sulla possibilità di prevenire le Allergie Alimentari, in una popolazione non a rischio di lattanti al seno, attraverso l'introduzione più o meno precoce di alimenti allergizzanti (arachidi, latticini, uovo, pesce, sesamo, grano).

## Bibliografia

1. Caroli M. <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-nutrition-food-choices-eating-behavior/weaning-practices-later-obesity/>
2. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/a85622/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/a85622/en/)
3. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241593431/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593431/en/)
4. Complementary feeding: family foods for breastfed children [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/nhd\\_00\\_1/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/nhd_00_1/en/)
5. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of the breastfed infant. *Pediatr Clin North Am.* 2001 Feb;48(1):87-104.
6. Engle PL, Bentley M, Pelto G. The role of care in nutrition programmes: current research and a research agenda. *Proc Nutr Soc* 2000;59:25-35
7. Pelto G, Levitt E, Thairu L. Improving feeding practices: current patterns, common constraints, and the design of interventions. Presentation at the WHO Global Consultation on Complementary Feeding, Geneva, December 2001.
8. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, MichaelsenKF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Jan;46(1):99-110.
9. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition: Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):662-9.
10. Krebs NF, Jacobson MS; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003 Aug;112(2):424-30.
11. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2013 Oct;37(10):1295-306.
12. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):317-24.e1
13. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrot M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 Aug;19(8):573-8
14. Pearce J, Langley-Evans SC. The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2013 Apr;37(4):477-85
15. Gunther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1765-1772.
16. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escibano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 May;99(5):1041-51
17. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB; ALSPAC Study Team. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3):e503-8
18. Gunnarsdottir I, Thorsdottir I. Relationship between growth and feeding in infancy and body mass index at the age of 6 years. *Int J Obes* 2003; 27: 1523-1527.
19. Società Italiana di Nutrizione Umana, SINU. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV revisione. Milano: SICS Editore, 2014.
20. Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? *Int J Obes (Lond).* 2005 Sep;29 Suppl 2:S8-13.
21. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):1084-102
22. Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E, Siltala M, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT, Julia A, Marniemi J, Näntö-Salonen K, Simell O. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation.* 2007 Aug 28;116(9):1032-40.
23. DiSantis KI, Hodges EA, Johnson SL, Fisher JO. The role of responsive feeding in overweight during infancy and toddlerhood: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011 Apr;35(4):480-92.
24. Hurlley KM, Cross MB, Hughes SO. A systematic review of responsive feeding and child obesity in high-income countries. *J Nutr.* 2011 Mar;141(3):495-501.
25. Rapley G. Can babies initiate and direct the weaning process? Unpublished MSc interprofessional health and community studies (care of the breastfeeding mother and child). Kent: Canterbury Christ Church University College; 2003.
26. Rapley G, Murkett T. Baby-led-weaning: helping your baby to love good food. London: Vermillion; 2008.
27. Cameron SL, Heath LM, Taylor RW. How feasible is Baby led Weaning as an approach to Infant feeding? A Review of the evidence. *Nutrients.* 2012;2:1575-609.)
28. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1295-303.
29. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):803-13
30. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, Brough H, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G; EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4.



**Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie**

Si rimanda al relativo capitolo in "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE"

In sintesi, riguardo al timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti le evidenze non giustificano né di ritardarne né incoraggiarne l'esposizione una volta che

l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

**12-24 MESI**

**Key points**

La primissima infanzia è un periodo molto delicato, che impone la necessità di scelte alimentari corrette per garantire al bambino un futuro sano.

Un apporto proteico elevato all'età di 2 anni si associa ad una anticipazione dell'adiposity rebound, ossia del valore minimo raggiunto dal BMI prima del suo fisiologico aumento. Un early adiposity rebound si associa ad un maggiore rischio di sviluppare obesità. Pur con alcuni bias, le evidenze suggeriscono che l'assunzione di latti con più alto contenuto proteico si associa ad un peso, peso per lunghezza ed indice di massa corporea significativamente più elevato rispetto a formule a minor apporto proteico. Per evitare squilibri alimentari, assicurando al tempo stesso crescita e sviluppo ottimali, è raccomandato l'uso di tali formule laddove venga riconosciuto dai caregivers (genitori e pediatri) un regime alimentare sbilanciato sia sul piano proteico che in termini di assunzioni di macro e micronutrienti. Nei primi 2 anni di vita, un modello alimentare basato su una dieta relativamente ricca in grassi e più pove-

ra in proteine (come il latte materno) non sembra essere dannosa, né l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità. Sembrerebbe, anzi, essere il passaggio improvviso ad una alimentazione opposta (cioè ricca in proteine e povera di grassi) ad essere potenzialmente pericoloso, in quanto potrebbe predisporre a squilibri metabolici. (1A)

Un punto fondamentale è la limitazione degli zuccheri semplici, (glucosio e fruttosio) e disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad esempio ad alimenti e bevande molto presenti nell'alimentazione del bambino nella prima infanzia, laddove si generano le abitudini alimentari e si crea il gusto.

Per quanto riguarda il ferro, a fronte di fabbisogni elevati, l'intake con la dieta è spesso scarso: gli alimenti ricchi di ferro (quali legumi, vegetali a foglia verde, spinaci) non sono consumati volentieri dai bambini che, quindi, rischiano di sviluppare molto precocemente dei deficit. I rischi di una carenza marziale soprattutto qualora non diagnosticata precocemente, sono quelli di un ridotto outcome neuromotorio oltre a una minore resistenza alle infezioni.

Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano in tutto il mondo un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D e ne indicano la supplementazione, almeno nel primo anno di vita in tutti i lattanti e oltre, anche fino all'adolescenza, nei gruppi a rischio (ad esempio, in coloro che si espongono molto poco alla luce del sole oppure in coloro che hanno la pelle scura). (2A)

Le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. I bambini che sono continuamente esposti ad una grande varietà di alimenti "sani" imparano ad apprezzarli e mostrano una maggiore predisposizione ad assaporare cibi nuovi. L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini. (2A)

La durata e la qualità del sonno dovrebbero essere considerate nelle campagne di prevenzione a breve termine, per un miglioramento della qualità della vita e della performance giornaliera, ma soprattutto a lungo termine, come contributo alla riduzione del rischio di obesità. (2A)

La prima infanzia (in particolare la delicata fascia di età dei *toddlers*, ossia la fascia 12-36 mesi) rappresenta una finestra di massima vulnerabilità per lo sviluppo del bambino. In questo periodo, infatti, l'organismo e, in particolar modo, il SNC, sono plastici e pertanto suscettibili di possibili modifiche epigenetiche che sono in grado di modificare il rischio di malattia a lungo termine. Nonostante l'interesse e l'attenzione per la nutrizione sia in aumento, tuttavia, recenti ricerche indicano che il 43% delle madri dichiara di non aver ricevuto informazioni sufficientemente esaustive per migliorare le abitudini alimentari dei bambini nei primi tre anni di vita e ben il 27% richiederebbe una maggiore attenzione su tale argomento da parte del personale sanitario cui si rivolge.<sup>1</sup>

La primissima infanzia è un periodo molto delicato, in cui il raggiungimento dei Reference Dietary Intake (RDI) può essere difficile con un'alimentazione "normale"; anche l'European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)<sup>2</sup>, quindi, ha evidenziato la necessità di un'alimentazione dedicata al bambino, con alimenti a "misura di bambino" appositamente fortificati. È necessario ricordare che il bambino non è un piccolo adulto e che, pertanto, richiede un'alimentazione specifica; scelte alimentari corrette sin dalla prima infanzia rappresentano, quindi, la "chiave di volta" per un futuro sano.<sup>3</sup>

## Bibliografia

- 1 <https://www.infantandtoddlerforum.org>
- 2 Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:119-29
- 3 Decsi T, Lohner S. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:22-28

## LARN 2014 (IV REVISIONE)

Nel 2014 è stato pubblicato il IV documento relativo alla Revisione dei LARN, ove vengono definiti i fabbisogni di macro e micronutrienti relativi all'età evolutiva.

## MACRONUTRIENTI

Per quanto riguarda i macronutrienti, si riportano i fabbisogni per la fascia 12-24 mesi [LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014]:

- **Proteine:** il PRI (population reference intake, assunzione raccomandata per la popolazione) è pari a 14 g/die. Rispetto alle precedenti raccomandazioni, quindi, i fabbisogni proteici sono stati ridotti. Nel 2012, l'EFSA (*European Food Security Authority*) ha pubblicato una *scientific opinion*<sup>1</sup> in cui viene riportato che si possa ritenere sicura un'assunzione di proteine doppia rispetto al fabbisogno; tali apporti si osservano frequentemente nella dieta dei paesi industrializzati senza evidenti conseguenze negative per lo stato di salute. Ciò significa che nella pianificazione dietetica il PRI può essere considerato il punto di partenza e, nel caso delle proteine, può essere effettivamente raddoppiato senza superare però

il 15% dell'energia totale.

- **Carboidrati:** il RI (reference intake, intervallo di riferimento) è pari al 45-60% dell'energia totale. Viene sottolineata la necessità di promuovere l'assunzione di fonti alimentari amidacee a basso indice glicemico (evitando, però, l'assunzione di alimenti in cui la riduzione del carico glicemico è ottenuta mediante l'utilizzo di fruttosio o di lipidi).
- **Lipidi:** Tra i 12 e i 36 mesi l'intervallo di assunzione di riferimento (IR) per l'assunzione di lipidi diviene 35-40% dell'energia totale. Una novità rispetto alla precedente versione dei LARN è data dall'introduzione del fabbisogno DHA. Nello specifico, non essendo presenti dati sufficienti per la stima dell'AR e del PRI per questo importante nutriente si è provveduto a definire l'assunzione adeguata, un valore ricavato quindi da dati epidemiologici: secondo le indicazioni dei nuovi LARN, nella fascia di età 1-3 anni, è infatti raccomandata l'assunzione di 100 mg di DHA al giorno. **(A1)**

## Bibliografia

1. European Food Society Authority (EFSA). Scientific opinion on dietary reference values for protein. *EFSA Journal* 2012;10:2557.

## Proteine

Un apporto proteico elevato all'età di 2 anni porta ad una anticipazione dell'adiposity rebound, ossia del valore minimo raggiunto dal BMI prima del suo fisiologico aumento. Un early adiposity rebound, come è noto, si associa ad un maggiore rischio di sviluppare obesità, oltre che a valori più elevati di BMI e ad un maggiore spessore delle pliche cutanee all'età di 8 anni.<sup>1</sup> Studi di coorte compiuti successivamente

hanno confermato l'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive.<sup>2</sup>

Come già approfondito in precedenti capitoli, secondo la cosiddetta *early protein hypothesis*, l'elevato intake proteico nelle prime epoche della vita (non con carne e cereali, ma quelle assunte con il latte) incrementerebbe i livelli plasmatici e tissutali di aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina), responsabili di un aumento della secrezione di insulina e di fattore di crescita insulino simile 1 (*insulin like growth factor*, IGF-1)<sup>3</sup>. Elevati livelli di IGF-1, inoltre, determinano una ridotta secrezione di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) con conseguente riduzione della lipolisi e dello sviluppo e del mantenimento dei depositi di grasso. Alti livelli di IGF1, promuovendo la differenziazione dei preadipociti in adipociti, causerebbero iperplasia del tessuto adiposo, favorendo così una maggiore crescita ponderale nelle fasi successive.

La maggiore evidenza dell'associazione esistente tra elevato intake proteico ed aumentato rischio di sviluppare obesità nelle epoche successive deriva dallo studio europeo Childhood Obesity Project (CHOP). Punto di partenza è proprio l'*early protein hypothesis*.

Il progetto, finanziato dalla Comunità Europea, è uno studio di intervento in doppio cieco condotto su più di 1.000 lattanti in 5 Paesi Europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio) e avviato nel 2002; il campione in studio è costituito da un gruppo di riferimento (neonati

allattati al seno) e da un gruppo di intervento, costituito da neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei 2 gruppi degli alimentati con formula, che è stata offerta per tutto il primo anno di vita (periodo di intervento). Le due formule differivano per il contenuto proteico (che, comunque, rispettava le raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità Europea, DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE del 22 dicembre 2006). La prima formula aveva una più alta concentrazione proteica (HP, 2.9 g/100 Kcal, 1.9 g/dl, ossia il limite massimo consentito), la seconda, invece, una minore concentrazione di proteine (LP, 1.77g/100 Kcal, 1.2 g/dl, ossia il limite minimo consentito). I soggetti reclutati nello studio sono stati seguiti nel tempo mediante visite di follow-up che prevedevano valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età adolescenziale. L'ultima valutazione è stata effettuata all'età di 11 anni.

Dai primi dati nutrizionali è emerso che il gruppo HP presenta una maggior assunzione di proteine dal reclutamento fino ai 12 mesi rispetto al gruppo LP. Inoltre, ad un anno di vita l'assunzione proteica giornaliera (sia totale sia pro kg) del gruppo LP risulta paragonabile a quella del gruppo di riferimento, cioè gli allattati al seno.

I dati ottenuti hanno documentato come un precoce e differente apporto proteico condizioni una differente crescita: è infatti emerso che, a 24 mesi di vita, il più alto contenuto proteico della formula si associa

ad un peso, peso per lunghezza ed indice di massa corporea significativamente più elevato rispetto alla formula a minor apporto proteico. Inoltre il gruppo di allattati al seno e alimentati con formula a minor apporto proteico non hanno mostrato alcuna differenza significativa per quanto riguarda i parametri antropometrici nel periodo studiato.<sup>4</sup>

È quindi chiaro che la formula a più basso contenuto di proteine è in grado di determinare una curva di crescita simile a quella degli allattati al seno, quindi una crescita sicuramente più fisiologica.

Il differente contenuto proteico delle formule, tra l'altro, sembra influenzare anche il rischio di sviluppare obesità in età scolare. A 6 anni il rischio di obesità, difatti, è risultato 2.43 volte più elevato nel gruppo allattato con formula HP rispetto ai bambini alimentati con formula LP.<sup>5</sup> Dai risultati di questo imponente studio, quindi, emerge chiaramente che sono proprio le primissime fasi della vita quelle più delicate e potenzialmente a maggior rischio, quelle in cui bisogna prestare una maggiore attenzione; l'attenzione all'alimentazione nei primi 24 mesi di vita deve essere elevata. Proprio in questa fascia di età, infatti, sembra che per apporti energetici provenienti dalle proteine superiori al 15% dell'energia totale si possano innescare dei meccanismi in grado di predisporre il bambino verso un *adiposity rebound* precoce, condizione che, come più volte sottolineato, predispone il bambino al successivo sviluppo di eccesso ponderale in età scolare.<sup>6</sup>

Se tale ipotesi venisse confermata il consumo di formule a basso contenuto proteico potrebbe rappresentare un valido intervento preventivo

nei confronti del sovrappeso, dell'obesità e delle complicanze associate. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che replichino tali effetti.<sup>7</sup>

## Bibliografia

- 1 Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:573-8.
- 2 Michaelsen KF, Larnkjær A, Mølgaard C. Amount and quality of dietary proteins during the first two years of life in relation to NCD risk in adulthood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22 (10):781-6.
- 3 Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Escribano Subias J, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, and Koletzko B for the European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 94(6 Suppl):1776-1785.
- 4 Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009, 89: 1836-45.
- 5 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014, 99: 1041-51
- 6 Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? *Int J Obes* 2005, 29 Suppl 2:S8-13.
- 7 Patro-Gotab B, Zalewski BM, Kouwenhoven S MP, Karas J, Koletzko B, von Goudoever JB, Szajerwska H. Protein concentration in milk formula, growth, and later risk of obesity: a systematic review. *J Nutr* 2016;146:551-64.

## Lipidi

I lipidi rappresentano una importante fonte di energia, in particolare nei primi anni di vita, quando i fabbisogni sono particolarmente elevati.

Ruolo fondamentale dei grassi è l'assorbimento di vitamine liposolubili; inoltre, gli acidi grassi a lunga catena (LC-PUFA)  $\alpha$ -linolenico e l'acido linoleico sono essenziali e pertanto devono essere assunti con la dieta.<sup>1</sup>

La funzione essenziale degli acidi grassi a lunga catena  $\alpha$ -linolenico e acido linoleico è la regolazione della fluidità delle membrane cellulari; inoltre, tali componenti sono i precursori dell'acido arachidonico (ArA), dell'acido eicosapentaenoico (EPA) e, soprattutto, dell'acido docosaesaenoico (DHA).

In particolare, il DHA è essenziale per lo sviluppo del SNC e per la retina e si accumula a livello di questi siti molto precocemente, durante la gravidanza e nella primissima infanzia.<sup>2</sup>

L'essenzialità del DHA è dimostrata dalla sua presenza nel latte mater-

no in concentrazioni pari a 7-8 mg/dL. Nel latte vaccino, al contrario, il DHA è quasi del tutto assente mentre è presente in discrete quantità in alcuni tipi di pesce (ad esempio salmone, sgombro) e ancor di più negli oli ricavati da questi animali.<sup>3</sup> Potenzialmente pericoloso, però, è il quantitativo di metilmercurio contenuto nel pesce; l'azione tossica del metilmercurio si esplica principalmente a carico del SNC e del rene, dove il metallo si deposita con maggiore facilità, ma anche a carico degli apparati riproduttore, respiratorio e cardiovascolare.

I toddlers, i bambini e le donne in età fertile, pertanto, devono aumentare il consumo di specie a basso contenuto di metilmercurio (pesce azzurro) e limitare pesci che invece ne sono ricchi (tonno, pesce spada, merluzzo e luccio).<sup>4</sup>

Nei primi 2 anni di vita, un modello alimentare basato su una dieta relativamente ricca in grassi e più povera in proteine (come il latte materno) non sembra essere dannosa. Sembrerebbe, anzi, essere il passaggio improvviso ad una alimentazione opposta (cioè ricca in proteine e povera di grassi) ad essere potenzialmente pericoloso, in quanto potrebbe predisporre a squilibri metabolici.<sup>5</sup>

Secondo Rolland-Cachera et al, infatti, un ridotto apporto di lipidi nelle prime epoche della vita potrebbe condizionare sfavorevolmente il metabolismo, causando una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disordini metabolici nelle epoche successive della vita, in coincidenza con l'aumento dell'assunzione di grassi con l'alimentazione. Una dieta povera di grassi, infatti, sembra condizionare l'insorgenza di resistenza all'azione della leptina, or-

**Tabella 1**

Contenuto di Energia e Composizione dei Nutrienti (valori medi)		
Tipologia di Latte	Latte di crescita (a base di latte vaccino) presente sul mercato europeo	Latte vaccino intero
<b>Energia</b> (kcal/100g)	<b>67</b>	<b>69</b>
<b>Proteine</b> (g/100 kcal)	<b>2.6</b>	<b>4.8</b>
<b>Taurina</b> (mg/100 kcal)	<b>8.1</b>	-
<b>Carboidrati</b> (g/100 kcal)	<b>12.6</b>	<b>6.8</b>
<b>Lipidi</b> (g/100 kcal)	<b>4.3</b>	<b>6.1</b>
<b>Acidi Grassi Saturi</b> (g/100 kcal)	<b>1.4</b>	-
<b>DHA</b> (mg/100 kcal)	<b>6.4</b>	<b>0</b>
<b>ALA</b> (mg/100 kcal)	<b>103</b>	<b>0</b>
<b>Ferro</b> (g/100 kcal)	<b>1.8</b>	<b>&lt;0.1</b>
<b>Vitamina D</b> ( $\mu$ g/100 kcal)	<b>2.1</b>	<b>0.1</b>

mone anoressizzante, in età adulta.<sup>6</sup> A differenza delle proteine, quindi, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotocare sfavorevoli indici di adiposità; al contrario, essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina) in età adulta. Secondo tale ipotesi nutrizionale, inoltre, gli effetti di un elevato apporto proteico con la dieta si osservano nei primi anni di vita (rapida crescita, precoce *adiposity rebound*) come conseguenza di un rapido incremento di IGF-1; al contrario, gli effetti dovuti ad una ridotta assunzione di grassi si manifestano solo nelle epoche successive della vita e dipendono dal lento e progressivo sviluppo di resistenza alla leptina (Figura 1).

Altro punto essenziale, è la limitazione dell'assunzione di acidi grassi saturi. Secondo il documento EFSA, pubblicato nel 2010<sup>8</sup> l'introduzione di acidi grassi saturi deve essere il più bassa possibile. Dalla IV Revisione dei LARN, emerge l'indicazione a considerare come livello massimo di assunzione di tali nutrienti il 10% dell'energia totale. Gli acidi grassi saturi (principalmente di origine animale), infatti, sono potenzialmente nocivi per la salute dell'uomo, essendo associati ad aterosclerosi e a sindrome coronarica acuta.<sup>9</sup>

**Bibliografia**

- 1 European Food Society Authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013; 11(10):3408
- 2 Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. J Pediatr 1992; 120:5129-138
- 3 LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014
- 4 Fernandes Azevedo B, Barros Furieri L, Maciel Peçanha F, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2012;949048

- 5 Agostoni C, Caroli M. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2012; 22:775e780.
- 6 Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M, Souberbielle JC, Peneau S, Hercberg S. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. Int J Obes (Lond) 2013;37:1116-22.
- 7 Rolland-Cachera MF, Scaglioni S. Role Of Nutrients In Promoting Adiposity Development. European Childhood Obesity Group. Available at <http://ebook.ecog-obesity.eu>.
- 8 EFSA Scientific Opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal 2010; 8:1461,
- 9 Lee JH. Polyunsaturated fatty acids in children. PGHN 2013; 16:153-161

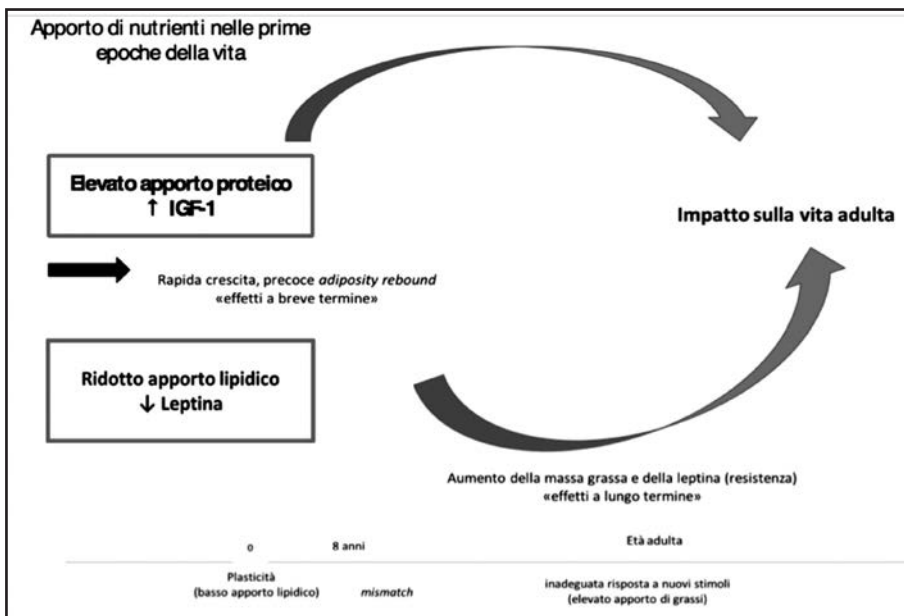
**Carboidrati**

Un aspetto che viene sottolineato sin dalle prime epoche della vita è l'attenzione nei confronti della qualità dei carboidrati che vengono assunti.<sup>1</sup>

Un punto fondamentale è la limitazione degli zuccheri semplici, ossia i monosaccaridi (glucosio e fruttosio) e disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad esempio ad alimenti e bevande molto presenti nell'alimentazione del bambino; vi sono poi gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta.

Nonostante i possibili eventi avversi per la salute si verifichino se la percentuale di energia derivante dagli zuccheri semplici supera il 25% dell'energia totale, il consumo di questi alimenti e bevande, abitudine diffusa anche tra i bambini più piccoli, può provocare un aumento rapido della risposta gluco-insulinemica e un aumento della trigliceridemia che, alla lunga, si associa ad un maggiore rischio di patologie cardio-vascolari, obesità e sindrome metabolica.<sup>2</sup>

I nuovi LARN, quindi, raccomandano di limitare l'assunzione di zuccheri semplici ad un massimo del 15% dell'energia totale (includendo



**Figura 1.** Effetti a breve e lungo termine di una dieta ad elevato apporto proteico e a basso apporto lipidico (in inglese, high protein-low fat diets) Modificato da [Rolland-Cachera MF, Scaglioni S. Role Of Nutrients In Promoting Adiposity Development. European Childhood Obesity Group. Available at <http://ebook.ecog-obesity.eu>].

gli zuccheri naturalmente presenti negli alimenti). Meglio prediligere alimenti a basso indice glicemico, proprio per evitare risposte ormonali non ottimali che, a lungo andare, possono associarsi ad alterazioni del metabolismo glucidico.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente pubblicato nuove linee guida relative all'assunzione di zuccheri in età pediatrica ed adulta<sup>3</sup>. In tale documento si raccomanda la riduzione dell'assunzione giornaliera di zuccheri al di sotto del 10% dell'intake energetico totale; un'ulteriore riduzione, al di sotto del 5%, determinerebbe ulteriori effetti positivi per la salute. A differenza di quanto riportato dai LARN, inoltre, la raccomandazione dell'OMS riguarda unicamente i monosaccaridi (glucosio e fruttosio) e i disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad alimenti e bevande, e gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta. Gli zuccheri presenti nella frutta fresca e nei vegetali e gli zuccheri naturalmente presenti nel latte, invece, non vengono inclusi poiché non vi sono evidenze di effetti avversi legati alla loro assunzione.

Molti studi, infatti, hanno dimostrato come l'assunzione precoce di bevande zuccherate si associ allo sviluppo di obesità in età pediatrica, in primo luogo in virtù del loro elevato contenuto calorico. Le meta-analisi suggeriscono che il consumo di bevande zuccherate si associ ad un aumentato rischio di diabete, sindrome metabolica e di patologie cardiovascolari. La riduzione del consumo di queste bevande si associa, invece, a una riduzione dell'incremento ponderale.<sup>4</sup>

L'ESPGHAN, pertanto, raccomanda di promuovere l'assunzione di acqua quale unica fonte di liquidi per il bambino.<sup>5</sup>

Analoghe conclusioni sono tratte da un lavoro pubblicato su *Pediatrics* nel 2014. In particolare, viene sottolineato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano precocemente bevande zuccherate rispetto a coloro che non hanno questa abitudine (17% vs 8.6%). I bambini tra i 10 e i 12 mesi che consumano tali prodotti più di 3 volte alla settimana hanno un odd ratio per obesità doppio rispetto a coloro che non le assumono.<sup>6</sup>

Come riportato dai LARN, come raccomandato dall'OMS e come dimostrato anche dai lavori riportati, quindi, è altamente raccomandato ridurre l'intake di zuccheri semplici, in particolare di quelli provenienti da succhi di frutta, dolci e zuccheri in generale, anche e soprattutto nella prima infanzia, laddove si generano le abitudini alimentari e si crea il gusto.<sup>7</sup>

Un altro punto fondamentale, preso in considerazione dalla IV revisione di LARN, è l'assunzione di adeguate quantità di fibra alimentare. Il timore che l'assunzione precoce di fibra possa compromettere la crescita è in realtà infondato, perché è dimostrato che essa correla positivamente con l'intake energetico e negativamente con l'intake di grassi, con conseguente riduzione dei livelli di colesterolo LDL.<sup>8</sup>

Secondo i LARN, in età evolutiva, il quantitativo di fibra assunta con la dieta è di 8.4 g/1000 kcal; è meglio preferire alimenti naturalmente ricchi in fibra alimentare quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura.

## Bibliografia

- 1 LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014.
- 2 Niinikoski H, Routtinen B. Is carbohydrate intake in the first years of life related to future risk of NCDs? *Nutrition, Metabolism, & Cardiovascular diseases*. 2012; 22:770e-774.
- 3 Sugar intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available online on WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int)).
- 4 Bray GA, Papkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes? *Diabetes Care*. 2014; 37:950-956.
- 5 ESPGHAN Committee on Nutrition. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2012; 6:662-669.
- 6 Pan L, Li R, Park S, Galuska DA, Sherry B, Freedman DS. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics*. 2014; 134:S29-S35.
- 7 Alvisi P, Brusa S, Alborese S, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015; 41:36.
- 8 Ruottinen S et al. Dietary fiber does not displace energy but is associated with decreased serum cholesterol concentrations in healthy children. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):651-61.

## MICRONUTRIENTI

I deficit di vitamine e minerali interessano più di due milioni di persone nel mondo; lattanti e bambini sono i gruppi più vulnerabili a causa dell'elevata quantità di vitamine e minerali di cui necessitano per la rapida crescita, anche e soprattutto di organi e sistemi delicati quali il Sistema Nervoso centrale. Un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che spesso, a causa delle inevitabili difficoltà nel garantire un'alimentazione varia e completa ai più piccoli, si possono verificare simultaneamente deficit multipli di vitamine e minerali. Se avviene durante il periodo critico dei primi 1000 giorni di vita, questa condizione si può associare a conseguenze fisiche e cognitive irreversibili, oltre che ad aumentata mortalità perinatale.

### Ferro

Questo micronutriente possiede

funzioni fondamentali per l'organismo. Oltre a trasportare ossigeno dai polmoni ai tessuti periferici dell'organismo e a costituirne un deposito a breve termine nel muscolo, contribuisce alla respirazione cellulare e alla sintesi di ATP, partecipa alla sintesi di colesterolo, ormoni steroidei, acidi grassi e organici, eicosanoidi (prostaglandine), vitamina A, D e K, al metabolismo/escrezione di xenobiotici e farmaci. È dotato, quando legato alle cisteine, di attività ossido-reduttasica ed ha anche azione battericida; è coinvolto nella sintesi del DNA e nei processi di divisione cellulare.

Infine, il ferro ha azioni fondamentali a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che si rendono evidenti soprattutto nei primi 1000 giorni di vita, laddove si verifica la maturazione delle strutture cerebrali. Monossigenasi ferro dipendenti come la tirosina idrossilasi e la triptofano idrossilasi, infatti, sono coinvolte nella sintesi dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, contribuendo alla trasmissione nervosa. Da ultimo, questo minerale è implicato nella sintesi della mielina ed è il cofattore dell'enzima che sintetizza l'ossido nitrico (NO), importante modulatore della vasodilatazione e della trasmissione nervosa.<sup>1</sup>

La criticità del bilancio marziale risiede nella concomitanza temporale di processi maturativi del SNC che possono favorire stati di sideropenia, a causa dell'intensa crescita e delle elevate richieste energetiche.

Dopo i 6 mesi di vita, le scorte di ferro iniziano a essere fortemente deplete, favorendo eventuali carenze. A fronte di fabbisogni elevati, infatti, l'intake con la dieta è scarso: gli alimenti ricchi di ferro (quali legumi, vegetali a foglia verde, spinaci)

non sono consumati volentieri dai bambini che, quindi, rischiano di sviluppare molto precocemente dei deficit. La carenza marziale porta ad una non ottimale ossigenazione cerebrale e ad una inadeguata produzione di energia da parte dell'encefalo, che espongono il bambino al rischio di alterato sviluppo neuromotorio.<sup>2</sup>

In bambini di età inferiore ai 4 anni, la prevalenza stimata di carenza marziale varia dal 20% nei Paesi industrializzati al 39% nei Paesi a risorse limitate, per cui è assai comune.<sup>3</sup> Dati ancora più recenti (2016) suggeriscono che la carenza marziale interessa l'11,8% dei toddler (12-36 mesi) nei Paesi dell'Europa Occidentale. Ci sono gruppi particolarmente a rischio: clampaggio precoce del cordone ombelicale, basso peso alla nascita, prematurità, allattamento al seno esclusivo oltre i 6 mesi di vita, bambini che assumono elevate quantità di latte vaccino (>500 ml/die), bambini che introducono basse quantità di alimenti fortificati, bambini che consumano elevate quantità di alimenti che riducono la biodisponibilità di questo micronutriente, diete inadeguate, oltre che bambini che vivono in famiglie con un basso livello socio-economico o bambini immigrati.<sup>4</sup>

Non solo l'anemia, ma anche la sideropenia, ossia lo stato di deplezione delle scorte di ferro che la precede, sono rischiose e associate a numerosi effetti negativi per la salute, anche permanenti.

Bambini con ridotte scorte di ferro hanno una scarsa memoria spaziale nell'adolescenza, una riduzione delle performance cognitive, che si manifesta con minor resa scolastica, scarsa performance nei test, e una riduzione dell'attenzione, oltre che mag-

giore irritabilità ed irrequietezza.<sup>5</sup>

Altrettanto importante è il ruolo del ferro nel corretto sviluppo e funzionamento del sistema immunitario: la carenza marziale stimola la secrezione di citochine proinfiammatorie e favorisce la riduzione dell'attività di macrofagi e linfociti T, deputati alla resistenza alle infezioni, ponendo l'accento sulla preziosità di questo nutriente per un buono stato di salute.

I rischi di una carenza marziale, quindi, soprattutto qualora non diagnosticata precocemente, sono quelli di un ridotto outcome neuromotorio e di una minore resistenza alle infezioni.

È quindi essenziale prevenire, ancor prima che trattare, l'eventuale carenza di ferro, in particolare nel bambino molto piccolo. Fondamentale è riuscire a garantire un corretto intake di ferro in primo luogo con l'alimentazione; bisogna però ricordare che, nei primi due anni di vita, spesso il bambino non assume, perché non li gradisce, prodotti ricchi di ferro (ad esempio, i legumi). Inoltre, alimenti, come ad esempio la carne, vanno limitati per contenere l'intake proteico.

Per quanto riguarda il latte, è noto che l'assunzione precoce, prima dei 12 mesi di vita, di latte vaccino espone ad un maggiore rischio di microscopici sanguinamenti gastrointestinali: se assunto in dosi generose (>400 - 500 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica.<sup>6</sup>

Anche l'utilizzo di prodotti adeguatamente fortificati (cereali, prodotti quali pane, biscotti, latte e prodotti caseari) rappresenta un modo per superare il rischio di possibili deficit marziali legati all'alimentazione.

È necessario scegliere prodotti adeguati, che facciano fronte alle

specifiche richieste nutrizionali del bambino. Le principali Linee Guida internazionali promuovono infatti l'utilizzo di alimenti fortificati ed arricchiti di ferro nella delicata fascia di età 12-36 mesi.<sup>4</sup>

La IV Revisione dei LARN, pubblicata nel 2014, raccomanda un PRI per il ferro di 8 mg per la fascia di età compresa tra i 12 e i 36 mesi.

## Bibliografia

- 1 LARN, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia 2014, IV Revisione. Milano: SICS Editore, 2014.
- 2 Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; 66:80-92.
- 3 Hermoso M, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Vinas B, Iglesia-Altaba I, Gurinovic M, Koletko B. The effect of iron on cognitive development and functions in infants, children and adolescents: a systematic review.
- 4 Rachel K. Dunn and Praveen S. Goday Fe-D Up: Ending Iron and Vitamin D Deficiency in Toddlers. *JPGN* 2016; 62.
- 5 Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014, 58:119-29.
- 6 Decsi T, Lohner S. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:22-28.

## Vitamina D

Un altro micronutriente essenziale per il bambino è la vitamina D. Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano in tutto il mondo un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D, definita come livelli di 25(OH)D ridotti, ossia inferiori a 30 ng/mL. Nell'ambito dell'ipovitaminosi D, si riconoscono poi le condizioni di insufficienza (vitamina D 20-30 ng/mL) e di deficit (<20 ng/mL). Dall'analisi dei dati, la situazione italiana appare in linea con i dati epidemiologici mondiali: gli studi riportano infatti un'elevata prevalenza (superiore al 50%) di deficit ed insufficienza di vitamina D su tutto il territorio italiano durante le varie

epoche dell'età pediatrica.<sup>1</sup>

Per quanto riguarda i dati disponibili riguardo i primi anni di vita, Franchi et al. riportano una prevalenza di ipovitaminosi D nei toddler superiore al 70%. Il gruppo di studio veronese ha inoltre mostrato come in questa fascia di età i livelli di vitamina D siano strettamente correlati alla stagione nella quale viene eseguito il dosaggio, all'età, all'etnia, ed in misura minore al peso alla nascita. In particolare, a partire dal compimento del primo anno di vita i valori di vitamina D tendono a ridursi progressivamente raggiungendo valori minimi in adolescenza; tale riduzione è risultata maggiore nei bambini africani ed indiani rispetto a quelli caucasici, probabilmente a causa di differenze nella capacità di sintesi vitaminica della cute e di differenze genetiche.<sup>2</sup>

I più recenti studi sottolineano come la vitamina D giochi un ruolo di primo piano non solo nel metabolismo calcio-fosforo, per la salute dell'osso, ma anche in altri campi (effetti extra-scheletrici).<sup>3</sup>

È stato infatti osservato che molti organi e tessuti (quali cervello, prostata, mammella, colon) e molte cellule del nostro organismo (comprese anche quelle del sistema immunitario) presentano sia il sistema enzimatico necessario per convertire il calcidiolo (25OHD) nella sua forma attiva calcitriolo (1,25OHD), sia il recettore per la vitamina D (VDR). Il calcitriolo esercita le sue azioni legandosi al VDR e regola l'azione di oltre 200 geni coinvolti nella proliferazione e nella differenziazione cellulare, nell'apoptosi e nell'angiogenesi. Risulta pertanto chiaro che ad oggi non si possa proprio più pensare alla vitamina D solo nell'ottica della

prevenzione del rachitismo.

Diversi studi hanno messo in evidenza l'esistenza di una relazione tra la carenza di vitamina D e il rischio di sviluppare asma o un aumento della sua morbidity, mediante diversi meccanismi (aumento del rischio di infezioni virali respiratorie per ridotta attivazione macrofagica, aumento del rischio di sviluppare atopia, benchè i dati in merito non sono conclusivi, riduzione della risposta ai corticosteroidi inalatori, rallentamento nello sviluppo e nella maturazione polmonare). La Vitamina D stimola la sintesi di DNA dei pneumociti di II ordine e la produzione di surfactante e promuove la formazione degli alveoli: in caso di un suo deficit lo sviluppo polmonare nei primi periodi della vita risulta alterato e il rischio di sviluppare asma, anche in forme gravi, è aumentato. Non c'è ad oggi evidenza della necessità di eseguire uno screening per il deficit di vitamina D in tutti i soggetti affetti da asma. È tuttavia ragionevole dosare i livelli ematici della vitamina (1-25(OH)2-D) nei pazienti, sia bambini sia adulti, appartenenti a categorie a rischio per lo sviluppo di un suo deficit (Afro-americani, ispanici, obesi e soggetti che si espongono poco alla luce solare). La supplementazione per via orale potrebbe ridurre l'incidenza e la gravità di infezioni respiratorie in soggetti con ipovitaminosi, sebbene i risultati dei molti studi siano ancora controversi e solo alcuni sono chiaramente a favore di un effetto protettivo della vitamina D. Al momento pertanto non si possono dare specifiche indicazioni riguardo la supplementazione con tale sostanza nell'ottica di prevenire disordini respiratori<sup>4</sup>, eccezion fatta per condizioni di ipo-



vitaminosi D documentata.<sup>5</sup>

Seppur le evidenze scientifiche, soprattutto in ambito pediatrico, al momento non consentano di stilare delle precise linee guida per gli utilizzi "extra" della vitamina D, l'ESPGHAN ha sottolineato come sia importante che tutti i pediatri conoscano il ruolo della vitamina D e ne indichino la supplementazione, almeno nel primo anno di vita in tutti i lattanti e oltre (anche fino all'adolescenza), nei gruppi a rischio (ad esempio, in coloro che si espongono molto poco alla luce del sole oppure in coloro che hanno la pelle scura).<sup>6</sup>

Nella fascia di età tra i 12 e i 36 mesi i LARN (2014) raccomandano un PRI per vitamina D pari a 15 g. La quasi totalità di vitamina D viene sintetizzata direttamente dall'individuo (sintesi endogena), mediante l'esposizione alla luce solare. Gli alimenti contenenti buone quantità di vitamina D sono pochi e, in generale, non molto amati dai bambini: pesce (in particolare pesci grassi come il salmone oppure olio di fegato di merluzzo), uova (in particolare il tuorlo). Fondamentale, pertanto, è il ruolo svolto dagli alimenti fortificati, come ad esempio le formule 12/24-36 mesi e i cereali fortificati. In particolare, la fortificazione delle formule per l'infanzia è assolutamente ben regolamentata: in accordo con la Direttiva 2006/141/EC della Comunità Europea, le formule 12/24-36 mesi devono contenere tra le 40 e le 120 UI/100 kcal di vitamina D, un apporto lievemente superiore a quello suggerito per le formule per lattanti. Questo non esclude, per altro, la necessità di un'ulteriore supplementazione per bocca con preparati a base di vitamina D durante l'infanzia. Infatti,

nonostante l'utilizzo di formule idonee, l'apporto di vitamina D con la dieta può comunque non essere ancora sufficiente a soddisfare le richieste del bambino.

### **Bibliografia**

- 1 Vitamina D in età pediatrica. Atti XXVII Congresso nazionale SIPPS//CONSENSUS 2015
- 2 Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. 25-hydroxyvitamin D serum level in children of different ethnicity living in Italy. *Eur J Pediatr* 2015; 174(6): 749-57.
- 3 Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013, 5:331-347
- 4 Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health – Feature review. *Nutrients*. 2015; 7:1618-1643
- 5 Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 136:321-329.
- 6 Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellöf M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013, 56:692-701

### **LATTE DI CRESCITA**

Se la valenza funzionale di un prolungato allattamento al seno è condivisa da tutti, non c'è accordo su quale sia il latte più idoneo a sostituire quello materno dopo il primo anno di vita, in caso di indisponibilità.

È noto che l'assunzione precoce, prima dei 12 mesi di vita, di latte vaccino espone ad un maggiore rischio di microscopici sanguinamenti gastrointestinali: se assunto in dosi generose (>400 - 500 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica. Nel caso di toddlers che assumano ancora elevati quantitativi di latte, sarebbe pertanto più prudente utilizzare specifiche formule latte dedicate (formule 12-24/36 mesi), appositamente fortificate con ferro e altri micronutrienti, che permettono, inoltre, di

limitare anche il carico proteico che, come già spiegato, rappresenta un altro importante fattore di rischio per obesità in questa fascia di età (il latte vaccino contiene 5.4 g di proteine/100 Kcal (21.6% dell'energia) La vivace *querelle* scientifica verte sull'alternativa tra latte vaccino intero pastorizzato e i cosiddetti "latte di crescita", alimenti a base principalmente di latte vaccino. Sul mercato europeo sono difatti presenti anche formule di crescita vegetali (soia, riso) o derivate da latte caprino.

In realtà il termine 'crescita' (*growing-up formulas*), pregiudicando tale prerogativa per il latte vaccino non formulato, è stato contestato da Società scientifiche e Organismi internazionali. In un documento sui fabbisogni e intake nutrizionali di lattanti e bambini piccoli, pubblicato nel 2013 dall'EFSA (*European Food Safety Authority*)<sup>1</sup>, tali alimenti vengono definiti con una accezione meno esclusiva: 'young-child formulae'. Per praticità narrativa e adesione ad una consuetudine terminologica adottata da mamme e pediatri nel testo continueranno ad essere indicati come 'latte di crescita'.

Il razionale per il loro utilizzo si basa fondamentalmente su due parametri compositivi: il tasso proteico inferiore a quello del latte vaccino intero e la supplementazione con micronutrienti quali ferro, zinco, acido docosaesaenioco (DHA), acido  $\alpha$ -linolenico (ALA) e vitamina D. Il contenuto medio di tali supplementi rientra nel range delle concentrazioni presente nelle formule di proseguimento e, ad eccezione del ferro, in quelle per lattanti.

I latte di crescita sono stati commercializzati come "latte per la prima infanzia" e in quanto tali "adeguati per l'alimentazione di bambini da 1

a 3 anni". In realtà il *claim* è rimasto per lungo tempo solo teorico considerando il *gap* legislativo e la mancanza di indicazioni nutrizionali *evidence-based* o perlomeno *consensus-based*.

Sebbene disciplinati da atti giuridici dell'Unione Europea (Direttiva 2009/39/CE), il latte di crescita non è contemplato da specifiche misure in vigore, applicabili agli alimenti destinati al lattante e al bambino nella prima infanzia (indicato nella letteratura internazionale con il termine *toddler*). Dal momento che "esistono opinioni diverse sul fatto che tali prodotti rispondano alle esigenze nutrizionali specifiche della popolazione a cui sono destinati" (Regolamento 609/2013), il Parlamento europeo è ricorso all'EFSA perché potesse esprimersi a riguardo.

Dichiarando che "*no unique role of young-child formulae with respect to the provision of critical nutrients in the diet of infants and young children living in Europe can be identified*", il documento EFSA conclude categoricamente che i latti di crescita non possono essere considerati "*as a necessity*" per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei bambini nella prima infanzia, in virtù dell'apporto di altri alimenti (latte materno, formula per lattanti e di proseguimento, latte vaccino).

In altre parole, un regime alimentare completo e bilanciato non implicherebbe la necessità di ricorrere a questa tipologia di latte formulato dopo il primo anno di vita. Ma a questo punto è doveroso chiedersi quanto venga verificato dai *caregivers* (genitori e pediatri) in termini di assunzioni di macro e micronutrienti per evitare squilibri alimentari, assicurando al tempo stesso crescita e sviluppo ottimali. A tal proposito,

è opportuno segnalare che il panel di esperti EFSA ha evidenziato nei lattanti e toddler europei elevati apporti proteici, calorici e salini nonché ridotti intake di ferro, vitamina D e acidi grassi polinsaturi (DHA e ALA). Attualmente mancano tuttavia studi clinici randomizzati che dimostrino un differente effetto funzionale tra chi assume latte vaccino o formule di crescita dopo il primo anno di vita<sup>2</sup>. Il latte di crescita rappresenterebbe un'alternativa al latte vaccino, indicata soprattutto in quei lattanti la cui assunzione di latte vaccino supera i 300-400 ml al giorno (che comportebbe un intake proteico PE% superiore al 15%) per non andare incontro ad un eccesso proteico che potrebbe portare a conseguenze sull'adiposità.

Il differente apporto proteico correlato alla modalità di allattamento rappresenta una tematica cruciale per il *programming* dell'obesità, considerata dall'OMS "emergenza sanitaria del terzo millennio". L'intake proteico del lattante e del toddler rappresenta una componente determinante nella multifattoriale eziopatogenesi dell'obesità<sup>3</sup>.

A differenza delle proteine, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotizzare sfavorevoli indici di adiposità. Rolland-Cacher a et al. hanno ipotizzato un ruolo protettivo dei lipidi a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta)<sup>4</sup>.

Come già specificato, l'*early protein hypothesis* comporta un meccanismo adipogenico sequenziale: l'elevato intake proteico (>15% delle kcal totali) incrementerebbe livelli plasmatici e tissutali di aminoacidi ramificati, la produzione di insuli-

na e di insulin like growth factor-1 (IGF-1) e il numero di preadipociti, precursori delle cellule adipose (fase iperplastica). In epoche di vita successive alla prima infanzia, squilibri dietetici (eccessivo intake di grassi animali e vegetali "tropicali", carboidrati ad alto indice glicemico) favorirebbero l'infarcimento dei preadipociti (aumentati di numero) e la conseguenziale trasformazione in adipociti (fase ipertrofica).

A tal proposito, Kim Michaelsen e Frank Greer precisano: "*considering the emerging evidence for the negative effects of a high protein intake, it seems prudent to limit the intake of cow milk, particularly reduced fat cow milk (which has a high energy from protein), during the second year of life because of its high protein content*"<sup>5</sup>. In un periodo di elevato fabbisogno energetico quale la prima infanzia un insufficiente intake calorico potrebbe indurre la precoce programmazione epigenetica di un "fenotipo a risparmio energetico", come accade nell'iponutrizione fetale e perinatale.

Al fine di individuare il periodo critico dell'età evolutiva in cui l'eccessiva assunzione di proteine può ipotizzare l'alterata composizione corporea è stata realizzata una recente revisione sistematica, validata dall'adozione della rigorosa metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*). Dopo aver classificato le evidenze in *convincing, probable, limited-suggestive* e *limited-inconclusive*, il panel di esperti conclude che un alto intake proteico nella dieta del lattante e del toddler è *convincingly* associato ad un più elevato BMI in epoche successive<sup>6</sup>. Nell'ambito dell'*Early Nutrition Project*, finalizzato a valutare l'impatto a medio

e lungo termine di interventi nutrizionali precoci, i risultati del progetto europeo CHOP (*CH*ildhood *O*besity *P*rogramm)<sup>7</sup> confermano l'early protein hypothesis. Il follow up a 6 anni del trial prospettico ha confermato valori elevati di BMI e precoce adiposity rebound (2-3 anni) nel gruppo alimentato con formula a più alto tasso proteico. In questi lattanti, inoltre è stato riscontrato un maggior rischio di sviluppare obesità (circa 2,5 volte) rispetto al gruppo che assumeva formula a basso apporto proteico.

Nel corso della prima infanzia un regime dietetico inadeguato a soddisfare il fabbisogno marziale non può più essere integrato dal ferro di deposito, risorsa a cui solo il lattante attinge nel primo semestre. In un trial neozelandese<sup>8</sup> furono arruolati toddler non sideropenici (12-20 mesi), randomizzati in 3 gruppi per ricevere latte vaccino fortificato con ferro (1,5 mg/100 g), latte vaccino non supplementato (0,01 mg/100 g) o carne rossa che garantisce l'apporto di 2.6 mg di ferro. Alla fine dello studio i valori di ferritina sierica risultarono incrementati del 44% (p = 0,002) nel gruppo che assumeva latte arricchito con ferro, immo-  
dificati in quello della carne rossa e ridotti (-14%) nei bambini alimentati con latte non fortificato.

L'ultima position paper del Committee on Nutrition ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) raccomanda che "unmodified cow's milk should not be fed as the main milk drink to infants before the age of 12 months and intake should be limited to <500 ml daily in toddlers"<sup>9</sup>

I risultati di una recente indagine condotta nel nostro Paese su lattanti e toddlers, evidenziano sensibili

squilibri nutrizionali (*"high intake of proteins, simple carbohydrates, saturated fats and sodium, and a low intake of iron and fiber"*)<sup>10</sup>.

Considerando i potenziali deficit di nutrienti cruciali nei primi 3 anni di vita (ferro, zinco, calcio, iodio, vitamine A, D, B12 e folati), i lattati di crescita potrebbero essere assunti nell'ambito di una dieta diversificata e appropriata per età in quantitativo giornaliero di 200-400 ml (circa 15% dell'intake energetico totale).

**Condizioni in cui è necessario il latte di crescita per squilibri dietetici.**

1. Assunzione di quantitativi eccessivi di latte vaccino intero o parzialmente scremato (più di 2 poppate al giorno di 150-180 ml).
2. Eccessivo intake proteico.
3. Riferita assunzione di grandi quantità di proteine animali da alimenti solidi (carne, pesce, salumi).
4. Riferito rifiuto di assunzione di carne e pesce nel regime alimentare (rischio di assunzione ridotta di Ferro e LCPUFA).

**Bibliografia**

- 1 EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013; 11: 3408.
- 2 Przyrembel H, Agostoni C. Growing-up milk: a necessity or marketing? *World Rev Nutr Diet.* 2013; 108: 49-55.
- 3 Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 303-4.
- 4 Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 106:127-34.
- 5 Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: S 718-22.
- 6 Hörnell A, Lagström H, Lande B, et al. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013; 57: 1-42.
- 7 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI

and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 1041-51.

- 8 Szymlek-Gay EA, Ferguson EL, Heath AL, et al. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 541-5.
- 9 Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 119-29.
- 10 Zuccotti GV, Cassatella C, Morelli A et al. Nutrient intake in Italian infants and toddlers from North and South Italy: the Nutrintake 636 study. *Nutrients.* 2014; 6: 3169-86

**GUSTO**

Per la trattazione si rimanda al capitolo PRIMI 6 MESI DI VITA - PROGRAMMING E RE-PROGRAMMING DEL GUSTO.

In sintesi

Da un punto di vista sensoriale, il gusto non si può scindere dall'olfatto: è principalmente l'unione dei due (il sapore) a costruire l'identità di ogni cibo e a determinare la base delle nostre preferenze.<sup>1</sup>

Nei primi due anni di vita, pertanto, le preferenze alimentari nei bambini aumentano e si evolvono considerevolmente. Estremamente importante è quindi la variabilità della dieta della donna gravida e della madre nutrice, che consente al bambino di imparare a conoscere i cibi della cultura della propria famiglia, cosicché al momento del disvezzamento, aumenti il gradimento e la preferenza di alimenti con sapori simili.

Le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così come sapori associati

ad un'alta densità energetica<sup>2</sup>. Tuttavia le preferenze alimentari sono malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali.

È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino continui ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per affrontare le patologie associate a scelte alimentari errate.

### **In conclusione**

**Dopo il primo compleanno le preferenze alimentari si strutturano e si definiscono con un impatto permanente sugli stili alimentari ed estremamente difficile risulta essere il recupero di eventuali carenze nutrizionali, carenze che possono facilmente verificarsi in questo periodo in cui spesso il bambino rifiuta cibi nuovi (neofobia) ed assume frequentemente quello che viene definito comportamento schizzinoso.**

**Il pediatra ha la preziosa opportunità di sensibilizzare attraverso il bambino tutta la famiglia a un corretto stile alimentare, impostando i principi di una vera e propria educazione alimentare, correggendo abitudini sbagliate che possono contribuire al rifiuto di un'alimentazione idonea.**

**Diffusa e da correggere, la cattiva abitudine di proporre alcuni alimenti come premio, in tal modo rendendo "speciali" solitamente "cibi spazzatura" e contemporaneamente "punitivi" cibi in genere di alto valore nutrizionale: verdure, legumi, ecc. A tal proposito è invece da incoraggiare il consumo di frutta e verdura, giocando insieme al bambino con i colori della natura.**

**I genitori dovrebbero essere accompagnati inoltre nella scelta delle strategie migliori per bambini difficili quali ad esempio i bambini inappetenti ai quali si può servire il cibo in piatti grandi o viceversa i piccoli golosi a cui la giusta porzione in piatti piccoli può sembrare di maggiore quantità. Porre inoltre l'accento sulla ritualità del pasto, famiglia riunita e tv e altri strumenti multimediali rigorosamente spenti.**

**Educare ad un corretto stile di vita e ad un'alimentazione equilibrata sin dalle primissime epoche della vita vuol dire gettare le basi per la salute futura. È importante quindi scegliere la qualità e non solo la quantità degli alimenti, promuovere l'assunzione di prodotti a misura di bambino e responsabilizzare il genitore e più in generale i caregivers.**

### **Bibliografia**

- 1 Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:S704-711.
- 2 Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. *J Nutr* 1998; 128: 407S-410S.

### **SONNO**

Il sonno è un processo fisiologico fondamentale nella vita di ogni individuo e in età pediatrica contri-

buisce alla salute e alla crescita del bambino, essendo coinvolto nel ritmo circadiano di diversi ormoni legati alla maturazione dell'organismo in crescita.

Il bambino trascorre dormendo un tempo maggiore rispetto all'adulto, tanto che nei primi mesi di vita, più del 50% della giornata del neonato/lattante è occupato da sonno, con una media di circa 16-18 ore per il neonato a termine. La durata totale delle ore di sonno quotidiano si riduce progressivamente con l'età passando da una media di 14.2 ore a 6 mesi ad una media di 8.1 ore a 16 anni. Questo fenomeno è dovuto principalmente al fatto che il bambino tende ad andare a dormire sempre più tardi, ma non a posticipare l'orario di sveglia al mattino; durante il primo anno di vita, inoltre, si riduce progressivamente il numero di ore di sonno diurno.<sup>1</sup>

Dal punto di vista qualitativo, una delle principali differenze del sonno tra l'età pediatrica e quella adulta è la progressiva riduzione della quota di sonno REM con il passare degli anni. Nel neonato il sonno è equamente distribuito tra sonno non-REM e sonno REM, che si alternano per periodi di durata simile e sono interrotti da risvegli di breve durata. A sei-dodici mesi il sonno REM comincia a ridursi fino a rappresentare il 30% circa della durata totale del sonno del lattante. La struttura del sonno continua a modificarsi nel corso degli anni, con la progressiva diminuzione della componente del sonno REM e delle fasi più profonde del sonno non-REM.

La riduzione della durata media del sonno è stata recentemente annoverata tra i possibili elementi causali contribuenti allo sviluppo di obesità in età pediatrica. L'ipotesi

di una possibile associazione tra ridotta durata del sonno e obesità è insorta osservando che nelle ultime decadi i due fenomeni hanno mostrato un trend parallelo. Nel 2010, la National Sleep Foundation ha stimato che negli Stati Uniti la prevalenza di cosiddetti "brevi dormitori" (sonno notturno <6 ore) si aggira intorno al 17-18%. Un trend simile nella riduzione della durata media del sonno si è potuto osservare anche in età pediatrica. Per ridotta durata del sonno nel bambino si intende una durata variabile tra le otto e le undici ore per notte a seconda degli studi<sup>2</sup>

Cambiamenti d'umore, sonnolenza, astenia, irritabilità e difficoltà di concentrazione sono fenomeni tipicamente riferiti dal soggetto sottoposto a deprivazione di sonno. La durata del sonno sembra però anche essere associata a patologie croniche tra cui obesità, insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2, disturbi cardiovascolari e mortalità. La metanalisi degli studi pediatrici mostra come per ogni ora di sonno in più il rischio di sovrappeso e obesità risulti ridotto in media del 9%. Non è ancora stato possibile, ad oggi definire una relazione causale tra deprivazione di sonno e obesità, ossia la deprivazione di sonno potrebbe favorire l'aumento di peso, ma la stessa condizione di obesità potrebbe causare una riduzione della durata del sonno in modo indipendente o a causa di complicanze quali le apnee ostruttive del sonno, il reflusso gastroesofageo o i dolori articolari che essa può determinare. Tuttavia, diversi studi hanno confermato l'associazione tra restrizione di sonno ed aumentato rischio di obesità.<sup>3</sup> Sono stati ipotizzati diversi mecca-

nismi per spiegare tale associazione: aumento dell'appetito tramite alterato pattern delle adipochine, aumento del tempo disponibile per assumere calorie durante la giornata, alterati meccanismi di termoregolazione, astenia e riduzione dell'attività fisica con conseguente riduzione del dispendio energetico. Tra le adipochine secrete dal tessuto adiposo, la leptina segnala la condizione di sazietà al nucleo arcuato nell'ipotalamo e la sua secrezione, inibendo l'appetito, riduce lo stimolo all'assunzione di cibo. I suoi livelli oscillano fisiologicamente nell'arco delle 24 ore, presentando valori minimi al mattino e un aumento progressivo nel corso della giornata, fino ad un massimo durante la notte, favorendo l'inibizione dell'appetito durante il digiuno notturno. Al contrario, la grelina, peptide rilasciato dalle cellule gastriche, si riduce rapidamente dopo l'ingestione di cibo e aumenta invece poco prima del pasto successivo per stimolare l'appetito. Sia la leptina che la grelina sono parte del sistema dell'orelina, neuropeptide sintetizzato dai neuroni ipotalamici, avente un ruolo fondamentale nella regolazione di alcuni meccanismi fisiologici, quali l'appetito, il mantenimento dello stato di veglia e la spesa energetica.<sup>4</sup>

Esperimenti sugli animali hanno mostrato che la deprivazione di sonno si associa ad un'aumentata attività del sistema dell'orelina. Quest'ultima, stimolando il drive simpatico e la produzione di neuropeptide Y (NPY) da parte del nucleo arcuato, potrebbe essere implicata nella riduzione del rilascio della leptina dagli adipociti e nella riduzione della sensibilità all'insulina, rileva-

te in numerosi studi di laboratorio e clinici in caso di deprivazione di sonno.<sup>5</sup>

Studi condotti su soggetti sottoposti ad una importante restrizione del sonno (4 ore per notte), hanno mostrato come la riduzione delle ore di sonno si associ ad alterazioni dose dipendente dei valori di leptina, grelina, cortisolo ed HOMA-index; in particolare in condizione di restrizione di sonno si sono osservati valori minori di leptina e più elevati di grelina, cortisolo e di HOMA-index. Dopo la restrizione di sonno, l'aumento del rapporto grelina/leptina è risultato essere responsabile di un aumento dell'appetito del 23%.

In seguito a deprivazione di sonno sono state riportate anche alterazioni nel profilo della secrezione della somatotropina (GH). Nell'adulto normale, un picco della concentrazione plasmatica di GH si verifica nella prima parte della notte. Spiegel e altri, nel valutare sperimentalmente gli effetti della deprivazione parziale di sonno, evidenziano una secrezione bifasica di GH con un picco prima dell'inizio del sonno e un più importante picco durante la veglia (corrispondente all'incirca all'orario dell'inizio dell'addormentamento in un regime di regolare sonno notturno di otto ore). Questa secrezione bifasica implica una maggiore esposizione dei tessuti ad elevate concentrazioni di somatotropina in seguito alla restrizione di sonno, evento che potrebbe contribuire alle alterazioni del metabolismo glucidico riscontrate nella cronica deprivazione di sonno.<sup>6</sup>

Le deprivazione di sonno sembra anche interferire con il metabolismo glucidico e lipidico. Per quel che riguarda il metabolismo glucidico, è

stata dimostrata un'associazione tra deprivazione di sonno e aumento dell'indice HOMA, indicativo di una ridotta tolleranza glucidica e/o di una ridotta sensibilità insulinica.<sup>7</sup>

Relativamente al metabolismo lipidico, una riduzione delle ore di sonno risulta essere associata a livelli più alti di colesterolo totale e più bassi di colesterolo HDL. I meccanismi ipotizzabili come causa di tale associazione potrebbero essere legati all'aumentata astenia che la deprivazione di sonno comporta e alla conseguente riduzione dell'attività fisica, ma soprattutto all'aumentato intake calorico giornaliero e alla condizione di stress che, tramite l'aumento del tono simpatico e la ridotta sensibilità all'insulina, stimolerebbe la lipolisi.<sup>8</sup>

In generale, più lunga e più stabile è la durata del sonno, minore è il rischio che nel bambino si manifestino alterazioni metaboliche. La regolarità, e non solo la durata media, del sonno sarebbe dunque importante a fini preventivi.<sup>9</sup>

La deprivazione di sonno sembra avere ripercussioni anche sui valori di pressione arteriosa e sullo stato infiammatorio dell'organismo. La pressione sistolica e la pressione diastolica sembrano presentare valori più elevati dopo una riduzione di sonno; la riduzione delle ore di sonno potrebbe infatti funzionare da fattore stressante per l'organismo e determinare quindi un'aumentata attivazione del tono simpatico, responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca e delle resistenze periferiche, principali determinanti della pressione arteriosa, ed un aumento dei valori di cortisolo, responsabile dell'attivazione della risposta infiammatoria. Tale correlazione è stata anche identificata

da un'associazione inversa tra le ore di sonno ed i livelli di proteina C reattiva. Inoltre, altri studi hanno dimostrato che i bambini che soffrono di disturbi respiratori nel sonno, come le apnee ostruttive del sonno (OSAS), presentano, indipendentemente dal valore di BMI, livelli più elevati di PCR, che possono contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare in questi pazienti.<sup>10</sup>

Va infine comunque ricordato che alcuni studi pubblicati negli ultimi anni non hanno rilevato l'associazione prevista tra riduzione della durata del sonno e obesità. Sembra tuttavia che la mancata correlazione possa in questi casi essere spiegata con un periodo di restrizione del sonno troppo breve, lasciando intuire che verosimilmente è necessario che la deprivazione totale o parziale di sonno si verifichi cronicamente perché possa determinare effetti sull'appetito e sui meccanismi da cui esso dipende. La maggior parte degli studi pubblicati negli ultimi cinque anni sembra infatti confermare l'esistenza di un'associazione tra durata del sonno e sovrappeso/obesità in età pediatrica.

Possiamo dunque concludere che la durata e la qualità del sonno dovrebbero essere considerate nelle campagne di prevenzione a breve termine, per un miglioramento della qualità della vita e della performance giornaliera, ma soprattutto a lungo termine, come contributo alla riduzione del rischio di obesità.

### Bibliografia

1. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003; 111(2):302-307.
2. NationalSleepFoundation.SleepinAmericanPoll. [http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2006\\_summary\\_of\\_findings.pdf](http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2006_summary_of_findings.pdf).
3. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*

2008; 16(3):643-653.

4. Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SR. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep* 2011; 34(2):147-152
5. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl 1:S59-S66.
6. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354(9188):1435-1439.
7. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3242-3250.
8. Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA, Opler MG, Posner K, Shen S et al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Sleep* 2010; 33(7):956-961
9. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics* 2011; 127(2):e345-e352.
10. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev* 2012.

### BMI

Per malnutrizione si intende una condizione caratterizzata da carenze, eccessi o squilibri negli apporti energetici o di macro e micronutrienti; può manifestarsi sotto forma di denutrizione, in cui l'apporto energetico è insufficiente oppure vi è un malassorbimento, oppure sotto forma di sovranutrizione, in cui l'apporto di nutrienti e di energia è eccessivo.

Per la definizione di quadri di malnutrizione per eccesso (sovrappeso ed obesità) e per difetto (denutrizione o magrezza) si utilizzano gli indici di adiposità, come convenzionalmente stabilito nella Consensus Italiana sull'Obesità e dall'European Childhood Obesity Group<sup>1</sup>. Nei primi 24 mesi di vita viene impiegato il rapporto peso/lunghezza, valutato secondo le curve di crescita pubblicate dal WHO (World Health Organization) tra il 2008 e il 2010<sup>2</sup>: la

condizione di obesità è definita da un valore  $\geq + 2$  deviazioni standard (DS) dal valore di normalità. L'utilizzo delle curve del WHO ha il vantaggio non trascurabile di descrivere uno *standard* di crescita: queste curve, infatti, si basano sul principio di come i bambini *dovrebbero* e *potrebbero* crescere se sottoposti a condizioni ambientali ottimali, con l'eliminazione di possibili fattori negativi che potrebbero influenzarne negativamente la crescita (ad esempio, fumo di sigaretta da parte della madre nutrice). I Growth Standards del WHO sono delle curve internazionali, valide sia nei Paesi economicamente avanzati che nei Paesi a risorse limitate; le nuove curve sottolineano la crescita corretta del bambino e, quindi, permettono di identificare precocemente eventuali eccessi. Le nuove curve di crescita WHO possono aiutare a seguire meglio la crescita dei bambini e, quindi, ad individuare più precocemente eventuali condizioni di malnutrizione [<http://www.who.int/childgrowth/faqs/en/>].

Dopo i 24 mesi l'indice di adiposità adottato è l'indice di massa corporea o Body Mass Index (BMI), calcolato dal rapporto tra il peso ed il quadrato dell'altezza ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). L'utilizzo di tale parametro è consigliabile poiché presenta un'elevata associazione dimostrata con il grasso corporeo e poiché offre la possibilità di comparare tra loro dati relativi a diverse popolazioni. Il BMI viene valutato sia secondo le curve internazionali IOTF (*International Obesity Task Force*) pubblicate da Cole et al.<sup>4,5</sup> e le curve WHO<sup>6</sup> che secondo le curve nazionali, pubblicate, per i bambini italiani, da Cacciari et al.<sup>7</sup>.

Le curve internazionali per il BMI pubblicate dall'IOTF nel 2000, sono

state "costruite" sulla base di campioni rappresentativi di sei Paesi differenti (Brasile, Gran Bretagna, Hong Kong, Paesi Bassi, Singapore, Stati Uniti). I cut-off per sovrappeso e obesità sono regolati per sesso e costruiti per appaiarsi ai valori di 25 e di 30  $\text{kg}/\text{mq}$ , rispettivamente, all'età di 30 anni. Tali valori, corrispondenti al rischio significativamente aumentato di mortalità in età adulta, sono comparabili con le definizioni WHO per gli adulti. Recentemente (2007) lo stesso del BMI dovrebbe accompagnarsi sempre alla misurazione delle pliche cutanee e delle circonferenze corporee. Tali procedure, infatti, consentono di confermare che l'eccesso ponderale riscontrato si associa anche ad un eccesso di tessuto adiposo, evitando quindi falsi positivi nei soggetti con notevole massa muscolare e i brevilinei. Le pliche tricipitali misurano lo spessore del grasso sottocutaneo. Nei bambini la plica tricipitale è il migliore indicatore del grasso corporeo totale: valori superiori al 95° percentile proposto da Barlow e Dietz sono indicativi di obesità<sup>10</sup> valori sotto il 5° percentile indicativi di magrezza. Le pliche sottocutanee rilevate al tronco (es plica sottoscapolare) meglio correlano con il tessuto adiposo viscerale e rappresentano un importante parametro per valutare il rischio cardio-vascolare. La misurazione della circonferenza vita consente una accurata valutazione del rischio cardiovascolare del paziente obeso, unitamente al calcolo del rapporto vita/altezza, predittore di aumentato rischio di patologie quali ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia se superiore a 0.5<sup>11</sup>.

Ad oggi numerosi studi clinici hanno analizzato come la condizione

di eccesso ponderale presente durante l'infanzia possa persistere in età adulta. Fattori determinanti in tal senso sono l'età di insorgenza della condizione di obesità e l'andamento del BMI nel tempo. La diagnosi di obesità deve pertanto essere formulata con tempestività, mediante il monitoraggio periodico dei parametri auxologici e il calcolo degli indici di adiposità. In tal senso, quindi, la possibilità di definire la condizione di eccesso ponderale sin dai primi anni di vita rappresenta un innegabile vantaggio; nei primi anni di vita, l'utilizzo dei Growth Standards del WHO, sottolineando quale dovrebbe essere la crescita corretta del bambino, permettono di identificare precocemente eventuali eccessi.

Seguendo una traiettoria fisiologica il BMI aumenta in modo rapido fino al settimo mese di vita, quando raggiunge il cosiddetto *infant BMI peak*; successivamente decresce fino a raggiungere un valore minimo (*adiposity rebound*, AR) in età pre-scolare (5-6 anni) per poi aumentare nuovamente fino alla fine del processo di crescita. Questo andamento è simile a quello osservato per i valori di pliche sottocutanee e circonferenze, indicatori del grasso corporeo. La massa adiposa infatti (circa il 10-15% del peso corporeo totale del neonato) aumenta in modo importante durante il primo anno di vita, al termine del quale costituisce circa il 25% del peso corporeo totale; successivamente la percentuale di grasso diminuisce rispetto al peso corporeo totale fino all'età di 6 anni, con successivo incremento durante l'età pre-adolescenziale. L'analisi dei campioni biotipici del tessuto adiposo eseguita nella regione glutea ha messo in evidenza che tra i 6 e

i 18 mesi il numero degli adipociti aumenta di circa 10 volte; anche la dimensione degli adipociti aumenta durante la prima infanzia, per poi diminuire dopo il primo anno di vita ed aumentare nuovamente in epoca prepuberale. Al contrario la massa magra continua a crescere con l'avanzare dell'età.

Il timing e l'entità dell'infant BMI peak è determinante nel caratterizzare lo stato nutrizionale del bambino in età prescolare ed il rischio di sviluppare precoci condizioni di adiposità. È stato osservato che sia il peso alla nascita che la modalità di allattamento influenzano il picco<sup>12</sup>. Un basso peso alla nascita si associa ad una velocità di crescita maggiore a partire dal primo mese di vita e fino ai sei mesi; successivamente (secondo semestre di vita) l'influenza di tale fattore si riduce drasticamente e la modalità di allattamento diviene il protagonista principale dell'accrescimento del bambino. I lattanti allattati al seno presentano un incremento ponderale rapido nel primo mese di vita, per l'elevato intake di latte in questo periodo, ed un incremento costante nei mesi successivi, raggiungendo un *infant BMI peak* elevato. I lattanti alimentati con formula, invece, crescono più lentamente nel primo semestre fino a raggiungimento del picco di BMI; successivamente l'incremento ponderale diviene rapido. La diversa modalità di crescita nei due gruppi di lattanti sembra essere principalmente conseguente al fatto che nei primi l'intake energetico totale è costante, mentre nei secondi varia poiché la quantità di latte formulato offerta aumenta con l'aumentare del peso. Ancora oggetto di dibattito è il ruolo che i macronutrienti del latte possono avere nell'influencare

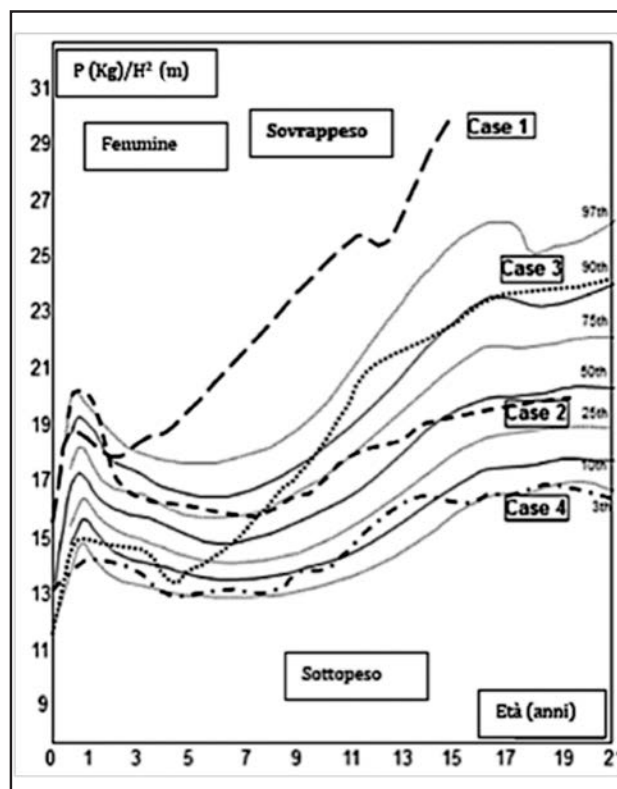
il pattern di crescita<sup>13</sup>.

Anche il momento in cui si verifica il cosiddetto **adiposity rebound** rappresenta un fattore determinante lo stato nutrizionale del soggetto in età adolescenziale ed adulta. Bambini che vanno incontro ad un *adiposity rebound* tardivo (oltre i 6 anni) presentano generalmente valori di BMI indicativi di normopeso in età scolare e nelle epoche successive, qualunque sia il grado di adiposità al primo anno di vita (caso 2 in Fig 1). Al contrario, l'anticipazione della fisiologica inversione della curva di adiposità (*early adiposity rebound*, EAR) si associa all'insorgenza di obesità nelle epoche successive (caso 1 in Fig 1) ed al riscontro di età ossea avanzata, indicativa di un processo di crescita accelerato. Questo fenomeno è stato osservato non solo nei bambini con elevato grado di adiposità al primo anno di vita, ma anche in bambini di peso normale

o basso (caso 3 Fig 1)<sup>14</sup>.

In letteratura sono presenti differenti definizioni di EAR: secondo Koyama et al.<sup>15</sup>, si definisce precoce un *rebound* che si verifica prima dei 4 anni di vita, secondo altri Autori invece il limite temporale è fissato ai 5 anni<sup>16</sup> o ai 5 anni e mezzo<sup>17</sup>. Williams et al.<sup>18</sup>, infine, distinguono tra bambini (5.5 anni) e bambine (5 anni).

Rolland-Cachera et al. hanno ipotizzato l'esistenza di diversi pattern di incremento dell'indice di massa corporea che poi possono favorire l'obesità in età adulta. Una prima possibilità è quella caratterizzata da un elevato BMI in tutte le epoche della vita, definita dei *metabolically healthy obese subjects*; in questo caso, l'aumento dell'indice di massa corporea sarebbe legato ad un incremento tanto della massa grassa quanto della massa magra. Una seconda traiettoria, invece, è quella dei soggetti in cui il BMI dapprima



Modificato da Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Avons P, Guillaud-Bataille M, Patois E, Sempé M: Tracking adiposity patterns from 1 month to adulthood. *Ann Hum Biol* 1987,14:219-22.



è normale o ridotto e successivamente aumenta, a rispecchiare l'incremento del tessuto adiposo. Questo secondo pattern è quello maggiormente associato a successiva insulino-resistenza e a patologia cardiovascolare. L'EAR sarebbe secondario ad un precoce aumento degli adipociti, processo verosimilmente mediato da fattori ormonali e dalla dieta che agisce però molto precocemente<sup>19</sup>. La bassa percentuale di tessuto adiposo prima dell'*adiposity rebound* e il successivo incremento della massa grassa suggerisce che, nei primi stadi della vita (già nelle fasi di vita intrauterina), potrebbe essersi verificato un deficit energetico che si ripercuoterebbe negativamente nelle epoche successive, nel senso di maggior incremento ponderale, soprattutto nei soggetti sovralimentati (è questo il cosiddetto *fenotipo risparmiatore*)<sup>20</sup>.

Un recentissimo studio di coorte retrospettivo condotto da Peneau et al. ha evidenziato che una anticipazione dell'*adiposity rebound* si associa non solo a valori di BMI e circonferenza vita aumentati in età adulta, ma anche a valori di trigliceridi, colesterolo LDL e pressione arteriosa aumentati nelle donne ed aumentato rischio di sindrome metabolica in uomini e donne<sup>21</sup>.

Esistono diversi fattori di rischio che predispongono al fenomeno dell'*early adiposity rebound*. In particolare, è stata riconosciuta una associazione tra EAR e stato nutrizionale dei genitori: figli di soggetti sovrappeso od obesi hanno maggiore probabilità di andare incontro ad una anticipazione dell'AR fisiologico. Anche l'età dei genitori sembra essere un fattore di rischio, così come lo stato socio- economi-

co della famiglia, l'inattività fisica e l'abitudine a trascorrere molte ore davanti alla televisione sin dall'età prescolare. Ancora dibattuto, invece, è l'effetto dell'alimentazione nei primi anni di vita sul timing dell'*adiposity rebound*. Secondo Dorosty et al. non v'è alcuna associazione con l'intake energetico e di macronutrienti (in particolare proteine)<sup>22</sup>. Rolland- Cachera et al. hanno invece notato una associazione tra elevato intake proteico a 24 mesi di vita e EAR<sup>23</sup>. Recentemente Gunther et al. hanno mostrato, nell'ambito dello studio DONALDS, che un elevato consumo abituale di proteine tra i 12 e i 24 mesi di vita si associa a valori di BMI maggiori al momento dell'*adiposity rebound* nelle femmine, ma non nei maschi. Lo studio ha inoltre dimostrato che l'età alla quale si verifica l'AR non è influenzata dall'intake proteico nel primo anno di vita, sebbene i lattanti maschi con ridotto consumo di proteine siano andati incontro ad un AR più tardivo<sup>24</sup>. In quest'ottica, l'allattamento al seno rappresenta un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di obesità. Nel latte materno, infatti, la concentrazione di proteine varia tra 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl e fornisce, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera; le formule invece fino alle nuove indicazioni europee fornivano 1.2 a 1.9 g/dl di proteine. Nei lattanti alimentati con formula, pertanto, l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Un elevato apporto di proteine stimola la secrezione di insulina, con conseguente stimolo all'adipogenesi e alla formazione di depositi di grasso. È stato inoltre osservato che lattanti con un elevato e precoce intake di proteine,

eccedente le richieste metaboliche, hanno maggiori livelli sierici di *Insulin like Growth Factor* (IGF)- 1. L'IGF-1 favorisce la crescita ossea e stimola lo sviluppo della massa muscolare; inoltre, è implicato nella differenziazione degli adipociti. Alti livelli di insulina e di IGF-1 porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose (preadipociti), base biologica per lo sviluppo di obesità nelle fasi successive<sup>25</sup>.

La rapidità dell'incremento ponderale (di cui, per altro, non esiste una definizione univoca) è un fattore di rischio determinante nell'insorgenza del futuro eccesso ponderale. Lo studio di Sacco e colleghi, per esempio, ha evidenziato che i primi 12-24 mesi di vita sono caratterizzati da marcate variazioni del peso corporeo, soprattutto in coloro che sono stati sottoposti alla cosiddetta *intrauterine restraint (growth restriction?)*. Lo studio ha coinvolto 98 bambini brasiliani seguiti fino a 5 anni di età con misurazioni antropometriche e con indagine bioimpedenziometrica; è emerso che i bambini con maggiore incremento ponderale nei primi 2 anni di vita avevano un maggior rischio di successivo eccesso ponderale. La stessa cosa era evidenziabile in coloro con maggior peso alla nascita oppure con madri obese<sup>26</sup>. Da questo lavoro, pertanto, emerge ancora una volta come la fascia di età 0-24 mesi sia estremamente delicata e quindi fondamentale da seguire per garantire la salute futura.

La condizione di eccesso ponderale in età adolescenziale ed adulta ha quindi origini nei primi anni di vita, in particolare nell'epoca della vita.

Estremamente importante, pertanto, è il precoce e costante monitoraggio degli indici di adiposità per identificare tempestivamente soggetti a rischio di sviluppare obesità e le complicanze ad essa associate<sup>27</sup>.

## Bibliografia

- Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:325-31.
- de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1603-10.
- Cole TJ, MC. Bellizzi, KM. Flegal, WH. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in Children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1603-10.
- Cacciarri E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, Pasquino AM, Tonini G, Vanelli M. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y) *Eur J Clin* 2002;56:171-80.
- Cole TJ, MC. Bellizzi, KM. Flegal, WH. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in Children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
- Barlow SE and Dietz WH. Obesity and treatment: Export Committee Recommendations. *Pediatrics*, 1998; 102(3):e29.
- Maffei C, Banzato C, Talamini G, Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152:207-13.
- Jensen SM, Ritz C, Ejlerskov KT, Molgaard C, Michaelsen KF. Infant BMI peak, breastfeeding, and body composition at age 3 y. *Am J Clin Nutr* 2015;101:319-25.
- Kupers LK, L'Abée C, Bocca G, Stolk RP, Sauer PJ, Corpeleijn E. Determinants of Weight Gain during the First Two Years of Life—The GECKO Drenthe Birth Cohort. *PLoS One* 2015;10(7):e0133326.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Avons P, Guillaud-Bataille M, Patois E, Sempe M: Tracking adiposity patterns from 1 month to adulthood. *Ann Hum Biol* 1987;14:219-22.
- Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: 114-119.
- Freedman DS, Kettel KL, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and

obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 543-549.

- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity.
- Am J Clin Nutr* 1984; 39: 129-135. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 335-341.
- Rolland-Cachera MF, Peneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World rev Nutr Diet*. 2013; 106:127-34. doi: 10.1159/000342564.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: cause and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes*. 2006; Suppl 4:S 11-7.
- S Peneau , R Gonzalez-Carrascosa, G Gusto, D Goxe, O Lantieri, L Zezeu, S Hercberg, MF Rolland-Cachera. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *International Journal of Obesity* (2016) 1 – 7.
- Dorosty AR, Emmett MP, Cowin IS, Reilly JJ and the ALSPAC Study Team Factors Associated With Early Adiposity Rebound. *Pediatrics* 2000; 105: 1115-1111.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 573-578.
- Gunter ALB, Buyken AE, Kroke A. The influence of habitual protein intake in early childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. *Int J Obes(Lond)* 2006; 30: 1072-1079.
- Ejlervskov KT, Lamkjaer A, Pedersen D, Ritz C, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I at 9 and 36 months of age - relations with body composition and diet at 3 years - the SKOT cohort. *Growth Horm IGF res*. 2014; 24(6):239-44. doi: 10.1016/j.ghir.2014.10.005.
- Sacco MR, de Castro NP, Euclides VLV, Souza JM, Rondo PHC. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(11):1147-53.
- Rolland-Cachera MF, Peneau S, Akrouf. History and Meaning of the Body Mass Index. Interest of Other Anthropometric Measurements. <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-growth-charts-body-composition/history-meaning-body-mass-indexinterest-anthropometric-measurements>.

## FUMO

Per la trattazione si rimanda al relativo capitolo in "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI".

## In sintesi

**In età pediatrica l'esposizione al fumo può avvenire secondo diverse modalità. L'esposizione può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione feto-placentare, per il fumo materno attivo "di prima mano" (in inglese *First-Hand Smoking FHS*) o per il fumo materno passivo "di seconda mano" (in inglese, *Second-Hand Smoking SHS*).**

**Durante l'infanzia e l'adolescenza il soggetto può essere esposto non solo al fumo di prima e seconda mano, ma anche al cosiddetto fumo di "terza mano" (in inglese, *Third-Hand Smoking THS*), rappresentato dai residui tossici rilasciati nell'ambiente da sigarette spente che si depositano su pelle, capelli, vestiti, tappezzeria, oggetti, mobili e che possono essere inalati con effetti nocivi per la salute, soprattutto dei bambini.**

**Il fumo che si libera dalla sigaretta consiste di più di 4000 composti chimici, dei quali più di 250 sono stati identificati come cancerogeni o tossici (es, monossido di carbonio, acido cianidrico, butano, arsenico, idrocarburi policiclici aromatici). Il fumo passivo, prodotto dal tabacco che brucia ad alte temperature è più tossico del fumo inalato dal fumatore.**

**L'esposizione al fumo ambientale nei primi anni di vita compromette la funzionalità respiratoria e comporta una maggiore incidenza di patologie dell'orecchio medio (otite media, perforazione timpanica, colesteatoma, perdita**

**dell'udito), ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, broncopatia. L'ETS incrementa anche il rischio di sviluppare infezioni delle basse vie respiratorie.**

**Bambini esposti in epoca pre-natale al fumo materno hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare tale associazione**

## CRITICALLY APPRAISED TOPICS

### ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO

***Qual è il BMI ideale per il concepimento?***

Per rispondere al quesito sono state analizzate innanzitutto quattro Linee Guida. Quelle Australiane 2012 affermano che è necessario evitare sia il sovrappeso che il sottopeso, valutando la necessità di rischio di deficit nutrizionali associati a determinate diete o a patologie particolari (1). Le Linee Guida NICE del 2013 (2) pongono l'attenzione sul problema della fertilità associata all'obesità pre-concezionale, sia nella donna che nell'uomo, con la necessità che tali donne siano inviate e seguite in Centri specializzati. Infine, le altre due Linee Guida consultate (3,4) pongono l'attenzione sul problema del diabete correlato con l'eccessivo peso pre-concezionale: donne diabetiche rappresentano una popolazione che va seguita individualmente con consigli dietetici mirati e personalizzati a partire da prima della gravidanza, con indicazioni particolari per perdere peso in coloro con BMI >27 kg/mq. Sono stati inoltre presi in conside-

razione delle revisioni Sistematiche della letteratura (RS), non tutte concordi tra di loro. La revisione di Dean 2014 (5), di moderata qualità metodologica, ha analizzato l'obesità pre-concezionale in 146 studi associata al rischio di complicanze gestazionali e fetali, non in linea con quanto sottolineato nella RS di Opray 2014 (6). La RS di Agha del 2014 (7), di buona qualità metodologica, invece si è concentrata soprattutto sulla valutazione dell'efficacia degli interventi per la riduzione di un eccessivo incremento ponderale in gravidanza. Infine, nella RS di Forsum 2013 (8) solamente due studi soddisfacevano i criteri di inclusione, uno studio dimostrava un'efficacia protettiva della riduzione di peso nel ridurre il rischio di diabete gestazionale, mentre il secondo studio non confermava tali risultati probabilmente perché condotto su donne con peso inferiore.

Gli studi primari inclusi riportano risultati favorevoli all'intervento pre-concezionale e dimostrerebbero un effetto protettivo di diversi interventi volti a modificare il BMI pre-gravidanza. Tra questi lo studio di Chavarro del 2012 (9), studio di coorte condotto su 170 donne, e lo studio di Sim del 2014 (10), studio controllato randomizzato condotto su una coorte non ampia di 49 soggetti, confermano che la fertilità è preservata maggiormente in donne con BMI che rientrano nella categoria del normopeso.

Gli studi che hanno preso in considerazione l'entità dell'incremento ponderale e il rischio di complicanze gravidiche e fetali sono concordi nel concludere che indipendentemente dal BMI pre-gravidico, gli sforzi per arrivare ad avere un adeguato incremento ponderale in gravidanza

sono essenziali per ridurre il rischio di nascita di un bambino piccolo per età gestazionale o grande per età gestazionale (11,13). Inoltre, uno studio di coorte condotto su una popolazione di 607.693 donne ha dimostrato come la riduzione del peso tramite chirurgia bariatrica, nei casi di obesità grave in cui era indicata, risulti protettivo (14). Infine due studi dimostrano che una dieta a basso contenuto di carboidrati e proteine e grassi di origine vegetale e non animale riducono il rischio di sviluppare diabete gestazionale (15,16).

### Conclusione e raccomandazioni

**Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI >30) influisce innanzitutto sulla fertilità.**

**Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in sovrappeso (BMI >25 ma <30) che sottopeso (BMI <18.5) anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.**

**Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).**

**Donne diabetiche e con un BMI >27 kg/mq dovrebbero ricevere consigli adeguati su come perdere peso.**

**Anche eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un aumento di rischio per ipertensione, pre-eclampsia,**

**parto mediante taglio cesareo urgente, macrosomia alla nascita o, viceversa basso peso neonatale e complicanze post-partum quali ad esempio emorragia.**

**Quindi durante la gravidanza va strettamente monitorato anche l'aumento di peso che secondo i riferimenti dell' Istituto di Medicina (17) dipendono dal BMI con cui la donna inizia la gravidanza:**

- **BMI <18.5 aumento di peso totale consentito: 12.5-18 kg;**
- **BMI >18.5 e <25 aumento di peso totale consentito: 11.5-16 kg;**
- **BMI >25 e <30 aumento di peso totale consentito: 7-11.5 kg;**
- **BMI >30 aumento di peso totale consentito: 5-9 kg.**

***L'uso di sostanze stupefacenti può essere associato allo sviluppo di malattie non trasmissibili?***

Abbiamo incluso nella nostra analisi due LG (AU 2012 e CC SNLG 2011, entrambe di buona qualità metodologica)<sup>1,2</sup>, ed una Revisione non sistematica più recente (Committee on Obstetric Practice 2015)<sup>3</sup>. La Linea Guida SNLG evidenzia un'associazione positiva tra assunzione di cocaina e lo sviluppo di DSA, ma i dati provengono da un solo studio, condotto su un campione di ampiezza moderata, e non sono confermati da altri studi. Il Redbook 2012 sulle attività preventive nella pratica quotidiana conclude che le sostanze stupefacenti possono comportare serie conseguenze per il feto e devono essere interrotte prima del concepimento **(3A)**. La revisione non sistematica del Committee on Obstetric Practice del

2015 suggerisce che si dovrebbe chiedere a tutte le donne l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

**Conclusioni e Raccomandazione. Le sostanze stupefacenti possono comportare serie conseguenze per il feto e devono essere interrotte prima del concepimento (3A). Si dovrebbe chiedere a tutte le donne di interrompere l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.**

### **Bibliografia**

1. RACGP - Redbook Guidelines for preventive activities in general practice <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/2012>
2. Disturbi specifici dell'apprendimento - SNLG-ISS. 2011. [www.snlg-iss.it/cms/files/Cc\\_Disturbi\\_Apprendimento\\_sito.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/Cc_Disturbi_Apprendimento_sito.pdf)
3. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009

***Alcool e fumo: quali comportamenti in previsione di una gravidanza?***

### **Fumo:**

Abbiamo incluso nella nostra analisi una LG (Nice 2013 Fertility)<sup>1</sup> una revisione sistematica (Huang 2014)<sup>2</sup> e tre studi di coorte (Ting-Jung 2013, Orsi 2015 e Blatt 2015)<sup>3,4,5</sup> di buona qualità metodologica. Le Nice 2013 Fertility concludono che il fumo ed il fumo passivo riducono la fertilità nella donna e nell'uomo. Non ci sono evidenze sull'effetto della caffeina sulla fertilità. La metanalisi di Huang del 2014 di ottima qualità metodologica (Amstar 9) da studi su animali, afferma che il fumo in gravidanza, anche passivo, ha un effetto mutageno e di danno citogenetico per cui agisce come un cancerogeno transplacentare. Nell'uo-

mo sono stati condotti studi CC e di coorte su bambini con nitrosamine carcinogeniche tabacco-specifiche. RR pooled statisticamente non significativi per fumo materno prima della gravidanza (RR= 0.93, 95% CI 0.85–1.00). Fumo paterno prima della gravidanza (RR= 1.09, 95% CI 1.00–1.20). Lo studio di Ting-Jung del 2013 conclude che le donne che hanno fumato prima della gravidanza erano il 7,7%. Se la donna fumava >20 sigarette/die in epoca preconcezionale e nel 1° trimestre, poteva avere un bambino di più basso peso alla nascita. Lo studio di Orsi del 2015 non evidenzia associazione con il fumo materno, mentre è riscontrata un'associazione con fumo paterno "pre-conception" (OR = 1.5; 1.0-2.3); in gravidanza OR = 1.7 (1.1–2.5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato. Blatt nel suo studio di coorte storica del 2015 su 927.424 madri di nati vivi evidenzia che il 23.8 % erano fumatrici solo preconcezionali (in media 11.8 +/- 9.6 sigarette al giorno), il 75,2 erano non fumatrici. Il rischio di deficit di crescita fetale <10° o <5° percentile è aumentato con il fumo in età preconcezionale.

### **Alcool:**

Abbiamo incluso nella nostra analisi una LG (Nice 2013 Fertility)<sup>1</sup> ed uno studio di coorte (Kesmodel 2015)<sup>6</sup> entrambi di buona qualità metodologica. Le Nice 2013 Fertility concludono 1-2 unità di alcool al massimo 1 – 2 volte alla settimana per la donna e 3-4 unità per l'uomo. Non ci sono evidenze sull'effetto della caffeina sulla fertilità. Lo studio di Kesmodel del 2015 non evidenzia differenze SS tra esposti e non esposti fino a 15 drinks/settimana (1 drink = 12 gr alcool). Assunzioni >22 drinks/

settimana sono invece associate a più bassi scores per QI ed attenzione. Non ci sono differenze SS nelle funzioni esecutive e motorie.

**GRAVIDANZA**

***In gravidanza è pericoloso anche il fumo passivo?***

Sono state incluse due Linee Guida (CC SNLG 2011 sui disturbi dell'apprendimento e le Nice 2008-16 Antenatal Care)<sup>7,8</sup> entrambe di buona qualità metodologica, otto revisioni sistematiche, di buona ed ottima qualità metodologica. (Jones 2012, Chen 2013, Been 2014, Riedel 2014, Feleszko 2014 , Huang 2014, Farber 2015 , Fernandes 2015 )<sup>9-15</sup> e sei studi (Grarup 2014, Ting-jung 2013, Milne 2011, Polanska 2015, Orsi 2015 e Pei 2015)<sup>16-21</sup> tutti di buona qualità metodologica.

Le CC SNLG 2011 concludono che i dati a disposizione sono insufficienti a dimostrare un'associazione tra esposizione al fumo durante la gravidanza e/o fumo passivo postpartum e sviluppo di disturbi delle abilità di ortografia e della lettura. Le Nice 2008-16 evidenziano l'importanza di informare sui danni del fumo passivo e fornire supporto per smettere di fumare.

La metanalisi di Jones del 2012 (Amstar 10) conclude che gli studi di di coorte dimostrano che non ci sono associazioni significative tra fumo in gravidanza (sia attivo che passivo, come il fumo paterno) con l'OMA.

La metanalisi di Chen (Amstar 7) evidenzia che, per quanto riguarda lo sviluppo cognitivo, la quantificazione dell'esposizione è in molti studi self-reported. Alcuni hanno dosato il livello di cotinina nel cordone ombelicale (0.16-14 ng/ml).

Tranne poche eccezioni, i risultati confermano una riduzione di una serie di scores su vari test nelle diverse età. A 6 mesi -2,82 punti del Bayley Scales of Infant Development e Mental Development Index (BSIDeMDI); +1,36-fold rischio (IC 95% 1,21-4,59) di moderato ritardo dello sviluppo (score <85). A 2 anni score ridotti: totale (7,9 punti), cognitivo (5,4 punti), e linguaggio (7,9 punti) nei Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers.

A 6 e 7 anni, bambini esposti in utero hanno uno score di 1/3 - 2/3 DS più basso su 6 misurazioni di intelligenza (p<0,05). Differenze irrilevanti tra gruppi nelle abilità visuo-spaziali e nei risultati scolastici.

La metanalisi di Been del 2014 (Amstar 9), evidenzia come la legislazione Smoke-free sia associata alla riduzione di nascite pre-termine (4 studi, 1.366.862 pazienti; -10,4% [IC 95% -18,8--2,0]; p=0,016), e ricoveri ospedalieri per asma (3 studi, 225.753 eventi: -10,1% [IC 95% -15,2--5,0]; p=0,0001). Non è stato identificato alcun effetto sul basso peso alla nascita (6 studi, >1,9 milioni di pazienti: -1,7% [IC 95% -5,1-1,6]; p=0,31). Non significativi quando aggiustati per fattori confondenti come il livello di istruzione materno.

La metanalisi di Riedel del 2014 (Amstar 8) conclude che il fumo materno in gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo, in età infantile, di obesità (OR = 1.60 (95% CI =1.37;1.88)), e sovrappeso (OR= 1.33 (95% CI =1.23;1.44)). Il rischio correlato al fumo paterno è più basso (OR 1.23 (95% CI= 1.10;1.38)) e (pooled OR 1.07(95% CI =1.00;1.16)). Il rischio è correlato a fumo di conviventi, per obe-

sità e sovrappeso (OR= 1.31 (95% CI =1.15;1.50)) e (OR=1.28 (95% CI =1.07;1.54)). L'importanza dell'effetto del fumo materno rispetto a quello passivo è confermata anche dalle analisi aggiustate per BMI materno/paterno, per livello di istruzione, stili di vita, qualità degli studi ed altri fattori confondenti.

La metanalisi di Faleszko del 2014 (Amstar 9) evidenzia che l'esposizione al fumo è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopie e di patologie allergiche. L'esposizione prenatale è cruciale.

Nella metanalisi di Huang 2014 (Amstar 9) in studi su animali, il fumo in gravidanza, anche passivo, ha un effetto mutageno e provoca danno citogenetico per cui agisce come un cancerogeno transplacentare. Nell'uomo sono stati condotti studi CC e di coorte su bambini con nitrosamine carcinogeniche tabacco-specifiche. RR pooled statisticamente non significativi per fumo materno in gravidanza (RR=0,96, IC 95% 0,86-1,07) e fumo paterno in gravidanza (RR=1,09, IC 95% 0,97-1,22).

La metanalisi di Farber del 2015 (Amstar 9) conclude che l'esposizione al tabacco è dannosa per il feto e l'esposizione in utero aumenta il rischio di asma, di sovrappeso in età infantile, rischio di asma, wheezing, wheezing esercizio-indotto nell'infanzia OR: 1,84 [IC 95% 1,16-2,92], 1,77 [IC 95% 1,14-2,75], e 2,29 [IC 95% 1,37-3,85], rispettivamente.

Rischio di ospedalizzazione e ossigenoterapia per bronchiolite (OR: 2,45 [IC 95% 1,60-3,74] e 5,49 [IC 95% 2,78-10,83], rispettivamente. Obesità e sovrappeso: studio prospettico (OR aggiustato: 1.33 [95% CI=1.15-1.55]). Metanalisi OR aggiustato = 1.47 [95% CI= 1.26-

1.73]).

Infine nella metanalisi di Fernandes del 2015 (Amstar 9) l'esposizione prenatale al fumo, sia attivo che passivo, costituisce un fattore di rischio per patologie oculari come strabismo, errori refrattivi, retinopatie. La qualità degli studi è maggiore (studi di coorte) per il fumo materno, mentre è minore (studi trasversali o CC, solo 1 di coorte) per il fumo passivo. Le strutture che più risentono dell'esposizione al fumo sono i muscoli intraoculari ed i neuroni retinici. Controversa l'associazione di fumo passivo con strabismo e disturbi refrattivi. Più robusta (studio di coorte) l'associazione con ROP e l'associazione tra fumo attivo e strabismo.

Lo studio caso controllo di Milne del 2011 rileva maggior rischio di LLA con fumo materno, e con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% confidence interval= 1.24, 1.68).

Ting-Jung 2013 evidenzia che le donne esposte a fumo passivo paterno erano >46%. La gravidanza non era un fattore che induceva il padre a smettere di fumare. Insignificante l'associazione tra fumo paterno e rischio di parto prematuro o basso peso alla nascita o SGA.

Lo studio di Grarup del 2014 è prospettico su 500 donne in gravidanza, 65 (18.4%) esposte a fumo passivo. Rispetto alle fumatrici non esposte avevano un <FEV1 e FENO e sono trattate con dosi più alte di ICS. Il 55.4% riferisce almeno un episodio di asma non controllata, rispetto alle non esposte. Rischio di avere almeno un episodio di asma non controllato: Odds Ratio =2.9 (95% CI=1.4 to 5.9; p = 0.004). Nessuna interazione con l'intensi-

tà dell'asma, valutata come step di trattamento, ed esposizione a fumo attivo o passivo.

Lo studio di Polanska del 2015 non fa differenza tra fumo attivo e passivo, ma valuta l'esposizione in base al livello di cotinina nella saliva. Il livello di cotinina è inversamente correlato allo sviluppo cognitivo, del linguaggio e della motilità ad 1 e 2 anni.

Per lo studio di Orsi del 2015 non ci sono associazioni con fumo materno, è riscontrata un'associazione con fumo paterno pre-conception OR=1,5 (1,0-2,3); in gravidanza OR=1,7 (1,1-2,5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato.

Lo studio di Pei del 2015 su quasi 30000 bambini rileva 216.17 BD per 10000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. Il fumo passivo è correlato a malformazioni di occhio, orecchio, testa e collo (PRR: 1.95, IC 95% 1,15-3,33), CVS (PRR:1,70, IC 95% 1,25-2,31) e sistema respiratorio (RS) (PRR:9,94, IC 95% 2,37-41,76) BD complessivo (PRR: 1,53, IC 95% 1,27-1,84).

### **In conclusione**

**Studi di di coorte, anche se spesso gravati da bias per la presenza di fattori confondenti, riportano associazioni significative tra fumo in gravidanza ( sia attivo che passivo, come il fumo paterno) e malformazioni, disturbi cognitivi, patologie respiratorie.**

**È possibile assumere quantità limitate di alcool in gravidanza (es. 1/2 bicchiere al giorno)? Possono essere pericolose assunzioni occasionali?**

Sono state incluse tre LG (NICE

2008-2016 Antenatal Care, AU 2012 Preventive Activity Redbook, SOGC GL 2015 Canadian Alcohol in Pregnancy Guidelines)<sup>7,22,23</sup> tutte di buone qualità metodologica, due revisioni sistematiche (Lukas 2014 e Flak 2013)<sup>24,25</sup> entrambe di buona qualità metodologica (Amstar 8) e 5 studi di coorte (Skogerbø 2013, Underbjerg 2012, Polanska 2015, Orsi 2015 e Pei 2015)<sup>26,27,19-21</sup> tutti di buona qualità metodologica (Newcastle Quality Assessment Scale Cohort Studies). Le AU 2012 Preventive Activity Redbook consigliano di avvisare che il comportamento più sano è quello di non bere alcolici. Le Linee Guida Canadesi classificano come Low-risk drinking 2 standard drinks in 1 giorno o non più di 9 standard drinks a settimana per le donne mentre il binge drinking viene definito come il consumo di alcool che porta l'alcoolemia a >0.8%. Si ha in genere dopo assunzione di 4 o più drinks in 2 ore. Non ci sono evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool in gravidanza, né è possibile definire un valore soglia. L'astinenza deve essere il comportamento prudenziale per chi programma o è in gravidanza. L'assunzione di piccole quantità di alcool non sono motivo di interruzione della gravidanza. Se la gravida continua ad assumere piccole quantità è necessario dare informazioni anche per altri fattori di rischio e mettere comunque in atto tutte le strategie necessarie per indurre a smettere. Le NICE 2008-2016 Antenatal Care affermano che l'assunzione di alcool deve essere evitata nei primi 3 mesi per l'aumentato rischio di aborto spontaneo. Bisogna raccomandare alle donne che vogliono assumere alcool di non superare 125-200 ml di birra 1-2 vol-

te a settimana o 25 ml di liquore. Assumere costantemente alcool o assumerne grandi quantità occasionalmente (>6-700 ml in una sola volta) può essere dannoso per il nascituro. Nella metanalisi di Flak del 2013 gli studi inclusi presentano quasi tutti un recall bias relativo alla quantità di alcool assunto ed al periodo considerato (primo trimestre o intera gravidanza). La quantità di alcool è self-reported. Il binge drinking è associato a deficit cognitivi generali e specifici. (differenze statisticamente significative tra esposti e non esposti, ma non è calcolato l'OR). Limitatamente agli studi di buona qualità metodologica, l'assunzione di piccole quantità di alcool (fino a 3 drinks / settimana) favorirebbe lo sviluppo cognitivo (ma occorre tener conto di fattori confondenti), mentre con moderate quantità il risultato è a favore dei non esposti.

Nella metanalisi di Lukas del 2014 gli studi sugli effetti dell'esposizione prenatale ad alcool sulla funzionalità motoria sono estremamente eterogenei: variano in base alle età ed alla durata del follow-up, al tipo di esposizione (moderata, alta, sindrome feto-alcoolica, occasionale), alla definizione dell'esito (in base all'operatore, fisioterapista o psicologo o neuropsichiatra, ed alla scala di valutazione). Complessivamente, l'esposizione prenatale a quantità moderate/alte di alcool o a sindrome feto-alcoolica è associata a deficit motori (OR= 2.9; 95% CI=2.1-4.0, random effects meta-analysis, I<sup>2</sup> = 8%). Episodi isolati di binge drinking (max 3 nelle prime 8 settimane di gestazione) non sono però associati né a deficit motori, né a differenti tempi di azione degli arti superiori. Lo stu-

dio di Polanska del 2015 non registra differenze SS, per il consumo registrato (max 1-3 volte al mese), nello sviluppo neurocognitivo o abilità motorie o linguaggio. Skogerbo 2013 non rileva differenze SS tra esposti e non esposti; tuttavia i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >5 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza. Per lo studio di Underbjerg del 2012 non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >9 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza, ma la differenza non è SS quando si aggiusta per fattori confondenti. Nello studio di Orsi del 2015 non ci sono associazioni con assunzione di caffè ed alcool (ma trend dose risposta che aumenta per associazione alcool e fumo). Pei nel 2015 ha valutato una popolazione cinese di quasi 30000 bambini di cui 629 presentavano malformazioni (216.17 BD per 10000 nati vivi; le analisi sono state aggiustate per fattori socio-demografici confondenti). La popolazione materna è stata suddivisa in base a nessuna assunzione, assunzione meno di una volta alla settimana e più di una volta alla settimana; non sono segnalate le quantità. Le madri che avevano consumato alcool presentavano una aumentata prevalenza per bambini con alcuni difetti, in particolare del sistema nervoso (PRR=14.67, 95%CI= 1.94, 110.92), del sistema cardiovascolare (CVS) (PRR=3.22, 95%CI= 1.02, 10.16) e cavo orale. Questi risultati

devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

## **PRIMO SEMESTRE**

### ***Sono possibili danni da fumo e alcool durante l'allattamento?***

Sono state incluse due Linee Guida (AU 2012 Infant Feeding Guidelines e NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk)<sup>28,29</sup> entambe di buona qualità metodologica, cinque revisioni sistematiche (Burke 2012, Jones 2012, Faleszko 2014, Saulyte 2014 e Farber 2015)<sup>30-34</sup> tutte di buona qualità metodologica e tre studi (Milne 2011, Carlsten 2012, Moller 2014)<sup>35-37</sup> di buona qualità metodologica.

Le Linee Guida AU 2012 consigliano di incoraggiare i genitori, caregivers e conviventi di evitare il fumo attivo e passivo. Anche se, però, la madre continuasse a fumare, l'allattamento al seno rimane la scelta raccomandata. La madre che allatta deve evitare di bere alcoolici. Nel caso decidesse di assumerli, consigliare la quantità massima ed il timing di assunzione in rapporto all'allattamento.

Le NHLBI raccomandano una casa smoke-free e consigliano di indirizzare i genitori verso programmi antifumo.

I dati di Burke del 2012 (Amstar 7) riguardano gli aspetti respiratori. Wheezing Fumo materno. Incidenza di wheezing a <2 anni (OR=1,70, IC 95% 1,24-2,35, I<sup>2</sup>=0%, 4 studi) a 3-4 anni (OR=1,65, IC 95% 1,20-2,68, I<sup>2</sup>=48,5%, 4 studi), e 5-18 anni (OR=1,18, IC 95% 0,99-1,40, I<sup>2</sup>=1,4%, 3 studi). Fumo paterno dati più limitati; solo per 5-18 anni (OR = 1,38, IC 95% 1,05-1,85, I<sup>2</sup>=0%, 2 studi). Fumo di con-

viventi wheezing <2 anni studi di più alta qualità: (OR=1,27, IC 95% 1,06-1,52, I<sup>2</sup>=51,7%, 6 studi). Asma Fumo materno 5-18 anni (OR=1,20, IC 95% 0,98-1,46, p=0,08, I<sup>2</sup>=65,3%, 8 studi). Fumo paterno non associato 5-18 anni (OR=0,98, IC 95% 0,71-1,36, I<sup>2</sup>=0%, 4 studi). Fumo di conviventi wheezing dati contrastanti (OR=1,30, IC 95% 1,04-1,62, I<sup>2</sup>=37,7%, 5 studi). Rischio di esacerbazioni in 12 mesi in chi vive con 1 fumatore e chi con 2 fumatori (OR=1,8 (IC 95% 1,4-2,2)). Non ci sono dati sufficienti per fare una valutazione dose-risposta, per valutare, cioè, il rischio in rapporto al tempo di esposizione.

Jones nel 2012 (Amstar 10) conclude che il fumo paterno costituisce un fattore di rischio per la chirurgia da OMA (OR 1.83; 95% CI= 1.61-2.07; 4 studi). Per quanto riguarda il fumo passivo, i risultati sono a favore di un aumentato rischio di intervento chirurgico per OMA (OR = 1.62; 95% CI=1.32-1.98; 11 studi) ma non di infezione. Per la revisione sistematica di Saulyte del 2014 (Amstar 9), al contrario, i risultati sull'effetto del fumo in gravidanza non comportano un aumentato rischio di rinite allergica né di dermatite atopica, né di allergie alimentari (RR = 1.01; 95% CI =0.56-1.82), il fumo passivo comporta un rischio significativamente più alto di allergie alimentari (RR = 1.43; 95% CI =1.12-1.83). Il dato è significativo negli studi di coorte, non in quelli CC.

In contrapposizione abbiamo la metanalisi di Faleszko 2014 (Amstar 9) per la quale l'esposizione al fumo è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopia e di patologie allergiche. I primi anni di vita sono considerati un'età critica per lo sviluppo del profilo di risposta im-

munitaria respiratoria. Infine Farber nel 2015 (Amstar 7) nel Technical Report dell'AAP; Evidenze strong: l'esposizione al tabacco è dannosa per i bambini, anche di terza mano. (OR variabili in tutti gli studi = 1.43 (95% CI=1.31-1.57 / OR= 3.35 (95% CI= 1.16-9.72)). C'è l'esposizione alla nicotina, carcinogeni, ed altre sostanze tossiche: le sostanze possono essere inalate, ingerite, assorbite. Aumenta la mortalità infantile, con un aumento del rischio di SIDS (OR: 5.8 [95% CI: 2.2-15.5]). Aumenta la prevalenza e la severità dell'asma. ORs range da 1.35 (95% CI= 1.01-1.81) a 1.51 (95% CI= 1.17-1.96) Ospedalizzazioni (adjusted OR= 2.35 [95% CI= 1.22-4.55]). Aumenta la severità ed il rischio di bronchiolite e di altre malattie respiratorie. Aumenta il rischio di alterazioni precliniche di aterosclerosi. (media: 0.652 vs 0.637 mm; P = .003 in fully adjusted analysis) Evidenze good: aumenta il rischio di tumori infantili. Tumore cerebrale prima dei 2 anni (caso controllo ORs = 5.06 (95% CI= 1.35-19.00) e 4.61 (95% CI= 1.08-19.63). LLA (Prospettico) OR = 1.15 (95% CI=1.06-1.24). Una casa smoke-free riduce l'esposizione al fumo.

Lo studio caso-controllo di Milne del 2011 associa un a maggior rischio di LLA con fumo materno, ma con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% confidence interval= 1.24, 1.68).

Nello studio di coorte prospettico di Carlsten nel 2012 su 545 neonati di Vancouver e Winnipeg viene dosata la cotinina sul cordone alla nascita in 275 bambini e in 365 dosaggio urine cotinina: cra 12 mesi. Questionari ai genitori alla fine della gravi-

danza, ad 1, 2 e 7 anni. Presenza di wheezing a 2 anni e di asma a 7. Sia con questionario che con i biomarker, lo studio dimostra associazione tra fumo passivo del bambino e rischio di wheezing ed asma.

Infine lo studio di Moller del 2014, Danish National Birth Cohort (DNBC), 388 casi 868 controlli, seguiti fino a 15 anni. Genitori spesso in sovrappeso o obesi di basse condizioni socio-economiche. Fumo in gravidanza (OR= 1.31, 95% CI= 1.15- 1.48) e dopo la nascita (OR= 1.76, 95% CI= 1.58-1.97, rispettivamente) è significativamente associato a sovrappeso a 7 anni (9.4%).

Per valutare questo periodo abbiamo incluso una LG (AU 2012 Infant Feeding Guidelines) di buona qualità metodologica che suggerisce di incoraggiare i genitori, caregivers e conviventi a evitare il fumo attivo e passivo. Anche se, però, la madre continuasse a fumare, l'allattamento al seno rimane la scelta raccomandata. La madre che allatta deve evitare di bere alcoolici. Nel caso decidesse di assumerli, consigliare la quantità massima ed il timing di assunzione in rapporto all'allattamento.

## Conclusioni e raccomandazioni

### Fumo

**I dati in letteratura sono eterogenei prendendo in considerazione diverse patologie correlabili all'esposizione al fumo di sigaretta, dall'obesità, al basso peso alla nascita, dalle malformazioni, alle forme respiratorie ed allergiche, a quelle infettive. I dati non sono conclusivi anche per la presenza di possibili fattori confondenti**



**tuttavia in genere le conclusioni sono per l'astensione da fumo sia attivo che passivo (anche di terza mano).**

**Evitare il fumo deve essere il comportamento di chi programma o è in gravidanza.**

**Alcool**

**I dati in letteratura sono eterogenei e non conclusivi anche per la presenza di possibili fattori confondenti. In diversi studi l'assunzione di piccole quantità di alcool (fino a 3 drinks alla settimana) non registra differenze SS tra esposti e non esposti mentre l'assunzione di quantitativi superiori sia in termini di continuità temporale sia in termini di quantità singola occasionale possono essere dannosi per il nascituro. Lo studio di Pei su una popolazione molto numerosa correla le patologie con una frequenza anche inferiore alla settimana, tuttavia non definisce le quantità. In conclusione non ci sono evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool in gravidanza, ne è possibile definire un valore soglia.**

**L'astinenza deve essere il comportamento di chi programma o è in gravidanza.**

**Bibliografia**

1. Fertility problems: assessment and treatment - NICE guidelines [CG156] Published date: February 2013 Last updated: August 201
2. Huang y, et al..A meta-analysis of parental smoking and the risk of childhood brain tumors. Plos one. 2014 jul 24;9(7):e102910.
3. Ting-Jung Ko et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatrics and Neonatology* (2014) 55, 20e27
4. Orsi L. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and

childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* (2015) 26:1003–1017

5. Blatt. K. et al. Association of Reported Trimester-Specific Smoking Cessation With Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* VOL. 125, NO. 6, JUNE 2015
6. Kesmodel US, et al. The association of pre-pregnancy alcohol drinking with child neuropsychological functioning *Bjog*. 2015 dec; 122(13):1728-38. Epub 2014 nov 14.
7. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. 2016 NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>
8. Disturbi specifici dell'apprendimento - SNLG-ISS. 2011. [www.snlg.iss.it/cms/files/Cc\\_Disturbi\\_Apprendimento\\_sito.pdf](http://www.snlg.iss.it/cms/files/Cc_Disturbi_Apprendimento_sito.pdf)
9. Jones, Hassanien A, et al. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch pediatr adolesc med*. 2012 jan;166(1):18-27.
10. Chen R. et al. Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents? *Annals of epidemiology* 23 (2013) 652e661
11. Been J et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child Health: a systematic review and meta-analysis. Published online March 28, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60082-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60082-9)
12. Riedel c. Et al., parental smoking and childhood obesity: higher Effect estimates for maternal smoking in Pregnancy compared with paternal smoking—a Meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 2014, vol. 43, no. 5
13. Feleszko W, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic Review and meta-analysis. *Arch dis child* 2014;99:985–992
14. Farber HJ, et al. Protecting children from tobacco, Nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics* volume 136, number 5, november 2015
15. Fernandes M, et al. smoking during pregnancy and vision difficulties in children: a systematic review. *Acta ophthalmol*. 2015 may;93(3):213-23.
16. Grarup PA, Janner JH, Ulrik CS (2014) Passive Smoking Is Associated with Poor Asthma Control during Pregnancy: A Prospective Study of 500 Pregnancies. *PLoS ONE* 9(11): e112435
17. Ting-Jung Ko et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatrics and Neonatology* (2014) 55, 20e27
18. Milne E, Greenop KR. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.. *Am j epidemiol*. 2012 jan 1;175(1):43-53.
19. Polańska K, Muszyński. P et al. Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development — polish mother and child cohort study. *Early human development* 91 (2015) 317–325
20. Orsi L. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* (2015) 26:1003–1017
21. Pei L, Kang Y, Cheng Y, Yan H (2015) The Association of Maternal Lifestyle with Birth Defects in Shaanxi Province, Northwest China. *PLoS ONE* 10(9): e0139452
22. RACGP - Redbook Guidelines for preventive activities in general practice
23. <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/> 2012
24. SOGC Clinical Practice Guideline. Alcohol Use and Pregnancy Consensus Clinical Guidelines No. 245, August 2010
25. Lucas BR, JLatimer j, et al. Gross motor deficits in children prenatally exposed to alcohol: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 jul;134(1):e192-209
26. Flak AL, SSu s, et al. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *alcohol clin exp res*. 2014 jan;38(1):214-26
27. Skogerbø å, The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: a prospective cohort study on 1628 children. *BJOG*. 2013 aug;120(9):1042-50.
28. Underbjerg M, et al.The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on selective and sustained attention in 5-year-old children. *bjog*. 2012 sep;119(10):1211-21.
29. EAT FOR HEALTH Infant Feeding Guidelines. 2012. <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/n56>
30. NHLBI 2012 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. NIH Publication No. 12-7486° [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds\\_guidelines\\_sum.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf)
31. Burke et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence Of asthma and wheeze: systematic review and Meta-analysis. *Pediatrics* volume 129, number 4, april 2012
32. Jones, Hassanien A, et al. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch pediatr adolesc med*. 2012 jan;166(1):18-27.
33. Feleszko W, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic Review and meta-analysis. *Arch dis child* 2014;99:985–992
34. Saulyte j, regueira c, montes-martí nez a, khudakov p, takkouche b (2014) active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, Allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and Meta-analysis. *Plos med* 11(3): e1001611
35. Farber HJ, et al. Protecting children from tobacco, Nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics* volume 136, number 5, november 2015
36. Milne E, Greenop KR. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.. *Am j epidemiol*. 2012 jan 1;175(1):43-53.
37. Carlsten C, Dimich-Ward H, DyBuncio A, Becker AB, Chan-Yeung M. Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma. *BMC Pediatr*. 2012 Dec 5;12:187. doi: 10.1186/1471-2431-12-187.
38. Møller SE, Ajslev TA, Andersen CS, Dalgaard C, Sørensen TIA (2014) Risk of Childhood Overweight after Exposure to Tobacco Smoking in Prenatal and Early Postnatal Life. *PLoS ONE* 9(10): e109184.

**Si può bere caffè in gravidanza?**

Non sono state trovate Linee Guida evidence-based con raccomandazioni relative al quesito.

Sono state pertanto considerate quattro Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura. Una prima revisione di Jahanfar del 2015 (18) condotta tuttavia unicamente su un unico studio, non ha riscontrato alcuna correlazione tra l'assunzione di caffè e basso peso neonatale o altri parametri antropometrici alla nascita (circonferenza cranica, lunghezza del femore). Tuttavia altre due RS, quella di Chen del 2014 (19) e Rhee del 2014 (20), entrambe con Metanalisi, sono concordi. Entrambe le RS sono state condotte includendo studi che valutano il rischio di basso peso neonatale e consumo di caffeina in gravidanza. Entrambe concludono che tanto maggiore è il consumo di caffeina in gravidanza, tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale, e il rischio di basso peso neonatale aumenta del 13% per ogni 100 mg di aumentato consumo quotidiano di caffeina nella RS di Chen (2), mentre nella RS di Rhee per ogni 100 mg di caffeina (1 tazza di caffè americano o 2 tazze di the) al giorno il rischio aumenta del 3%.

Il consumo di caffeina è stato inoltre studiato in relazione allo sviluppo di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA). In particolare sono stati presi in considerazione una RS e uno studio caso-controllo. Sia la RS di Thomopoulos del 2015 (21), che comprende una metanalisi, sia lo studio di Orsi del 2015 (22) concludono che l'assunzione di più di 2 tazze al giorno di caffè aumenti il rischio di LLA; in entrambi i lavori i risultati sono stati aggiustati per fattori confondenti come fumo e consumo di

alcol. In particolare la RS di Thomopoulos (4), sottolinea però che l'assunzione di the non comporti lo stesso rischio, probabilmente per il minor contenuto di caffeina e per il contenuto di sostanze protettive come i folati.

Infine uno studio condotto da Pei e colleghi nel 2015 (23), su una coorte storica di più di 30.000 bambini, correla il consumo di caffè e the con lo sviluppo di malformazioni congenite in particolare con malformazioni del sistema cardiovascolare e degli organi genitali. Tuttavia la valutazione globale del rischio di malformazioni congenite derivante dal consumo materno di caffeina o the non è significativa. Analogamente, in questo studio viene analizzato il rischio di sviluppare malformazioni congenite in seguito all'esposizione di alcool risultando significativa per aumentato rischio di malformazioni al sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare e palatoschisi. Tuttavia, anche per il consumo di alcool, la valutazione globale del rischio non è statisticamente significativa. Infine, sempre in questo stesso studio viene analizzato il rischio di malformazioni congenite in seguito all'esposizione di fumo passivo in gravidanza risultando significativa per il rischio di malformazioni a carico di orecchio, occhio, testa, collo ed apparato respiratorio, con una significatività anche alla valutazione globale. Pertanto da questo studio possiamo concludere che uno stile di vita poco sano in gravidanza, che comprende anche un eccessivo consumo di caffè, possa aumentare il rischio di malformazioni congenite. Tuttavia una limitazione importante è che i risultati vanno aggiustati per fattori potenzialmente confondenti non noti come lo stato

di salute materno, lo stile alimentare, la storia riproduttiva della donna e l'esposizione a fattori potenzialmente tossici durante la gravidanza che potrebbero contribuire a sovrastimare il rischio calcolato.

**Conclusione e raccomandazione**  
**Lo stato attuale delle conoscenze permette di affermare che l'assunzione di caffè in gravidanza è associata alla nascita di bambini di basso peso neonatale, piccoli per età gestazionale o con ritardo di crescita intrauterino. Tale effetto sembra essere dose-dipendente per cui tanto maggiore è l'assunzione di bevande a contenuto di caffeina tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale. Tale rischio aumenta a partire dall'assunzione di 50 mg di caffeina al giorno (1 tazza di espresso o moka contengono 40-80 mg di caffeina).**

**È bene sottolineare che la caffeina è presente non solo nel caffè ma anche in altre bevande (ad esempio nella cola, oppure nel thè) e in alcuni alimenti (ad esempio cioccolata).**

**Assunzioni quotidiane di caffeina inferiori ai 200 mg potrebbero essere consentite, mentre quantità maggiori non possono essere ritenute sicure.**

**Quantità di caffeina**

- Espresso o moka 40-80 mg per tazza
- Caffè americano 115-120 mg per tazza
- Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza
- Caffè decaffeinato <5 mg per tazza
- Cappuccino 70-80 mg per tazza
- Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr
- Tè 40-50 mg per tazza
- Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina
- Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg.

***Sono necessari integratori in gravidanza?***

Per rispondere al quesito sono state utilizzate diverse Linee Guida in riferimento ai diversi supplementi: le raccomandazioni per iodio e acido folico sono state tratte dal "Preventive activity redbook" (24), quelle per il calcio dalle raccomandazioni WHO (25), per la vitamina D è stata utilizzata la Consensus della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale del 2015 (26). Infine le raccomandazioni sulla somministrazione di probiotici e il possibile effetto sulla patologia allergica sono state tratte da più fonti (27,28,29) tutte concordi nell'affermare che la somministrazione non previene la patologia allergica, eccezione fatta per la dermatite atopica anche se negli studi disponibili è riportato un effetto modesto ma costante.

Sono state prese in considerazione poi Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura sui diversi supplementi. La revisione di Dean 2014 (30) di moderata qualità metodologica ha considerato la somministrazione di acido folico in un contesto in cui i soggetti analizzati erano donne obese concludendo che la somministrazione di acido folico, meglio se in associazione ai multivitaminici, è efficace se assunto già prima della gravidanza e in somministrazioni settimanali. Un'altra RS di Haider 2015 (31), di buona qualità metodologica, include 17 trial clinici su 137.791 donne in cui è stata studiata la supplementazione con multipli micronutrienti ferro e acido folico versus ferro con o senza acido folico con effetti protettivi su basso peso neonatale, piccolo per età gestazionale e mortalità alla nascita, non sono stati sottolineati effetti sulla gravidanza. La raccomanda-

zione che ne scaturisce è che la supplementazione è raccomandata soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia un RS di Devakumar del 2016 (32), che include 20 studi con un totale di 88.057 donne, conclude che a parte la supplementazione con ferro e acido folico, che resta raccomandata anche nei Paesi in via di sviluppo, la supplementazione con micronutrienti multipli non è raccomandata. Infatti, data la mancanza di evidenze protettive (nessuna differenza di mortalità, composizione corporea, pressione arteriosa e parametri respiratori) e l'elevata spesa sanitaria, per queste supplementazioni nei paesi in via di sviluppo non sono state formulate delle raccomandazioni. Pena-Rosas nel 2015 (33) sottolinea come la somministrazione di ferro intermittente abbia un'efficacia sovrapponibile a quella giornaliera essendo gravata da meno effetti collaterali. Tuttavia, tali risultati scaturiscono da evidenze di bassa qualità per cui tale modalità di somministrazione deve essere riservata solamente a donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali. Bupassiri nel 2015 (34) sottolinea come per la supplementazione di calcio in gravidanza non vi sia nessuna differenza significativa in termini di effetti materni, fetali e neonatali (non considerata ipertensione). De Regil nel 2016 (35), riporta che la supplementazione con vitamina D in gravidanza sia protettiva nei confronti del peso alla nascita e della prematurità, l'associazione di vitamina D e calcio è protettiva nei confronti della pre-eclampsia. Tuttavia non ci sono ancora chiare evidenze per poter consigliare una supplementazione di routine nell'ambito della medicina prenatale.

Per quanto riguarda altri micronutrienti come vitamina E, vitamina C e zinco non ci sono elementi per poter consigliare una supplementazione routinaria (36,37,38).

La RS di Ota nel 2015 (39) di buona qualità metodologica, valuta l'effetto di programmi nutrizionali o supplementazioni di proteine e calorie assunte. Da questa RS non emergono elementi per poter consigliare a tutte le donne una supplementazione di routine, anche perché molti dei dati derivano da donne sottotrite, e la supplementazione deve quindi tenere in considerazione i parametri antropometrici di partenza. In accordo con questa conclusione è lo studio (randomizzato in aperto) di Alderman 2014 (40) in cui non emergono differenze in termini di neurosviluppo tra i gruppi che hanno ricevuto supplementazione calorica e proteica in gravidanza o durante l'allattamento.

Infine la RS di Gould 2013 (41) sull'effetto della supplementazione di LCPUFA sullo sviluppo neurocognitivo (sviluppo cognitivo, motorio e del linguaggio) fino a 5 anni di età non ha fatto emergere differenze sui vari parametri considerati. Analogamente gli studi di Hauner 2012 (42) e Makrides 2010 (43) sulla supplementazione dietetica con DHA e EPA non fanno emergere differenze in termini rispettivamente di composizione corporea e di sviluppo cognitivo tra il gruppo dei trattati e il gruppo dei controlli. Inoltre, anche le estensioni del follow-up di questo stesso studio a 3 anni (44) e a 7 anni (45) non hanno fatto emergere differenze a lungo termine per quanto riguarda la composizione corporea e sviluppo neurologico.

**Conclusione e raccomandazione**

La letteratura in merito all'utilizzo di supplementazioni in gravidanza è molto vasta.

Si può affermare con certezza che sono raccomandate la supplementazione con acido folico e iodio (quest'ultimo alla dose di 250 ugr/die). In particolare l'assunzione di acido folico è raccomandata da un mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza nelle donne a rischio (anamnesi positiva per precedenti figli affetti da difetti del tubo neurale, anamnesi personale positiva per difetti del tubo neurale, donne che assumono farmaci antiepilettici, donne diabetiche). (1A)

Per quanto riguarda l'assunzione di vitamina D non è raccomandato uno screening routinario per testare i livelli di vitamina D nelle donne in gravidanza. Si raccomanda tuttavia l'assunzione di vitamina D in tutte le donne in gravidanza e durante il periodo dell'allattamento. Il dosaggio raccomandato è di 600 UI/die, con un aumento fino a 1.000-2.000 UI/die per donne a rischio di deficit di vitamina D (ovvero donne in condizioni particolari: elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità, malassorbimento, adolescenza, precedente figlio affetto da rachitismo, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D – quali anticonvulsivanti, glucocorticoidi assunti per lungo tempo, antifungini, farmaci per il trattamento dell'AIDS, farmaci immunosoppressori- aumentato

rischio di pre-eclampsia). (1A)

La supplementazione di ferro in gravidanza è stata studiata associata alla supplementazione con altri micronutrienti (vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, rame, iodio, selenio e zinco) con effetti protettivi sul peso alla nascita, riduzione della mortalità e sul numero di nati morti. È raccomandata nei Paesi in via di sviluppo. Per donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali, non è raccomandata di routine ma deve essere stabilita sulla base di una valutazione clinica individuale. (1A)

La supplementazione di prebiotici e probiotici per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. (1 debole)

Dalla letteratura non è possibile evincere delle raccomandazioni riguardanti la supplementazione proteica nella dieta, acidi grassi a catena lunga (LC PUFA) e altri supplementi come zinco, vitamina E, vitamina C, supplementi con micronutrienti multipli.

**Una dieta vegetariana o vegana è adeguata in gravidanza?**

Per rispondere a tale quesito non sono state trovate Linee Guida.

Le revisioni sistematiche (RS) della letteratura prese in considerazione sono due.

La RS di Foster del 2015 (46), di buona qualità metodologica, mette in rilievo il problema della carenza di zinco. La differenza nell'assunzione di tale micronutriente è più bassa nelle donne vegetariane ma anche in quelle donne che, pur essendo vegetariane assumono piccole quantità di pesce e carne, e, in ogni caso, resta più bassa rispetto ai livelli raccomandati. In tale RS tuttavia non vi è poi una differenza in termini di biodisponibilità dello zinco così come non vi sono differenze in termini di effetti relativi alla gravidanza (età gestazionale e peso alla nascita). È comunque necessario raccomandare una supplementazione di zinco, per arrivare a raggiungere i livelli raccomandati.

La seconda RS che abbiamo analizzato (47), di qualità metodologica piuttosto bassa perché manca una valutazione metodologica degli studi analizzati, non permette di trarre un risultato univoco per quanto riguarda possibili effetti della dieta vegetariana sulla gravidanza, sul parto e sul feto. Da tale RS se emerge che i risultati sullo zinco sono piuttosto discordanti, si sottolinea invece di prestare attenzione a possibili deficit di vitamina B12 e ferro, così come ad un sovraccarico di folati e magnesio.

**Conclusione e raccomandazione**

**Le diete vegetariane e vegane hanno recentemente suscitato grande interesse. Le diete vege-**

tariane sono tutte accomunate dalla rigorosa esclusione di carni di qualsiasi animale. Tra le diete vegetariane sono incluse: la dieta latte-ovo-vegetariana in cui vengono esclusi gli alimenti che derivano dall'uccisione di animali terrestri e marini mentre sono ammessi prodotti di origine vegetale e i prodotti di derivazione animale come ad esempio le uova, il latte e derivati; la dieta latte-vegetariana in cui l'unica differenza con la latte-ovo-vegetariana è l'ulteriore esclusione delle uova dalla dieta; la dieta pesce-vegetariana in cui è consentita anche l'assunzione di pesce; il vegetarianismo o veganismo dietetico in cui vengono esclusi tutti gli alimenti di origine animale (carne, pesce, molluschi e crostacei, latte e derivati, uova, miele e altri prodotti delle api) e ammette qualunque alimento di origine vegetale, oltre ad alghe, funghi e batteri. Una pratica dietetica molto più restrittiva è il fruttarismo: pratica alimentare che prevede soltanto il consumo di frutta dolce (come la mela) e ortaggi a frutto (come i pomodori). Sono escluse tutte le parti vitali delle piante e quindi le radici (come le patate), i fusti (come il sedano), le foglie (come la lattuga), i fiori (come i carciofi) e i semi (come i fagioli). Infine a parte va considerata la dieta vegana in cui sono esclusi dall'alimentazione la carne di qualsiasi animale e tutti i prodotti di origine animale.

**Nel 2009 l'American Dietetic Association ha affermato che una dieta vegetariana ben strutturata, sia essa vegetariana o vegana, ha un impatto positivo sulla salute, con un apporto bilanciato di**

**nutrienti e con potenziali effetti positivi sulla salute, e nella prevenzione e trattamento di alcune patologie. Tuttavia la gravidanza è l'unico periodo della vita in cui la dieta influenza non solo lo stato di salute della donna ma anche quello del nascituro.**

**Non sono molte le evidenze scientifiche su questo tipo di diete in gravidanza, con particolare riguardo ai potenziali effetti su possibili complicanze gestazionali, intra-partum e sul nascituro. Tuttavia è possibile affermare che le donne vegetariane possono andare incontro a problemi di carenza di zinco, vitamina B12 e Ferro, mentre da tali diete può risultare una maggiore assunzione di folati e magnesio.**

**Pertanto se le donne decidono di continuare a seguire tali abitudini alimentari anche durante la gravidanza, è opportuno che vengano seguite da personale esperto e monitorate sia durante la gravidanza che durante il periodo dell'allattamento.**

## PRIMO SEMESTRE

***Quale è l'effetto di farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice sullo sviluppo neuro cognitivo del bambino?***

Sono state incluse nella nostra analisi due Linee Guida (Sign 2012 e SOGC 2011)<sup>1,2</sup> entrambe di buona qualità metodologica, una revisione sistematica (Bolea-Alamanac 2013)<sup>3</sup> di discreta qualità metodologica (AMSTAR 7), due non sistematiche (Metz 2015 AMSTAR 6 e Parikh 2014)<sup>4,5</sup> ed uno studio di coorte pro-

spettico (Meador 2004)<sup>6</sup>. Le SOGC si esprimono per quanto riguarda l'assunzione del metadone la cui assunzione non è controindicata durante l'allattamento valutando rischi e benefici caso per caso. Le SIGN 2012 sui disturbi perinatali dell'umore, evidenziano come interventi preventivi efficaci sulla depressione post-natale riducano il rischio di depressione nella madre ed abbiano un impatto favorevole sul bambino e sulla relazione madre-figlio. Non ci sono evidenze per raccomandare interventi psicologici e psicosociali. Non ci sono, inoltre, evidenze né a favore, né contro gli antidepressivi (sertralina e nortriptilina) e la terapia con estrogeni mentre i progestinici potrebbero peggiorare l'outcome. Le donne in proflassi per psicosi devono mantenerla anche dopo il parto. Quando ci sono segni di alterazione della relazione madre-figlio devono essere messi in atto specifici interventi. In ogni caso, bisogna privilegiare gli interventi non-farmacologici, a meno che non siano chiari i benefici dovuti ai farmaci. Nella depressione post-partum moderata e severa possono essere somministrati gli inibitori della ricaptazione della serotonina e gli antidepressivi triciclici. Non è raccomandata la somministrazione di routine di estrogeni. Le psicosi devono avere lo stesso trattamento del periodo prenatale, con attenzione alle controindicazioni per l'allattamento al seno. Durante l'allattamento evitare doxepina, luoxetine, citalopram ed escitalopram: è opportuno cominciare con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e considerare sia la dose assoluta che l'emivita. È controindicato l'allattamento in corso di terapia con litio. Se la madre vuole

allattare è necessario monitorare nel bambino la litiemia, la funzionalità renale e tiroidea. L'assunzione di farmaci antiepilettici non comporta la controindicazione all'allattamento, discutendo con la madre rischi e benefici. Come ipnotici devono essere privilegiate le benzodiazepine a breve azione e somministrate a dosi frazionate. Occorre monitorare il bambino per letargia, debole suzione, diminuita reattività. L'assunzione dell'antipsicotico clozapina controindica l'allattamento. La revisione sistematica di Bolea-Alamanac del 2013 riporta solo un case report ed un case series sull'assunzione di metilfenidato per ADHD. In entrambi l'allattamento non è esclusivo e non sono specificate le quantità di latte assunto. In ogni caso, dopo poche ore dall'assunzione il metilfenidato non è più dosabile nel sangue né si ritrova nel latte, per cui coordinare le dosi e le poppate può minimizzare gli eventuali eventi avversi. Tutti i bambini hanno avuto un normale sviluppo nel 1° anno di vita. Per quanto riguarda le revisioni non sistematiche quella di Metz del 2015 raccomanda di evitare la marijuana durante l'allattamento. Le sostanze si ritrovano nel latte nella misura dello 0.8% (effetti farmacologici con il 10%). Sono possibili effetti sul neurosviluppo a breve termine; alcuni studi hanno riportato Psychomotor Developmental Index scores a 1 anno più bassi nei bambini esposti a marijuana. Non è però possibile separare l'effetto dell'esposizione con l'allattamento da quello correlato al precedente uso durante la gravidanza, poiché l'84% delle donne che fumano marijuana in gravidanza continuano anche dopo il parto. Il counselling è necessario, ma l'allattamento al seno

deve essere comunque incoraggiato. La revisione non sistematica di Parikh del 2014 afferma che dati sulla sicurezza dei farmaci antipsicotici durante l'allattamento sono limitati perché, per motivi etici, non è possibile condurre RCT. Si hanno risultati da ampi studi retrospettivi. Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro, la clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi. Si raccomanda quindi di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. Infine lo studio di Meador del 2014 rileva differenze significative in QI e funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici.

### **Conclusioni e Raccomandazione**

**Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro. Differenze significative in QI e funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato. La clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi.**

**Si raccomanda di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici**

### **Bibliografia**

1. LG SIGN 2012. Management of perinatal mood disorders. <http://www.sign.ac.uk>
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 637: Marijuana Use During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2015 Jul;126(1):234-8
3. Bolea-Alamanac BM, et al. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Jan;77(1):96-101
4. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):761-78.
5. Parikh T, Goyal D et al. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J.* 2014 Nov;107(11):686-8
6. Meador KJ, Baker GA, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. See comment in PubMed Commons below *JAMA Pediatr.* 2014 Aug;168(8):729-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.

### ***Il deficit di micronutrienti (ferro) comporta alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?***

Per la risposta sono state prese in considerazione 5 revisioni sistematiche di buona qualità metodologica. Sull'argomento non ci sono raccomandazioni né linee guida. Studi e revisioni sistematiche sono molto eterogenei tra loro, per età, durata dello studio, per parametri considerati, psicomotorio e/o neurocognitivo, in assenza e/o presenza di anemia ferropriva.

Hermoso 2011. 7 studi in età prescolare hanno dimostrato che la supplementazione influisce positivamente sullo sviluppo psicomotorio, ma non su quello mentale o sul comportamento. 7 studi in età scolare non sono concordanti ed, in ogni caso, non ci sono effetti in bambini non anemici.

Abdullah 2012 produrrebbe risultati a favore della profilassi marziale ma non è presente il *p* value.

Low 2013 riporta miglioramento delle performance cognitive dopo somministrazione di ferro in bambini in carenza marziale.

La revisione sistematica di Wang 2013 con test validati e in cieco studia gli effetti della terapia marziale sulle funzioni motorie e lo sviluppo cognitivo a 3 anni di bambini con anemia ferropriva evidenziando differenze non significative dopo 30 e 60 gg dall'inizio della terapia ed evidenze statisticamente significative solo per periodi di terapia superiore a 4 mesi.

Infine nell'U.S. Preventive Task Force 2015 si è valutata l'appropriatezza dello screening e della profilassi marziale in bambini di 6-24 mesi. Nonostante la profilassi consenta di migliorare i parametri ematici, i risultati sullo sviluppo comportamentale non sono dimostrabili.

## Conclusioni e Raccomandazione

**Il feto deve ricevere una quantità adeguata di nutrienti essenziali nel giusto equilibrio affinché sia garantito lo sviluppo ottimale degli organi, il ferro è nutriente essenziale per il corretto sviluppo e funzionamento del Sistema Nervoso. Il cervello si sviluppa rapidamente nei primi 2-3 anni, periodo in cui triplica il suo peso raggiungendo l'85% del volume dell'adulto, In questo periodo il suo sviluppo presenta "finestre" di plasticità, che sono opportunità per cambiamenti progressivi ma anche vulnerabilità.**

**Dalle evidenze scientifiche emerge che soggetti con carenza marziale migliorano in maniera significativa lo sviluppo psicomotorio e neurocognitivo dopo terapia con ferro protratta per 4 mesi.**

**La correzione deve essere fatta entro i 24 mesi.**

**Tali risultati non si estendono alla popolazione pediatrica sana,**

**senza carenza marziale, tranne che in caso di allattamento materno esclusivo oltre il 6° mese e di alimentazioni complementari non adeguate.**

**È pertanto da considerare di non provata evidenza scientifica la raccomandazione della profilassi marziale a bambini non in carenza in questa fascia d'età, purché le assunzioni di Ferro con l'alimentazione risultino adeguate.**

## Bibliografia

- 1) Ann Nutr Metab. 2011;59(2-4):154-65. doi: 10.1159/000334490. Epub 2011 Dec 2. The effect of iron on cognitive development and function in infants, children and adolescents: a systematic review. Hermoso M1, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Viñas B, Iglesia-Altaba I, Gurinovic M, Koltzko B
- 2) Public Health Nutr. 2013 Aug;16(8):1497-506. doi: 10.1017/S1368980012003709. Epub 2012 Aug 16. Efficacy of oral iron therapy in improving the developmental outcome of pre-school children with non-anaemic iron deficiency: a systematic review. Abdullah K1, Kendzerska T, Shah P, Uleryk E, Parkin PC
- 3) CMAJ. 2013 Nov 19;185(17):E791-802. doi: 10.1503/cmaj.130628. Epub 2013 Oct 15. Review. PMID: 24130243 Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR.
- 4) Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;(6):CD001444. doi: 10.1002/14651858.CD001444.pub2. Review. PMID: 23744449 Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L.
- 5) Pediatrics. 2015 Oct;136(4):746-52. doi: 10.1542/peds.2015-2567. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347426 Screening for Iron Deficiency Anemia in Young Children: USPSTF Recommendation Statement. Siu AL; US Preventive Services Task Force

## SECONDO SEMESTRE

**Esiste una relazione fra l'essere stati allattati al seno (o esserlo stati più o meno a lungo) e lo sviluppo successivo delle Non Communicable Diseases (NCDs) e dell'intelligenza?**

Sintesi delle evidenze. Per rispondere al quesito abbiamo individuato 3 Revisioni Sistematiche; una di buona qualità (Yan 2014 - AMSTAR 10/11)<sup>1</sup> che si è occupata degli effetti dell'allattamento al seno sullo sviluppo della sola Obesità a varie età della vita (1-16 anni) e altre due RS di moderata qualità (AMSTAR 7/11 e 8/11)<sup>2</sup> che si sono occupate, rispettivamente, degli effetti sullo sviluppo di varie non-communicable diseases (NCDs) e dello sviluppo dell'intelligenza.

La RS con Metanalisi sullo sviluppo di Obesità di Yan e colleghi<sup>1</sup> ha incluso soltanto gli studi (15 di coorte e 10 cross-sectional) in cui erano stati prodotti risultati "aggiustati" per i principali fattori confondenti quali il peso alla nascita, il sesso, l'età, sovrappeso-fumo-livello educativo della madre, stato socio-economico, abitudini alimentari e di esercizio fisico dei bambini. I risultati della Metanalisi principale mostrano un'associazione significativa dell'allattamento materno (di qualsiasi tipo) con lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita: adjusted Odds Ratio 0.78 (IC95% 0.74-0.81). Rilievo importante è che, in tutte le analisi di sensibilità condotte dagli autori con il fine di verificare l'omogeneità dei risultati (per diverso disegno di studio, per le diverse tipologie di allattamento materno in rapporto alla durata, all'esclusività o non-esclusività oppure all'aver o non aver mai allattato al seno, per le diverse definizioni di sovrappeso/obesità, per il diverso numero di ore dedicate all'attività fisica o alla permanenza davanti alla televisione), l'importanza del risultato non cambiava mai in modo sostanziale (aOR variabili da 0.73 a 0.81). Inoltre, un'analisi di sottogruppo relativa a

bambini con diverse durate dell'allattamento al seno, ha mostrato come durate superiori ai 7 mesi fossero associate ad aOR di 0.79 (IC95% 0.70-0.88) mentre durate inferiori a 3 mesi erano associate ad aOR di 0.90 (IC95% 0.84-0.95), venendo con ciò a dimostrare un evidente *gradiente dose-risposta* che, negli studi osservazionali, tende a chiarire e confermare la presenza di un'associazione causale fra esposizione ed evento.

La due RS di Horta e colleghi pubblicate su *Acta Paediatrica* nel 2014 sono di qualità metodologica non ottimale per difetti nelle aree della selezione degli studi e della loro valutazione qualitativa; esse meritano comunque un commento, anche in considerazione del fatto che si tratta del gruppo di ricerca che ha prodotto, negli anni immediatamente precedenti, una importante revisione per conto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nella prima<sup>2</sup> gli Autori selezionano, a causa dei meno rigidi criteri di inclusione, un numero molto maggiore di studi sullo sviluppo di Obesità rispetto alla RS di Yan e colleghi, e dimostrano un'associazione significativa fra allattamento al seno e riduzione dell'obesità nelle successive epoche della vita, con OR 0.74 (IC5% 0.70-0.78), molto simile al risultato ottenuto nella metanalisi di Yan. Gli accorpamenti separati hanno evidenziato differenze molto più importanti rispetto alle metanalisi di Yan, dimostrando un grado di associazione più stretto fra allattamento materno e riduzione dell'obesità negli studi a maggiore numerosità campionaria, nelle età più piccole, nei disegni di coorte, negli studi più recenti e negli studi in cui non erano stati fatti aggiustamenti

per i fattori confondenti. Le Metanalisi sulle associazioni potenzialmente causali fra allattamento al seno e sviluppo di Diabete di II tipo, livelli di Colesterolo e Pressione Sanguigna non hanno invece evidenziato risultati statisticamente significativi. Interessanti sono anche le risultanze della Metanalisi di Horta e colleghi<sup>3</sup> relativa all'influenza dell'allattamento al seno sullo sviluppo cognitivo. Essa include 16 studi di coorte e 1 cross-sectional nei quali era stato effettuato un aggiustamento per la variabile "stimolazione ambientale": i bambini allattati al seno dimostravano valori medi di QI (ad età variabili da 1 a 15 anni di vita) superiori di 3.44 punti (IC95%= 2.30-4.58) rispetto ai non allattati al seno, indipendentemente dal tipo di allattamento ricevuto. Si tratta di differenze oggettivamente modeste e, a ridurre ancor più la rilevanza del suddetto risultato, contribuiscono la dimostrazione che l'aggiustamento per il QI materno riduceva la differenza del QI dei bambini a + 2.62 (IC95% =1.25-3.98) e la dimostrazione che nei 4 lavori di qualità metodologica migliore tale differenza si riduceva a + 1.76 (IC95%= 0.25-3.26).

Non abbiamo trovato studi primari pertinenti pubblicati dopo la conclusione della più recente Revisione Sistemica.

### **Conclusione e raccomandazione**

**Il corpus di evidenze attualmente disponibile conferma che esiste una relazione verosimilmente causale solo fra l'allattamento al seno ed una riduzione di Obesità e Sovrappeso nella età successive approssimabile, sulla base dei risultati concordanti di numerosi**

**studi osservazionali, attorno al 20-25%. Tale relazione sembra essere confermata dall'esistenza di un gradiente relativo alla durata dell'allattamento stesso. Attualmente non è però possibile raccomandare l'allattamento al seno con questa specifica finalità. Le evidenze disponibili sembrano confermare anche una associazione, per quanto modesta, fra allattamento al seno e sviluppo intellettuale del bambino e dell'adolescente, ma i potenziali fattori confondenti residui sono in questo caso molto più importanti.**

### **Bibliografia**

1. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 Dec 13;14:1267
2. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):30-7.
3. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):14-9.

### **È stata dimostrata una correlazione tra vaccinazioni e disturbo dello spettro autistico?**

Per rispondere a questo quesito non sono state reperite Linee Guida, pertanto sono state utilizzate le Revisioni Sistematiche (RS) di De Micheli 2012 della Cochrane Collaboration, di M. Maglione su *Pediatrics* del 2014, e di L. Taylor su *Vaccine* del 2014 quest'ultima comprendente al suo interno anche una Metanalisi. I risultati di tutte tre queste RS, di buona o ottima qualità metodologica sono concordanti tra loro nelle conclusioni. L'analisi sistematica della letteratura da esse condotta, comprendente studi osservazionali di coorte sia prospettici che retrospettivi, studi caso-controllo



e case-series non hanno potuto dimostrare alcuna correlazione tra la somministrazione di vaccini, in particolare il vaccino MPR, preso in considerazione nella RS della Cochrane svolta da Demicheli e collaboratori e l'insorgenza di Autismo o di Disturbi dello Spettro Autistico. In particolare la RS di M. Maglione, di ottima qualità metodologica (AMSTAR 9/11) seleziona 67 studi tra studi di coorte, studi caso controllo e case-series e utilizzando un'efficace sistema di sorveglianza di eventi avversi che riguarda tutte le vaccinazioni effettuate regolarmente negli USA in età pediatrica tramite Vaccine Injury Compensation Program, Vaccine Adverse Event Reporting System, e the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program. La RS di Maglione utilizza il sistema GRADE e per quanto riguarda il Livello di Evidenza tra vaccinazione MPR viene classificato come "High" con la raccomandazione di "favors rejection" of a causal relationship between MMR and autism". Tale raccomandazione è basata su tre studi caso-controllo.

La RS Cochrane di Demicheli e coll. del 2012 prende in considerazione in maniera specifica sia l'efficacia della vaccinazione MPR (effectiveness) ma anche la "safety" della suddetta vaccinazione. La RS include 5 RCTs, 1 controlled clinical trial (CCT), 27 cohort studies, 17 case-control studies, 5 time-series trials, 1 case cross-over trial, 2 ecological studies, 6 case series self che arruolano complessivamente 14,700,000 soggetti. Si tratta di un'ottima RS con un punteggio AMSTAR di 10/11. Gli Autori affermano che per quanto riguarda la correlazione tra MPR e insorgenza di autismo questa è stata valutata in tre studi di coorte retrospetti-

vi con il seguente OR 0.74 (95% CI =0.35-1.52, P = 0.49) in pazienti che erano stati vaccinati con MPR vs i non vaccinati. Anche in tre studi caso-controllo esaminati i risultati erano i seguenti OR 0.74 (95% CI =0.35-1.52, P = 0.49). Molto interessante uno studio osservazionale svolto in Giappone che ha seguito le coorti di nati tra il 1988 ed il 1996 dove si è osservato come non vi fosse alcuna correlazione tra vaccino ed autismo anche perchè i disturbi dello spettro autistico, nel tempo considerato continuavano ad aumentare anche di fronte ad una riduzione di programmi vaccinali.

Nella RS di L. Taylor su Vaccine del 2014, anch'essa di ottima qualità metodologica con un punteggio AMSTAR di 10/11, gli Autori prendono in considerazione 10 studi osservazionali: 5 studi di coorte che hanno arruolato 1.256.407 bambini e 5 studi caso controllo che ne hanno invece arruolati 9,920. I risultati della metanalisi sono i seguenti: per quanto riguarda la correlazione tra vaccinazioni globalmente considerate ed autismo l'OR risultante è 0.99; 95% CI= 0.92-1.06) o ASD (OR=0.91; 95% CI= 0.68-1.20). In maniera più specifica non vi è una relazione tra autismo e vaccinazione MMR, ovvero la vaccinazione maggiormente accusata (OR= 0.84; 95% CI= 0.70-1.01), nè per l'utilizzo del thimerosal (OR= 1.00; 95% CI= 0.77-1.31), o mercurio (Hg) (OR= 1.00; 95% CI=0.93-1.07) che sappiamo ad ogni modo non fanno più parte come conservanti nella preparazione dei vaccini.

**Conclusione e raccomandazione**

**Allo stato attuale delle conoscenze si può ragionevolmente affer-**

**mare che non vi è alcuna correlazione tra nessuna delle vaccinazioni somministrate e l'insorgenza di Autismo o di Disturbo o di Disturbo dello Spettro Autistico.**

**Bibliografia**

- 1) Luke E. Taylor, Amy L. Swerdfeger, Guy D. Eslick Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies -Vaccine 32 (2014) 3623–3629
- 2) Margaret A. Maglione, Lopamudra Das, Laura Raaen, Alexandria Smith, Ramya Chari, Sydne Newberry, Roberta Shanman, Tanja Perry, Matthew Bidwell Goetz and Courtney Gidengil- Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review - Pediatrics; originally published online July 1, 2014;
- 3) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C Vaccines for measles, mumps and rubella in children (Review) -2012 The Cochrane Collaboration

**Una ritardata introduzione del Glutine nella dieta durante il periodo del divezzamento può prevenire lo sviluppo di Celiachia in bambini familiarmente predisposti? E l'essere o meno allattati al seno ha importanza ai fini della prevenzione?**

Per rispondere al quesito non sono state trovate Linee Guida evidence-based. Una Linea Guida britannica<sup>1</sup> e i due documenti di consenso principali esistenti in letteratura<sup>2,3</sup> sulla Celiachia si occupano quasi esclusivamente della diagnosi e non toccano l'argomento della dieta priva di glutine in una prospettiva di prevenzione.

Sono state pertanto considerate la Revisione Sistemica (RS) di Szajewska del 2015<sup>4</sup> e quella di Silano del 2016<sup>5</sup> entrambe con Metanalisi. I risultati di queste due RS di buona qualità metodologica sono concordanti in merito ad una serie di problematiche: l'analisi sistematica della letteratura da esse portata avanti, comprendente sia studi retrospettivi che soprattutto due stu-

di prospettici su bambini con fattori di rischio familiare, ha dimostrato in modo stringente:

- la mancata efficacia del prolungamento allattamento al seno nel prevenire o ritardare l'insorgenza della Malattia Celiaca;
- l'inesistenza di un'efficacia preventiva della maggior durata dell'allattamento al seno o dell'aver introdotto per la prima volta il Glutine durante l'allattamento al seno anzichè dopo la sua sospensione;
- la mancata possibilità di prevenire sia l'insorgenza della Malattia Celiaca sia la semplice positivizzazione degli autoanticorpi ritardando l'introduzione del Glutine ad un periodo successivo a quello raccomandato dei 4-6 mesi;
- la mancata possibilità di prevenzione attraverso la somministrazione di piccole quantità di glutine nella dieta a partire dalla sedicesima settimana di vita.

Detti risultati sfavorevoli ad interventi che, in un recente passato, erano stati reputati efficaci, si sono dimostrati concordanti nell'ambito degli studi prospettici esaminati nelle RS (numerosi studi di coorte e i due trial randomizzati controllati di più recente pubblicazione), mentre gli unici risultati apparentemente favorevoli derivavano da studi retrospettivi caso-controllo, notoriamente dotati di minor qualità metodologica. I due più recenti studi randomizzati, entrambi pubblicati nel 2014, oltre ai benefici determinati dal particolare disegno di studio, presentavano il vantaggio di essere stati effettuati su pazienti già noti per caratteristiche genetiche predisponenti la malattia (è comunque da segnalare che, in una percentuale di casi non irrilevante, la diagnosi era stata ottenuta in assenza di Biopsia,

in osservanza ai nuovi Algoritmi diagnostici proposti congiuntamente da Espghan e Naspghan nel 2012-13<sup>3</sup>). Solo nell'RCT di Lionetti et al.<sup>6</sup> fu dimostrata una significativa riduzione dell'insorgenza di Celiachia a 2 anni di vita nel gruppo che aveva introdotto il Glutine a 12 mesi anziché a 6 mesi; questa differenza scompariva però nei risultati del follow-up a 5 anni. Segnaliamo soltanto, pur non includendola nell'analisi dei risultati, che in una RS pubblicata da Pinto-Sanchez e colleghi nel 2015 sul Journal of Pediatrics<sup>7</sup>, i due trial randomizzati del 2014 pubblicati sul NEJM vengono inspiegabilmente esclusi; di conseguenza, nelle conclusioni di questo documento viene ipotizzata la possibilità che l'introduzione tardiva del Glutine favorisca l'insorgenza della malattia.

### Conclusione e raccomandazione

**Allo stato attuale delle conoscenze, si può ragionevolmente affermare che il ritardo nell'introduzione del Glutine nella dieta (fino all'anno di vita), così come la sua assunzione in piccole quantità dai 4 ai 6 mesi di vita, non sembrano in grado di prevenire l'insorgenza della Malattia Celiaca. Allo stesso modo, sembra essere indifferente che l'introduzione del Glutine avvenga mentre il lattante sta ancora assumendo latte materno o che egli sia stato nutrito più o meno a lungo con latte materno, in modo esclusivo o integrato. Queste affermazioni sono basate in prevalenza sui risultati di due soli e distinti trials randomizzati ed è pertanto corretto attendere conferme provenienti da ulteriori studi di analogo disegno.**

### Bibliografia

1. Coeliac disease: recognition, assessment and management NICE guideline Published: 2 September 2015 nice.org.uk/guidance/ng20
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-60.
3. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. Arch Dis Child 2013;98:806-11.
4. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al; PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1038-54
5. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. BMJ Open. 2016 Jan 25;6(1):e009163
6. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med 2014; 371: 1295-303.
7. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr. 2016 Jan;168:132-43.e3.

### ***Il timing di introduzione degli alimenti complementari può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?***

Sintesi delle evidenze. Il corpo delle evidenze in merito all'impatto che il tempo di inizio (Timing) dell'Alimentazione Complementare (AC) può avere sullo sviluppo futuro di Obesità è costituito fondamentalmente da tre Revisioni Sistematiche recenti (o molto recenti) caratterizzate da impostazioni diverse in rapporto alla modalità di ricerca dell'associazione. La RS di Pearce del 2013<sup>1</sup> di buona qualità metodologica, si è occupata della relazione causale, basandosi su evidenze provenienti solo da studi osservazionali, giungendo alla conclusione che il timing dell'introduzione dei cibi complementari non ha una chiara associazione con l'obesità infantile, ma l'introduzione molto precoce di cibi solidi potrebbe in effetti risulta-

re, sulla base di un ampio studio di coorte neonatale (Brophy 2009<sup>2</sup>) in un aumento dell'incidenza di obesità infantile. Una RS (Vail 2015<sup>3</sup>) di qualità metodologica decisamente bassa anche se prodotta da un gruppo di ricerca molto importante, giunge comunque a conclusioni analoghe; essa includeva anche gli unici due trials randomizzati di intervento, entrambi con risultati inconclusivi in merito all'associazione timing/obesità. Due RS si sono occupate invece in modo diretto dei fattori di rischio per obesità, riscontrabili nei diversi periodi, dal concepimento in avanti (Weng 2012<sup>4</sup> e Woo Baidal 2016<sup>5</sup>). Per quanto riguarda in particolare il periodo del secondo semestre e dell'AC, Weng e colleghi hanno individuato un fattore di associazione forte dell'Obesità con il rapido incremento di peso prima del divezzamento, e un fattore di associazione moderato con l'introduzione precoce dei cibi solidi. La RS di Baidal e colleghi, recentissima ma di modesta qualità metodologica (AMSTAR 6 su 10 applicabili) si occupa in particolare dei primi 1000 giorni di vita e individua nell'introduzione molto precoce dei cibi solidi l'unico fattore di rischio per il quale esistono evidenze, per quanto moderatamente robuste, in ciò concordando pienamente con le altre principali fonti di evidenza secondaria.

**Conclusione e raccomandazione**

**Non esistono allo stato attuale evidenze scientifiche sufficienti per attribuire una relazione diretta, in senso generale, fra epoca di introduzione dei cibi solidi e sviluppo di obesità futura. Introduzioni sotto il quarto mese di**

**vita sono invece sicuramente da evitare.**

**Bibliografia**

1. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Oct;37(10):1295-306.
2. Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB, et al. Risk factors for childhood obesity at age 5: analysis of the millennium cohort study. *BMC Public Health*. 2009 Dec 16;9:467.
3. Vail B, Prentice P, Dunger DB, et al. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):317-24.e1
4. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, et al. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012 Dec;97(12):1019-26
5. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, et al. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2016 Jun;50(6):761-79.

**La diversa qualità dei cibi introdotti durante l'Alimentazione Complementare durante il secondo semestre, può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?**

Sintesi delle evidenze. La principale fonte di evidenza che abbiamo trovato per rispondere al quesito è la seconda RS di Pearce e colleghi, pubblicata nel 2013<sup>1</sup>, che raccoglie solo studi osservazionali (come l'analoga RS dedicata al timing dell'AC) nei quali venivano valutati in qualità di "esposizione" durante il periodo dell'AC, sia i Macronutrienti in quanto tali, in particolare le Proteine, sia l'introduzione dei diversi cibi solidi o di cereali ispessenti. Le uniche associazioni rilevanti, provenienti da questi studi di Coorte o Cross-Sectional di discreta qualità metodologica in cui le rilevazioni erano ottenute con questionari, registrazioni di intake alimentari o con interviste, furono quelle per le variabili relative alle proteine, con una relazione diretta fra livelli di introduzione proteica durante il primo (ed il secondo anno di vita) e sviluppo di

Obesità a 7 e 8 anni; veniva inoltre dimostrata una relazione diretta fra gradienti di intake proteico e maggior sviluppo di Obesità. La maggior parte di questi risultati tendeva però a perdere la sua significatività statistica dopo l'aggiustamento per i vari fattori confondenti. A prescindere dalla scarsa robustezza dei risultati provenienti da questa RS, bisogna considerare che si trattava sempre ed in ogni caso di proteine globalmente introdotte durante il periodo dell'AC, in completa assenza di una differenziazione fra la quota di proteine introdotte con il latte e quella introdotta con i cibi solidi o semisolidi.

Molto recentemente è stata pubblicata una RS di elevata qualità, AMSTAR 10/11 (Patro-Golab 2016<sup>2</sup>), non del tutto pertinente alla risoluzione del quesito relativo alla tipologia degli alimenti introdotti con l'AC, ma riteniamo opportuno citarla e discuterla in quanto essa è basata, per la gran parte dei suoi dati e delle sue conclusioni, sullo studio multicentrico, con pubblicazioni seriate dal 2009 al 2014, denominato CHOP Study (Weber 2014 l'ultima<sup>3</sup>). In questo importante RCT, la cui ultima pubblicazione costituisce l'unico documento rilevante dopo la RS di Pearce del 2013, due gruppi di lattanti ricevevano, a partire dal terzo mese di vita, una formula a bassa concentrazione proteica oppure una formula ad elevata concentrazione proteica fino all'età di un anno, potendo ricevere dai 4 mesi compiuti un'AC liberale. All'ultimo follow-up dei 6 anni di vita, purtroppo, la perdita netta di pazienti è stata di circa il 40%, perdita che tende ad annullare quasi del tutto la validità dei risultati dell'intero lavoro, ovvero una maggior

frequenza di Obesità (adjusted OR 2.87 (95% CI= 1.22, 6.75; P = 0.016) nel gruppo dei bambini che durante il primo anno avevano ricevuto latti a maggior concentrazione proteica. Le conclusioni della RS di Patro-Golab e colleghi rimangono infatti molto conservative, del tutto condivisibili sulla base della nostra revisione dell'argomento: "L'evidenza attualmente disponibile è insufficiente per confermare l'efficacia di una riduzione della concentrazione proteica nei latti formulati sugli outcomes a lungo termine ma, se confermate, questo potrebbe rivelarsi un intervento promettente per ridurre il rischio di sovrappeso e obesità nell'infanzia".

Si può dunque affermare che l'impatto potenziale dei diversi macronutrienti introdotti con l'AC sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva è stato studiato in modo prospettico solo in riferimento alle fonti liquide dell'alimentazione, mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti solide o semisolide di provenienza, unico approccio questo che risulterebbe finalizzato ad orientare una miglior scelta della qualità degli alimenti nel periodo dell'Alimentazione Complementare, periodo così cruciale per la crescita umana. In assenza di studi dotati di queste caratteristiche, la risposta al quesito non può che essere negativa.

### **Conclusione e raccomandazione**

**Nonostante la notevole mole di letteratura tendente a dimostrare che un apporto eccessivo di proteine di origine animale, in particolare latte, durante il secondo semestre di vita, può avere un impatto negativo sul**

**metabolismo infantile favorendo lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita, allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che la qualità globale dei cibi introdotti durante tale periodo sia sicuramente correlata ad un maggior o minore sviluppo di obesità futura.**

### **Bibliografia**

1. Pearce J, Langley-Evans SC. The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Apr;37(4):477-85
2. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr*. 2016 Mar;146(3):551-64
3. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5):1041-51

***Come è possibile prevenire lo sviluppo dell'Obesità agendo durante l'infanzia, in particolare durante il secondo semestre di vita?***

**Sintesi delle evidenze.** Per la risposta al presente quesito ci siamo affidati quasi esclusivamente alle risultanze di una Revisione Sistemica di discreta qualità metodologica (AMSTAR 7 su 10 applicabili) pubblicata molto recentemente da Redsell e colleghi<sup>1</sup>, dedicata esclusivamente ai programmi di prevenzione attuati durante la prima e primissima infanzia. Un'altra importante revisione dell'AHRQ statunitense (Wang 2013<sup>2</sup>), pur qualitativamente ottima, aveva raccolto soltanto trials condotti nell'ambito della scuola primaria e quindi non è pertinente. Redsell e colleghi hanno raccolto 27 trials randomizzati corrispondenti ai criteri di inclusione da loro predeterminati (sovrappeso e obesità come indicatori d'esito fino all'età di 7 anni), solo 3 dei

quali erano costituiti da interventi strettamente nutrizionali, mentre gli altri 24 prevedevano anche approcci comportamentali sulle famiglie e sui bambini. La grande maggioranza degli interventi studiati erano a componenti multiple, rivolte all'educazione alimentare in senso stretto e all'educazione in generale, alla promozione di stili parentali adeguati nell'approccio ai pasti, oppure rivolti a favorire l'atteggiamento materno di "responsiveness" verso le sensazioni di fame e sazietà del bambino e a favorire la conoscenza delle normali reazioni di diffidenza e rifiuto verso i nuovi cibi. Alcuni programmi di intervento preventivo che hanno mostrato risultati favorevoli a breve termine sui parametri antropometrici del sovrappeso, quanto meno nel breve termine, sono quelli in cui gli interventi avevano compreso approcci di tipo motivazionale (Verbestel 2013<sup>3</sup>) oppure dedicati al comportamento infantile e genitoriale, in particolare per quanto riguarda la promozione della *responsiveness* materna (Paul 2011<sup>4</sup>, Nourish study-Daniels 2012-2013<sup>5,6</sup> e Healthy Beginning trial-Wen 2012<sup>7</sup>). I bias di selezione e di conduzione di cui sono afflitti questi trials non permettono di considerare robusti e generalizzabili i loro risultati.

Con la nostra ricerca degli studi successivi alla RS di Redsell, abbiamo potuto individuare solo la pubblicazione del follow-up a 5 anni del Nourish study (Daniels 2015<sup>8</sup>) nel quale viene confermata l'inefficacia di questo intervento multidisciplinare sugli indicatori d'esito antropometrici relativi al Sovrappeso ed all'Obesità a 5 anni di vita.

## Conclusione e raccomandazione

**Non ci sono al momento evidenze sufficienti per confermare l'efficacia degli interventi di prevenzione portati avanti nei primi due anni di vita, anche se alcuni lavori randomizzati che avevano incluso interventi di tipo motivazionale e comportamentale sulla famiglia sembrano più promettenti di altri che includevano interventi di tipo esclusivamente dietetico sul bambino.**

## Bibliografia

1. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA, et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr.* 2016 Jan;12(1):24-38.
2. Wang Y, Wu Y, Wilson RF, Bleich S, Cheskin L, Weston C, Showell N, Fawole O, Lau B, Segal J. Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis. *Comparative Effectiveness Review No.* 115.
3. Verbestel V, De Coen V, VanWinckel M, et al. Prevention of overweight in children younger than 2 years old: a pilot cluster-randomized controlled trial. *Public Health Nutrition* 2013; 17(6), 1384–1392.
4. Paul I.M., Savage J.S., Anzman S.L., et al. Preventing obesity during infancy: a pilot study. *Obesity* (Silver Spring). 2011; 19, 353–361.
5. Daniels L., Mallan K.M., Battistutta D., et al. Evaluation of an intervention to promote protective infant feeding practices to prevent childhood obesity: outcomes of the NOURISH RCT at 14 months of age and 6 months post the first of two intervention modules. *International Journal of Obesity* 2013; 36, 1292–1298.
6. Daniels L., Mallan K.M., Nicholson J.M., et al. Outcomes of an early feeding practices intervention to prevent childhood obesity. *Pediatrics* 2013; 132, e109–e118.
7. Wen L.M., Baur L.A., Simpson J.M., et al. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomized controlled trial. *BMJ* 2012; 344, e3732.
8. Daniels LA, Mallan KM, Nicholson JM, et al. An Early Feeding Practices Intervention for Obesity Prevention. *Pediatrics.* 2015; Jul;136(1):e40-9.

## **L'Autosvezzamento o Baby-Led Weaning comporta rischi o vantaggi?**

Sintesi delle evidenze. L'approccio relazionale di tipo responsivo guida il metodo del Baby-led Weaning

(BLW) proposto in Inghilterra nei primi anni 2000<sup>1,2</sup>. Con questo approccio viene lasciata al bambino la libertà di afferrare e mangiare autonomamente pezzi di cibo intero adeguatamente preparati a questo scopo; egli può così scegliere cosa mangiare, quanto mangiare e in quali tempi, mentre ai genitori viene lasciato soltanto il compito di decidere cosa offrire. Il Baby-Led Weaning si differenzia dai metodi convenzionali di svezzamento in quanto, fin dall'inizio, viene introdotta una più larga varietà di cibi complementari, nel rispetto dell'autonomia decisionale del bambino, favorita anche dalla minor probabilità che le madri lo costringano a mangiare o che ne limitino l'accesso al cibo, due riconosciute pratiche di nutrimento non-responsivo.

L'unica Revisione Sistemática esistente in letteratura (Cameron 2012<sup>3</sup>), di qualità metodologica peraltro molto scarsa (AMSTAR 4 su 10 applicabili), raccoglie 5 studi osservazionali (4 cross-sectional e 1 caso-controllo) basati su questionari o interviste semi-strutturate. I risultati più rilevanti, provenienti dai quattro studi Cross-Sectional, indicano che le madri BLW avevano un maggior livello culturale e minori livelli di comportamenti di restrizione alimentare, pressione, controllo e ansia per il peso del bambino, mentre si erano verificati 4 casi di soffocamento da mela cruda in un gruppo di 20 bambini. Al fine di determinare nel modo più scientifico possibile se l'Alimentazione Complementare Baby-Led può causare, oltre agli inevitabili problemi di soffocamento, anche problemi nutrizionali come carenza di ferro o difetti di crescita, è in corso in Nuova Zelanda il primo protocollo di studio randomizzato

sul BLW, il Bliss study (Daniels 2015<sup>4</sup>) nel quale al gruppo attivo, sottoposto all'intervento BLW, vengono riservate cure anticipatorie durante i primi mesi di vita ma anche nel periodo della gravidanza; è inoltre prevista l'offerta fissa ad ogni pasto di un cibo ad elevato contenuto di Ferro e di un cibo ad elevato contenuto calorico.

## Conclusione e raccomandazione

**Rispetto all'usuale modalità di alimentazione complementare, la mancanza di studi comparativi non consente di considerare il Baby-Led Weaning vantaggioso.**

## Bibliografia

1. Rapley G. Can babies initiate and direct the weaning process? Unpublished MSc interprofessional health and community studies (care of the breastfeeding mother and child). Kent: Canterbury Christ Church University College; 2003.
2. Rapley G, Murkett T. Baby-led-weaning: helping your baby to love good food. London: Vermillion; 2008
3. Cameron SL, Heath LM, Taylor RW. How feasible is Baby led Weaning as an approach to Infant feeding? A Review of the evidence. *Nutrients.* 2012;2:1575–609.
4. Daniels L, Heath AL, Williams SM, et al. Baby-Led Introduction to SolidS (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. *BMC Pediatr.* 2015 Nov 12;15

## I PASSI RAGIONATI PER IL PEDIATRA

Da anni scienziati, nutrizionisti, igienisti, pediatri, neonatologi, neuropsichiatri infantili e psicologi di tutto il mondo e le principali istituzioni politiche e agenzie sociosanitarie nazionali e internazionali ricordano come **i primi mille giorni** di vita (dal concepimento al compimento del secondo anno di vita) rappresentino il periodo chiave per modificare in meglio la salute di milioni di bambini e delle generazioni future.

Questa consapevolezza deriva da una sempre miglior conoscenza dei meccanismi grazie ai quali il feto e il bambino definiscono il proprio programma biologico - sia a livello molecolare (epigenetico, genomico, ologenomico), sia a livello cellulare, tissutale e sistemico - in risposta alle sollecitazioni/informazioni sempre nuove provenienti da un ambiente in rapidissima trasformazione.

**L'epigenetica e la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie dell'adulto (DOHaD)**, che rappresenta un'estensione della teoria di Barker, sembrano poter fornire un modello interpretativo abbastanza soddisfacente e universale:

1. sia per inquadrare e interpretare la transizione epidemiologica in atto, consistente in una drammatica riduzione delle patologie trasmissibili (infettive e parassitarie) e da un altrettanto rapido incremento di patologie non trasmissibili, cronico-degenerative, infiammatorie, immuno-mediate e neoplastiche;
2. sia per la messa a punto di strategie efficaci di prevenzione primaria del danno e di inversione dei trend epidemiologici in atto.

Con la presente Consensus la SIPPS intende fornire al pediatra un primo inquadramento di questa tematica che sta letteralmente rivoluzionando la medicina, prendendo in esame le sempre più numerose evidenze scientifiche (epidemiologiche e sperimentali) in tema di fattori ambientali (soprattutto nutrizionali) che, in particolari fasi di sviluppo (finestre temporali di vulnerabilità), possono interferire sulla programmazione epigenetica dell'organismo (in particolare sul fetal programming).

Se nel Sud del pianeta sono essenzialmente la nutrizione insufficiente oltre che sbilanciata e lo stato incerto di salute della madre a determinare questi problemi, nel Nord del mondo altri fattori influiscono negativamente sulla salute dei figli e, potenzialmente, delle generazioni future, rischiando di innescare un pericoloso circolo vizioso: una nutrizione materna sbilanciata, con insufficienza di alcuni micronutrienti, il diffondersi di patologie psico-neuro-immuno-endocrine (in primis obesità e diabete 2) nei genitori, situazioni di stress materno fetale persistente e, soprattutto, la presenza di molecole e agenti inquinanti (metalli pesanti, interferenti endocrini) nelle catene alimentari, nell'atmosfera delle grandi città, nei tessuti (osseo e adiposo) delle mamme e persino nei gameti dei genitori.

Gli **inquinanti ambientali**, oltre 100mila molecole di sintesi e centinaia di migliaia di molecole di scarso derivate da processi industriali (pesticidi e insetticidi, solventi come toluene e benzene, idrocarburi poli-

ciclici aromatici, plastificanti come ftalati e bisfenolo A solo per elencarne alcuni), hanno modificato in pochi decenni la composizione stessa dell'ecosfera (atmosfera, idrosfera, biosfera, catene alimentari) interferendo negativamente, in misura inversamente proporzionale al livello di sviluppo raggiunto, su tutti i processi biochimici che avvengono nei nostri organismi. In particolare gli **interferenti endocrini**, molecole di sintesi, ormai pressoché ubiquitarie, sono in grado di interferire a tutti i livelli sul funzionamento del sistema endocrino negli organismi adulti e sulla stessa programmazione epigenetica di organi e tessuti nelle prime fasi della vita (agendo, in pratica, da pseudomorfogeni).

L'esposizione precoce a tali inquinanti, in epoca fetale, perinatale e nei primi anni di vita; condizioni di stress materno-fetale prolungato; sovraccarico o carenze nutrizionali; patologie materne acute, croniche o sopravvenute nel corso della gravidanza possono interferire, in ultima analisi, con il fetal programming, determinare un mismatch epigenetico e ipotocare il futuro biologico dell'individuo aprendo di fatto la strada a patologie croniche destinate a manifestarsi dopo diversi anni/decenni, o addirittura, nelle generazioni successive (trasmissione gametica, transgenerazionale del danno). Il continuo incremento di malattie cardiovascolari, immunomediate (allergie, patologie autoimmuni compresi diabete 1 e celiachia), endocrino-metaboliche (obesità, e diabete 2 giovanile), ma anche e soprattutto di cancro, disturbi del neurosviluppo (disturbi dello spettro autistico, ADHD, di-

slessia) e patologie neuropsichiche (depressione) e neurodegenerative, che non può ovviamente essere spiegato su base genetica sensu stricto, trova in questi meccanismi essenzialmente epigenetici una possibile spiegazione.

A questo proposito è importante sottolineare come tutto questo implichi:

1. la possibilità, necessità e urgenza di interventi socio-sanitari utili per la riduzione di tali patologie;
2. un ruolo-chiave del pediatra e in particolare del pediatra di famiglia il cui ruolo diventa, come meglio diremo tra poco, assolutamente insostituibile e strategico.

Per meglio intendere il primo punto possiamo semplicemente citare il sintetico aforisma secondo cui "se la genetica scrive a penna, l'epigenetica scrive a matita" che sottolinea le grandi possibilità di **prevenzione primaria** (grazie a strategie di riduzione collettiva e individuale dell'esposizione materno-fetale ai fattori di distress epigenetico sopra elencati) e **reversibilità** dei quadri patologici e dei trend epidemiologici sopra accennati.

Per quanto concerne il secondo punto, evidentemente di enorme importanza in questo contesto, è sufficiente ricordare come soltanto il pediatra e in particolare il pediatra di famiglia (se correttamente formato e informato) abbia la possibilità di mettere in atto, su tutto il territorio nazionale strategie di vigilanza, follow-up continuo e "correttive" su milioni di "triadi" genitori-bambino e più in generale di famiglie, abitazioni (inquinamento indoor e outdoor), stili di vita, abitudini alimentari.

La Consensus sottolinea a tal fine, la necessità di un miglior collegamen-

to interdisciplinare e interprofessionale tra ginecologi, neonatologi, pediatri, neuropsichiatri, psicologi e, in generale, operatori socio-sanitari attivi sul territorio estendendo il periodo di massima attenzione anche oltre ai primi 1000 giorni e, in particolare, al periodo pre-concezionale, al fine di meglio definire e attuare interventi in grado di meglio identificare e ridurre i fattori di rischio (sociali, comportamentali, nutrizionali, biomedici) che condizionano la salute dei genitori e, in particolare, il buon esito della gravidanza.

La salute preconcezionale è unanimemente considerata come un elemento fondamentale della promozione della salute materna e dell'infanzia.

In questa Consensus si sottolinea l'importanza di determinanti quali l'età dei genitori, la supplementazione di acido folico, l'uso giudizioso di farmaci, il controllo del peso corporeo e delle patologie croniche già prima del concepimento.

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in sovrappeso (BMI >25 ma <30) che sottopeso (BMI <18.5), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Sono stati trattati i principali fattori di rischio in gravidanza ed i possibili interventi preventivi.

La prevenzione si attua in primis informando correttamente i genitori e, in particolare la madre,

- circa i rischi connessi all'assunzione/uso di anche minime quantità di alcool caffè fumo di sigaretta farmaci o altre sostanze nel periodo pre-concezionale e durante la gravidanza,
- circa i pericoli ambientali e in

particolare esposizioni a inquinamento atmosferico da traffico veicolare, radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici, pesticidi e altri interferenti endocrini.

Oltre a questi più noti, nella Consensus si affrontano anche argomenti meno usuali, come lo svantaggio socio-economico, l'attività fisica, le condizioni particolari come la gravidanza nelle adolescenti o quelle ravvicinate.

Per quanto riguarda il primo anno di vita, la letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza della corretta alimentazione considerando in primo luogo il **giusto apporto proteico** per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (early protein hypothesis), e nel definire il **latte materno come principale fattore protettivo.**

Al **pediatra** il compito di consigliare e **promuovere il latte materno** a cui si deve non solo il ruolo di prevenzione dell'obesità, ma quello di favorire il miglior sviluppo del bambino nel suo complesso.

Qualora la madre non potesse allattare o non avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte, il pediatra deve scegliere accuratamente il latte da offrire, **preferendo una formula a basso apporto proteico.**

Per quanto attiene l'introduzione di "**complementary foods**", nella Consensus si analizzano le evidenze scientifiche relative al *timing*, alla composizione quali-quantitativa, all'efficacia preventiva sullo sviluppo

di allergie, malattia celiaca, obesità.

L'attenzione è comunque rivolta al bambino nel suo complesso, per questo non sono stati trascurati anche altri aspetti come lo sviluppo del gusto e le problematiche emergenti correlate allo sviluppo neuro-cognitivo: l'importanza del sonno, le esperienze precoci, l'uso degli strumenti multimediali.

La Consensus evidenzia quindi che il pediatra è la figura professionale con un'opportunità unica e fondamentale di poter modificare in meglio la salute di milioni di bambini e delle generazioni future.

In particolare:

- **attività di counseling** alle famiglie (necessaria una formazione ad hoc);
- **lavoro interdisciplinare** (con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti...) coordinato su territorio, ospedali, famiglie;
- adeguamento e miglior utilizzazione dei **bilanci di salute**.

I **Bilanci di Salute** rappresentano una risorsa ideata per consentire, direttamente sulla famiglia, interventi mirati di educazione sanitaria, volta non solamente ad aumentare il livello di salute del singolo, ma anche all'utilizzo razionale dei servizi sanitari. I Bilanci di salute rappresentano lo strumento ideale per il controllo dello sviluppo psicofisico del lattante e del bambino e per la ricerca di fattori di rischio per la individuazione precoce dei soggetti potenzialmente destinati a sviluppare disturbi del neurosviluppo, malattie endocrino-metaboliche,

patologie immunomediate.

- **follow-up** accurato, mirato e costante delle **triadi genitoribambini** nei primi 1000 giorni.
- **ruolo politico e di advocacy** di medici e operatori socio-sanitari per la riduzione di PM, benzene, metalli pesanti, pesticidi e insetticidi nell'aria che respiriamo, nell'acqua che beviamo, nelle catene alimentari.

L'American Academy of Pediatrics **ha recentemente chiamato i Pediatri**, sulla scorta delle recenti ricerche nel campo della biologia molecolare, della genomica, dell'immunologia, delle neuroscienze, a diventare leader **per una concreta promozione della salute per tutta la vita, basata su strategie scientificamente fondate**.

I pediatri sono in una posizione unica per contribuire al dibattito in corso in tema di salute pubblica e benessere sociale, per chiarire in che modo eventi che sembrano lontani dalla salute dei bambini possano, se affrontati correttamente, contribuire alla risoluzione di alcuni dei più complessi problemi di salute pubblica della nostra generazione.

## APPENDICE

### Servizi di informazione teratologica

**Centro antiveleni** degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel 800883300, attivo 24 ore su 24.

**Filo Rosso** presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale San Paolo di Milano, tel 02/8910207, attivo martedì ore 9.30-16.00, venerdì ore 9.30-12.30

**Servizio di Informazione Teratologica. CEPIG** (Centro per l'informazione genetica), Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, tel 049/8213513, attivo lunedì-venerdì ore 8.00-13.00

**Telefono Rosso** del Policlinico Universitario Gemelli di Roma, tel 06/3050077, attivo lunedì, mercoledì, venerdì ore 9.00-13.00, martedì e giovedì ore 14.30-18.30

**Centro Tossicologia Perinatale** dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, tel 055/7946731, attivo lunedì-venerdì ore 9.00-20.00



**CRITICALLY APPRAISED TOPICS**  
**SINTESI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE**

**BMI PRE-GRAVIDICO**

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
AU 2012 preventive activity redbook	Si	Si	Si	Buona qualità metodologica
SIGN 2010 rev. 2014 Diabete	Si	Si	Si	Buona qualità metodologica
NICE 2015 Diabetes Pregravidanza	Si	Si	Si	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	Si	Si	Si	Buona qualità metodologica
<b>ESCLUSE</b>				
FIGO 2015 (Documento di Consenso)	Si	No	No	Moderata qualità metodologica

AMSTAR												
Revisione Sistematica	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituisce un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Agha 2014	Si	Si	Si	NO	NO	Si	Si	Si	Si	Si	Si	9
Dean 2014	Si	Si	Si	NO	NO	NO	Si	Si	Si	NO	Si	7
Forsum 2013	Si	Si	Si	NO	NO	Si	Si	Si	Si	NO	Si	9
Opray 2015	Si	Si	Si	NO	NO	Si	Si	Si	Si	NO	Si	8

Assessment risk of bias							
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva
Backer 2015	Alto rischio	Alto rischio	NO	Basso rischio	Basso rischio		Moderata
Sim 2014	Basso rischio	Basso rischio	Singolo cieco (lo specialista addetto alla fecondazione assistita)	Basso rischio	Basso rischio (10 = 20%)		Buona

Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES								
Studio	Selezione	Comparabilità	Outcome					
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi	Valutazione dell'outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti
Bao 2014	1	1		1	1	1	10 anni	1
Bao 2013	1	1		1	1	1	10 anni	1
Haugen 2014	1	1	1	1	1	1	1	1
Jensen 2015	1	1	1	1	1	1	fino a 36 mesi	1
Moore Simans 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
Chavarro 2012	1	1	1	1	1	1	1	1

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Backer 2015	RCT	26 donne obese che si sottopongono a IVF	programma di riduzione del P	Effetto della dieta su variabili metaboliche, leptin and ghrelin concentrations, e riproduttive		12 settimane	Nel gruppo trattato: 3 gravidanze spontanee, + 85,4% di oociti e maggiore riduzione in body mass, BMI, % di body fat, waist: hip ratio, e leptina nel LGI-diet group che nel control group (P <0.05).
Chavarro 2012	Coorte	170 donne sottoposte a ART	BMI (5 categorie: <20 kg/m <sup>2</sup> , 20-22,4 kg/m <sup>2</sup> , 22,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> , 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> and ≥30 kg/m <sup>2</sup> ) e modifiche del P a breve termine, categorizzato: chi mantiene il proprio P entro 1kg del suo peso base aumento di P (1kg to 3kg, >3kg) perdita di P (-1kg to -3kg, <-3kg).	Assisted Reproductive Technology (ART) outcomes			The adjusted live birth rate (95%CI) è stato 42% (28%-58%) nelle donne con BMI tra 20 and 22,4 kg/m <sup>2</sup> and 23% (14%-36%) tra overweight o obese women (p,trend=0,03). La adjusted proporzioni di oociti è stata 87% (80%, 92%) per donne che hanno perso 3kg o più e 76% (66%, 84%) per donne il cui P è rimasto stabile (p,trend=0.002) La perdita di P non era correlata con positive βhCG, gravidanza o live birth rates

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Haugen 2014	Coorte	56.101 donne del <i>Norwegian Mother and Child Cohort Study</i> (MoBa), reclutate dal 1999 al 2008	P pre-concezionale rilevato con questionario tra 6 e 18 mesi <i>post partum</i>	Valutare se il GWG diverso dalle IOM <i>recommendation</i> nella popolazione <i>Norwegian</i> è associato a <rischio di complicanze in gravidanza come <i>hypertension, low e high birth weight, preeclampsia, cesareo d'urgenza, materno post partum weight retention</i> (PPWR) a 6 e 18 mesi.		6 mesi <i>post-partum</i>	GWG <IOM rec.) aumenta il rischio di basso P alla nascita tra le nullipare di P normale. GWG >IOM rec. aumenta significativamente il rischio di ipertensione, alto P alla nascita, preeclampsia e <i>emergency cesarean delivery</i> sia nullipare che donne normopeso pluripare. Risultati simili nelle donne in sovrappeso, ma non >rischio di ipertensione <i>parous women with GWG &gt;IOM rec.</i>
Sim 2014	RCT	49 donne partecipanti obese ( <i>body mass index</i> [BMI]) $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> female patients aged 18-37 years, intending to commence their IVF, ICSI				12 mesi	<i>Pregnancy rate</i> nel gruppo intervento = 48% in confronto a 14% del gruppo controllo (P = 0,007), 2 cicli di trattamento per fertilità per ottenere la gravidanza in confronto a 4 del gruppo controllo (P = 0,002), e sostanziale differenza nel n° di nati vivi (44% vs 14%; P = 0,02).
Bao 2014	Coorte	21,411 singleton pregnancies in the <i>Nurses' Health Study II</i>	Valutare 3 regimi di assunzione di carboidrati pre-concezionali registrato con questionario validato FFQ	Sviluppo di Diabete gestazionale		10 anni	Multivariable-adjusted RRs (95% CIs) of GDM for comparisons of highest with lowest quartiles were 1.27 (1.06, 1.51) for the overall LCD score (P-trend = 0.03), 1.36 (1.13, 1.64) for the animal LCD score (P-trend = 0.003), and 0.84 (0.69, 1.03) for the vegetable LCD score (P-trend = 0.08).
Bao 2013	Coorte	21,411 singleton pregnancies in the <i>Nurses' Health Study II</i>	Valutare due diversi regimi di assunzione di proteine pre-concezionali registrato con questionario validato FFQ	Sviluppo di Diabete gestazionale		10 anni	
Jensen 2015	coorte	311 Danish bambini nello SKOT (Complementary and Young Child Feeding - Impact on Short and Long Term Development and Health;	P, L, BMI; Body composition con impedenzometria. Analisi per le seguenti covariate: sex, birth weight, birth length, gestational age at birth (12 missing), maternal weight gain during pregnancy (8 missing), smoking during pregnancy (yes/no) (3 missing), duration of exclusive (3 missing) or any (11 missing) breastfeeding, and age at introduction to solids and each of the growth. curve	BMI e composizione corporea a 3 anni		fino a 36 mesi. Perdite al <i>follow-up</i> = 19/311	Un allattamento al seno più lungo è associato con un più precoce picco in infant BMI (P = 0.0003) ed una più bassa prepeak velocity (P, 0.0001). Il BMI al picco ed il pre-picco era positivamente associato con la massa magra e grassa a 3 anni. (all P = 0.0001), mentre picchi ad età successive erano associati con più basse fat mass, fat mass index and fat-free mass index. Tutte le caratteristiche del BMI peak sono associate con la composizione corporea a 3 anni, suggerendo che caratteristiche e determinanti del BMI peak sono importanti per comprendere l'early obesity a 3 anni (all P = 0.001).
Johansson 2015	coorte	627,693 gravidanze singole dal Swedish Medical Birth Register dal 2006 al 2011, di cui 670 in donne sottoposte a chirurgia bariatrica e di cui si conosce il P precedente. Fino a 5 controlli per gravida, matched per pre-surgery body-mass index (BMI; we used early-pregnancy BMI in the controls), age, parity, smoking history, educational level, and delivery year		valutare il rischio di risks of gestational diabetes, large for-gestational-age infants, preterm birth, congenital malformations, and stillbirth nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica		dal 2006 al 2011	Le gravidanze dopo chirurgia bariatrica, se confrontate con <i>matched control pregnancies</i> , sono associate con <rischio di DMG (1.9% vs. 6.8%; odds ratio, 0.25; 95% confidence interval [CI], 0.13 to 0.47; P<0.001) e large-for-gestational-age infants (8.6% vs. 22.4%; odds ratio, 0.33; 95% CI, 0.24 to 0.44; P<0.001). Al contrario, sono correlate con >rischio di small-for-gestational-age infants (15.6% vs. 7.6%; odds ratio, 2.20; 95% CI, 1.64 to 2.95; P<0.001) e gravidanza di minore durata (273.0 vs. 277.5 days; mean difference -4.5 days; 95% CI, -2.9 to -6.0; P<0.001), sebbene il rischio di parto pretermine non sia SS (10.0% vs. 7.5%; odds ratio, 1.28; 95% CI, 0.92 to 1.78; P = 0.15). Il rischio di morte in gravidanza o infantile è 1.7% versus 0.7% (odds ratio, 2.39; 95% CI, 0.98 to 5.85; P = 0.06). No differenze SS per malformazioni congenite
Li 2015	coorte storica	48,867 donne nelle principali regioni cinesi	pre-pregnancy BMI e GWG	BMI e composizione corporea a 3 anni		dal 1.1.2011 al 31.12.2011	Donne con eccessivo GWG hanno un aumentato rischio di ipertensione (Sovrappeso - adjusted OR 2.55; 95% CI = 1.92-2.80) Obesità - OR = 8.79[7.06-10.96]. Diabete gestazionale Sovrappeso OR = 2.22[1.98-2.49] Obesità - OR = 5.24[4.23-6.51]. Postpartum hemorrhage (adjusted OR = 1.50[1.30-1.74]); Eccessivo GWG LGA Sovrappeso - OR = 2.55[2.32-2.80] Obesità - OR = 3.95[3.20-4.87] Nelle donne sottopeso, il basso GWG era associato con un aumentato rischio di partorire un bambino SGA
Moore Simans 2012	coorte storica	11203 nati	GWG aderenza basata su raccomandazioni BMI-specifiche	Associazione tra SGA / LGA e GWG aggiustata per BMI pre-pregnancy e fattori confondenti		Fino al parto	Eccessivo GWG è associato ad aumentato ODDS per LGA (1.76 IC= 1.38-2.24) e diminuito per SGA (0.64 IC= 0.47-0.89). Risultati inversi e SS per GWG inadeguati. Indipendentemente dal BMI pre-pregnancy, gli sforzi per avere adeguati GWG sono essenziali per ridurre il rischio di LGA e SGA.

**ALCOOL**

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
NICE 2008-2016 Antenatal care	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012 preventive activity redbook	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SOGC_GL_2015 Canadian Alcohol in Pregnancy Guidelines	SI (non nella stesura, ma nella revisione)	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012_infant_feeding_guidelines	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

AMSTAR												
Revisione Sistematica	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Lukas 2014	SI	solo l'estrazione dei dati	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8
Flak 2013	SI	no	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8

Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES								
Studio	Selezione	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità	Outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti
Kesmodel 2015	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Skogerbø 2013	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Underbjerg 2012	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Polańska 2015	1	1	1	1	1	1	Ad 1 anno. Perdita al follow-up a 2 anni >30%	Ad 1 anno
Pei 2015	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>ESCLUSI</b>								
Skogerbø 2012	1	1	self-reported	1	1	1	1	PERDITA AL FOLLOW-UP =25%

Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES								
Studio	Selezione	Rappresentatività dei casi	Selezioni dei controlli (community)	Definizione dei controlli (NO outcome)	Comparabilità	Eposizione	Stessa esposizione per casi e per controlli	Non response rate
Orsi 2015	SI	SI	SI	SI	SI, matching	SI	SI	7%-14%

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Kesmodel 2015</b>	coorte	154 donne arruolate al momento della consulenza pre-concezionale, suddivise in 3 gruppi (0, 15-21, =>>22 drinks/settimana)	Valutazione neuropsicologica completa a 5 anni. Intelligenza, WPPSI-R. Attenzione, TEACH5 - Funzioni esecutive, BRIEF - Funzioni motorie, MACB	Intelligenza, attenzione, funzioni esecutive e motorie del bambino a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti fino a 15 drinks/settimana (1 drink = 12 gr alcol) Assunzioni >22 drinks/settimana sono invece associati a più bassi scores per QI ed attenzione. Non ci sono differenze SS nelle funzioni esecutive e motorie
<b>Polańska 2015</b>	Studio di coorte	538 gestanti	Questionario e test specifici in relazione a fattori di esposizione ed outcomes	Sviluppo cognitivo a 12 e 24 mesi, linguaggio e attività motoria		a 12 mesi. Perdita al follow-up >30% a 24 mesi	Per il consumo registrato (max 1-3 volte al mese) non ci sono differenza SS nello sviluppo neurocognitivo o abilità motorie o linguaggio
<b>Skogerbø 2013</b>	coorte	1.628 donne, suddivise in base all'assunzione di alcol (0, 1-4, 5-8, ≥9 drinks per week) e in base agli episodi di binge drinking, definiti come ≥5 drinks in una occasione per settimane 1-2, 3-4, 5-8, 9 o più.	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ), screening comportamentale a 5 anni	Valutazione del comportamento a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; tuttavia i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >5 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza
<b>Underbjerg 2012</b>	coorte	1.628 donne, suddivise in base all'assunzione di alcol (0, 1-4, 5-8, ≥9 drinks per week) e in base agli episodi di binge drinking, definiti come ≥5 drinks in una occasione per settimane 1-2, 3-4, 5-8, 9 o più.	Teach 5	Valutazione dell'attenzione selettiva e sostenuta a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >9 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza, ma la differenza non è SS quando si aggiusta per fattori confondenti.
<b>Orsi 2015</b>	caso-controllo	747 casi, 1421 controlli, pazienti <15 anni dall'ESTELLE study. Casi dal <i>National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies</i> (NRCH) e controlli estratti dalla popolazione generale con il <i>quota sampling method</i> .	OR di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) per leucemie acute e croniche. Alcol-frequenza assunzione: (0);1 glass/week; 1-2 glasses/week; 2 glasses/week). Caffè o the.(0, =<1 cup/day; 1-2 cups/day; >2 cups/day). Fumo materno 0= <1-4 cigarettes/day; 5-10 cigarettes/day; 11 o più cigarettes/day. Fumo passivo per >15 minuti al giorno. 0=<1-9 cigarettes/day; 10-15 cigarettes/day; 16 or more cigarettes/day	Valutare il ruolo di fumo parentale, alcool e caffè in gravidanza e la possibile interazione con le leucemie		Caso-controllo, reclutamento nel 2010-2011, <15 anni.	Non ci sono associazioni con assunzione di CAFFÈ e ALCOL (ma trend dose risposta che aumenta per associazione alcol e fumo). Per assunzioni >2 tazze al giorno (caffè americano) per ALL [OR = 1,3 (1,0-1,8)]. Nessun aumento del rischio per LMA. No associazione con FUMO MATERNO riscontrata un'associazione con FUMO PATERNO pre-concezione OR = 1,5 (1,0-2,3) paternal smoking; in gravidanza OR = 1,7 (1,1-2,5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcol non cambiano il risultato
<b>Pei 2015</b>	coorte storica	29.098 nati tra il 2010 -2013, 9% di tutti i nati della provincia di Shaanxi selezionati con randomizzazione.	Survey strutturata e condotta da personale specializzato, diagnosi definite in base al ICD-10 e controllate con dati da registri ospedalieri. Esposizione ai fattori di rischio categorizzata: Alcol-frequenza assunzione: (no, <1/week, 1/week). Caffè o the. (no, yes). Fumo passivo per >15 minuti al giorno. (no, <1/week, 1/week)	<i>Prevalence Risk Rate</i> (PRR) di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) per Birth defects (BD).		Dall'esposizione in gravidanza alla nascita	216,17 BD per 10.000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. ALCOL - Nervous system (PRR:14,67, 95%CI: 1,94, 110,92), sistema cardiovascolare (CVS) (PRR:3,22, 95%CI: 1,02, 10,16) and oral clefts (PRR:9,02, 95%CI: 2,08, 39,10) PRR BD overall Non significativo. FUMO PASSIVO malformazioni occhio, orecchio, testa e collo (PRR:1,95, 95%CI: 1,15, 3,33), CVS (PRR:1,70, 95%CI: 1,25, 2,31) e sistema respiratorio (RS) (PRR:9,94, 95%CI: 2,37, 41,76) BD overall (PRR: 1,53, 95%CI:1,27, 1,84). CAF-FÈ e THE - CVS (PRR: 2,44, 95%CI: 1,33, 4,46) e organi genitali (PRR:14,72, 95%CI: 1,87, 116,11). PRR BD overall non significativo. Questi risultati devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

## RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI

### FUMO

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
NICE 2008-2016 Antenatal care	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
AU 2012 preventive activity redbook	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
CC SNLG 2011_Disturbi_Apprendimento	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk	NO	Sì	Sì	Buona qualità metodologica

AMSTAR												
Revisione Sistemática	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Rosen 2015 (?)	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Feleszko 2014	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Jones 2012	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	10
Baxi 2014 (?)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	10
Been 2014	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Chen 2013	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	8
Burke 2012	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	7
Farber 2015	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Fernandez 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Holland 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Huang 2014	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	9
Riedel 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Saulyte 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Tinuoye 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
<b>ESCLUSE</b>												
Ferrante 2015												
Chen 2012	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	6
Clifford 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	5
Ekblad 2014 (no RS)												
Hong 2014 (No RS)												
Klimentopoulou 2012	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	6
Lee 2013	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	6
Liu 2014 (non RS)												
Meo 2014 (NO RS)												
Pirini 2015 (NO RS)												
Weng 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Shannon 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Dick 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	6
Jara 2014	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Aldrich 2015												
Wu 2014												
Brewer-Smyth 2014												
Black 2012												
CDC 2013												
Chu 2014												

Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES								
	Selezione				Comparabilità	Outcome		
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi	Valutazione dell'outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti
Blatt 2015 (Coorte storica)	1	1		1	1	1	1	1
Polańska 2015	1	1	1	1	1	1	A 1 anno. Perdita al follow-up a 2 anni >30%	A 1 anno
Grarup 2014	1	1		1	1	1	1	1
Ting-Jung 2013	1	1		1	1	1	1	1
Carlsten 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
Møller 2014	1	1		1	1	1	1	1
Pei 2015	1	1	1	1	1	1	1	1

Newcastle Quality Assessment Scale - CASO CONTROLLO STUDIES									
	Selezione				Comparabilità	Esposizione			
La definizione di caso è adeguata	Rappresentatività dei casi	Selezioni dei controlli (community)	Definizione dei controlli (no outcome)	Comparabilità dei casi e dei controlli sulla base del disegno o dell'analisi	Accertamento dell'esposizione	Stessa esposizione per casi e per controlli	La definizione di caso è adeguata	Rappresentatività dei casi	Non response rate
Milne 2011 CC	1	1							
Orsi 2015	SI	SI	SI	SI	SI, matching	SI	SI	7%-14%	7%-14%

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Blatt 2015	studio di coorte retrospettivo	927.424 sche nascita da madri fumatrici e non fumatrici. 75% non fumatrici		fetal growth restriction less than the 10th and less than the 5th percentiles		studio retrospettivo nascite dal 2006 -2012	OR se fumo solo 1 trimestre 10° e 5° P1.19 (1.13-1.24) and 1.25 (1.17-1.33) and 1.67 (1.57-1.78) . Se tutta la gravidanza 2.26 (2.22-2.31) and 2.44 (2.37-2.51)
Polańska 2015	Studio di coorte	538 gestanti	Questionario e test specifici in relazione a fattori di esposizione ed outcomes	Sviluppo cognitivo a 12 e 24 mesi, linguaggio e attività motoria		a 12 mesi. Perdita al follow-up >30% a 24 mesi	Nei figli di madri con alti livelli di cotinina, minore sviluppo cognitivo, di linguaggio e motorio a 1 e 2 anni
Carlsten 2012	studio di coorte prospettico	545 neonati di Vancouver e Winnipeg	dosaggio cotinina sul cordone alla nascita in 275 bambini e in 365 dosaggio urine cotinina: cra 12 mesi. Questionari ai genitori alla fine della gravidanza, ad 1,2 e 7 anni.	presenza di wheezing a 2 anni e di asma a 7 anni		7 anni	Biomarker- and questionnaire-based assessment of ETS in early life lead to similar estimates of ETS-associated risk of recurrent wheeze and asthma.
Ting-Jung 2013	studio di coorte	24.200 gestanti intervistate 6 mesi dopo la fine della gravidanza	questionario strutturato	association of the amount of parental smoking during the different pregnancy stages with birth weight and the incidence of preterm delivery			Maternal smoking decreased birth weight. Compared with the nonsmoking groups, all the maternal smoking groups had higher incidences of LBW, SGA, and preterm birth infants, especially when the mothers smoked >20 cigarettes/day. The association of paternal smoking with LBW, SGA, and preterm birth infants was insignificant.
Grarup 2014	studio di coorte	Studio prospettico su 500 donne in gravidanza, 65 (18,4%) esposte a fumo passivo.	questionario	valutare l'associazione tra diversi livelli di esposizione e frequenza e gravità di episodi di asma		Pregnansy	Rispetto alle fumatrici non esposte avevano un <FEV1 e FENO e sono trattate con dosi più alte di ICS. Il 55.4% riferisce almeno un episodio di asma non controllata, rispetto alle non esposte. Rischio di avere almeno un episodio di asma non controllato: Odds Ratio =2.9 (95% CI 1.4 to 5.9; p = 0.004). Nessuna interazione con l'intensità dell'asma, valutata come step di trattamento, ed esposizione a fumo attivo o passivo.

## RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Møller 2014	coorte	Danish National Birth Cohort (DNBC). 101.042 donne. Ultimo questionario = 53.188	questionario			7 anni	Genitori spesso in sovrappeso o obesi di basse condizioni socio-economiche. Fumo in gravidanza (OR: 1.31, 95% CI: 1.15-1.48) e dopo la nascita (OR: 1.76, 95% CI: 1.58-1.97, rispettivamente) è significativamente associato a sovrappeso a 7 anni (9.4%)
Milne 2011	caso - controllo	388 casi 868 controlli		Sviluppo di LLA		dalla nascita a 15 anni	Associato a maggior rischio di LLA con fumo materno, ma con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% confidence interval: 1.24, 1.68)
Orsi 2015	caso-controllo	747 casi, 1.421 controlli, pazienti <15 anni dall' ESTELLE study. Casi dal National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies (NRCH) e controlli estratti dalla popolazione generale con la <i>quota sampling method</i> .	OR di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) per leucemie acute e croniche. Alcol-frequenza assunzione: (0):1 glass/week; 1-2 glasses/week; [2 glasses/week) . Caffè o the.(0, =<1 cup/day; [1-2 cups/day; >2 cups/day). Fumo materno 0= <1-4 cigarettes/day; 5-10 cigarettes/day; 11 o più cigarettes/day. Fumo passivo per >15 minuti al giorno. 0=<1-9 cigarettes/day; 10-15 cigarettes/day; 16 or more cigarettes/day	Valutare il ruolo di fumo parentale, alcol e caffè in gravidanza e la possibile interazione con le leucemie		Caso-controllo, reclutamento nel 2010-2011, <15 anni.	Non ci sono associazioni con assunzione di CAFFÈ e ALCOL (ma trend dose risposta che aumenta per associazione alcool e fumo) . Per assunzioni >2 tazze al giorno (caffè americano) per ALL [OR = 1.3 (1.0-1.8)]. Nessun aumento del rischio per LMA. No associazione con FUMO MATERNO riscontrata un'associazione con FUMO PATERNO pre-conception OR = 1.5 (1.0-2.3) paternal smoking; in gravidanza OR = 1.7 (1.1-2.5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato
Pei 2015	coorte storica	29.098 nati tra il 2010 -2013, 9% di tutti i nati della provincia di Shaanxi selezionati con randomizzazione.	Survey strutturata e condotta da personale specializzato, diagnosi definite in base al ICD-10 e controllate con dati da registri ospedalieri. Esposizione ai fattori di rischio categorizzata: Alcol-frequenza assunzione: (no, <1/week, 1/week). Caffè o the. (no, yes). Fumo passivo per >15 minuti al giorno. (no, <1/week, 1/week)	Prevalence Risk Rate (PRR) di differenti fattori di esposizione (fumo, alcool, caffè e bevande) per Birth defects (BD).		Dall'esposizione in gravidanza alla nascita	216.17 BD per 10000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. ALCOOL - Nervous system (PRR:14.67, 95%CI: 1.94, 110.92), sistema cardiovascolare (CVS) (PRR:3.22, 95%CI: 1.02, 10.16) and oral clefts (PRR:9.02, 95%CI: 2.08, 39.10) PRR BD overall Non significativo. FUMO PASSIVO malformazioni occhio, orecchio, testa e collo (PRR:1.95, 95%CI: 1.15, 3.33), CVS (PRR:1.70, 95%CI: 1.25, 2.31) and sistema respiratorio (RS) (PRR:9.94, 95%CI: 2.37, 41.76) BD overall (PRR: 1.53, 95%CI:1.27, 1.84).. CAFFÈ e THE - CVS (PRR: 2.44, 95%CI: 1.33, 4.46) and organi genitali (PRR:14.72, 95%CI: 1.87,116.11). PRR BD overall non significativo. Questi risultati devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

**FARMACI**

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
AU 2012 preventive activity redbook	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
CC SNLG 2011_Disturbi_Apprendimento	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SIGN 2012 Perinatal mood disorders	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SOGC 2011 substance	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

AMSTAR												
Revisione Sistemática	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Bolea_Alamanac 2013	SI	NS	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Committee on Obstetric Practice 2015 (Non RS)												
Metz 2015 (Non RS)	SI	NS	SI	NO	NO	SI	Sono riportati limiti e commenti	SI	NS	NO	SI	6
Parikh 2014 (Non RS)												
ESCLUSE												
Jaques 2014 (non RS)												
Orsolini 2015	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	4

Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES										
Studio	Selezione	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità	Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi	Outcome	Valutazione dell'outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti
Meador 2014		1	1	1		1		1	1	1

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Meador 2014</b>	Coorte, prospettico	177 madri ( per 181 bambini) della coorte di 311 bambini di uno studio sugli AED. Gruppo BF (76 madri) e nBF (101). Differenze SS al baseline per QI ed assunzione di folati, inserite poi come covariate nel modello di correlazione. Madri che assumono AED in monoterapia.	Differential Ability Scale. Scale di valutazione QI ed abilità specifiche a 6 anni	QI a 6 anni	BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function. Verbali, non verbali, memoria, esecutive, Parent BRIEF.	6 anni	Differenze SS in QI e Funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni NON ALLATTATI AL SENO , essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato.



**DIETA VEGETARIANA-VEGANA**

	AMSTAR											
Revisione Sistemática	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Foster 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
Piccoli 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	NO	NO	SÌ	NO	SÌ	6

**FERRO E NEUROSVILUPPO**

	AMSTAR											
Revisione Sistemática	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Hermoso 2011	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
Abdullah 2012	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	9
Wang 2013	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Low 2013	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
U.S. Preventive Task Force 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
<b>ESCLUSE</b>												
Pasricha 2013 (dati già inclusi in RS 2015)												
Guo 2015	1	1	NO	NO	NO	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	6

	Assessment risk of bias							
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva	
<b>ESCLUSI</b>								
Lozoff 2014	Follow-up a 10 anni RCT	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio >30%	Basso rischio	Basso rischio	Bassa	

**SUPPLEMENTI**

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
AU 2012 preventive activity redbook	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
LG EAACI 2014 Allergie Alimentari	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
Consensus SIPPS/SIAIP 2014 Prevenzione Allergie	NO	SI	NO	Buona qualità metodologica
WAO 2015 Probiotics	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica
World Health Organization (WHO) 2013 Calcium	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
Consensus SIPPS 2015 vit. D	NO	SI	NO	Buona qualità metodologica
<b>ESCLUSE</b>				
FIGO 2015 (Documento di Consenso)	Sì	NO	NO	Moderata qualità metodologica

	AMSTAR											TOTALE
	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	
Dean 2014	Sì	Sì	Sì	NO	NO	NO	Sì	Sì	Sì	NO	Sì	7
Buppasiri 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
De Regil 2016	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Haider 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Rumbold 2016 (vit E)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Rumbold 2016 (vit C)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Ota 2015 (Kcal e protein)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Ota 2015 (Zn)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Pena-Rosas 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	11
Devakumar 2016 Follow-up Haider 2015)	Sì	Sì	Sì	Sì	NA	Sì	Sì	Sì	Sì	NA	Sì	9
Gould 2013	Sì	Sì	Sì	NO	NO	Sì	Sì	Sì	Sì	NO	Sì	8
<b>ESCLUSE</b>												
Chmielewska 2014 (NON RS)												

Studio	Assessment risk of bias						
	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva
Alderman 2014	(Cluster stratificata) basso rischio	Alto rischio	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Moderata
Hauner 2012	Basso	Alto rischio	Basso rischio (cecità degli ecografisti)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Makrides 2010	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Glould 2016	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Muhlhauser 2016	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
<b>ESCLUSI</b>							
Brei 2016	Follow-up di Hauner 2012	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Bassa

## RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Alderman 2014</b>	Cluster RCT in aperto	1.460 donne in 28 villaggi africani per 2.057 gravidanze	Integrazione proteica/calorica per 20 sett. In gravidanza o per 20 sett. durante l'allattamento	Valutare l'efficacia dell'integrazione dietetica nel favorire il neurosviluppo		20 anni	<i>Follow-up</i> a 19-20 anni sul neurosviluppo. Supplementazione calorica/proteica per 20 settimane in gravidanza (il gruppo controllo ha ricevuto la supplementazione durante l'allattamento!), Nessuna differenza SS ai vari test
<b>Hauner 2012</b>	RCT in aperto	208 gravide sane	1.020 mg DHA and 180 mg EPA dalla 15 <sup>a</sup> settimana fino a 4 mesi in allattamento	BMI a 1 anno	valutazione grasso viscerale con ecografia	1 anno	Nessuna differenza tra trattati e controlli
<b>Makrides 2010</b>	RCT in doppio cieco contro placebo	2.399 gravide sane e 726 bambini, compresi i pre-termine	800 mg di DHA nella 2 <sup>o</sup> metà di gravidanza	Depressione post-partum a 6 sett. e 6 mesi. Sviluppo cognitivo e linguaggio a 18 mesi		6 mesi per le madri, 18 mesi per i figli	Nessuna differenza tra trattati e controlli
<b>Gould 2016</b>	<i>Follow-up</i> a 3 anni di Makrides 2010 DOMINO RCT			QI valutato con la <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition</i> .	Misure specifiche di funzioni esecutive (Fruit Stroop and the Rey Complex Figure), attention (Test of Everyday Attention for Children), memory and learning (Rey Auditory Verbal Learning Test), language (Clinical Evaluation of Language Fundamentals, Fourth Edition) and basic educational skills (Wide Range Achievement Test, Fourth Edition)	7 anni	Nessuna differenza tra trattati e controlli
<b>Muhlhauser 2016</b>	<i>Follow-up</i> a 7 anni di Makrides 2010 DOMINO RCT			BMI z score e % grasso corporeo		3 anni	Nessuna differenza tra trattati e controlli

**SECONDO SEMESTRE DI VITA**

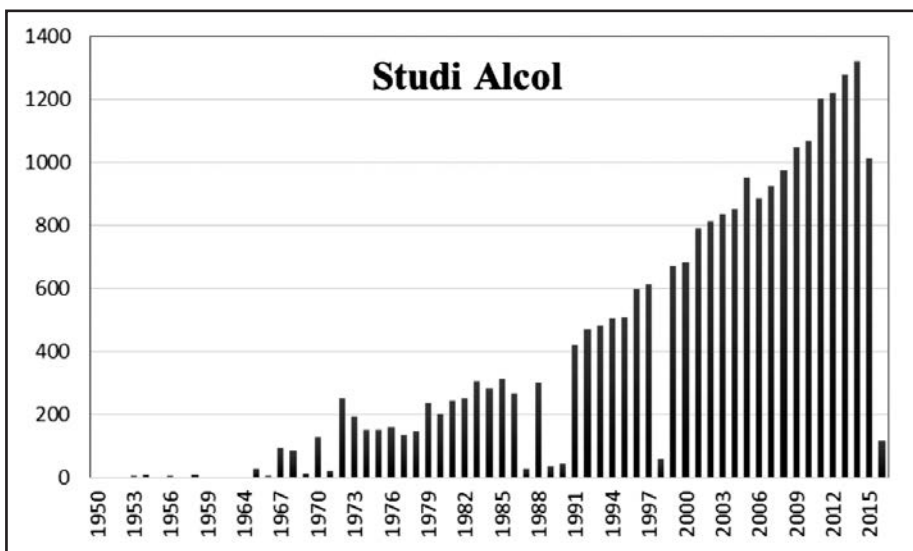
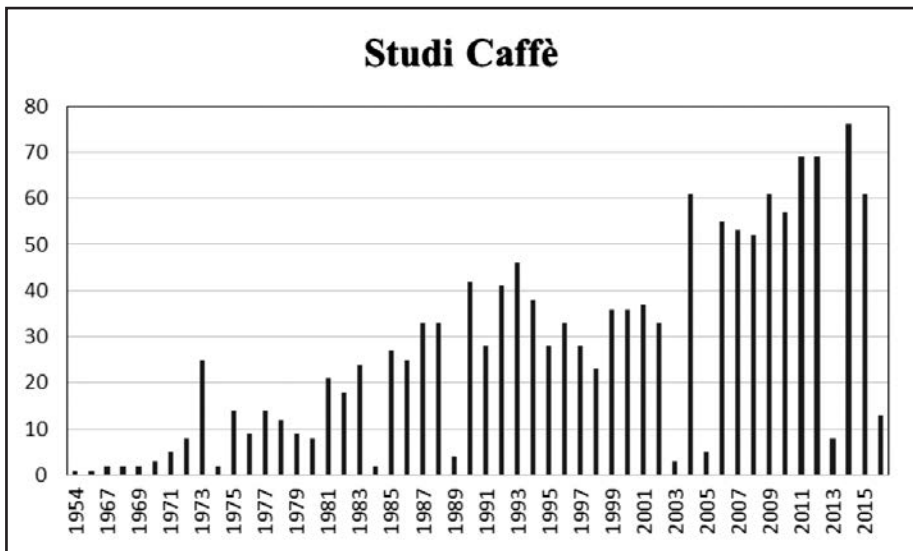
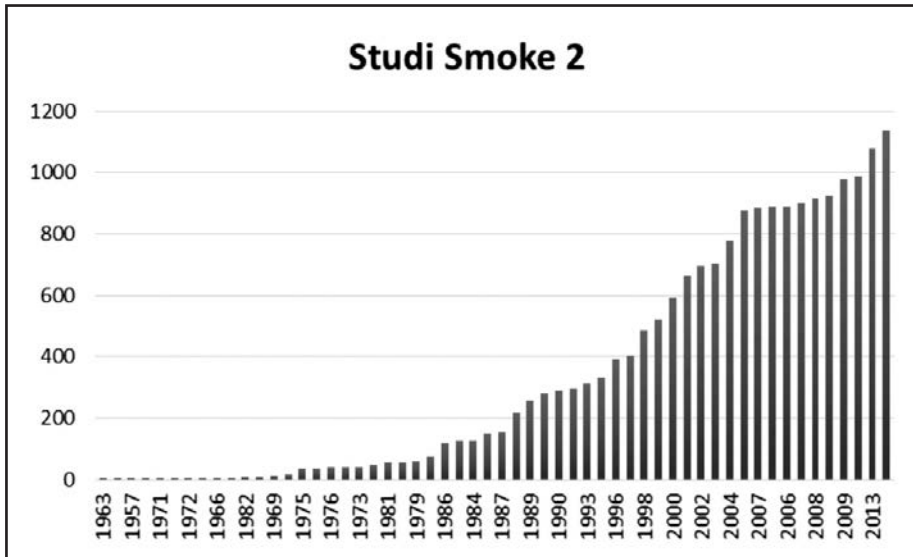
Linea Guida - Consensus	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
<b>AHA 2012 Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease</b>	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>AU 2012 _infant_feeding_guidelines</b>	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>AU 2013 n55_australian_dietary_guidelines</b>	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>AU 2012 preventive activity redbook</b>	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>LG EAACI 2014 Allergie Alimentari</b>	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>Consensus SIPPS/SIAIP 2014 Prevenzione Allergie</b>	No	SI	NO	Buona qualità metodologica
<b>EFSA 2010 LIPIDI</b>	SI	NO	NO ma le raccomandazioni sono ben motivate	Buona qualità metodologica
<b>EFSA 2013 infant e children</b>	SI	NO	NO ma le raccomandazioni sono ben motivate	Buona qualità metodologica
<b>USPSTF 2015 Screening iron deficiency</b>	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
<b>NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk</b>	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica

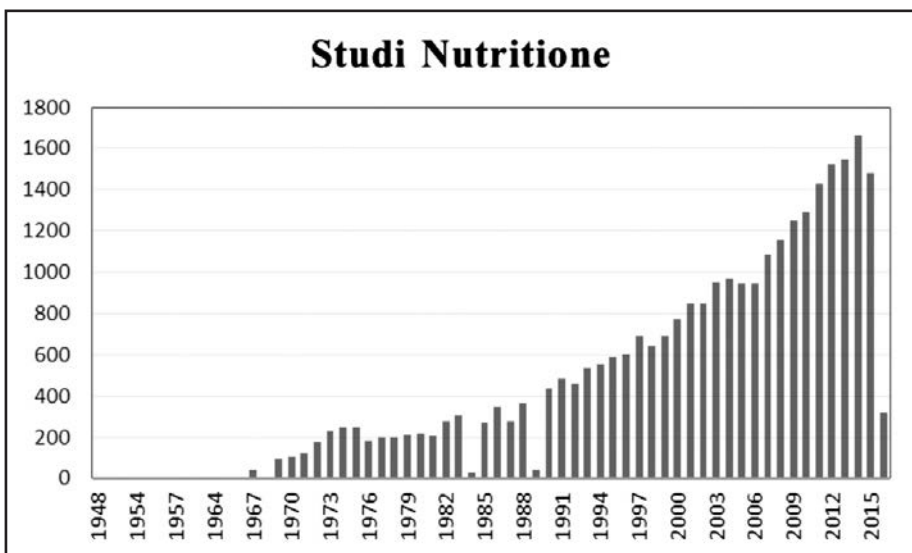
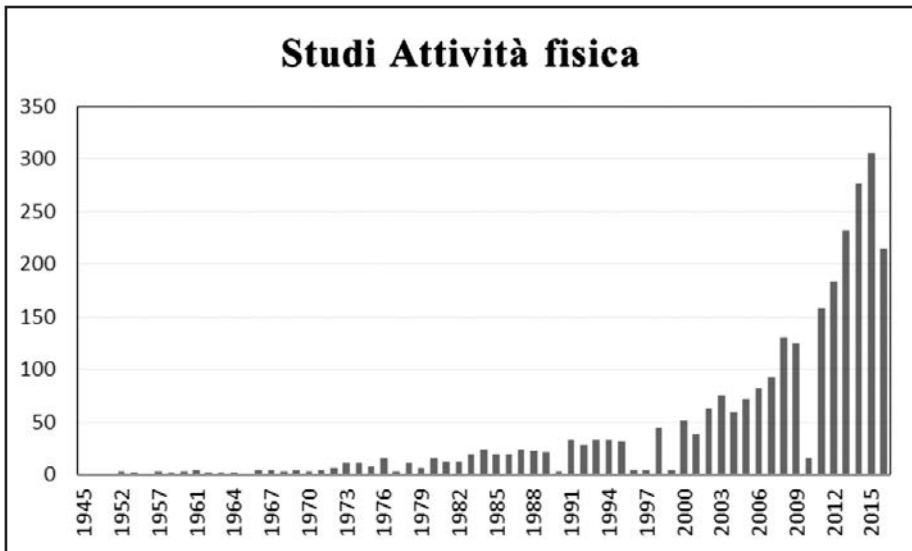
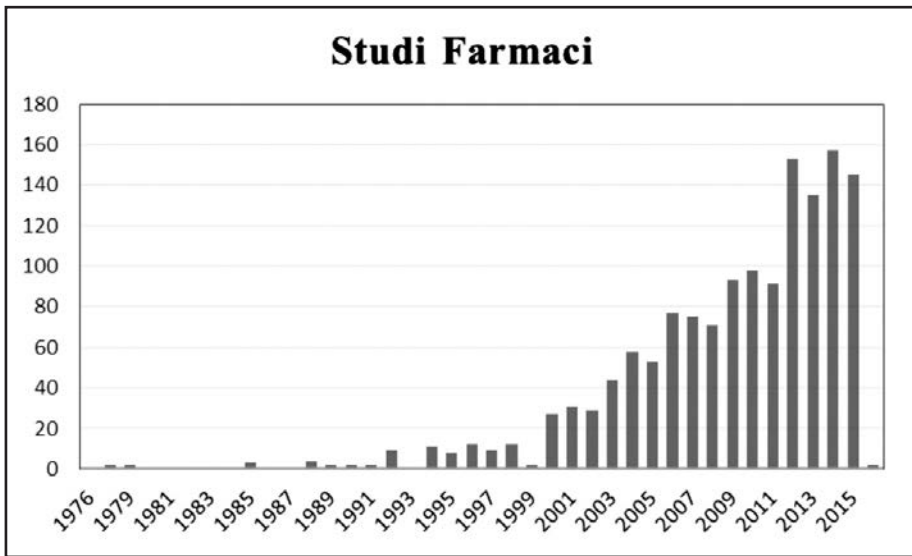
Revisione Sistemática	AMSTAR											TOTALE
	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?	
Demicheli 2012-Vaccines for measles, mumps and rubella in children	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SINO	SI	SI	NO	SI	10
Maglione 2014 Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	9
Taylor 2015- Vaccines are not associated with autism:	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	10
Szajewska 2015	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Silano 2016	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Pierce 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	non applicabile	NO	SI	8
Weng SF 2012	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Woo Baidal 2016												
Pierce 2013	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	non applicabile	SI	SI	8 su 10
Patro-Golab 2016	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	10
Radsell 2015	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	non applicabile	NO	SI	7 su 10
Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis Horta BL 2015	SI	SI	SI	can't answer	SI	SI	NO	SI	SI	can't answer	SI	8 su 11
Horta BL 2015	SI	SI	SI	can't answer	NO	SI	NO	SI	SI	can't answer	SI	7 su 11
Yan 2015	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	10 su 11

<p><b>È STATA DIMOSTRATA UNA RELAZIONE TRA VACCINAZIONI E SINDROME DELLO SPETTRO AUTISTICO E/O PROBLEMI NEUROLOGICI?</b></p>	<p><b>Demicheli 2012-Vaccines for measles, mumps and rubella in children</b></p>	<p><b>Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review-Maglione 2014</b></p>	<p><b>Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies -Taylor 2015</b></p>
	<p>Per quanto riguarda la correlazione tra MPR e insorgenza di autismo questa è stata valutata in tre studi di coorte retrospettivi con il seguente OR 0,74 (95% CI 0,35 to 1,52, P = 0,49) in pazienti che erano stati vaccinati con MPR vs i non vaccinati. Anche in tre studi caso-controllo esaminati i risultati erano i seguenti OR di 0,74 (95% CI 0,35 to 1,52, P = 0,49</p>	<p>Il Livello di Evidenza tra vaccinazione MPR e autismo viene classificato come "High" con la raccomandazione di "favors rejection" of a causal relationship between MMR and autism". Tale raccomandazione è basata su tre studi caso-controllo.</p>	<p>I risultati della metanalisi sono i seguenti : per quanto riguarda la correlazione tra vaccinazioni globalmente considerate e autismo l'OR risultante è: 0,99; 95% CI: 0,92 to 1,06) o ASD (OR: 0,91; 95% CI: 0,68 to 1,20) . In maniera più specifica non vi è una relazione tra autismo e vaccinazione MMR, ovvero la vaccinazione maggiormente accusata (OR: 0,84; 95% CI: 0,70 to 1,01),</p>
<p><b>IL DIVEZZAMENTO GLUTEN-FREE PUÒ PREVENIRE LO SVILUPPO DI CELIACHIA?</b></p>	<p><b>Szajewska 2015 Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease</b></p>	<p><b>Silano 2016 Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review</b></p>	<p><b>Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review-Woo Baidal 2016</b></p>
	<p>L'introduzione di glutine in piccole quantità a 4 oppure a 6-12 mesi da luogo ad analoghe frequenza di diagnosi di MC nell'età successive. L'introduzione tardiva da solo luogo a un ritardo nello sviluppo dell'autoimmunità ma non a una riduzione del rischio . L'allattamento al seno non riduce la frequenza della MC.</p>	<p>Non vi sono evidenze riguardo la durata ottimale dell'allattamento al seno, o sulle modalità di introduzione precoce (&lt;4 mesi) o tardiva (&gt;6 mesi o 12 mesi) del glutine in bambini a rischio di sviluppare una MC</p>	
<p><b>IL TIMING DI INTRODUZIONE DEGLI ALIMENTI COMPLEMENTARI PUÒ INFLUIRE SULLO SVILUPPO DI OBESITÀ NELLE ETÀ SUCCESSIVE ?</b></p>	<p><b>Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Pierce 2015</b></p>	<p><b>Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. Weng 2012</b></p>	<p><b>Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. -Woo Baidal 2016</b></p>
	<p>Il timing dell'introduzione dei cibi complementari non ha una chiara associazione con l'obesità infantile, ma l'introduzione molto precoce di cibi solidi potrebbe in effetti risultare, sulla base di un ampio studio di coorte neonatale (Brophy 2009 [2]), in un aumento dell'incidenza di obesità infantile</p>	<p>Weng e colleghi hanno individuato un fattore di associazione forte dell'Obesità con il rapido incremento di peso prima del divezzamento, e un fattore di associazione moderato con l'introduzione precoce dei cibi solidi</p>	<p>La RS di Baidal e colleghi, recentissima ma di modesta qualità metodologica (AMSTAR 6 su 10 applicabili) si occupa in particolare dei primi 1.000 giorni di vita e individua nell'introduzione molto precoce dei cibi solidi l'unico fattore di rischio per il quale esistono evidenze, per quanto moderatamente robuste, in ciò concordando pienamente con le altre principali fonti di evidenza secondaria.</p>
<p><b>LA DIVERSA QUALITÀ DEI CIBI INTRODOTTI DURANTE L'ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE DURANTE IL SECONDO SEMESTRE, PUÒ INFLUIRE SULLO SVILUPPO DI OBESITÀ NELLE ETÀ SUCCESSIVE?</b></p>	<p><b>The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Pierce 2013</b></p>	<p><b>Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review.Patro-Golab B 2016</b></p>	
	<p>Le uniche associazioni rilevanti, provenienti da questi studi di Coorte o <i>Cross-Sectional</i> di discreta qualità metodologica in cui le rilevazioni erano ottenute con questionari, registrazioni di <i>intake</i> alimentari o con interviste, furono quelle per le variabili relative alle proteine, con una relazione diretta fra livelli di introduzione proteica durante il primo (e il secondo anno di vita) e sviluppo di Obesità a 7 e 8 anni; veniva inoltre dimostrata una relazione diretta fra gradienti di <i>intake</i> proteico e maggior sviluppo di Obesità. La maggior parte di questi risultati tendeva però a perdere la sua significatività statistica dopo l'aggiustamento per i vari fattori confondenti.</p>	<p>La gran parte dei suoi dati e delle conclusioni, della RS di basano sullo studio multicentrico, con pubblicazioni seriate dal 2009 al 2014, denominato <i>CHOP Study</i> (Weber 2014 l'ultima [3]). In questo importante RCT, due gruppi di lattanti ricevevano, a partire dal terzo mese di vita, una formula a bassa concentrazione proteica oppure una formula a elevata concentrazione proteica fino all'età di un anno, potendo ricevere dai 4 mesi compiuti un'AC liberale. All'ultimo <i>follow-up</i> dei 6 anni di vita, purtroppo, la perdita netta di pazienti è stata di circa il 40%, perdita che tende ad annullare quasi del tutto la validità dei risultati dell'intero lavoro, ovvero una maggior frequenza di Obesità (<i>adjusted</i> OR 2,87 (95% CI: 1,22, 6,75; P = 0,016) nel gruppo dei bambini che durante il primo anno avevano ricevuto latti a maggior concentrazione proteica.</p>	

<b>È POSSIBILE PREVENIRE LO SVILUPPO DELL'OBESITÀ AGENDO DURANTE L'INFANZIA, IN PARTICOLARE DURANTE IL SECONDO SEMESTRE DI VITA?</b>	<b>Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. -Radsell 2016</b>		
<b>SI</b>	Redsell e colleghi hanno raccolto 27 trials randomizzati corrispondenti ai criteri di inclusione da loro predeterminati (sovrappeso e obesità come indicatori d'esito fino all'età di 7 anni), solo 3 dei quali erano costituiti da interventi strettamente nutrizionali, mentre gli altri 24 prevedevano anche approcci comportamentali sulle famiglie e sui bambini. La grande maggioranza degli interventi studiati erano a componenti multiple, rivolte all'educazione alimentare in senso stretto e all'educazione in generale, alla promozione di stili parentali adeguati nell'approccio ai pasti, oppure rivolti a favorire l'atteggiamento materno di "responsiveness" verso le sensazioni di fame e sazietà del bambino e a favorire la conoscenza delle normali reazioni di diffidenza e rifiuto verso i nuovi cibi.		
<b>ESISTE UNA RELAZIONE FRA L'ESSERE STATI ALLATTATI AL SENO (O ESSERLO STATI PIÙ O MENO A LUNGO) E LO SVILUPPO SUCCESSIVO DELLE NON COMMUNICABLE DISEASES (NCDS) E DELL'INTELLIGENZA?</b>	<b>The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. Ya J -2014</b>	<b>Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis -Horta BL 2015</b>	<b>Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. -Horta BL 2015</b>
	I risultati della Metanalisi principale mostrano un'associazione significativa dell'allattamento materno (di qualsiasi tipo) con lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita: <i>adjusted Odds Ratio</i> 0,78 (IC95% 0,74-0,81) un'analisi di sottogruppo relativa a bambini con diverse durate dell'allattamento al seno, ha mostrato come durate superiori ai 7 mesi fossero associate ad aOR di 0,79 (IC95% 0,70-0,88) mentre durate inferiori a 3 mesi erano associate ad aOR 0,90 (IC95% 0,84-0,95), venendo con ciò a dimostrare un evidente gradiente dose-risposta che, negli studi osservazionali, tende a chiarire e confermare la presenza di un'associazione causale fra esposizione ed evento.	Gli studi dimostrano un'associazione significativa fra allattamento al seno e riduzione dell'obesità nelle successive epoche della vita, con OR 0,74 (IC5% 0,70-0,78), molto simile al risultato ottenuto nella metanalisi di Yan. Gli accorpamenti separati hanno evidenziato differenze molto più importanti rispetto alle metanalisi di Yan, dimostrando un grado di associazione più stretto fra allattamento materno e riduzione dell'obesità negli studi a maggiore numerosità campionaria, nelle età più piccole, nei disegni di coorte, negli studi più recenti e negli studi in cui non erano stati fatti aggiustamenti per i fattori confondenti. nessuna associazione tra allattamento e DM2, Pressione arteriosa, livello di colesterolo	I bambini allattati al seno dimostravano valori medi di QI (a età variabili da 1 a 15 anni di vita) superiori di 3,44 punti (IC95% 2,30-4,58) rispetto ai non allattati al seno, indipendentemente dal tipo di allattamento ricevuto. Si tratta di differenze oggettivamente modeste e, a ridurre ancor più la rilevanza del suddetto risultato, contribuiscono la dimostrazione che l'aggiustamento per il QI materno riduceva la differenza del QI dei bambini a + 2,62 (IC95% 1,25-3,98) e la dimostrazione che nei 4 lavori di qualità metodologica migliore tale differenza si riduceva a + 1,76 (IC95% 0,25-3,26).

PUBBLIMETRIA









XXIX Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale

# 1000 GRADINI PER IL FUTURO DEI BAMBINI

14-17 Settembre 2017  
NH Laguna Palace - Venezia

Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS

# **ABSTRACT 2016**

---

## **Ambliopia: la prevenzione per i piccoli grandi occhi**

Battendieri V, Cupertino V.

*U.O. Pediatria di Comunità - Distretto Sanitario Valle Crati-ASP Cosenza*

### **Obiettivi**

La "vista" è solo l'aspetto sensoriale di un fenomeno molto più complesso. Un vero e proprio mosaico percettivo che risulta dall'integrazione di molteplici capacità sensoriali che danno la "funzione visiva". L'ambliopia è un deficit dell'apparato visivo: il cervello "disattiva" i segnali che provengono da un occhio, non riuscendo ad interpretare le corrette informazioni che gli giungono poiché "disturbato" da interferenze dovute a difetti di vista (astigmatismo, miopia, ipermetropia, strabismo, ptosi, ecc). Ne consegue un deficit uni o bilaterale della vista quando l'ostacolo al normale sviluppo sensoriale insorge durante il periodo critico (primi 2-3 anni di vita). Grazie alla plasticità del sistema visivo nei bambini il danno è generalmente reversibile se trattato nella fascia d'età di 4-7 anni, periodo in cui il sistema visivo è suscettibile di modificazione e miglioramenti. Obiettivo dello screening è diagnosticare precocemente le anomalie che predispongono un occhio o entrambi all'ambliopia.

### **Metodi**

Lo screening visivo ed ortottico è stato eseguito nelle scuole materne e nella prima classe delle primarie (età 4-6 anni) nel territorio del Distretto Sanitario Valle Crati (anno scolastico 2015/16) su 1098 bambini. Mezzi diagnostici: ottotipo decimale misto e/o pediatrico per la misurazione dell'acuità visiva; Cover test; motilità oculare.

### **Risultati**

Su 1098 alunni, 268 risultano avere alterazioni del visus (24,4%). Di questi 31 presentano anisometropia di almeno 3/10 (2,8% dei totali), 50 con isoacuità uguale o minore a 6/10 (4,5% dei totali). Al Cover test sono state evidenziate 10 tropie e 98 forie. I restanti 187 bambini segnalati presentano piccoli difetti visivi.

### **Conclusioni**

Lo screening dell'ambliopia risulta essere un valido strumento di prevenzione per la diagnosi precoce, essenziale per un trattamento tempestivo e risolutivo. In 81 bambini si sono evidenziati difetti a rischio ambliopia mono o bilaterale. Lo screening annuale garantisce una riduzione del riscontro di questo tipo di alterazione nelle età successive. Le nostre indagini hanno rilevato condizioni ambliogeniche nelle fasce d'età più alte quasi esclusivamente nei bambini assenti allo screening precedente o provenienti da zone del territorio non coperte dal servizio.

### **Bibliografia**

1. V.Cupertino, V.Battendieri, N. Ferraro "Screening ambliopia:rilevazione in un triennio" Atti del 68° Congresso Nazionale SIP. Roma Maggio 2012

## Diagnosi tardiva di TBC polmonare e conseguente microepidemia in ambito scolastico

Bellino EM, Di Cicco ME, Micheletti MV, Federico G, Peroni D, Pifferi M.

*Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

### Case Report

T., un ragazzo nepalese di 13 anni, viene ricoverato nel novembre 2015 presso la nostra U.O. per sospetta tubercolosi polmonare. Il ragazzo era giunto in Italia ad agosto, ma pochi giorni dopo l'arrivo nel nostro Paese aveva iniziato a presentare cefalea, febbre serotina e tosse secca. Per tale motivo era stato condotto presso il Pronto Soccorso, ove l'esame obiettivo era risultato negativo ed era stato consigliato un trattamento antibiotico (amoxi+clav) con successivo miglioramento clinico. T. aveva quindi iniziato la frequenza scolastica presso una Scuola Media Inferiore di Pisa, ma, nel corso delle settimane successive, ha nuovamente presentato gli stessi sintomi, a cui si sono associate anche disappetenza, progressiva perdita di peso e marcata astenia. All'inizio di novembre T. ha iniziato a presentare anche dolore a livello della spalla sinistra ed emoftoe, per cui è stato condotto di nuovo in Pronto Soccorso, dove ne è stato disposto il ricovero dopo aver eseguito una radiografia del torace, che ha documentato un addensamento in sede apicale sinistra, e gli esami ematici, che hanno dimostrato una lieve leucocitosi neutrofila e VES = 106 mm/h. Al momento della nostra osservazione T. si presentava astenico e sofferente. All'ascoltazione del torace si apprezzavano rantoli fini e una riduzione del murmure in sede medio apicale sinistra. La Mantoux risultava positiva (20 mm) così come il Quantiferon e la ricerca del BK nell'espettorato (esame microscopico e PCR), confermando il sospetto diagnostico. La TC del torace ha, infine, documentato la presenza di due cavitazioni in comunicazione con le diramazioni bronchiali nel contesto dell'addensamento a carico del lobo superiore sinistro. Inoltre, dall'anamnesi sono emersi due pregressi casi di TBC polmonare in famiglia (padre e fratello maggiore). T. è giunto a guarigione dopo trattamento con rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide per 3 mesi seguiti da rifampicina e isoniazide per altri 6 mesi.

In seguito alla notifica del caso, i familiari e 31 persone tra compagni di classe e insegnanti della Scuola frequentata da T. sono stati sottoposti alla Mantoux, che è risultata inizialmente positiva solo nei familiari. La Mantoux di controllo eseguita dopo 2 mesi è risultata positiva in 8 alunni e in 1 insegnante, che sono stati sottoposti quindi anche a Rx del torace: tale esame è risultato positivo solo in 1 alunno (il compagno di banco), che è stato posto in terapia specifica per TBC polmonare, mentre gli altri 8 soggetti sono stati posti in terapia con sola isoniazide.

### Conclusioni

La tubercolosi è una malattia infettiva emergente ed è quindi necessario prendere sempre in considerazione la possibilità di questa diagnosi nei soggetti con sintomatologia compatibile, soprattutto se immigrati da Paesi in cui l'infezione è endemica. Il caso di T. dimostra come un ritardo diagnostico possa esitare in una disseminazione dell'infezione tubercolare, in particolare nel contesto scolastico. Una diagnosi precoce, insieme ad un efficace sistema di screening e profilassi nei contatti stretti permette, infatti, di intervenire tempestivamente per limitare la diffusione del contagio.

## Aggiunta di fibre e inositolo al trattamento dietetico nel trattamento dell'obesità pediatrica

Caruso D, Formisano G, Cucurullo I, Buongiovanni C, Sticco M, Franzese A.

Il management del bambino/adolescente con obesità è difficile per la scarsa compliance al trattamento dietetico. L'uso di fibre e/o integratori non è ben codificato.

### Obiettivo

Valutare se l'aggiunta alla sola dieta di fibre o dell'inositolo possa migliorare la perdita di peso e l'iperinsulinismo.

### Metodi

Sono stati esaminati n.64 pz sovrappeso/obesi, di età media 11 aa, afferenti presso l'ambulatorio di obesità infantile dell'Università Federico II di Napoli, nell'anno 2016 suddivisi in 3 gruppi di intervento:

G1= educazione alimentare, attività fisica n.23 pz;

G2= educazione alimentare, attività fisica+fibre ( prima fase di 4 giorni: 725mg in bis/die, seconda fase a partire dal quarto giorno: 1450mg in bis/die), n.27 pz;

G3= educazione alimentare, attività fisica+inositolo (1200 mg), n.14 pz

Per ciascuno dei 3 gruppi sono state valutate le caratteristiche antropometriche e metaboliche prima del trattamento e dopo 3 mesi; per il G3 le valutazioni sono state eseguite anche dopo 6mesi. Abbiamo studiato la variazione dei parametri antropometrici e metabolici dopo intervento dietetico semplice (G1), dopo dieta e somministrazione di un complesso di fibre(G2) e dopo dieta e inositolo(G3). Il razionale dell'utilizzo del mix di fibre(G2) sta nei documentati effetti della fibra sul senso di sazietà, picco glicemico postprandiale, risposta insulinica, colesterolemia. Il razionale nell'utilizzo dell'inositolo(G3) deriva dalla capacità di questa molecola di promuovere l'entrata e l'immagazzinamento del glucosio nella cellula, con miglioramento della sensibilità insulinica.

### Risultati

Sebbene non ci sia una significatività statistica, è stata riscontrata una riduzione maggiore della circonferenza vita nel G3, della PAS e del z-BMI del gruppo G2, ed una riduzione del rapporto cfr vita/h nei gruppi G2 e G3, mentre nel G1 è risultato invariato (Tab.2). Ciò potrebbe essere dovuto alla brevità dei tempi di valutazione. Nel G3 si è avuta una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale dell'insulinemia già dopo 3 mesi di intervento, che si riconferma ed intensifica a 6 mesi, e si accompagna alla significativa riduzione della cfr vita, PAD e del rapporto cfr vita /h (Tab.3)

### Conclusioni

L'utilizzo di fibre e di inositolo, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica, in bambini obesi sembrerebbero delle strategie utili per la riduzione dell'insulinemia .

# Valutazione della circonferenza vita in due campioni di giovani adolescenti

Cupertino V,<sup>1</sup> Bartoletti S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Pediatria di Comunità, Distretto Sanitario Valle Crati, ASP Cosenza; <sup>2</sup>U.O. Medicina dello Sport, Dip. Prevenzione, Distretto Sanitario Valle Crati, ASP Cosenza

L'obesità è il disordine nutrizionale e metabolico più comune in età pediatrica nei Paesi industrializzati. La prevalenza nei bambini Italiani è elevata, soprattutto al Sud. In Calabria 2 bambini su 5 sono in eccesso ponderale. L'impatto sulla salute dell'adulto è notevole.

## Obiettivi

Scopo dello studio è identificare soggetti a maggior rischio di sviluppare co-morbilità (es. diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari) e confrontare i dati in due campioni di bambini di età compresa tra 11 e 13 anni. Sono risultati preliminari di un lavoro iniziato nel 2016. Alcuni spunti sono meritevoli di evidenza.

## Metodi

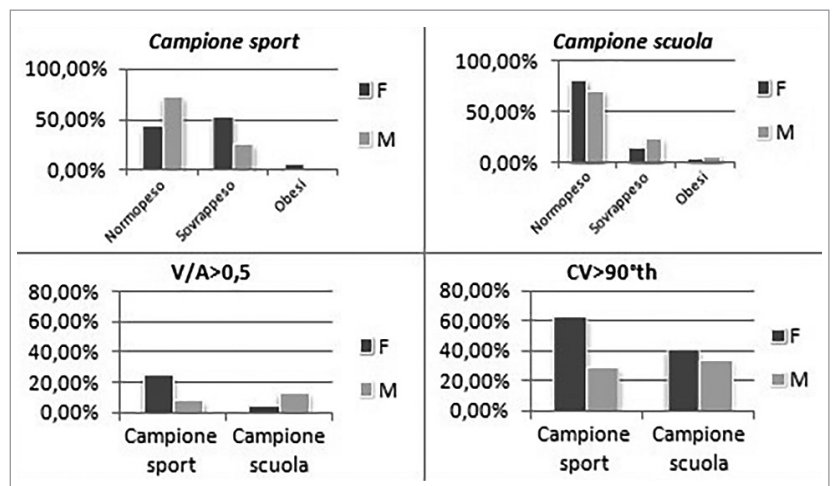
È stato reclutato un campione di bambini afferenti all'ambulatorio di Medicina dello Sport del Distretto Sanitario Valle Crati - ASP di Cosenza (64b.) sottoposti ad allenamenti costanti, e confrontato con un campione estrapolato dal gruppo di bambini osservato a Scuola (102 b.) dalla Pediatria di Comunità dello stesso Distretto. Rilevati peso, altezza, circonferenza vita, età e sesso; calcolato il BMI (rif. studio di Cole). Il BMI è stato correlato con la Circonferenza Vita (CV) (rif. centili di McCarthy) [1] ed il rapporto Vita/Altezza (V/A) che, se superiore a 0,5 è indice predittivo di aumentato rischio cardiovascolare[2].

## Risultati

Il 100% dei bambini obesi ha V/A >0,5 e CV >del 90<sup>th</sup> in entrambi i campioni studiati. Il 100% dei sovrappeso ha CV maggiore del 90<sup>o</sup>centile, ma solo ¼ presenta V/A >di 0,5, seppur gli altri sovrappeso hanno valori molto vicini a questo limite. Una piccola percentuale di normopeso (con valori di BMI border line) ha valori di CV superiori al 90<sup>th</sup>. Nel gruppo sport si osservano più femmine sovrappeso (11 su 21) ed i valori di CV sono elevati nel 62% mentre i maschi presentano CV sopra i limiti nel 27%. Nel campione scuola il 41% delle femmine hanno valori di CV sopra i limiti, e di queste il 55% è normopeso.

## Conclusioni

Il metodo di valutazione della CV individua nella popolazione in eccesso ponderale, ma anche tra i normopeso, un sottogruppo sul quale l'intervento preventivo va attuato rapidamente onde evitare l'insorgenza di co-morbilità. I dati seppur preliminari indicano inoltre che chi fa attività motoria costante e motivata ha una riduzione dei fattori di rischio, come evidenzia il gruppo dei maschi che fanno sport (6,70% V/A >0,5) rispetto ai maschi del gruppo scuola (12,70% V/A >0,5).



## Bibliografia

- McCarthy HD et al., Eur J Clin Nutr 2001; 55:902-7
- Maffeis et al. J Pediatr. 2008 Feb;152(2):207-13

## La dieta mediterranea nel primo anno di vita

de Franchis R, Albano F, Bozza L, Canale P, Chiacchio M, Cortese P, D'Avino A, De Giovanni M, Dello Iacovo M, D'Onofrio A, Aniello F, Gasparini N, Iaccarino F, Romano G, Spadaro R, Tedesco M, Toscano P, Vitiello G, Bruzzese D.1

*Pediatri di famiglia Fimp Napoli; <sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

### Introduzione

Negli ultimi anni, si è assistito ad un aumento di malattie infiammatorie croniche quali diabete, arteriosclerosi, asma, epatopatie croniche, malattie autoimmuni, malattie degenerative e malattie croniche intestinali. Diversi studi hanno associato l'aumento dei disordini infiammatori cronici con la diffusione della "dieta occidentale", caratterizzata da consumo di carne rossa, zuccheri, grassi, cereali raffinati e da scarsa assunzione di vegetali, frutta e pesce.

La Dieta Mediterranea (DM), invece, viene sempre più considerata il modello alimentare per la salute dell'uomo. Essa è ricca di olio di oliva, frutta, verdura, cereali integrali, frutta secca, con un modesto consumo di pesce e pollame. Per la sua povertà in carni rosse e carboidrati semplici, essa è molto più simile alla dieta dei nostri antenati di quanto non lo sia la dieta occidentale. La prevenzione di una serie di patologie, tra cui anche quelle cardiovascolari, da parte della DM, sembrerebbe derivare dalle caratteristiche nutrizionali del complesso degli alimenti, piuttosto che dai singoli macro e micronutrienti.

Purtroppo l'Italia, dove la DM è nata, si sta allontanando sempre più da tale stile alimentare, con il dilagare di abitudini dietetiche scorrette sin dai primi anni di vita.

Tali comportamenti alimentari errati hanno fatto sì che il nostro paese abbia, attualmente, l'incidenza più alta di obesità infantile in Europa. Tra le regioni italiane la Campania, che è culla della DM, è la regione con il tasso più elevato di obesi in età pediatrica.

Tale situazione, che ormai si può definire "epidemica", determinerà negli anni a venire un drammatico incremento delle patologie su menzionate.

Nonostante le evidenze scientifiche abbiamo, quindi, ben definito il ruolo preventivo svolto dalla DM nei confronti di patologie gravi ed invalidanti, l'aderenza dei bambini alla DM in Italia è molto scarsa assestandosi all'incirca intorno al 5% tra gli 8 e 9 anni.

Un momento estremamente importante per far avvicinare il bambino alla DM è rappresentato dal divezzamento. Si sa, infatti, che lo sviluppo del gusto per gli alimenti dipende dalle esperienze fatte dal lattante con i sapori derivati dalla dieta materna, in utero o durante l'allattamento al seno, o per ingestione degli alimenti stessi nei primi mesi di vita extra uterina. Il divezzamento diventa, quindi, un determinante momento di educazione al gusto del lattante e di coinvolgimento di tutta la famiglia per una revisione delle proprie abitudini alimentari.

I Pediatri di famiglia della Provincia di Napoli hanno costituito un Gruppo di lavoro denominato "Dieta Mediterranea in Pediatria" che si propone di promuovere la DM come corretto stile alimentare, agendo sulle abitudini alimentari della madre, già durante l'allattamento, e proseguendo poi sul bambino fin dalle prime fasi dello svezzamento.

### Materiali e metodi

Diciannove pediatri di famiglia della Fimp Napoli hanno definito uno schema di svezzamento da proporre a lattanti tra i quattro ed i sei mesi di vita. I cibi utilizzati sono per la maggioranza naturali, in linea con quanto previsto dalla DM e proposti in base alla stagionalità. Un adeguato apporto di legumi e pesce oltre che di spezie ed erbe aromatiche caratterizza lo schema. In un anno vengono arruolati 300 lattanti (150 casi e 150 controlli) per ottenere una potenza dello studio pari al 90%. Gli strumenti utilizzati per la rilevazione dei dati sono: questionari, punteggio di aderenza alla DM per adulti, punteggio kidmed per la valutazione dell'aderenza alla DM dei bambini. Il rinforzo verbale viene utilizzato a tutti i bilanci di salute per riportare l'attenzione della madre alla qualità e quantità dei cibi assunti dal

bambino sottolineando il ruolo preventivo svolto dal cibo "sano" nei confronti di patologie cronic-degenerative.. Ai genitori viene somministrato un questionario prima dello svezzamento del bambino (T0) e dopo 36 mesi (T36), al fine di monitorare le variazioni delle abitudini alimentari familiari. I casi ricevono un questionario all'inizio dello studio e poi a 12, 24 e 36 mesi. I controlli vengono valutati all'inizio dello studio ed a 36 mesi. I parametri auxologici del bambino sono regolarmente monitorati dal pediatra di famiglia.

Tutti i casi ricevono il manuale "La Dieta Mediterranea nel primo anno di vita". Questo testo divulgativo ha lo scopo di avvicinare la madre ai concetti in precedenza esposti circa l'assoluta importanza del mangiare mediterraneo, fin da subito, per l'educazione del gusto. Esso, inoltre, attraverso una rassegna dei principali cibi che costituiscono lo stile mediterraneo, ne spiega i vantaggi del loro utilizzo. Inoltre sono evidenziati gli errori che possono essere evitati dalle madri nel momento del divezzamento, partendo da quelli che sono i più comuni errori compiuti dall'adulto moderno, che lo allontanano dallo stile mediterraneo, indirizzandolo verso la più dannosa dieta occidentale.

### **Scopo del progetto**

Molto si sa della DM e dello stile di vita ad essa correlato in età adulta mentre non siamo a conoscenza di studi scientifici che abbiano dimostrato il ruolo della DM introdotta nella prima infanzia e dei suoi benefici nel tempo. Scopo del progetto portato avanti dal Gruppo di lavoro Fimp "Dieta Mediterranea in pediatria" è, quindi, dimostrare come lattanti alimentati con sapori naturali e cibi tipici della DM, mantengano questo gusto nel tempo, con un conseguente controllo anche dell'obesità e di altre patologie cronic-degenerative. Ci si propone, inoltre, di rilevare modifiche delle abitudini alimentari familiari derivanti a cascata dallo svezzamento mediterraneo del bambino, oltre che le differenze del BMI dei casi, rispetto al gruppo controllo.

### **Risultati preliminari**

Un'analisi al momento solo preliminare dei dati della fase T0 (68 casi e 67 controlli) ha mostrato un'associazione significativa rispetto al titolo di studio. Le donne con laurea hanno una aderenza alla DM significativamente superiore a quelle con diploma o con licenza media. Al momento non è stata invece rilevata alcuna correlazione tra l'aderenza alla DM della madre e il peso del bambino alla nascita o il peso dei genitori.

Interessanti informazioni sono state ottenute dall'analisi dei questionari di aderenza alla DM delle madri. Tali dati al momento hanno solo un valore conoscitivo, mentre assumeranno un significato importante quando, a T36, mostreranno le eventuali variazioni delle abitudini alimentari della famiglia. Colpisce al momento il fatto che, a fronte di un elevatissimo consumo di olio di oliva come grasso principale (quasi il 100% delle madri) il consumo di due porzioni di verdura al giorno e tre porzioni di pesce alla settimana, risulta ancora troppo basso (meno del 60% e meno del 40%, rispettivamente). Più dell'80% delle madri non consuma frutta secca e non ne conosce le proprietà nutrizionali e quasi il 50% mangia due volte in una giornata la carne rossa.

### **Discussione**

L'intervento proposto dai pediatri di famiglia napoletani facenti parte del Gruppo Dieta Mediterranea in pediatria, si propone di diffondere, attraverso lo svezzamento, corrette abitudini alimentari, in linea con lo "stile di vita" proposto dalla DM. Il testo "la Dieta Mediterranea nel primo anno di vita" è un utile strumento per la divulgazione di questo messaggio. Obiettivi principali del lavoro sono: il miglioramento delle abitudini alimentari di intere famiglie, grazie al modello educativo fornito dal bambino con conseguente riduzione del tasso di obesità infantile e della morbilità in età adulta. Per "vivere bene" il ruolo dello svezzamento con DM è, con molta probabilità, particolarmente rilevante. Il lavoro svolto ne sta valutando la reale efficacia.

I nostri dati preliminari forniscono uno strumento di intervento anche sulla popolazione adulta le cui abitudini alimentari devono anch'esse essere corrette.

Il ruolo del pediatra di famiglia può rivestire un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria di patologie croniche altamente invalidanti.



## Ipotiroidismo post- tiroiditico. Un caso di eclatante ritardo diagnostico

De Nitto E.

*DAI MATERNO INFANTILE, Seconda Università di Napoli*

La bassa statura è definita come una altezza inferiore alle 2,5 dS per età secondo le curve di crescita Tanner. La diagnosi differenziale della bassa statura armonica comprende la bassa statura familiare o bassa statura idiopatica e malattie croniche (ipotiroidismo post tiroidite, celiachia, MICI, patologie renali, ecc). Descriviamo il caso di E. bambina di 9 anni e 2/12 giunta alla nostra osservazione per scarso accrescimento: la piccola è alta quanto la sorella di 5 anni! All'A.F: padre con M. di Basedow. E. si presenta introversa con eloquio rallentato, sguardo evitante, definita dai genitori come "timida" con rendimento scolastico "difficoltoso". E.O: altezza 108 cm (<< 3° pc;- 4,5 ds), Peso 28 Kg (10°- 25°pc), BMI 24 Kg/m<sup>2</sup> (95° pc). Target H: 166,5 cm (75°pc). Non vengono esibiti precedenti bilanci di salute per scarsa frequentazione da parte della famiglia del pediatra di libera scelta. All'EO la piccola presenta cute pallida e xerotica, estremità fredde e mixedematose. Capelli secchi, fini e radi. Facies mixedematosa con cianosi periorale. Collo tozzo, doppio mento, assenza di gozzo, tiroide palpabile. Toni cardiaci ovattati con qualche extrasistole. FC 72bpm, con bradicardia a riposo. PA: 88/61mmHg. Addome globoso ed ipertimpanico. Storia di stipsi ostinata. Sviluppo puberale: PH1 B1. Emocromo: Hb 9,8, MCV 90,5, GR:3.050.000. Col.tot 357, Tg 217. Creatinina 1.01. Fe 71, Tf 265, IST 20,6%. CPK 1068, AST 35, ALT 47, gGt 10; EMA ed Ab anti tTG: NEG. TSH 1369, FT3 1.53, FT4 < 0.3, Ab anti TPO ed AntiTG: NEG. Eco tiroide: parenchima disomogeneo simil post-tiroidite, qualche cisti colloide. Rx polso mano sx: età ossea di 4 anni e 9/12 (TW2). La piccola inizia terapia con Levotiroxina, 50mcg/die ed acido folico. A 5 mesi di terapia: H 111,9cm (-3,6 dS), Peso 23,7 Kg (3-10°pc), BMI 20.8 Kg/m<sup>2</sup>(75°pc), assenza di anemia, TSH 0.46 FT4 12.4, persiste pelle secca con irrequietezza durante il giorno e risvegli notturni frequenti, buona loquacità. È raro osservare un ritardo di crescita così importante secondario a ipotiroidismo post tiroidite. Si sottolinea l'importanza dei bilanci di salute ed adeguata interpretazione dei sintomi (anche lievi) di astenia, crampi muscolari, secchezza della cute, intolleranza al freddo, stipsi, apatia, disturbi della memoria e dell'attenzione associati al sovrappeso e a rallentamento di crescita. Inoltre, si ritiene fondamentale la figura del pediatra di libera scelta di diagnosi e prevenzione di patologie ad esordio insidioso.

## Purpura fulminans in neonato in corso di diarrea acuta

De Nitto E.

*Pediatria d'Urgenza, AORN Santobono Pausilipon*

La Purpura fulminans (PF) è un'emergenza ematologica caratterizzata da trombosi dei medi e piccoli vasi, necrosi dei tessuti, CID, elevata mortalità, di solito secondaria a sepsi. Ha un esordio rapido con comparsa di lesioni cutanee purpuriche inizialmente rosse scure, poi nero-purpuree e indurite; compaiono prevalentemente nei siti di trauma (es. accessi vascolari), con netta predilezione per gli arti. Complicanze sfavorevoli: trombosi cerebrali e della vena renale, emorragie vitreali e distacco di retina. Descriviamo il caso del piccolo M. età 46 giorni, che si ricovera in discrete condizioni cliniche per alvo diarroico e vomito. Aipretico, parametri vitali nella norma, linfocitosi, PCR 86, PCT 0.2; coagulazione nella norma. In attesa degli esami colturali pratica terapia antibiotica con ceftriaxone. In quarta giornata, con apparente miglioramento clinico ed emocolture negative, manifesta SIRS: T39.6°C, FC 190bpm, FR 35apm, pianto flebile, addome teso con peristalsi ridotta, oliguria. GB 22 x10<sup>3</sup>; HB 5.8; PLT 28 x10<sup>3</sup>; PT 51%, APTT 41sec; Fibrinogeno 151; PCR 46; PCT 39. Compaiono: petecchie al volto, cellulite sottocutanea agli arti inferiori, lesioni eritemato maculari che in 24h evolvono in necrosi emorragica e flemmoni (vedi foto). All'eco doppler: presenza di flusso arterioso al livello delle dita dei piedi e trombosi della safena superficiale, arterie femorali pulsanti. Piastrinopenia, ipoalbuminemia, oliguria, ipocoagulabilità, acidosi metabolica. La emocoltura in corso della purpura è positiva per *Enterobacter Cloacae*. Pratica furosemide per 3 giorni, doppia terapia antibiotica, trasfusione di sangue intero, piastrine e plasma fresco congelato (PFC), enoxeparina, ossigeno ad alti flussi, alimentazione con sondino nasogastrico. Durante il ricovero post ricovero manifesta nuovo episodio di trombosi alla safena superficiale. Dimesso in buone condizioni cliniche generali dopo 36 giorni con enoxeparina ed antibiotico in profilassi. Screening coagulativo nei genitori e nel bambino: nella norma. Il trattamento della PF consiste in PFC a 10-20ml/Kg ogni 12h. Trattamento mirato ed aggressivo della condizione di base (antibiotici se infezione) e supporto cardio respiratorio. Nel nostro caso, per la comparsa di trombosi venosa, è stata aggiunta la terapia con eparina a basse concentrazioni.

## Obesità, infanzia e dieta mediterranea

Fiorella de Pascale F,<sup>1</sup> Turrà F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biologa esperta in nutrizione-Napoli;<sup>2</sup>Pediatra di famiglia -Napoli

L'obesità infantile, purtroppo non è più un fenomeno limitato, ma è diventato un problema sociale.

Le forze in campo per trovare un rimedio sono tante e i lavori di ricerca e statistica sempre più numerosi, così come le indicazioni alle famiglie e alle agenzie, come la scuola, che sono responsabili della riuscita dei processi di formazione ed informazione.

Purtroppo nonostante la diffusione delle informazioni anche attraverso i media o i social, il problema dell'obesità dilaga, interessando una fascia della popolazione che fino a qualche decennio fa ne sembrava indenne.

### I bambini

Certo le concause sono tantissime, prima fra tutte la vita sedentaria dei nostri bambini: poche passeggiate, se va bene una o due ore di attività motoria a scuola, ore davanti alla TV, ai quaderni, ai videogiochi. Se poi rivolgiamo lo sguardo alle giornate di questi bimbi potremo facilmente evidenziare che non c'è spesso un solo responsabile del suo percorso di crescita, anche dal punto di vista nutrizionale: mamma, nonni, mensa scolastica, baby sitter..... un piccolo esercito di interventi che molto spesso utilizza il cibo come strumento di consolazione.....

Gli errori sono tanti e non sempre risolvibili, ma ad essi si aggiunge il discorso dell'alimentazione scorretta cui sono sottoposti i bambini. Spesso il ricatto per l'assenza dei genitori passa per il cibo e nascono i capricci, soprattutto quando in famiglia si decide di cambiare strategia. Il punto è proprio questo: non bisogna cambiare strategia, ma abituare il bambino a consumare tutti gli alimenti, educando il gusto così come lo si educa ad usare il cucchiaino o a bere dal bicchiere. Pensiamo alla deglutizione... anche quello è un percorso di acquisizione educarlo a consumare in prevalenza alcuni alimenti che non devono essere più considerati occasionali, ma parte fondamentale della dieta quotidiana.

Oggi parliamo molto di alimentazione sana, indichiamo l'importanza dello spuntino (purché non si risolva con somministrazione di snack salati o dolci!) e dell'alimentazione bilanciata e varia.

### Della DIETA MEDITERRANEA

Frutta, verdura ed olio d'oliva sono gli alimenti che non devono mancare in nessuno dei due pasti principali, ma anch'essi, perché possano risultare un vantaggio effettivo per ciascun individuo, bambino o adulto, devono essere utilizzati rispettando delle regole.

Quindi è chiaro che non basta dire "Dieta Mediterranea", consumare frutta e verdure, condire con EVO, protagonista eccellente (le cui proprietà presenti nei nutraceutici che lo caratterizzano, restano intatte solo se consumato crudo o con brevi tempi di cottura) cos'altro bisogna valutare?

Sicuramente il modo di sceglierli, di somministrarli, nelle quantità, nella cottura e nelle tipologie porta al raggiungimento di un risultato positivo? Come intervenire?

Dopo EXPO 15, nel documento presentato all'ONU, si legge:

*"..... ricordando come una corretta educazione alimentare sin dall'infanzia sia necessaria per uno stile di vita sano e una migliore qualità della vita".*

Allora come interagire in maniera corretta? Le novità culinarie sono spesso poco accettate dal bambino, quindi occorrerà fare in modo che le pietanze siano sempre varie, già nelle prime preparazioni, e gradualmente tutte presenti. Questa dinamica NON DEVE essere presentata all'occorrenza, deve essere la consuetudine. Lo svezzamento è la prima importante tappa.

La prima regola è variare, la seconda regola riguarda la scelta degli alimenti, ma occorre guidare, le mamme in particolare, ad un utilizzo adeguato delle tipologie di cottura, della preparazione e della somministrazione degli alimenti, evitando sovraccarichi di nutrienti o di insaporitori (sale e condimenti, soprattutto se cotti).

Il parmigiano nella minestra, per esempio va bene se, non abbiamo aggiunto carne o pesce; per insaporire gli alimenti eliminiamo il sale, già presente in quasi tutti gli alimenti, e indirizziamo all'uso delle erbe aromatiche fresche.

Queste oltre ad educare il gusto, hanno il pregio di contenere alcuni nutraceutici tra cui antiossidanti e molecole che sono in grado di ridurre i processi di perossidazione dei grassi animali, in particolare delle carni, durante la cottura o la digestione. Anche in questo caso non si può essere approssimativi, ma occorre specificare che tali erbe vanno utilizzate fresche o surgelate, ma mai essiccate, perché possano essere funzionali (durante il processo di essiccazione molte sostanze degradano e non hanno più alcuna funzione dal punto di vista metabolico).

A proposito degli antiossidanti è bene precisare che per alcuni prodotti (pomodoro, sedano e carote) la cottura favorisce la presenza di tali molecole, mentre per altri se ne registra una notevole riduzione in alcune tipologie di cottura, come la bollitura. Infatti, per molti vegetali è consigliabile utilizzare due strategie di cottura diverse in base all'uso: per il consumo del brodo si consiglia la bollitura, mentre per il consumo delle verdure, si preferisca la cottura a pressione (i tempi brevi di cottura e la possibilità, usando un cestello o un contenitore più piccolo, al fine di non porre le verdure a contatto con il liquido nella pentola).

Parlando di verdure ci sembra importante sottolineare che un errore ricorrente è quello di usare passati di verdure, spesso quelle del brodo vegetale, ormai prive di buona parte di nutrienti. Il passato, per consuetudine vede l'utilizzo del passaverdure... questo prodotto è indicato per il primo periodo dello svezzamento, ma deve essere gradualmente integrato con le verdure frullate, per non perdere una componente importante delle verdure: il patrimonio di fibre! Queste comunque non sono presenti solo nelle verdure, ma anche nei cereali e nella frutta.

Le prime somministrazioni sono a base di cereali: la tapioca e il riso prima, la pasta poi. Questi possono essere alternati con farro, orzo, avena integrali, non raffinati (in tal caso, soprattutto all'inizio, per non dare un eccessivo carico di fibre possiamo usare il passato e non il frullato di verdure, qualora siano utilizzati questi altri cereali, ma l'industria si è organizzata e propone creme già pronte). Se in famiglia l'uso di questi cereali entrasse a far parte delle preparazioni culinarie quotidiane, avremo integrato nel discorso di lotta al consumo di alimenti raffinati e con alto IG, anche gli altri componenti del gruppo. Abituando gradualmente al loro consumo anche gli adulti. Ecco perché consiglieri il prodotto confezionato solo per le emergenze.

Nel documento dell'UNESCO si legge chiaramente che:

*"... Le donne svolgono un ruolo fondamentale nel trasmettere le conoscenze sulla Dieta Mediterranea: salvaguardano le tecniche di preparazione del cibo, rispettano i ritmi stagionali e le festività, e trasmettono il valore di queste conoscenze alle nuove generazioni".*

Ed ancora:

*"La Dieta Mediterranea rappresenta un insieme di competenze, conoscenze, rituali, simboli e tradizioni concernenti le colture, la raccolta, la pesca, la conservazione, la trasformazione, la preparazione e in particolare la condivisione ed il consumo del cibo"*

Coinvolgere tutta la famiglia è poi una tappa fondamentale. Avremo sicuramente più possibilità di successo se le preparazioni degli altri componenti della famiglia saranno uguali.

Già dagli otto mesi dovrebbe essere possibile, almeno una volta al giorno, essere a tavola tutti insieme, è un momento di socializzazione e di emulazione importante, come è importante il comportamento dei componenti del gruppo familiare. Con piccole attenzioni sarà facile ed economico, soprattutto in termini di tempo, preparare pietanze per tutta la famiglia senza creare differenze fra grandi e piccini, con un vantaggio per tutti dal punto di vista alimentare e comportamentale.

La lotta all'obesità si può vincere, ma è un percorso graduale basato su semplici regole e sulla consapevolezza di quello che si consiglia, non essere mai approssimativi, ma chiari e soprattutto costanti nel suggerire strategie che devono portare ad una maggiore attenzione alle dinamiche ed alle scelte. La figura dominante in questo percorso è chiaramente il pediatra.

Ciascun professionista del settore è consapevole di essere colui che con le indicazioni ed i consigli sostiene la mamma nella crescita del suo bambino ed è in grado di convincerla ad estendere scelte idonee ed equilibrate a tutta la famiglia.

Su questo percorso il dott KEJS vorrebbe contare, per non sentir più parlare di rischio cardiovascolare e altre patologie correlate all'obesità, con soggetti in grado di superare il suo primato di longevità. Sarebbe il successo pieno delle sue affermazioni che non sono assolutamente discutibili, ma che per ora sono sicuramente poco utilizzate.

## Ipergastrinemia nel lattante

Di Chio T, Esposito M, Peroni D.

*U.O. Pediatria 1 – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Università di Pisa.*

Serena giunge alla nostra osservazione a circa un mese e mezzo di vita per episodi di vomito caffeeano associati a melena. Gli esami ematici in urgenza e l'ecografia addominale sono negativi, la bambina è in buone condizioni generali ma presenta un rallentamento della crescita. Serena comincia una nutrizione con una formula latte idrolisata e ranitidina ev nel sospetto di una allergia alle proteine del latte vaccino con un parziale miglioramento clinico, ma le IgE specifiche risultano negative e la sintomatologia ricompare. L'EGDS mostra un'esofagite del terzo medio cervicale di grado A secondo Los Angeles e gastrite erosiva del corpo-fondo gastrico. Viene quindi eseguito il dosaggio sierico della gastrina e della cromogranina A, risultati entrambi fortemente aumentati (gastrina 399,7 ng/ml v.n. 25-111; cromogranina A 535 ng/ml v.n. fino a 100). Viene cominciata la terapia con inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio con buona risposta clinica. Ci troviamo, pertanto, di fronte ad un caso di sanguinamento dal tratto digerente, evento relativamente frequente in un lattante; il riscontro di valori così aumentati di gastrina in età precoce è invece estremamente raro.

L'aumento dei livelli sierici di gastrina può essere dovuta ad un'iperplasia delle cellule G antrali gastriche (AGCH) o alla presenza di cellule tumorali secernenti gastrina, un gastrinoma, isolato o nel contesto di una Neoplasia Endocrina Multipla tipo 1 (MEN1).

Nella ricerca di un gastrinoma è stata eseguita un RM dell'addome che non dimostra focalità sospette. La ricerca delle mutazioni per MEN 1 è negativa, a parte un polimorfismo intronico benigno. Intanto Serena non ha più presentato rigurgiti o melena, la crescita staturo-ponderale è ritornata nella norma e la terapia con inibitori di pompa è stata prima lentamente scalata poi sospesa ad un anno dall'esordio.

La transitorietà della condizione e l'esclusione delle altre cause di ipergastrinemia ci hanno permesso di porre diagnosi di iperplasia delle cellule G antrali (AGCH) o Pseudo-Zollinger Ellison. Questa è una sindrome caratterizzata da aumento del numero delle cellule G, mancata risposta al test di stimolo con secretina e assenza di evidenza di un gastrinoma nel pancreas o nel duodeno. La diagnosi differenziale non è sempre semplice, tuttavia in questo caso i livelli di gastrina sembrano essere inferiori. In letteratura i casi descritti sono aneddotici ma Serena ci ha insegnato che questa è una diagnosi, seppure di esclusione, da considerare anche in lattanti con ipergastrinemia, soprattutto se questa condizione si rivela transitoria.

## Reazioni allergiche agli antibiotici beta-lattamici in età pediatrica

Di Mauro D<sup>1</sup>, Sponzilli I<sup>1</sup>, Caimmi S<sup>2</sup>, Marseglia GL<sup>2</sup>, Borghi A<sup>3</sup>, Bottau P<sup>4</sup>, Crisafulli<sup>5</sup>, Calzone L<sup>6</sup>, Dondi A<sup>3</sup>, Franceschini F<sup>7</sup>, Liotti L<sup>8</sup>, Saretta F<sup>9</sup>, Badina L<sup>10</sup>, Caffarelli C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Azienda-Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Pavia.; <sup>3</sup>U.O. di Pediatria, Ospedale Ramazzini, Carpi; <sup>4</sup>Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola, Imola; <sup>5</sup>Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, Messina; <sup>6</sup>U.O. di Pediatria, Distretto di Fidenza, AUSL Parma, Parma; <sup>7</sup>Pediatria, Presidio Ospedaliero G. Salesi, Ancona; <sup>8</sup>Unità di Pediatria, Ospedale di Senigallia, Senigallia; <sup>9</sup>U.O. di Pediatria, Ospedale di Palmanova; <sup>10</sup>U.C.O. Clinica Pediatrica., IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

### Introduzione

Gli antibiotici beta-lattamici sono i farmaci più spesso implicati in casi di sospetta reazione di ipersensibilità a causa del loro uso diffuso nel trattamento empirico delle infezioni durante l'infanzia. La diagnosi di allergia ai beta-lattamici risulta spesso difficile e sovradiagnosticata<sup>1</sup>, probabilmente a causa della paura di incorrere in reazioni gravi. Tuttavia, la valutazione di questi pazienti raramente conferma tale sospetto<sup>2-4</sup>

e l'80-90% dei bambini etichettati come "allergici alla penicillina", può tollerare questo trattamento senza presentare reazioni cliniche<sup>5</sup>. Una diagnosi accurata è importante non solo per prevenire reazioni gravi o addirittura pericolose per la vita, ma anche per evitare inutili restrizioni che si associano ad un aumento dei costi di assistenza sanitaria. Tra i betalattamici, l'amoxicillina da sola o con l'acido clavulanico è l'antibiotico più frequentemente sospettato, anche se recentemente sono stati segnalati casi di reazioni selettive per l'acido clavulanico<sup>6,7</sup>.

Obiettivo primario del nostro studio è stato valutare l'incidenza di allergia ai beta-lattamici nei pazienti pediatrici con auto riferita allergia a farmaci, mediante l'utilizzo di test diagnostici in vivo e in vitro. Collateralmente abbiamo indagato gli aspetti clinici, le modalità di gestione diagnostica, di trattamento e di ricorso ai servizi sanitari.

### Metodi

Nel nostro studio multicentrico sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 0 e 18 anni, con auto riferita allergia ai farmaci, afferiti a 10 differenti centri Italiani di Allergologia Pediatrica. La durata dell'arruolamento è stata di 12 mesi.

Ai fini della diagnosi, sono stati considerati allergici i soggetti:

1. con sospetta reazione temporalmente legata all'assunzione del farmaco e skin prick test (SPT) o intradermoreazione (ID) o patch test o IgE positivi per il farmaco in questione.
2. con sospetta reazione temporalmente legata all'assunzione del farmaco e SPT o ID o patch test o IgE negativi per il farmaco in questione, ma test di provocazione positivo.
3. con convincente reazione temporalmente legata all'assunzione del farmaco e SPT o intradermoreazione o patch test o IgE negativi per il farmaco in questione

Per tutti i soggetti è stato compilato il questionario ENDA per l'ipersensibilità ai farmaci<sup>8</sup>. I pazienti sono stati inoltre sottoposti a test cutanei, dosaggio delle IgE specifiche per i farmaci e al test di provocazione con il farmaco.

### Risultati

Sono stati arruolati 220 bambini con sospetta ed auto riferita allergia a farmaci. 159 pazienti (72.5%) hanno dichiarato di aver avuto una reazione allergica ai beta-lattamici. Di questi il 24,5% (39/159) è poi risultato allergico. In particolare un'allergia è stata autoriferita nel 50.9% dei casi nei confronti dell'amoxicillina+acido clavulanico, nel 32.7% dei casi i pazienti avevano riferito di essere allergici all'amoxicillina da sola, seguita dal ceftriaxone (5,7%), cefaclor (5%), cefpodoxima (1,9%), cefixima (1.3%) e acetosietilcefuroxima (1.3%). Il 91% degli intervistati ha dichiarato una allergia ad un solo betalattamico, mentre il 9% a più di un beta-lattamico.

Analizzando i risultati abbiamo trovato che l'età media era di 6 anni e 6 mesi, il 48% dei pazienti era di sesso femminile, il 44% presentava familiarità per atopia, mentre il 25% aveva una anamnesi personale positiva per allergie. Le patologie più frequenti per cui il farmaco è stato assunto sono state in ordine di frequenza: flogosi febbrile delle alte vie aeree (30%); faringite streptococcica (20%); bronchite o polmonite (15%); febbre da più di 48-72 ore (14.5%), otite febbrile (9.4%), altro (11.1%).

Il 74.8% dei pazienti ha dichiarato di aver manifestato sintomi cutanei o extra-cutanei dopo un'ora dall'ultima somministrazione del farmaco, solo nell'8% dei casi si è avuta l'insorgenza di sintomi entro 1 h.

Nel 36% dei casi la reazione si è verificata alla prima assunzione del farmaco, nell'1.9% dei casi il farmaco era già stato assunto con successiva comparsa di sintomi, nel restante 43% il farmaco era già stato assunto senza che si manifestassero sintomi di alcun tipo.

Ad esclusione di 5 pazienti, tutti gli altri hanno manifestato sintomi cutanei. Di questi, il 38.4% esantema aspecifico, il 37.7% orticaria generalizzata, il 15,7% orticaria parziale e il 5% angioedema al volto.

Dai dati è inoltre emerso che l'87.4% dei pazienti ha presentato esclusivamente manifestazioni cutanee, il 10% reazione cutanea associata ad uno o più sintomi extra-cutanei mentre l'1.9% ha dichiarato di aver manifestato solo sintomi extra-cutanei.

Tra i sintomi extra-cutanei i più frequenti sono stati: vomito e diarrea (6,3%); 9 pazienti hanno presentato disturbi respiratori (distress respiratorio, broncospasmo, difficoltà a deglutire per sensazione di corpo estraneo in faringe); 2 pazienti hanno manifestato disturbi cardiocircolatori (1 ipotensione e pallore ed 1 aumento della frequenza cardiaca); 2 pazienti hanno presentato disturbi psichici quali ansia e lipotimia/perdita di coscienza.

I prick test sono stati eseguiti in 120/155 (75%) pazienti e solo in 1 caso sono risultati positivi. Le ID sono state eseguite in 73/155 (46%) pazienti e di questi sono risultati positivi 15 (20.5%) pazienti. Il dosaggio delle IgE specifiche è stato eseguito in 78/155 (49%) pazienti di cui 9 sono risultati positivi. I Prick test per componente maggiore (PPL) e componenti minori (MDM) della Penicillina sono stati eseguiti su 29/155 pazienti (18%), di questi sono risultati positivi 4 (13,8% dei testati) pazienti. Le ID per PPL e MDM sono state eseguite in 27/155 pazienti (17%) e di questi hanno avuto esito positivo 9 pazienti (di cui 7 reazioni immediate e 2 ritardate). Il prick by prick è stato eseguito su 6/155 pazienti e di questi 4 sono risultati positivi. Infine il test di provocazione è stato eseguito in 119/155 (74%) pazienti ed è risultato positivo in 4 pazienti (2,5%). 4 pazienti si sono rifiutati di sottoporsi a qualsiasi test.

In particolare, tra i 39 pazienti risultati allergici ai beta-lattamici: 4 sono risultati positivi al test di provocazione, 9 sono risultati positivi alle ID per PPL ed MDM, in 13 pazienti abbiamo riscontrato una positività dei prick test, delle ID e delle IgE specifiche, un paziente ha avuto solo un prick by prick positivo per il farmaco, 9 sono stati classificati come allergici sulla base dell'anamnesi e della sintomatologia, un paziente è risultato positivo solo alle ID ritardate per PPL ed MDM, un paziente positivo al patch test, un paziente positivo alle ID per Amoxicillina e a IgE specifiche e prick test per PPL e MDM.

L'analisi univariata dei dati complessivi dei 159 pazienti con auto-riferita allergia ai beta-lattamici ha mostrato che le variabili statisticamente significative sono la familiarità per atopia ( $p=0.032$ ), il tempo trascorso tra la prima somministrazione del farmaco e la comparsa dei primi sintomi ( $p=0.001$ ) e l'orticaria come sintomo cutaneo ( $p=0.014$ ).

Nel sottogruppo di 120 pazienti che ha manifestato sintomi entro 5 giorni dall'assunzione di un beta-lattamico abbiamo evidenziato un 31% di allergici, contro l'11% dei 39 pazienti che hanno manifestato i sintomi dopo i 5 giorni, mostrando una differenza statisticamente significativa (Test di Fisher,  $p=0.049$ ). Nessuno dei pazienti risultato allergico ha manifestato i sintomi oltre i 6 giorni.

L'analisi descrittiva della sintomatologia manifestata tra tutti i pazienti con auto-riferita allergia ai beta-lattamici ha messo in evidenza una maggiore frequenza del sintomo cutaneo rispetto ai sintomi extra-cutanei negli allergici.

## **Discussione**

Sulla base dei risultati ottenuti, la sola anamnesi, così come il solo esame obiettivo, non sono stati sufficienti a permettere una diagnosi di allergia ai beta-lattamici, così come già più volte evidenziato dai dati della letteratura<sup>9,10</sup>. Per una diagnosi di allergia è quindi sempre necessaria l'esecuzione dei test in vivo o in vitro e/o del test di provocazione con il farmaco indagato.

In nessuno dei pazienti sottoposti a skin prick test si sono manifestate reazioni cutanee o sistemiche, dimostrando e confermando la sicurezza dei test cutanei in commercio<sup>13-15</sup>

Il 24,5% dei bambini che avevano dichiarato di aver avuto una reazione allergica ai beta-lattamici sono poi risultati effettivamente allergici. Di questi, il 38 % ha mostrato una positività ai test cutanei (SPT e/o ID immediata e ritardata per Amoxicillina), contro il 45-47% dei dati della letteratura<sup>11</sup>. Questa discrepanza potrebbe essere attribuita

al fatto che nel nostro studio, in pazienti selezionati, oltre ai tradizionali test cutanei, sono stati eseguiti prick test e ID immediate e ritardate per le componenti maggiori e minori della Penicillina (PPL e MDM), il cui utilizzo non è ancora molto diffuso nella pratica clinica. Il 28% dei pazienti testati per PPL e/o MDM è risultato positivo allo SPT o all'ID. Possiamo anche ipotizzare che l'alta frequenza di pazienti allergici, positivi ai test cutanei per PPL e MD, sia dovuta ad una accurata selezione dei pazienti inseriti nello studio.

Riguardo la familiarità dal nostro studio è emerso che i pazienti risultati allergici ai beta-lattamici hanno più frequentemente una storia familiare positiva per atopia rispetto a chi non è allergico ( $p=0.032$ ). Questo è in accordo con i dati della letteratura che confermano il fatto che le forme di allergia ai beta-lattamici IgE-mediate sono più frequenti rispetto a quelle nei confronti di FANS e altri farmaci; il tempo di comparsa dei sintomi dalla prima somministrazione del farmaco è minore negli allergici rispetto ai non allergici ( $p=0.01$ ). Inoltre, nel sottogruppo di pazienti che hanno manifestato sintomi entro 5 giorni dall'assunzione di un beta-lattamico abbiamo evidenziato un 31% di allergici, contro l'11% dei pazienti che hanno manifestato i sintomi dopo i 5 giorni, mostrando ancora una volta una differenza statisticamente significativa (Test di Fisher,  $p=0.049$ ). Questi dati rafforzano il concetto che una reazione che si manifesta oltre i 5 giorni di terapia con beta-lattamico è meno probabilmente una reazione allergica. Tuttavia non è possibile escludere a priori che si tratti o meno di una allergia, per cui è necessario proseguire la somministrazione del farmaco durante il challenge per 7 giorni.

Più frequentemente i non allergici ai beta-lattamici hanno manifestato sintomi extra-cutanei (gastrointestinali, cardiaci, psichici, respiratori) rispetto agli allergici che non hanno manifestato alcuna sintomatologia extra-cutanea.

In caso di negatività dei test cutanei e delle IgE specifiche, in casi selezionati in cui l'anamnesi rimane fortemente suggestiva di allergia ma il paziente si rifiuta di eseguire i test cutanei o se si presenta qualunque impedimento alla esecuzione degli stessi<sup>7,12-14</sup> il test di provocazione resta il passo conclusivo per la diagnosi di allergia ai beta-lattamici.

## Bibliografia

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:309–316.
- Martin-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Díaz-Pena JM, García-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1999;9:172–7.
- Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Betalactam allergy and re-sensitization in children with suspected betalactam allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39: 726–30.
- Rebello Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:191–8.
- Kerr, J. R. "Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients." *The British journal of clinical practice* 48.1 (1993): 5-7.
- Sánchez-Morillas, Leticia, et al. "Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126.1 (2010): 177-179.
- Tortajada Girbe´s M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, Garcia Munoz E, Tallon Guerola M. Hypersensitivity to clavulanic in children. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 308–10.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003, [http://www.eaaci.org/attachments/669\\_Italian-ENDA-Questionnaire.pdf](http://www.eaaci.org/attachments/669_Italian-ENDA-Questionnaire.pdf)
- Ponvert, C., et al. "Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests." *Pediatric Allergy and Immunology* 22.4 (2011): 411-418.
- Erkoçoğlu, Mustafa, et al. "Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children." *Pediatric Allergy and Immunology* 24.2 (2013): 160-167.
- Atanaskovic-Markovic M, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 341–7.
- Pichichero ME, et al. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137–43.
- Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45–54.
- Blanca-Lopez N, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64: 229–33. 13.



## Grave deficit di vitamina B12 in lattante

Ferretti E, Micheletti MV, Baroncelli GI, Federico G, Peroni DG.

*U.O. Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

Guido ha 11 mesi, arriva al nostro reparto trasferito dal pronto soccorso di un ospedale vicino, dove era stato inviato dal pediatra con sospetto di "carenza vitaminica in paziente con ipotonia generalizzata".

La madre (35 anni) riferisce che il bambino nell'ultimo mese è cambiato: sempre svogliato, lamentoso, ipotonico. Questa situazione si è particolarmente accentuata nell'ultima settimana in cui non ha più mostrato interesse per il gioco e richiede costantemente il seno materno. Negli ultimi giorni ha inoltre presentato alcuni episodi di rigurgito abbondante. Non vengono segnalati altri sintomi o disturbi.

L'anamnesi fisiologica ci racconta che Guido è nato da prima gravidanza, normodecorsa ed espletata a termine con parto spontaneo, avvenuto in casa. I primi atti fisiologici sono stati nella norma, peso alla nascita: 3,450 kg (50° centile). Guido è stato sottoposto agli screening neonatali ed ha eseguito la profilassi con la vitamina K. L'allattamento è stato esclusivamente materno, a richiesta. Per scelta dei genitori non è stato vaccinato. Il bambino ha avuto un buon accrescimento staturale-ponderale ed uno sviluppo psicomotorio normale (fino al mese precedente) con acquisizione della posizione seduta ed eretta (se sostenuto). La lallazione è iniziata e qualche volta Guido ha detto "mamma". L'unica nota dolente è l'alimentazione: il bambino ha sempre seguito l'allattamento esclusivo al seno, senza alcuna supplementazione.

Le anamnesi familiare e patologica remota risultano silenti. I genitori non hanno mai condotto il loro figlio dal pediatra per il normale follow up: il giorno precedente al ricovero è stato il loro primo incontro.

Al momento della visita le condizioni generali di Guido sono discrete. È pallido, vigile ma estremamente lamentoso, cerca continuamente il seno. Presenta una marcata ipotonia e iporeattività, non riesce a mantenere la posizione seduta senza sostegno, non mantiene l'aggancio e l'inseguimento visivo e nel tentativo di afferrare una pallina rossa mostra un'evidente atassia, dismetria e movimenti atetosici. I riflessi osteo-tendinei sono normoevocabili e simmetrici. La fontanella anteriore è di normali dimensioni e normotesa. Non presenta deficit di lato. La restante obiettività risulta nella norma.

Peso: 8,620 kg (15°-50 centile secondo gli standard WHO); temperatura corporea: 36,6°C; saturazione dell'ossigeno: 100%; frequenza cardiaca: 140 battiti al minuto.

Gli esami urgenti eseguiti in pronto soccorso mostrano i seguenti valori: EMOCROMO: GR 2.300.000/uL, Hb 9,6 g/dL, Htc 25,5%, MCV 110,9 fL, MCH 41,7 pg, MCHC 37,6 g/dL, RDW 14,4%, PLT 400.000/uL, GB 8.090/uL (formula leucocitaria nella norma); CHIMICA GENERALE: nella norma; PCR: negativa; PROTEINE TOTALI: 4,5 g/dL.

Ci trovavamo quindi di fronte ad un'anemia marcatamente macrocitica che, associata all'anamnesi e a ipoproteinemica, verosimilmente da ipoalbuminemia, ci fa ipotizzare uno stato di malnutrizione.

Proponiamo quindi alla mamma di fornire rapidamente al bambino un'alimentazione più adeguata...lei richiede uno svezzamento vegetariano: sono tutti strettamente vegetariani in famiglia!

Guido inizia immediatamente sia un divezzamento vegetariano sia la supplementazione con polivitaminici per os. Vengono ripetuti gli esami che confermano i dati precedenti con l'aggiunta dei reticolociti (nella norma, ma ridotti per i valori di emoglobina), l'elettroforesi delle proteine (ipoalbuminemia), il dosaggio della vitamina B12 (50 pg/ml, vn 191- 663), il PTH e la vitamina D (carenza di vitamina D). In considerazione del grave deficit di vitamina B12 viene somministrata una dose di cianocobalamina intramuscolo da 500ug.

In quarta giornata di ricovero il bambino presenta un lieve miglioramento delle condizioni generali e, su insistenza dei genitori, viene disposta la dimissione a domicilio con controllo dell'emocromo a 5 giorni e seconda somministrazione di 500ug di cianocobalamina i.m. In programma, a distanza di pochi giorni, ha anche una RMN encefalo ed un elettroencefalogramma.

Nel tardo pomeriggio la mamma telefona preoccupata: sono comparsi tremori a piccole scosse prima al braccio destro e poi al sinistro e alla bocca. Guido viene riportato in pronto soccorso: l'esame obiettivo risulta invariato rispetto alla mattina salvo per la presenza di tremori fini agli arti superiori e alla bocca. Viene nuovamente ricoverato. Dopo alcune ore, per il persistere dei tremori, richiediamo una consulenza rianimatoria che dispone il ricovero del bambino in terapia intensiva pediatrica.

## Discussione

Il deficit di vitamina B12 (cobalamina) in età pediatrica è un'evenienza rara. La presenza di tale vitamina è fondamentale per numerosi processi metabolici, in particolare per il corretto sviluppo del sistema nervoso e per l'ematopoiesi. I principali segni della sua carenza in età pediatrica sono infatti l'anemia macrocitica (associata o meno a leucopenia e piastrinopenia), l'arresto e la regressione dello sviluppo psicomotorio con ipotonia generalizzata, atassia, movimenti involontari ed alterazioni neurologiche sempre più gravi fino al coma (substrato anatomico di tali manifestazioni è una neuro-mielo-encefalopatia progressiva con atrofia corticale e ritardo della mielinizzazione). Si può inoltre osservare disappetenza, vomito e arresto della crescita. La presenza in un bambino di anemia macrocitica associata a sintomi neurologici deve essere considerata fino a prova contraria un deficit di vitamina B12. La diagnosi precoce e una terapia tempestiva sono fondamentali per prevenire esiti neurologici permanenti soprattutto sul versante cognitivo.

Il fabbisogno fisiologico di vitamina B12 è di 1-5 ug/die. In presenza di coinvolgimento neurologico devono essere somministrati 1000 ug/die di vitamina B12 (sotto forma di cianocobalamina) per via intramuscolare per almeno 2 settimane.

Una pronta risposta ematologica segue la somministrazione parenterale di vitamina B12, generalmente con reticolocitosi in 2-4 giorni (i livelli di emoglobina iniziano ad aumentare entro la prima settimana per normalizzarsi entro 1-2 mesi).

È descritta in letteratura la possibile insorgenza di movimenti involontari e/o di crisi epilettiche sia prima che durante la correzione del deficit; non è noto il meccanismo alla base ma si ipotizza che ciò avvenga per una "riattivazione" di alcune vie metaboliche cerebrali. In tali casi è bene utilizzare terapia sintomatica con clonazepam 0,1 mg/kg/die. Le crisi epilettiche a distanza dalle terapie sono invece da attribuire ad esiti neurologici permanenti.

Di fronte ad un bambino con segni di encefalopatia da deficit di B12 è inoltre importante eseguire prontamente una RMN dell'encefalo ed un EEG per verificare l'entità del danno neurologico in corso. Il follow up prevede controlli a distanza con RMN, potenziali uditivi e visivi.

La carenza di B12 può essere secondaria ad alterazioni di ognuna delle tappe che concorrono al suo assorbimento e metabolismo: dall'apporto alimentare, al trasporto intraluminale (per il quale hanno fondamentale importanza l'aptocorrina, l'acidità gastrica, le secrezioni pancreatiche, il fattore intrinseco), all'assorbimento ileale, al trasporto sanguigno ed al metabolismo intracellulare.

Tra le cause più frequenti di deficit di vitamina B12 troviamo quindi le diete con scarso apporto proteico (la vitamina è contenuta prevalentemente, anche se non esclusivamente, nei cibi di origine animale) o l'alimentazione con latte materno da madre carente (la madre di Guido aveva un grave deficit di vitamina B12), anemia perniziosa, uso prolungato di farmaci antiacidi, malattie infiammatorie croniche intestinali, celiachia, resezioni gastriche o ileali, insufficienza pancreatica esocrina.

In conclusione, la condizione di ipovitaminosi B12 di Guido è stata generata da un errore nella conduzione dell'alimentazione, eseguita con allattamento esclusivo al seno da madre con deficit della vitamina, con ritardo del divezzamento. L'esecuzione del normale follow-up dal pediatra di famiglia avrebbe permesso di evitare tale errore.

Questo caso ci ha indotto ad alcune riflessioni:

1. la terapia del deficit di vitamina B12 associato a manifestazioni neurologiche richiede la somministrazione i.m. di 1000ug/die di cianocobalamina per almeno 2 settimane.
2. la dimissione deve essere disposta solo dopo l'osservazione di una buona risposta ematologica alla terapia e normalizzazione dell'esame obiettivo neurologico. L'insorgenza di tremori e/o crisi epilettiche durante il trattamento è infatti un'evenienza possibile da ricondurre a fenomeni benigni e da trattare con terapia sintomatica.
3. la diagnosi di malnutrizione come causa del deficit di vitamina B12 è una diagnosi di esclusione, da confermare solo dopo aver verificato la carenza anche nella madre ed aver escluso le altre possibili cause.
- 4.

**Bibliografia**

1. Alesia Hunt et al. Vitamin B12 deficiency, BMJ 2014;(doi: 10.1136/bmj.g5226)
2. GUILLAND J-C. Vitamine B12 (cobalamines), La Revue du Praticien | N° : 8 | Pages : 1085-90 | Date de publication : 2013-10-15
3. Agrawal S, Nathani S. Neuro-regression in vitamin b12 deficiency. BMJ Case Reports 2009 (doi:101136/bcr.06.2008.0235)
4. Von Shenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997;77:137-9.
5. Robert M. Kligman et al. Nelson textbook of pediatrics 19th edition
6. Ozer EA, Turker M, Bakiler AR, et al. Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. Pediatr Neurol 2001;25:81-3.
7. Benbir G, Usysal S, Saltik S, et al. Seizures during treatment of vitamin B12 deficiency. Seizure 2007;16:69-73.
8. Ozdemir O, Baytan B, Gunes AM. Involuntary movements during vitamin B12 treatment. J Child Neurol 2010;25:227-30.
9. Syndrome neuro-anémique Auteur(s) : MARCAUD V Date de publication: 2001-06-15 La Revue du Praticien | N° : 11 | Pages : 1211-4 |
10. F. Colonna, E. Moretto, P. Costa, F. Zennaro. GRAVE DEFICIT DI VITAMINA B12 IN UNA LATTANTE. Medico e Bambino pagine elettroniche 2011;

## **Un ragazzo con strane lesioni del cavo orale: un caso pediatrico di eritema multiforme ricorrente**

Gragnaniello V, Morelli M, Alessio M, Lo Vecchio A, Spagnuolo MI, Guarino A.

*Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II*

L'eritema multiforme (EM) è una condizione mucocutanea acuta, autolimitante e talvolta ricorrente, per lo più causata da infezioni o farmaci. Quest'articolo descrive un interessante caso di EM ricorrente in cui la diagnosi iniziale non era chiara, pertanto fu valutata una serie di diagnosi differenziali. Un paziente di 13 anni con febbre da 4 giorni, ulcere orali e congiuntivite bilaterale si presentò dal suo pediatra, che prescrisse terapia antibiotica. Dopo 24 ore praticò accesso in PS per dolore toracico con dispnea (sat.O<sub>2</sub> 80% in a.a.) e lesioni cutanee orticarioidi. Fu trattato con ossigenoterapia e, nel sospetto di una reazione allergica, metilprednisolone e antistaminici. Furono somministrati acyclovir per le ulcere orali e, data la presenza di leucocitosi neutrofila e aumento degli indici di flogosi, un'antibioticoterapia empirica. Un mese dopo i sintomi ricomparvero. Data la persistenza di febbre, rash cutaneo, ulcere orali, congiuntivite bilaterale e linfadenopatia fu fatta diagnosi di malattia di Kawasaki, quindi fu trattato con IGIV e aspirina. Il giorno dopo, il paziente presentò segni meningei, petecchie e ulcera cutanea in sede di venipuntura. Fu trattato con antibioticoterapia empirica e steroidi, con beneficio. Sospettammo una malattia di Behcet con coinvolgimento neurologico, ma i criteri diagnostici non erano soddisfatti. Escludemmo un'infezione da adenovirus tramite ricerca del Dna virale nel plasma. Concludemmo quindi per meningismo secondario a somministrazione di IGIV. Dopo un anno, il paziente presentò nuovamente febbre, erosioni orali e congiuntivite bilaterale. Pochi giorni dopo, comparvero lesioni a bersaglio sulle mani. Fu posta diagnosi di EM, probabilmente scatenato da una riattivazione silente di VZV (IgG 2501 mIU/ml, IgM negative) o da eccipienti contenuti in integratori vitaminici (es. acido benzoico) che aveva assunto qualche giorno prima. Praticò terapia topica con antisettici, terapia sintomatica con antistaminici orali e, date le scadenti condizioni cliniche, reidratazione ev e glucocorticoidi sistemici con rapido miglioramento. Questo caso dimostra che l'EM dovrebbe essere sempre considerato anche nei pazienti pediatrici con manifestazioni inizialmente solo orali. Anche se è diagnosticato clinicamente, gli esami di laboratorio possono aiutare a determinare i fattori scatenanti ed escludere altre patologie. L'EM si risolve spontaneamente senza sequele necessitando spesso di una sola terapia di supporto, ma può ricorrere.

# Screening sulle abitudini di sonno su un campione di soggetti dislessici in età Pediatrica

Lanzara V.

*UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva,  
Seconda Università degli Studi di Napoli*

## Introduzione

Pochi studi esistono sulle relazioni tra disordini del sonno e disturbi specifici dell'apprendimento. Scopo del presente studio è valutare la prevalenza di disordini del sonno in una popolazione di bambini affetti da dislessia evolutiva.

## Metodi

Sono stati inclusi 147 bambini (97 maschi, 50 femmine di età media  $10,26 \pm 2,63$  anni) afferiti consecutivamente presso la UOC di Neuropsichiatria Infantile della Seconda Università degli Studi di Napoli per dislessia evolutiva e 766 bambini sani (462 maschi, 304 femmine, età media  $10,49 \pm 2,39$  anni) confrontabili per età ( $p = 0,294$ ) e sesso ( $p = 0,230$ ) reclutati presso le scuole della regione Campania. I disturbi del sonno sono stati valutati mediante la somministrazione del test Sleep Disturbances Scale for Children (SDSC), compilato dai genitori dei bambini.

## Risultati

Rispetto ai controlli, i bambini con dislessia hanno mostrato valori significativamente più alti nelle seguenti scale: disturbi di inizio e mantenimento del sonno (DIMS;  $p < 0,001$ ), disturbi respiratori in sonno (SBD;  $p < 0,001$ ) e disturbi dell'arousal (DA;  $p < 0,001$ ), nonché sul punteggio totale SDSC ( $p < 0,001$ ).

## Conclusioni

I disturbi del sonno sono più frequenti nei bambini affetti da dislessia evolutiva rispetto ai controlli sani. Tale dato potrebbe suggerire una nuova modalità di approccio ai disordini specifici dell'apprendimento in età evolutiva.

## Bibliografia:

1. Carotenuto M, Esposito M, Cortese S, Laino D, Verrotti A. Children with developmental dyslexia showed greater sleep disturbances than controls including problems initiating and maintaining sleep. *Acta Paediatr.* 2016 May 13. doi:10.1111/apa.13472
2. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996; 5:251-261

## **Le conseguenze della violenza assistita**

Maietta F,\* Trapani A,\*\* Quintili G,\* Liguori R.

*\*Unità Operativa Psicologia Ospedaliera del Presidio Ospedaliero di Marcanise, Caserta; \*\*Psicologa, Centro Italiano Femminile CIF sez. comunale di Marcanise*

L'esposizione ripetuta dei bambini alla violenza e ai numerosi conflitti che avvengono all'interno delle mura domestiche tra i genitori può danneggiare gravemente il benessere psicologico e fisico dei minori, lo sviluppo individuale e relazionale e la capacità di interagire socialmente durante l'infanzia e la maturità. La violenza sui minori produce effetti negativi, non solo quando è direttamente perpetrata su di essi, ma anche quando i bambini ne diventano involontari testimoni, come nel caso della violenza assistita intrafamiliare. Tali esperienze assumono, per le piccole vittime, caratteristiche che vanno oltre la normale capacità di resilienza e di adattamento di un bambino. Ne derivano conseguenze fortemente lesive sul piano fisico, psicologico e dell'identità personale del minore e sofferenze devastanti, che si manifestano nel breve periodo, ma che possono trascinarsi nel tempo, fino all'età adulta, dando origine a disturbi e patologie gravi. In particolare, le conseguenze del maltrattamento psicologico riguardano: l'area dello sviluppo fisico, ovvero difficoltà nella crescita, disturbi del linguaggio, ritardi nello sviluppo, difficoltà nel controllo dell'attività fisiologica e disturbi dell'alimentazione; l'area riguardante l'attaccamento (lo stile di attaccamento che si va a creare è di tipo insicuro); l'area dell'adattamento e delle competenze sociali, ossia instabilità emotionale, bassi livelli di autostima e mancanza di fiducia nel prossimo; l'area delle competenze comportamentali, come comportamenti impulsivi, tendenze depressive o suicidarie, disturbi del sonno e dell'alimentazione, inibizioni, paure e fobie; l'area delle capacità cognitive e di problem solving, quali incompetenza e difficoltà nell'apprendimento, un basso rendimento scolastico e difficoltà nella risoluzione dei problemi. Generalmente, le vittime di violenza psicologica, a causa degli episodi violenti e distruttivi a cui sono state costrette ad assistere, provano una forte ansia, che lascia un segno profondo nella psiche, ma che si ripercuote anche sul corpo, attraverso le somatizzazioni. Le somatizzazioni più frequenti riguardano solitamente: l'apparato gastrointestinale e addominale (nausea, vomito, mal di stomaco, difficoltà nell'alimentazione, etc...) e le infezioni del tratto respiratorio (asma, allergie). Le cefalee, i tremori, i disturbi del sonno sono invece associati ad enuresi notturne e a frequenti incubi.

Il minore che assiste alla violenza può manifestare una ridotta competenza empatica, ovvero un'incapacità a riconoscere e ad esprimere le proprie emozioni e quelle degli altri. Di conseguenza, l'individuo, data l'impossibilità di esprimere verbalmente ciò che prova e vive, utilizza come mezzo di espressione il corpo, somatizzando le emozioni. I pediatri rivestono un ruolo molto importante, poiché nella loro pratica quotidiana, possono incontrare piccoli pazienti che utilizzano il corpo come "il luogo ed il mezzo" privilegiato per esprimere il proprio "dolore". Dunque è fondamentale riconoscere i segnali di difficoltà e disagio che non sono espressi esplicitamente dai minori. Segnali che possono celare appunto una situazione di violenza o abuso. Inoltre, i pediatri svolgono un ruolo chiave nel percorso di crescita sana ed equilibrata del bambino e rappresentano il loro primo punto di contatto con il sistema sanitario. Sono medici che lavorano con e per la famiglia, la loro presenza è capillare sul territorio, i loro ambulatori sono facilmente accessibili e sono frequentati da pazienti che hanno costruito con loro un solido rapporto di fiducia. Questi medici dunque possono svolgere un ruolo essenziale nel riconoscere segni e indicatori, aiutando le persone che ne hanno bisogno a intraprendere opportuni percorsi di aiuto.

## Modello di volontariato in rete per la Pediatria

Martelli A.

*Ospedale G. Salvini. Garbagnate Milanese. ASST Rhodense*

### Introduzione

Le associazioni di volontariato da molti anni collaborano con i Reparti ospedalieri di Pediatria per fornire un supporto multidirezionale per numerose attività. Non sempre sono correttamente coordinate per meglio finalizzare il loro contributo. Obiettivo del lavoro Creare e rendere operativa una rete territoriale fra le differenti associazioni che collaborano con la nostra UOC di Pediatria dell'Ospedale G. Salvini di Garbagnate Milanese.

### Materiali e metodi

10 associazioni (Abbaialuna, ABIO, Allegrìa, AVO, CRI Groane, Cuore e parole, Davideildrago, Il Sole, SOS Novate, VIDAS) sono state messe in una rete reciproca di collaborazione dove l'iniziativa di ciascuna veniva supportata anche da tutte le altre sia per la promozione, utilizzando "mailing list" comuni, che per la realizzazione di ogni nuovo progetto, preliminarmente condiviso.

### Risultati

Negli anni 2015-2016 sono stati condivisi e realizzati i seguenti progetti:

- Abbaialuna: realizzazione di una scuola clown
- ABIO: attività educativa per i più piccoli
- Allegrìa: collaborazione a lavoro di ricerca
- AVO: lettura serale delle favole della buona notte
- CRI Groane: allestimento di FuoriNinfeamus, una mostra mercato dedicata alla natura
- Cuore e parole: volontariato in Ospedale "fra pari" di ragazzi di due licei territoriali
- Il Sole: attività di "tutoraggio" per i ragazzi minorenni liceali che frequentano il Reparto
- Davideildrago: realizzazione di un progetto che prevede l'utilizzo di tablet in Reparto, come supporto didattico
- alle insegnanti che svolgono la scuola in Ospedale
- SOS Novate: utilizzo di un'autovettura per eseguire trasporto in e dall'Ospedale, di bambini appartenenti a famiglie non abbienti
- VIDAS: progetto di sostegno, attraverso la vendita di cartoline portate in bicicletta a Roma per la benedizione del Santo Padre. L'iniziativa è volta a far conoscere la prossima costruzione della "Casa sollievo pediatrica" primo Hospice pediatrico in Lombardia.

### Conclusioni

La presenza delle Associazioni risulta essere una grande opportunità territoriale per le Pediatrie Ospedaliere ed occorre gestire nel modo migliore queste risorse. La nostra esperienza conferma come si possa amplificare l'effetto di supporto delle Associazioni che gravitano intorno ai Reparti di Pediatria. La molteplice ideazione ed il contagioso entusiasmo delle Associazioni crea anche un ulteriore ambiente di motivazione nel personale del reparto pediatrico.

## **Aiutiamoli a crescere. Metodo e risultati in ambulatorio per obesità ASP Enna**

Millauro AM.

*Ospedale umberto I enna responsabile ambulatorio per l'obesità infantile ASP 4 Enna*

Su progetto regionale PSN 2012 nasce ad Enna "l'ambulatorio per obesità infantile". La Sicilia si pone oggi al settimo posto nella classifica della percentuale di bambini obesi in Italia e la provincia di Enna è al primo posto in sicilia in questa triste classifica. A seguito di protocollo intraaziendale i piccoli pazienti che afferiscono all'ambulatorio, vengono inviati da medici di famiglia e medicina scolastica con ricetta in regime di esenzione. Il numero di pazienti è sempre maggiore e i successi ottenuti sono confortanti. Attraverso incontri mensili improntati su colloquio motivazionale, i pazienti, visti da un team di professionisti, seguono un percorso di rieducazione al cambiamento dello stile di vita che coinvolge le famiglie e le scuole.



## Un caso di torcicollo persistente

Murri V,<sup>1</sup> Degani D,<sup>1</sup> Neri M,<sup>1</sup> Chinello M,<sup>2</sup> Paiola G,<sup>1</sup> Pietrobelli A,<sup>1</sup> Cesaro S,<sup>2</sup> Boner AL.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica AOUI Verona.

*Parole chiave: torcicollo, granuloma eosinofilo, istiocitosi a cellule di Langerhans*

S, bambina di 6 anni, anamnesi fisiologica e patologica negativa. Giunge in Pronto Soccorso Pediatrico per persistenza di torcicollo da circa 2 mesi, scarsamente responsivo alla somministrazione di terapia antidolorifica e antiinfiammatoria per os, con importante limitazione alla motilità attiva e passiva, in assenza di traumi pregressi. Eseguiti esami ematochimici risultati nella norma, eccetto che per rialzo delle transaminasi (ALT 149 U/L), indici di flogosi negativi. Alla luce della sintomatologia si ricovera e si eseguono: Rx rachide cervicale negativa eccetto che per 'lieve rettilineizzazione della fisiologica lordosi' e RMN con riscontro di 'rimaneggiamento osseo a carico del dente dell'epistrofeo con estensione al massiccio articolare e in sede paravertebrale e intracanalare fino a C4 sostituiti da tessuto solido infiltrativo', confermato alla TAC. Eseguita scintigrafia ossea per stadiazione che escludeva altre localizzazioni scheletriche. Dopo valutazione ORL si eseguiva per via transorale endoscopica biopsia della lesione con diagnosi istologica di istiocitosi a cellule di Langerhans (proteina S100 e CD1a +) a localizzazione singola, inquadrabile come granuloma eosinofilo.

A completamento diagnostico eseguiti Quantiferon e sierologie per Bartonella, Brucella risultati negativi. Dosaggio di LDH, ferritina, enolasi neuronospecifica, alfafetoproteina, gonadotropina corionica e catecolamine urinarie: negativi. Lieve rialzo della fosfatasi alcalina ossea (45 ug/L; vn < 16).

Presa in carico dall'Oncoematologia Pediatrica, dopo posizionamento di CVC viene avviato trattamento chemioterapico: dose di attacco con prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> x 4 settimane associato a Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> per 6 settimane (come da protocollo LCH IV).

L'istiocitosi a cellule di Langerhans è un gruppo di disordini caratterizzati da anomala proliferazione di macrofagi o cellule simil-istiocitiche con un ampio spettro di presentazione clinica, inclusa la lesione solitaria a carico dell'osso nota come granuloma eosinofilo. La localizzazione a livello delle vertebre cervicali è rara (2%). Nel bambino con torcicollo, che si protrae nel tempo e che non recede con terapia antinfiammatoria, andrebbe sempre esclusa una causa organica sottostante.

## **PFAPA syndrome e disturbi del neurosviluppo: possibili pathways molecolari comuni?**

Panisi C.

*Laboratorio Autismo, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso Centrale e del Comportamento-Università degli Studi di Pavia*

La PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis) è una malattia autoinfiammatoria ad eziologia sconosciuta, esordisce solitamente in età prescolare e ha risoluzione spontanea nell'arco di alcuni anni. Febbre e infiammazione sistemica sono correlate ad una disregolazione della risposta dell'immunità innata riguardante la IL-1 e altre citochine proinfiammatorie. La diagnosi è clinica, basata sulla regolare periodicità degli episodi febbrili, indici infiammatori elevati con leucocitosi neutrofila, assenza di segni di infezione.

### **Materiali e metodi**

Vengono descritti 5 pazienti (pz)(4M;1F) affetti da PFAPA, valutati in un ambulatorio pediatrico di Milano nel periodo 2014-2016.

### **Risultati**

Età media di ingresso 4,8 anni (range 3-6,8); età media di esordio PFAPA 3,3 anni (range 2,4-4,5). La diagnosi clinica di PFAPA è stata supportata dalla positività degli indici di fase acuta ed esclusione di eziologia infettiva. Il betametasona ha risolto gli episodi nei 3pz a cui è stato somministrato (con accorciamento dell'intervallo libero un caso). In 4 dei 5pz c'era familiarità per tonsilliti febbrili ricorrenti per almeno uno dei genitori. Il riscontro di peculiari comportamenti nel corso della visita ha suggerito un approfondimento di tali aspetti, evidenziando nei quattro maschi caratteristiche meritevoli di valutazione specialistica. In uno dei bambini era presente un disturbo del linguaggio (già eseguiva sedute logopediche), spiccata ipersensorialità olfattiva e uditiva e forte inibizione sociale in situazioni non note. Gli altri tre presentavano stretta aderenza alle routine, ansia anticipatoria, difficoltà di interazione con i compagni, in alcuni casi comportamenti oppositivi o aggressivi, interessi selettivi. In un bambino di 4 anni, è stata posta diagnosi di S di Asperger.

### **Conclusioni**

L'incremento di alcune citochine infiammatorie, sia nella PFAPA sia in alcuni disturbi del neurosviluppo (es, IL-1? TNF-?, IL-6), il progressivo aumento della prevalenza di tali patologie in età pediatrica e il riscontro di manifestazioni cliniche di entrambi i quadri nel medesimo bambino, potrebbero spiegarsi con modificazioni molecolari di carattere epigenetico indotte da fattori ambientali, con ricadute sul sistema immune e sul sistema nervoso centrale. Per approfondire tale ipotesi, è auspicabile che ricerche future includano una valutazione comportamentale nell'assessment diagnostico dei bambini con PFAPA.

## **Sindrome di Asperger: un'anomalia del neurosviluppo, non necessariamente una condizione di disabilità**

Panisi C.

*Laboratorio Autismo, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso Centrale e del Comportamento-Università degli Studi di Pavia*

I disturbi dello spettro autistico (DSA) costituiscono un'anomalia del neurosviluppo ad elevata prevalenza (1:68, CDC 2014), patogenesi ignota e multifattoriale. Si manifestano nei primi anni di vita e, nella quasi totalità dei casi, sono condizioni lifetime. Sono caratterizzati da deficit dell'interazione sociale, comportamenti stereotipati e ripetitivi, interessi ristretti. Il funzionamento cognitivo è assai variabile, dal grave ritardo mentale ad un'intelligenza normale o superiore alla norma. A quest'ultima categoria appartiene la S di Asperger (SA).

### **Caso clinico**

AZ è un bambino di 6 anni. Visitato dal pediatra per affezione respiratoria, il curante si informa sulle possibili cause del suo insolito malumore. Iniziata da pochi mesi la frequenza della scuola elementare, AZ la rifiuta, piange spesso, non ha amici, ha frequenti crisi di rabbia e comportamenti oppositivi rispetto alle richieste per compiti di modesta difficoltà, nonostante la sua evidente intelligenza: infatti sa leggere e scrivere, usa un linguaggio forbito, esegue complesse costruzioni con il Lego tecnologico e gioca a scacchi. La disarmonia delle competenze del bambino suggeriscono al curante domande più approfondite e una valutazione NPI che conferma l'ipotesi diagnostica di SA. L'attivazione tempestiva di un intervento educativo mirato ha consentito una miglior comprensione e prevedibilità del contesto scolastico, migliori interazioni con i compagni e, dunque, una progressiva attenuazione dell'ansia di AZ, causa del disturbo del comportamento manifestato.

### **Conclusioni**

L'inserimento scolastico ha evidenziato una difficoltà di interazione sociale non emersa in precedenza, anche se, retrospettivamente, alcuni segnali erano presenti anche prima dell'inserimento scolastico. La diagnosi di SA nella madre nei mesi successivi a quella del figlio ha, in parte, spiegato la sottostima delle difficoltà di AZ da parte dei genitori. Diagnosi precoce e possibilità di un intervento educativo appropriato consentono un significativo miglioramento dei sintomi core dell'autismo, attenuando la disabilità futura. La SA, rispetto alle forme con compromissione cognitiva, viene solitamente diagnosticata più tardi, poiché l'intelligenza e un linguaggio, spesso assai sviluppato, possono mascherare le difficoltà di interazione sociale e i comportamenti stereotipati. Per tale motivo, è molto importante che le periodiche valutazioni pediatriche prevedano l'impiego di sensibili strumenti di screening per i DS

## La rete delle Immunodeficienze primitive (IPINET) in Italia

Pignata C.

*Coordinatore nazionale rete IPINET - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli*

IPINET nasce nel 1999 fortemente voluta da Alberto Ugazio e dai pediatri immunologi dei maggiori centri italiani, con lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive (PID) da applicare sul territorio nazionale. L'esigenza di un gruppo nazionale che si occupasse di PID nasceva da alcuni problemi irrisolti. In primis, vi era l'osservazione che soltanto pochi centri, quasi tutti concentrati nell'Italia centro-settentrionale, erano altamente specializzati nella diagnosi e nel trattamento delle PID. Ciò a fronte del dato che molti pazienti provenivano in realtà dall'Italia centromeridionale (dove era nettamente superiore anche la natalità) con grande disagio per le famiglie dei pazienti costrette ai periodici controlli, talvolta con cadenza trimestrale, in Regioni molto lontane da quella di origine. Era ragionevole sperare che con l'elaborazione di protocolli diagnostici e di follow-up anche gli ospedali locali (che spesso hanno pochissima esperienza nel trattamento e nel follow-up di queste malattie) potessero fornire un contributo prezioso alla gestione di questi malati, evitando loro disagi e spese. L'IPINET trova la sua naturale realizzazione nell'ambito dell'AIEOP, non solo perché antesignana nella realizzazione dei protocolli nazionali di cure in ambito emato-oncologico, ma anche grazie alla lungimiranza, sensibilità e collaborazione dei Colleghi ematologi, in primis di Andrea Pession che da allora coordina con i suoi e con Annarosa Soresina la raccolta e revisione dei dati, raccolti e centralizzati dal CINECA di Bologna.

Sono stati pertanto istituiti registri specifici per ognuna delle principali immunodeficienze grazie ai quali ognuno dei Centri facenti parte della rete ha la possibilità di registrare e condividere dati clinico-laboratoristici dei propri pazienti. In questo modo è stato possibile rendere omogenee su tutto il territorio nazionale le procedure diagnostiche per le maggiori immunodeficienze primitive e fornire linee di riferimento per la gestione terapeutica delle malattie e delle complicanze più frequenti. Inoltre, l'analisi delle informazioni immesse nei Database ha permesso di conoscere la storia naturale di ciascuna malattia, di individuare le eventuali complicanze nonché l'efficacia e gli effetti collaterali delle terapie. Di conseguenza è stato possibile validare nel tempo i criteri diagnostici, aggiornare gli algoritmi e definire nel tempo criteri diagnostici univoci. In alcuni casi, al fine di contrarre i costi e garantire qualità ed esperienza, sono stati individuati alcuni laboratori sul territorio nazionale, ove è possibile centralizzare le analisi molecolari, evitando inutili duplicazioni di competenze e favorendo una reale sinergia tra i gruppi. L'elaborazione dei dati raccolti negli anni e gli studi clinici condotti hanno permesso di modificare e aggiornare gli schemi e le indicazioni terapeutiche e applicarli a tutti i pazienti. Va anche sottolineato che la possibilità di utilizzare i dati dei registri ha permesso di rispondere a quesiti scientifici di rilievo e a migliorare la conoscenza generale delle singole malattie con un impatto considerevole sulla qualità delle cure.

L'implementazione di studi di ricerca clinica, mirati alla definizione della storia naturale della malattia, ha come immediata ricaduta l'ottimizzazione degli interventi relativi sia all'identificazione precoce del paziente affetto da PID, sia all'organizzazione del migliore percorso assistenziale e terapeutico. Attualmente, sono attivi sul territorio nazionale 62 Centri IPINET e sono stati raccolti dati di oltre 2900 casi di PIDs. In Tabella sono elencati i protocolli diagnostico-terapeutici elaborati con i relativi responsabili, che svolgono attualmente il ruolo di coordinatori delle attività connesse con quella specifica malattia.

## Il Futuro

Il gruppo di lavoro IPINET è attualmente impegnato in numerosi ambiti al fine di implementare la qualità delle cure al paziente affetto da PID. In alcuni casi la definizione della diagnosi ad opera dei Centri specializzati risulta agevole, mentre in alcune situazioni la complessità del quadro clinico è talmente elevata che la diagnosi non è facilmente effettuabile e il paziente non è inquadrabile nelle forme classiche maggiori di PID. A tal riguardo, tra le iniziative del gruppo di lavoro IPINET vi è la definizione di un sistema di Virtual Consultation System, che consenta la creazione di team multidisciplinari virtuali, costituiti da pediatri sub-specialisti esperti di Immunodeficienze primarie, per favorire la discussione di casi clinici complessi o atipici, spesso con coinvolgimento multisistemico. In tal modo grazie alle sinergie esistenti tra i vari gruppi sarà possibile acquisire un "secondo parere" per l'inquadramento diagnostico del paziente e la migliore scelta terapeutica. L'esigenza di un "secondo parere" rappresenta in alcuni casi una reale necessità per l'elevata complessità di casi particolarmente rari e complessi, per i quali non esistono linee guida per la diagnosi o la gestione terapeutica. Tale tipo di approccio, oltre a permettere di ridurre sensibilmente il ritardo diagnostico, favorirà anche l'integrazione delle competenze e la condivisione degli strumenti diagnostici tra i vari Centri. Dovrebbe essere una sorta di consulenza a distanza che consente la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, immagini o altre forme, utili per ottenere indicazioni da uno o più colleghi, in ragione di una specifica formazione e competenza. La presenza contemporanea "in rete" di più specialisti organizzata con servizi dedicati e interconnessi (multidisciplinarietà e multiprofessionalità dei professionisti coinvolti) e la collaborazione tra tali figure rappresenta quindi un obiettivo primario per la diagnosi e la gestione delle PID, garantendo la continuità assistenziale, ed evitando inutili fenomeni di migrazione sanitaria. Un esempio di confronto tra figure pediatriche sub-specialistiche è rappresentato dal modello della sindrome Del22, una sindrome riconducibile ad anomalie di sviluppo della 3° e 4° tasca branchiale, caratterizzata da un particolare fenotipo clinico, in cui la presa in carico globale del bambino richiede l'esistenza di un'équipe multidisciplinare di operatori e specialisti che operano nell'ambito di un percorso diversificabile in base all'età del paziente, alla presenza di sintomatologia clinica e alle più recenti linee guida. La costruzione di un "percorso" prevede non solo la definizione degli obiettivi, ma anche quella dei ruoli e per questo motivo è indispensabile la disponibilità di personale medico specializzato che si dedichi esclusivamente alle PID così da permettere, in un settore così complesso, un miglioramento della qualità delle cure, assecondando e dando risposta ai bisogni immediati del singolo paziente. I percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) si propongono di fornire degli schemi terapeutico-assistenziali sempre più efficaci al fine di migliorare la qualità di vita di questi pazienti e che siano applicabili e riproducibili in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale. Alcune Regioni hanno già adottato in questo ambito un PDTA dedicato alla sindrome Del22, che ha permesso un misurabile miglioramento della qualità delle cure. E' auspicabile che la metodologia del PDTA sia estesa a tutte le Regioni ed elaborata per ciascuna delle PID maggiori. Tra le altre iniziative promosse da IPINET vi è la produzione di un documento di consenso sul tema della prevenzione delle infezioni mediante vaccini nei pazienti con le diverse forme di immunodeficit primitivo o secondario. La scelta se vaccinare o meno quel paziente con un dato vaccino richiede sempre un momento di riflessione e non sempre è facile l'interazione tra il pediatra curante e il Centro di riferimento. Non ultimo, tra gli obiettivi che IPINET si pone per il prossimo futuro, vi è quello di implementare i progetti di ricerca nel settore delle PIDs, favorendo il più ampio coinvolgimento dei giovani. La ricerca clinica e traslazionale ha un ruolo fondamentale nella Medicina moderna nel migliorare la qualità delle cure al malato complesso, e, in particolare, nel definire l'intimo meccanismo di malattia del singolo individuo in un'ottica di *Medicina di precisione* e *Medicina personalizzata*. Va anche ricordato che il coinvolgimento dei giovani in progetti di ricerca clinica ha una forte valenza formativa: imparano ad affrontare situazioni cliniche difficili con senso critico, rigore metodologico, con l'utilizzo di tecnologie innovative, in una logica di Medicina fortemente basata sulle evidenze.

**Tabella. I Registri IPINET**

<b>Protocollo</b>	<b>Responsabile</b>
Agammaglobulinemia X-linked	A. Plebani (BS)
Agammaglobulinemia AR	A. Plebani (BS)
Immunodeficienza comune variabile	I. Quinti (RO)
Sindrome di Wiskott-Aldrich	L.D. Notarangelo (Boston), A.R. Soresina (BS)
Atassia-Teleangiectasia	M. Fiorilli, L. Chessa (RO)
Malattia granulomatosa cronica	D. De Mattia, B. Martire (BA)
Sindrome da delezione cromosoma 22	P. Rossi (RO)
Deficit selettivo di IgA	A. Pession (BO)
Sindrome da Iper IgE	R. Badolato (BS), M.C. Pietrogrande (MI)
Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	V. Moschese (RO)
SCID/CID	C. Pignata (NA)

## Effetti avversi degli antipsicotici in età evolutiva: aggiornamento della letteratura

Pisano S,<sup>1</sup> Catone G,<sup>1</sup> Veltri S,<sup>2</sup> Lanzara V,<sup>1</sup> Pozzi M,<sup>3</sup> Clementi E,<sup>4</sup> Iuliano R,<sup>5</sup> Riccio MP,<sup>1</sup> Radice S,<sup>6</sup> Molteni M,<sup>3</sup> Capuano A,<sup>7</sup> Gritti A,<sup>8</sup> Coppola G,<sup>9</sup> Milone A,<sup>10</sup> Bravaccio C,<sup>11</sup> Masi G.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine, Child and Adolescent Neuropsychiatry Division, Second University of Naples, 80131 Naples; <sup>2</sup> Child Neurology and Psychiatry Unit, Catholic University, Center for Rare Diseases, Department of Pediatrics Catholic University, Rome; <sup>3</sup> Scientific Institute IRCCS Eugenio Medea, 23842 Bosisio Parini, Lecco, Italy; <sup>4</sup> Unit of Clinical Pharmacology, CNR Institute of Neuroscience, Department of Biomedical and Clinical Sciences, L. Sacco University Hospital, Università di Milano, 20157 Milan, Italy; <sup>5</sup> Department of Pediatrics, Hospital "F. Veneziale", Isernia, Italy; <sup>6</sup> Unit of Clinical Pharmacology, Department of Biomedical and Clinical Sciences L Sacco, L. Sacco University Hospital, Università di Milano, 20157 Milan, Italy; <sup>7</sup> Faculty of Education Science, University Suor Orsola Benincasa of Naples, Naples, Italy; <sup>8</sup> Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Experimental Medicine, Second University of Naples, 80131 Naples, Italy; <sup>9</sup> Child Neuropsychiatry, Faculty of Education, Suor Orsola Benincasa University, Naples, Italy; <sup>10</sup> Clinic of Child and Adolescent Neuropsychiatry, Department of Medicine and Surgery, S. Giovanni di Dio and Ruggi d'Aragona Hospital, University of Salerno, Italy; <sup>11</sup> IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone, Pisa, Italy; <sup>11</sup> Department of Translational Medical Sciences, University Federico II of Naples, Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un aumento sostanziale della prescrizione, anche in politerapia, di antipsicotici di seconda generazione (SGA) per il trattamento di diversi disturbi psichiatrici nei pazienti pediatrici (1,2); il fenomeno è mondiale, ma variabile tra i diversi Paesi, con un incremento più contenuto in Europa, in Italia in particolare, rispetto agli USA [3, 4]. I SGA sono prescritti sia in- che off- label per varie condizioni, quali ad esempio i disturbi dello spettro schizofrenico, l'irritabilità e l'aggressività nei disturbi dello spettro autistico e nella disabilità intellettiva, nei tic e nel Disturbo di Tourette, nei disturbi dell'umore (soprattutto bipolare), nei disturbi del comportamento e nei disturbi del comportamento alimentare [5]. La Clozapina è stata il capostipite dei SGA, seguita da altre molecole quali il Risperidone, l'Olanzapina, la Quetiapina, l'Aripiprazolo, lo Ziprasidone, il Paliperidone e l'Asenapina.

Nel 2011 sono state pubblicate sia dall' AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2011) che dalla CAMESA (Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children) [6, 7], le linee guida per l'utilizzo degli SGA in età pediatrica. Le principali raccomandazioni riguardano il periodico monitoraggio di storia clinica del paziente ed esame obiettivo generale e neurologico, parametri auxologici (altezza, peso corporeo, indice di massa corporea (BMI), pressione sanguigna, glicemia a digiuno e principali indici ematochimici, elettrocardiogramma con calcolo del QTc [6, 7 vedi anche 8 per una sintesi].

In questa presentazione forniremo un aggiornamento degli effetti avversi indotti dai SGA in pazienti pediatrici, ponendo particolare attenzione a quelli che possono essere prevenuti, gestiti o quantomeno attenuati con un attento monitoraggio, analizzando gli studi più rilevanti pubblicati dal gennaio 2011 al gennaio 2016 (successivi quindi alla pubblicazione delle linee guida dell' AACAP e della CAMESA).

Gli antipsicotici di seconda generazione agiscono bloccando i recettori D2 della dopamina, similmente a quelli di prima generazione (FGA), ma con un'affinità più bassa. Inoltre, bloccano i recettori della serotonina nelle vie cortico-limbiche. Per questo motivo sono stati considerati più sicuri rispetto ai FGAs (ad esempio l' Aloperidolo), principalmente per i minori effetti avversi sul sistema nervoso [9]. Studi recenti sono però concordi nel sottolineare l'importanza di altri eventi avversi quali aumento di peso/ obesità, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia, iperglicemia/ipersulinismo, ipertensione [10], dimostratisi più frequenti nei giovani rispetto agli adulti, probabilmente a causa dell'esposizione precoce a questo tipo di molecole [10]. La dislipidemia correlata all'uso di questi farmaci [11] può spesso precedere l'aumento di peso, da cui potrebbe risultare indipendente. Tale condizione, che può portare ad una vera e propria sindrome metabolica, si associa all'aumento del rischio di sviluppare Diabete mellito di tipo 2 (DM2) [12]. Il rischio aumentato è dose-dipendente e persiste spesso anche ad un anno dalla sospensione del trattamento [13]. Altri studi hanno dimostrato che questi antipsicotici sono associati ad una disregolazione dell'insulina post-prandiale, indipendentemente dal guadagno di peso [14].

Tra gli altri possibili eventi avversi abbastanza frequente risulta l'iperprolattinemia, dovuta al blocco della dopamina sul lobo anteriore della ghiandola pituitaria. Tale condizione può determinare ginecomastia, galattorrea, mestruazioni irregolari fino all'amenorrea nelle donne, disfunzioni sessuali (diminuzione del desiderio sessuale, disfunzione erettile, eiaculazione precoce, secchezza vaginale) e ridotta fertilità [15]. L'ipogonadismo ipogonadotropo indotto, insieme a bassi livelli di estrogeni e testosterone, può abbassare la densità minerale ossea e causare osteoporosi [15]. Bambini e adolescenti sono a maggior rischio di sviluppare iperprolattinemia, probabilmente a causa di una diminuzione età-correlata dei recettori della dopamina [15].

Rispetto agli effetti sull'apparato cardiovascolare, anomalie all'elettrocardiogramma, aritmie, torsioni di punta (TdP), prolungamento dell'intervallo Qtc, ipotensione ortostatica sono riportati in pazienti in trattamento sia con FGA che con SGA [16]. Tuttavia, evidenze a sostegno di un rapporto causale diretto tra prolungamento del Qtc, rischio di TdP e morte improvvisa sono ancora da approfondire [65, 68]. Il prolungamento dell'intervallo QTc è in parte dose-dipendente, anche se una predisposizione genetica può contribuire alla aritmogenesi indotta da antipsicotici.

Tra i più comuni effetti collaterali degli antipsicotici di prima generazione, frequente causa di ricorso al pronto soccorso, si annoverano sicuramente i disturbi del movimento, in particolare i sintomi extrapiramidali (EPS). Per la differente affinità recettoriale gli SGA sono considerati a più basso rischio di indurre EPS. Tuttavia tale rischio non è assente e i bambini e gli adolescenti sembrano, anche in questo caso, più sensibili degli adulti [17, 18]. Questi effetti comprendono distonia acuta o cronica (improvvisi contrazioni muscolari involontarie che causano torsioni e movimenti ripetitivi o posture anomale), parkinsonismo (rigidità, tremore, bradicinesia e instabilità posturale), acatisia (un senso di disagio interiore, che si manifesta con l'incapacità di stare fermo e la necessità di muoversi), e discinesia tardiva (movimenti anormali persistenti come smorfie, movimenti della lingua, delle labbra (smacking), ammiccamento degli occhi, movimenti rapidi e involontari degli arti, del tronco e delle dita.



Una rara ma grave reazione avversa associata al trattamento antipsicotico è la sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da rigidità muscolare, ipertermia, disfunzione autonoma, alterazioni dello stato mentale, mionecrosi, leucocitosi ed iperCKemia; il solo aumento del CK tuttavia non è un sintomo sufficiente per diagnosticare una sindrome neurolettica maligna [20].

Sostanzialmente la revisione degli studi effettuata sostiene la validità delle linee guida formulate nel 2011 [6, 7]. Il risultato principale di questo nostro aggiornamento della letteratura è l'evidenza che gli effetti avversi metabolici e l'elevato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo II sono tra le complicanze più frequenti e problematiche. Di solito, un aumento di peso > 7% rispetto al peso di base è considerato clinicamente significativo [21]. Olanzapina e Clozapina sembrano le molecole maggiormente responsabili nel promuovere l'aumento di peso, seguite dal Risperidone, e in misura inferiore Aripiprazolo, Quetiapina e Ziprasidone [21]. Il peso aumenta notevolmente durante i primi tre mesi di trattamento indipendentemente dal farmaco in uso, e, pertanto, risulta indispensabile in questa fase procedere ad uno stretto monitoraggio. Successivamente (3-6 mesi di trattamento), l'entità dell'aumento di peso può tendere a diminuire con Olanzapina e Risperidone, mentre nessun ulteriore incremento dovrebbe verificarsi con Quetiapina [22]. I dati relativi al rischio di sviluppare diabete mellito di tipo II indicano un aumento del rischio di tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. Rispetto allo sviluppo della sindrome metabolica completa non si hanno ancora dati sufficienti a lungo termine, mentre sembra accertato il rischio di dislipidemie precoci. Pertanto, in accordo con le linee guida del 2011, è consigliato il periodico monitoraggio glicemico e lipidico nonché della routine ematochimica di base. Tali indagini assumono ancora più significato nel caso di pazienti con storia familiare di diabete, dislipidemia e obesità, o in caso di aumento di peso significativo. Il passaggio ad un antipsicotico con minore impatto sull'aumento di peso sembra essere una buona strategia per attenuare gli effetti metabolici, pur non esistendo SGA scevri del tutto da tali complicanze. La metformina sembra avere un ruolo promettente nel ridurre l'intolleranza al glucosio e contrastare l'aumento di peso, ma i dati sulla popolazione pediatrica sono ancora scarsi [23].

Per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali, gli studi sono ancora contrastanti, in quanto, accanto ad alcuni che mettono in evidenza come gli SGA possono attualmente essere considerati relativamente sicuri sotto questo punto di vista, data la bassa frequenza e gravità di questi effetti [17], ne esistono altri [18] che sottolineano comunque la necessità di cautela e monitoraggio attivo.

Dati recenti riguardo al prolungamento dell'intervallo QTc e agli effetti cardiovascolari [16, 24] suggeriscono che i SGA sono relativamente sicuri. Il prolungamento dell'intervallo QTc è un evento raro [24] e l'aumento è spesso clinicamente irrilevante [24]. Tuttavia, sarebbe sempre opportuno eseguire un ECG dopo tre mesi di trattamento e ogni sei mesi (soprattutto in caso di dosi più elevate, di titolazione più veloce, farmaci concomitanti o obesità). Quando da un attento colloquio anamnestico emergono possibili fattori di rischio individuali (storia personale o familiare di sincope, tachicardia / bradicardia, ecc) e / o casi familiari di morte improvvisa, sindrome di QTc lungo, Brugada e altre condizioni aritmogene risulta indispensabile un follow-up cardiologico con Ecg dopo un mese di trattamento e ogni tre mesi (soprattutto in caso di dosi più elevate, titolazione più veloce, farmaci concomitanti o obesità). Quando il prolungamento dell'intervallo QTc è maggiore di 450 ms, la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 130 battiti al minuto, l'intervallo PR è maggiore di 200 ms, il QRS è superiore a 120 ms, risulta neces-

sario discutere con un cardiologo pediatrico la possibile sospensione del trattamento antipsicotico.

Rispetto all'iperprolattinemia, le linee guida sottolineano che le determinazioni di routine della prolattina possono essere evitate in pazienti senza sintomi (ginecomastia, galattorrea e amenorrea) [6, 7]. Tuttavia, a nostro avviso, date le incertezze circa l'effetto a lungo termine dell'iperprolattinemia in una fase precoce di sviluppo, anche se asintomatica, un monitoraggio clinico mensile di sintomi PRL-correlati ed un controllo laboratoristico della PRL due volte all'anno sono consigliabili. Quando l'iperprolattinemia è persistentemente elevata, soprattutto nei pazienti più giovani, va preso in considerazione un viraggio della terapia verso molecole che impattano meno sull'aumento nell'ormone (aripirazolo, ziprasidone, quetiapina, olanzapina). In alternativa, soprattutto quando i sintomi PRL-correlati sono importanti, vanno prese in considerazione le associazioni con farmaci dopaminergici (bromocriptina, cabergolina) [25].

I dati di sicurezza dei SGA in età pediatrica non sono del tutto definitivi e ulteriori studi a lungo termine che coinvolgano pazienti di diverse fasce d'età sono ancora necessari. Di sicuro la stretta collaborazione tra il neuropsichiatra infantile ed il pediatra curante rappresenta il primo fondamentale passo per garantire un miglior monitoraggio, che ha come prima ed ultima finalità quella di promuovere la salute psico-fisica del piccolo paziente.

#### Bibliografia essenziale

1. Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:81-0.
2. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:867-74.
3. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, Glaeske G, Valluri SC. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008 Sep 25;2(1):26. doi: 10.1186/1753-2000-2-26
4. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Mar;25(3):235-45.
5. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des*. 2015 Jun 18.
6. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 3:1-2.
7. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. 2011. Available at [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/practice\\_parameters/Atypical\\_Antipsychotic\\_Medications\\_Web.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf). Accessed November 17, 2014.
8. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, Druss BG, Hartung DM, Valuck RJ, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:344-51.
9. Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 suppl 7:29-40.
10. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302:1765-73.
11. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14:119-36
12. Gallig B, Correll CU. Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:219-41.
13. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1067-75.
14. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen H-L, Rickels K. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes*. 2013;62:3232-40.

15. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28:421-53
16. Blair J, Taggart B, Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in pediatric psychopharmacology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004;111:791-15.
17. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner *Clin Pediatr Emerg Med*. 2012;13: 300–10.
18. Carbon M, Kapoor S, Sheridan E, Al-Jadiri A, Azzo S, Sarkaria T, et al. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:718-27.
19. Garcia-Amador M, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Moreno C, Castro-Fornieles J, Baeza I, et al. Neurological Adverse Effects of Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:686-93.
20. Masi G, Milone A, Viglione V, Mancini A, Pisano S. Massive Asymptomatic Creatine Kinase Elevation in youth during antipsychotic drug treatment: case reports and critical review of the literature. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;10:536-42.
21. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safe*. 2011; 34:651–68.
22. Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda JA, et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:1179-90.
23. Zheng W, Li XB, Tang YL, Xiang YQ, Wang CY, de Leon J. Metformin for Weight Gain and Metabolic Abnormalities Associated With Antipsychotic Treatment: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:499-09.
24. Correll CU, Harris J, Figen V, Kane JM, Manu P. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21:365-68.
25. Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinemia: different clinical expression in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:187-92.

## **Ittero persistente espressione di atresia delle vie biliari: descrizione di un caso**

Trunfio V.

*\*Specializzando Radiodiagnostica Università di Parma; \*\*Pediatria Ecografista Locri*

L'atresia delle vie biliari è presente in tutto il mondo e colpisce 1 nato su 12000. Il paziente affetto ha assenza di tutte o parte delle vie biliari extraepatiche che determina colostasi, danno epatico e mancato afflusso di bile nel tratto gastroenterico. Sono stati descritti casi familiari ad incidenza sporadica. L'eziologia è incerta sebbene sono stati chiamati in causa di volta in volta agenti virali, presenza di acidi biliari anomali o di reflusso pancreatico biliare e fattori ischemici.

### **Caso clinico**

MA nata PEG ha avuto scarso accrescimento ponderale dopo la nascita e si alimenta esclusivamente con latte materno. Ittero insorto in 3a giornata ed è persistente. All'età di oltre 1 mese ci viene richiesta una ecografia addominale e poco prima della sua effettuazione la piccola emette feci francamente acoliche con urine ipercromiche. L'ecografia epatica evidenzia un fegato aumentato di volume, con disomogenea accentuazione della ecogenicità parenchimale: colecisti non visualizzabile in due esami successivi e distanziati. L'ecografia epatica e soprattutto il quadro clinico fanno sospettare un'Atresia delle vie biliari. Viene consigliato prelievo ematico: GOT 309, GPT146, yGT 543, Bilirubina tot.9,09 con diretta 7,57, FA 1044, colesterolo219 (dopo circa 48 ore IgM positive per Citomegalovirus con positività della PCR). Viene sottoposta ad intervento chirurgico di Kasai presso il Bambin Gesù di Roma.

### **Discussione**

Il successo chirurgico è in rapporto alla precocità della diagnosi. I pz. nei quali non si ottiene un adeguato drenaggio biliare vanno incontro a cirrosi biliare con sviluppo di ipertensione portale ed insufficienza epato cellulare. Tali pz. sono candidati al trapianto epatico che rappresenta l'unico trattamento definitivo.

### **Conclusioni**

La persistenza dell'ittero neonatale è un segno che deve essere sempre preso in considerazione perché accomuna diverse patologie. Spesso l'ittero protratto è sottostimato per cui non si riconosce l'epatopatia che sta alla base e che ritarda sia la diagnosi che l'istaurarsi delle opportune terapie. E' auspicabile l'uso in futuro della carta colorimetrica per cui i genitori diventano "guardiani" del colore delle feci emesse dal loro figlio; l'allerta precoce in caso di "feci bianche" consente una diagnosi precoce di Atresia delle vie biliari con conseguente prognosi migliore per i soggetti che ne sono affetti.

## Profilo di sviluppo e disordini del sonno in età prescolare

Precenzano F.

*UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva,  
Seconda Università degli Studi di Napoli*

### Introduzione

È nota la relazione stretta tra alterazioni del sonno ed impairment neurocognitivo nei bambini in età scolare e negli adulti, tuttavia poco noti sono gli effetti dei disordini del sonno sul profilo di sviluppo dei bambini in età prescolare. Scopo del presente studio è valutare la presenza di profili di sviluppo atipico nei bambini affetti da disordini del sonno in epoca prescolare

### Metodi

41 bambini di età compresa tra i 2 e i 4 anni afferiti presso la UOC di Neuropsichiatria Infantile della Seconda Università degli studi di Napoli per riferiti disturbi del sonno sono stati sottoposti a valutazione del profilo di sviluppo mediante somministrazione del test Developmental Profile-3 (DP-3). I risultati ottenuti sono stati confrontati a quelli di una popolazione di controllo costituita da 87 bambini confrontabili per età ( $p=0.894$ ) e distribuzione tra i sessi ( $p=0.915$ ) reclutati nelle scuole della Regione Campania.

### Risultati

I soggetti affetti da disturbi del sonno presentano una media significativamente inferiore al punteggio globale di sviluppo ( $p=0.016$ ) rispetto ai soggetti di controllo. In accordo con i criteri di valutazione del test, i soggetti in esame sono stati classificati in base ai risultati al DP-3 in 5 categorie di sviluppo ("molto sopra la media", "sopra la media", "nella media", "sotto la media", "ritardo"). I soggetti affetti da disturbi del sonno presentano una maggiore frequenza di risultati "sotto la media" rispetto ai soggetti di controllo ( $p=0.004$ ).

### Discussione e conclusioni

I bambini affetti da disordini del sonno nelle prime epoche della vita presentano una maggiore prevalenza di anomalie nelle traiettorie di sviluppo rispetto ai bambini non affetti; tale dato sembrerebbe confermare da una nuova prospettiva il ruolo rilevante delle alterazioni delle modalità di sonno nella definizione di un impairment del neurosviluppo.

### Bibliografia

1. Alpern G., Boll T., e Shearer M. (1986). Developmental Profile II (DP-II):Manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
2. Lanfranchi S, Vianello R (2015): Adattamento italiano al Developmental Profile-3. Manuale. Hogrefe Editore. Firenze

# Aderenza alla dieta mediterranea in una popolazione di bambini affetti da Disturbo dello spettro dell'autismo: studio caso-controllo

Risoleo MC,<sup>1</sup> Esposito M,<sup>1</sup> Precenzano F,<sup>1</sup> Lanzara V,<sup>1</sup> Gison G,<sup>2</sup> Bonifacio A,<sup>3</sup> Mottola N,<sup>1</sup> Militerni R,<sup>1</sup> Carotenuto M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli; <sup>2</sup> Centro Medico Riabilitativo Pompei; Comitato scientifico ANUPI; <sup>3</sup> Associazione La Casa dei Giochi Onlus; Presidente ANUPI

**Parole chiave:** BAMBI, selettività alimentare, rigidità alimentare, KIDMED

## Introduzione

I disturbi dello spettro dell'autismo (ASD) interessano fino a 1/68 bambini. I problemi alimentari rappresentano fino a 46-89% e comuni sono: (1) selettività alimentare, (2) rifiuto del cibo, (3) comportamenti dirompenti al momento del pasto. Tale problematica può inficiare anche la qualità nutrizionale di tali soggetti. Scopo dello studio è valutare la presenza di problemi alimentari in una popolazione di bambini con ASD e verificare la aderenza alla dieta mediterranea (DM).

## Materiali e Metodi

È stata utilizzata la versione tradotta del test BAMBI (Brief Autism Mealtime Behaviors Inventory) che identifica in 15 domande 4 fattori di possibile disturbo: (1) Food Selectivity, (2) Disruptive Mealtime Behaviors, (3) Food Refusal and (4) Mealtime Rigidity. Il cut-off patologico è  $\geq 34$ . Il BAMBI è stato somministrato ai genitori di 65 bambini ASD (60 maschi) di età compresa tra 3-11 anni (età media 5.7; DS 2.4) e a un gruppo di controllo di 184 soggetti sani (52 maschi) confrontabili per età (6.1; DS 2.8;  $p=0.306$ ). Per l'aderenza alla DM è stato utilizzato il Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents (KIDMED)

## Risultati

La quota di soggetti ASD con problemi di alimentazione è pari 49.23% (vs. 19.02%;  $p<0.001$ ). In particolare, i fattori Food Selectivity e Mealtime Rigidity sono risultati significativamente differenti rispetto ai controlli ( $p<0.001$  per entrambi). 84.61% di ASD presenta una scarsa aderenza a DM e il 15.38% una media aderenza vs. 41.84% ( $p<0.001$ ) e 36.41% ( $p=0.003$ ) rispettivamente dei controlli

## Conclusioni

I disordini alimentari nei soggetti ASD rappresentano un problema rilevante nel management clinico, con importanti ripercussioni anche sulla qualità nutrizionale.

## Bibliografia

1. DeMand A, Johnson C, Foldes E. Psychometric Properties of the Brief Autism Mealtime Behaviors Inventory. *J Autism Dev Disord*. 2015 Sep;45(9):2667-73. doi: 10.1007/s10803-015-2435-4;
2. Serra-Majem L, Ribas L, Gargia A. et al, Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents, *Eur J Clin Nutr* 2003, 57 (1): S35-S39;
3. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J et al, Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents, *Public Health Nutr* 2004, 7: 931-935

## **Titolo: “La clinica: il navigatore del medico!”**

Tezza G, Paiola G, Banzato C, Pietrobelli A, Boner AL.

*Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

I., lattante di 3 mesi, giunge in PS per pianto flebile, rifiuto dell'alimentazione e scariche diarroiche. Alla valutazione appare in condizioni generali scadute, pallido-grigiastro, polipnoico, ipotensivo, tachicardico e ipoteso. Gli esami ematici evidenziano: PCR 70 mg/L, piastrinosi e leucocitosi con grave acidosi metabolica. Per la mancata risposta al bolo di soluzione fisiologica e l'instabilità clinica si trasferisce in Terapia Intensiva Pediatrica. All'arrivo in TIP comparsa di opistotono e di due episodi di ipertono generalizzato, deviazione dello sguardo associati a tachicardia e ipertensione arteriosa. L'EEG evidenzia onde theta asincrone in entrambi gli emisferi, per cui si inizia terapia anticomiziale con fenitoina, sospesa per la negativizzazione della clinica. Nel sospetto di meningoencefalite virale, si pone in terapia con aciclovir, sospesa poi per la negatività della coltura e della PCR su liquor. Emocoltura, urocoltura e coprocoltura sono risultate negative. Posto inizialmente a digiuno e con la normalizzazione dell'alvo, si inizia alimentazione con latte elementare. Qualche giorno dopo compaiono febbre, scariche diarroiche e calo ponderale con riscontro di acidosi metabolica. Si pone nuovamente a digiuno e in nutrizione parenterale fino alla normalizzazione dell'alvo. La coprocoltura risulta positiva per *Dientamoeba fragilis*, negativizzatasi grazie alla terapia con Metronidazolo. I prick by prick per latte vaccino sono positivi, per cui la rialimentazione viene ripresa con latte elementare con buona tolleranza e incremento ponderale. L'associazione dei sintomi ha messo in diagnosi differenziale l'intolleranza alle proteine del latte vaccino e la Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, la cui diagnosi è prettamente clinica. I criteri maggiori comprendono: vomiti ripetuti entro 6 ore dall'ingestione dell'alimento, miglioramento della clinica dopo la sua rimozione, assenza di sintomi allergici cutanei e respiratori, test di scatenamento orale positivo con ricomparsa dei sintomi. I criteri minori sono: letargia, pallore, ipotensione, prick test negativi, apiressia. Tuttavia nel 30% dei casi i prick test sono positivi, per una concomitante reazione IgE mediata. La diagnosi è stata complicata dalla non chiara associazione con l'introduzione a domicilio di latte formulato, la comparsa di febbre e la coprocoltura positiva che hanno inizialmente posto il sospetto di una grave disidratazione su base infettiva.

## Il percorso di prevenzione del disagio giovanile

Trapani A, Maietta F,\* Quintili G,\* Liguori R.

*\*Unità Operativa Psicologia Ospedaliera del Presidio Ospedaliero di Marcanise, Caserta; \*\*Psicologa, Centro Italiano Femminile CIF sez. comunale di Marcanise*

Quando ci troviamo di fronte ad alcuni drammi giovanili, dalle tossicodipendenze ai suicidi e alle stragi del sabato sera, non possiamo non interrogarci sul loro significato in quanto, questi avvenimenti, possono essere letti come ricerca di comunicazione con il mondo degli adulti, un mondo che sembra poco attento e poco capace di mettersi in sintonia con le nuove generazioni.

A questo bisogno di comunicazione deve essere data una risposta: solo in questo modo è possibile promuovere nei confronti dell'età evolutiva e dell'adolescenza, un efficace intervento di tutela della salute e di prevenzione del disagio giovanile.

Ciò, non può e non deve essere solo compito degli specialisti dell'adolescenza, quali psicologi e psichiatri che spesso vengono coinvolti solo quando diventa necessario un intervento terapeutico già in fase avanzata, devono essere impegnati i genitori, gli insegnanti e tutti coloro che quotidianamente instaurano importanti relazioni con gli adolescenti.

Il pediatra rappresenta una delle figure professionali più significative con cui l'adolescente entra in rapporto: è il professionista di cui ci si fida che può aiutare la famiglia dell'adolescente ad affrontare un'iniziale situazione di disagio, in quanto, nel proprio rapporto quotidiano, ha molte opportunità per riconoscere precocemente determinati fattori sociali di rischio e per sviluppare un'azione tesa a coinvolgere le agenzie educative che possono promuovere un'attività di prevenzione e poi attivare in un secondo momento, un intervento medico.

Le aree entro cui si possono sviluppare i fattori sociali di rischio e che possono rappresentare gli ambiti privilegiati di osservazione attraverso i quali il pediatra può individuare precocemente i sintomi di una situazione di disagio nell'adolescente sono: l'area dell'ambiente di vita dell'adolescente, l'area della rete sociale di riferimento e l'area del senso della comunicazione.

Per quanto riguarda la prima area, il pediatra può prendere in considerazione il contesto familiare in cui vive il ragazzo che non sempre rappresenta un ambito significativo di esperienze educative, ma un'agenzia che delega ad altri tali esperienze. La seconda area fa riferimento alle conseguenze che l'adolescente può avere quando la sua rete sociale è molto povera per numero e tipologia di attori coinvolti che non danno un giusto riconoscimento all'autonomia dell'adolescente.

La terza area riguarda la comunicazione degli attori coinvolti nel processo di crescita dell'adolescente che può essere carente perchè caratterizzata da una scarsa capacità di ascolto da parte dell'adulto che va a sottovalutare la dimensione empatica e ed affettiva.

La scoperta di questi fattori di rischio non deve indurre a pensare che l'adolescente sia destinato irrimediabilmente a una situazione di disagio; è più corretto pensare che l'adolescente abbia maggiori probabilità di vivere esperienze problematiche e quindi richieda un'attenzione particolare. In questa prospettiva il Pediatra può muoversi soprattutto coinvolgendo le agenzie educative che più direttamente possono promuovere un'attività di prevenzione; in questo senso è fondamentale il ruolo della famiglia, della scuola ma anche di altre agenzie quali le associazioni, le parrocchie e i centri ricreativo culturali che rappresentano una mappa delle risorse sociali a cui fare riferimento e che possono far sviluppare nuove esperienze fuori dal contesto familiare e scolastico di riferimento. L'individuazione di tali aree consentono al Pediatra di far emergere non solo le risorse sociali più rappresentative ma anche quelle più adeguate in relazione alla domanda specifica del singolo adolescente. In questo modo è possibile scegliere le risorse sociali che potenzialmente si rivelano più adatte a un intervento preventivo individualizzato e che globalmente rappresentano "la mappa delle risorse sociali" verso cui Pediatra potrà orientare l'adolescente.





XXIX Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale

# 1000 GRADINI PER IL FUTURO DEI BAMBINI

14-17 Settembre 2017  
NH Laguna Palace - Venezia

*Con il contributo non condizionante di:*



**ABI OGEN**  
PHARMA