



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



I 1.000 giorni che ipotecano il futuro

Displasia congenita delle anche: ruolo dello screening ecografico mirato precoce in età neonatale

Latte materno e infezioni verticalmente trasmesse: facciamo il punto

Editoriale



Cari amici, iniziamo con entusiasmo questo nuovo anno, che si prospetta ricco di appuntamenti e iniziative attraverso le quali la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale si propone di rimanere un valido riferimento nel panorama scientifico nazionale e internazionale.

Dopo le grandi soddisfazioni ottenute con la realizzazione della "Guida pratica sulle allergie", scelta come libro di testo dalle Scuole di Specializzazione in Pediatria delle Università di Ferrara e di Napoli, portiamo avanti con slancio il nostro lavoro, sempre accurato e di alto profilo, con nuovi obiettivi, tra cui la pubblicazione della "Guida pratica sulle Immunodeficienze nell'Ambulatorio del Pediatra", del "Manuale di nutrizione in età evolutiva", un interessante compendio con focus su diverse tematiche inerenti all'alimentazione in età infantile, dall'allattamento allo svezzamento, dalle diete per bambini sportivi ai modelli alimentari emergenti e, infine, la stesura di una nuova Consensus sulle problematiche e gli interventi preventivi nei "primi 1.000 giorni", dal titolo "HELP. Human Early Life Prevention. Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione dello sviluppo neurocognitivo".

Questa Consensus è senza dubbio uno dei progetti editoriali che più ci stanno a cuore, poiché tratta di un tema a nostro avviso molto importante, su cui vogliamo richiamare l'attenzione della Pediatria italiana tutta.

Noi Pediatri abbiamo un ruolo strategico nell'accompagnare e sostenere la famiglia nella promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo del bambino, nell'ambito di un percorso condiviso e complesso che risulterà fortemente influenzato dallo stile di vita familiare, soprattutto sotto il profilo alimentare. L'educazione a un corretto stile nutrizionale è fondamentale in ogni fase di crescita del piccolo, ma deve iniziare fin dal concepimento e proseguire durante la gravidanza, con l'allattamento e anche dopo il momento del vero e proprio svezzamento. È quindi evidente quanto sia importante in questo processo l'attenzione all'alimentazione materna, che per buona parte dei primi 1.000 giorni di vita rappresenta un elemento determinante su cui intervenire per favorire un adeguato equilibrio nutrizionale per il bambino.

A questo proposito, per potervi offrire ancora una volta un'opera che sappia coniugare l'alto rigore scientifico con la massima applicabilità nella pratica clinica, abbiamo voluto coinvolgere nella realizzazione della Consensus anche prestigiosi esponenti nel campo della Neonatologia, della Neuropsichiatria e della Ginecologia del nostro Paese.

Ma non ci siamo fermati a questo e, proprio tra le pagine di questo primo numero del 2016, vi proponiamo un approfondito articolo

che ci introduce al tema, realizzato dal Professor Vito Miniello e dal titolo: "I 1.000 giorni che ipotecano il futuro".

Tra gli altri contributi che vi presentiamo in queste pagine troverete una review su latte materno e infezioni verticalmente trasmesse, un interessante caso clinico sull'osteomielite acuta e infine un importante intervento sul tema delle vaccinazioni, di estrema attualità oggi in Italia. La SIPPS ha occupato un ruolo importante in questo primario settore della medicina preventiva, grazie anche alla pubblicazione della "Guida pratica per le vaccinazioni", in cui abbiamo saputo presentare i problemi esistenti in tema di vaccinazioni, analizzandone le cause e le possibili soluzioni.

Vi ricordo infine gli appuntamenti nel corso del 2016, durante i quali vi manterremo aggiornati riguardo alle attività e ai progetti della Società.

La prima occasione di incontro sarà ancora nell'incantevole cornice di Napoli, dal 22 al 25 aprile con il congresso "Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale"; mentre dal 15 al 18 settembre si svolgerà a Caserta il prossimo XXVIII Congresso Nazionale SIPPS, che speriamo possa vedere la stessa incredibile partecipazione registrata durante l'edizione dello scorso anno, e di cui vi ringraziamo ancora di cuore.

Infine vogliamo esprimere il nostro cordoglio per la recente scomparsa del nostro Direttore Responsabile, Guido Brusoni, un carissimo Collega che ha contribuito alla SIPPS con anni di impegno e costanza. Vogliamo augurargli buon viaggio, ringraziandolo per tutto quello che ha saputo darci e che ci ha lasciato.

Vi lasciamo ora alla lettura della nostra bella rivista, augurando a tutti voi un ottimo inizio di anno nuovo.

Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS





**SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE**

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi, Annamaria
Castellazzi, Claudio Maffei, 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 Venturolli

JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

**PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ**

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

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 Maffei, Lorenzo
Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito
Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia
del Giudice, Giuseppe Varrasi, Leo
Venturolli, Elvira Verduci, Maria
Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Sede SIPPS
Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)
Tel. 330.707722
E-mail: presidenza@sipps.it

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORA

4

REVIEW

I 1.000 giorni che ipotecano il futuro

Miniello VL, Diaferio L, Verduci E.

10

ESPERIENZE

Displasia congenita delle anche: ruolo dello screening ecografico mirato
precoce in età neonatale

Zaffaroni M, Innocenzi G, Rocca G, Colasanto G, Beux S, Monticone S, Bona G.

24

CASO CLINICO

Un caso di osteomielite acuta: il punto sulla diagnosi e la terapia

Chiappini E, Lazzeri S.

40

APPROFONDIMENTI

Latte materno e infezioni verticalmente trasmesse: facciamo il punto

Sciorio E, di Martino L, Di Mauro D, Liguori R, Fiore M, Di Mauro G, Buffolano W.

48

DOCUMENTI

Il calo delle coperture vaccinali e l'interesse superiore del fanciullo

Pinto L, Bona G, Di Mauro G.

64

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

© 2016 Sintesi InfoMedica S.r.l.

Norme per gli autori

1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 4 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare caratteri corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989;1:352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974;457-72

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.

6. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

7. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

8. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
- Le immagini vanno salvate come singolo file.

9. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Consiglio Direttivo SIPPS di Napoli: punto della situazione e le novità del 2016

Dal 18 al 20 dicembre scorso si è tenuto a Napoli il **Consiglio Direttivo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**, durante il quale si è fatto il punto circa i successi ottenuti nell'anno appena trascorso e si sono iniziati a definire più nel dettaglio i nuovi progetti e le iniziative per il 2016.

Il Congresso Nazionale di Stresa ha avuto un successo che ne ha fatto probabilmente uno degli eventi più importanti del 2015 nell'area pediatrica, grazie a un'ottima adesione dei partecipanti e a una qualità delle proposte formative di elevatissimo livello. Pertanto uno dei primi interventi del Direttivo è stato proprio quello di **definire il programma scientifico del XXVIII Congresso nazionale di Caserta e di concordare il Programma definitivo dell'evento "NAPULE È... Pediatria Preventiva e Sociale"**, che si terrà dal 22 al 25 aprile nella capitale campana e al quale sono stati assegnati 13 crediti ECM, così che possa essere all'altezza delle aspettative dei nostri partecipanti anche quest'anno.

Il Congresso nazionale della Società si terrà **dal 15 al 18 settembre** e sarà certamente ricco di spunti interessanti. All'evento saranno associate una serie di iniziative e benefit per gli accompagnatori, come visite guidate a siti di interesse storico e archeologico.

Numerosi altri i temi affrontati dai rappresentanti della SIPPS: dalla consegna delle prime copie della **"Guida pratica sulle allergie"** (pubblicazione scelta come libro di testo dalle Scuole di Specializzazione in Pediatria delle Università di Ferrara e di Napoli) alla definizione del titolo della **nuova Consensus 2016** sulle problematiche e gli interventi preventivi nei "primi 1.000 giorni" e del suo gruppo di lavoro, che

comprenderà anche esperti nel campo della Neonatologia, Ginecologia, Nutrizione e Neuropsichiatria Infantile. È stato inoltre dato spazio alle necessità delle famiglie, per questo i nuovi progetti SIPPS comprenderanno, tra gli altri, la **realizzazione di nuove attività educative e formative**, con la pubblicazione di materiale divulgativo da distribuire anche nelle scuole, e di diverse "Guide pratiche" su argomenti come febbre, enuresi notturna e diabete mellito. Infine, il Consiglio Direttivo si è proposto di potenziare i progetti di promozione e prevenzione nei corsi pre-parto.

Nell'ottica di mantenere elevata l'offerta formativa destinata ai Pediatri italiani, il Consiglio Direttivo ha inoltre proposto la realizzazione di uno o più **corsi FAD** semplici, per specialisti con scarsa dimestichezza con il computer, e posto particolare attenzione all'impostazione della **"Guida pratica sulle immunodeficienze"** e del **"Manuale di nutrizione dell'età evolutiva"**.

Sempre sensibile ai temi dell'appropriatezza, il Consiglio Direttivo SIPPS ha anche approvato la proposta di aderire a **Choosing Wisely** e di stilare "Le 5 cose da NON fare" in tema di nutrizione, prevenzione delle patologie allergiche, disordini funzionali gastrointestinali e uso giudizioso degli antibiotici.

Tra le attività SIPPS discusse durante la riunione hanno naturalmente trovato spazio anche i progetti già in essere, che verranno portati avanti con nuove iniziative nel corso del 2016, tra cui la rivista RIPPS 2016 e gli eventuali supplementi.

Nella prospettiva di nuove collaborazioni internazionali, il Presidente del Consiglio Direttivo ha esposto la propria esperienza (fatta a titolo personale) con le Società pediatriche turche e del Medio Oriente, molto attive e desiderose di collaborare con quelle italiane, proponendo di ufficializzare i rapporti tra queste Istituzioni e la SIPPS

rivalutando nel corso dell'anno le collaborazioni già avviate, anche alla luce del crescente prestigio che la Società sta acquisendo a livello nazionale e internazionale. Sulle attività della SIPPS si concentra infatti l'attenzione della Pediatria italiana a tutti i livelli, per cui il lavoro della Società deve continuare ad essere sempre accurato e di alto profilo. È su questi presupposti che la SIPPS, con il suo orientamento direttivo, vuole operare cercando d'identificare e rendere operativi i collegamenti tra le novità che provengono dagli studi e dalle ricerche con i reali bisogni di una società i cui bambini rappresentano un patrimonio unico e insostituibile su cui occorre investire, impegnare e realizzare, nei tempi e nei modi necessari.

Le immunodeficienze in pediatria



Le immunodeficienze rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni caratterizzate da difetti di sviluppo o funzionamento del sistema immunitario, che si traducono in una risposta insufficiente a processi morbosi di diversa natura. I soggetti che ne sono colpiti presentano infezioni ricorrenti, soprat-

tutto a livello del polmone (bronchiti e polmoniti), dei seni paranasali (sinusiti) e dell'orecchio (otiti), ma le infezioni si possono diffondere per via ematica o coinvolgere il sistema nervoso determinando quadri di meningiti o meningoencefaliti.

Di fronte a un bambino con infezioni ricorrenti o con i sintomi di una malattia che può far sospettare un'immunodeficienza **vanno pianificati esami molto semplici, evitando di procedere affrettatamente a troppi esami i cui risultati possono essere confondenti**. Ci sono alcuni elementi che possono aiutare nell'inquadramento diagnostico e alcuni "campanelli d'allarme" che devono far sospettare la malattia.

Per aiutare il Pediatra a inquadrare il problema e a gestirlo nella maniera corretta **la SIPPS ha avviato un importante progetto editoriale, realizzando una Guida pratica sulle immunodeficienze nell'ambulatorio del Pediatra** con il contributo di importanti esponenti nel campo dell'Immunologia pediatrica italiana.

Tra gli argomenti trattati nella Guida figura anche un'interessante sezione dedicata alle esperienze di *real life*, in cui si parla di suscettibilità alle infezioni, vaccinazioni, consulenza genetica e qualità della vita, nonché un capitolo dedicato alle Linee Guida e ai Documenti sulle immunodeficienze. Questa iniziativa, che si auspica possa andare incontro allo stesso successo raccolto dalle altre opere realizzate sul tema delle vaccinazioni e delle allergie, verrà **finalizzata entro giugno 2016 e distribuita in occasione del Congresso nazionale della Società di settembre**.

L'importanza dei nonni nella crescita del bambino

Nella crescita dei piccoli **i nonni rappresentano figure fondamentali**. Lo spiega la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. "L'indagine Euris-



spes 2004 "L'identikit del nonno italiano", ancora attuale - dichiara il Dottor Leo Venturelli, Pediatra di Famiglia di Bergamo, referente per l'Educazione sanitaria e la comunicazione della SIPPS - mette in luce come il nonno italiano venga percepito dal nipote con un'età compresa tra i 7 e gli 11 anni: è una **figura affettuosa con cui i bambini in genere passano quasi la metà del loro tempo**". Ma quanto i nonni aiutano i loro figli nell'accudimento dei nipoti rispetto ad altre Nazioni? "Da uno studio europeo del 2011 (SHARE: *The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* - 2011) - prosegue il Dottor Venturelli - l'Italia è il paese dove il 33% dei nonni si prende cura quotidianamente dei nipoti, contro l'1,6% della Danimarca o il 2,9% della Svezia. Questa situazione, giudicabile positiva sotto l'aspetto umano, nasconde però una realtà in cui le famiglie giovani si devono appoggiare a quelle di origine per poter accudire i figli, in tempi di difficoltà economiche e occupazionali e di carenti investimenti nel settore della famiglia e dei servizi sociali.

Ma quali caratteristiche hanno i nonni di oggi? "Sono numerosi i testi - spiega il Dottor Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS - che disegnano un quadro di **nonni attivi, con molteplici interessi, un buon livello di istruzione**

e che desiderano stabilire un legame affettivo con i nipoti cercando di proporsi come utile sostegno ai genitori. Sono inoltre ben disposti ad apprendere e a cambiare i propri comportamenti, consapevoli del fatto che negli anni la Pediatria e la Pedagogia sono molto cambiate". Ecco, allora, che diventa importante che i nonni vengano istruiti sulle norme di sicurezza e sulle novità in termini di alimentazione infantile, di puericultura, di pedagogia, di aspetti socio-educativi, che dovrebbero essere colmate dalla maggior disponibilità dei Pediatri al riguardo, da incontri o corsi organizzati da istituzioni, in particolare da Società Scientifiche pediatriche.

L'importanza dell'Early Life Nutrition

"1000 giorni. Sono i giorni che ci separano dal traguardo degli Obiettivi di Sviluppo del Millennio (Millennium Development Goals) e sono anche i giorni cruciali per salvare il futuro di un bambino".

Così ha dichiarato Anthony Lake, Direttore dell'UNICEF, ribadendo la necessità di un costante impegno sociale e governativo nella lotta alla malnutrizione. Nel mondo, 165 milioni di bambini soffrono di malnutrizione cronica,

ed è fondamentale promuovere lo sviluppo di sinergie a livello di istituzioni, comunità e altri soggetti finalizzate a progettare e implementare programmi sullo sviluppo dei bambini fin dai primi mesi di vita.

In questo progetto globale si inserisce anche la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, che si impegnerà attivamente nel sensibilizzare i Pediatri italiani su questo tema così importante nell'ambito di una serie di iniziative che culmineranno con la pubblicazione di una Consensus (*Consensus Human Early Life Prevention* (HELP©) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione dello sviluppo neuro-cognitivo) che verrà distribuita a settembre. A questo proposito, per offrire un'adeguata introduzione al tema, tra le pagine di questa rivista troverete un approfondito articolo realizzato dal Professor Vito Miniello, che sottolinea l'importanza dei fabbisogni nutrizionali da assicurare al bambino nei primi 1.000 giorni di vita per migliorare i risultati di sviluppo e salute. Investire nella salute e nello sviluppo cognitivo, emotivo e sociale nei primi anni di vita garantisce maggiori benefici a lungo termine per gli individui e la società tutta. Oltre che ad essere un obbligo sancito dalla Convenzione sui Diritti dell'Infanzia, assicurare a tutti i bambini il miglior inizio possibile rappresenta una scelta tra le più lungimiranti che un Governo o una amministrazione locale possano fare.

Un nuovo Responsabile dei Rapporti con le Istituzioni e le Società Scientifiche

Il consiglio direttivo della SIPPSS, per aumentare il numero di persone coinvolte in questo delicato e centrale ruolo, ha deciso di affiancare allo stimato collega professor Franco Locatelli il Professor Luca Bernardo, Direttore della Struttura Complessa di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano. A lui vanno per-

tanto la nostra gratitudine per aver accettato l'incarico e il nostro augurio di un buon lavoro insieme alla nostra Società che, senza dubbio, beneficerà certamente della sua preziosa collaborazione.



Professor **Luca Bernardo**, *Direttore SC di Pediatria del Fatebenefratelli e nuovo Responsabile dei Rapporti con le Istituzioni e le Società Scientifiche*

SIPPSS sempre più aperta ai giovani

Nell'ambito del Consiglio direttivo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPSS), svoltosi a Napoli dal 18 al 20 dicembre scorso, è stata deliberata la costituzione del gruppo **Junior Members** (soci di età inferiore ai 36 anni). Obiettivo di tali nuove quanto preziose risorse è la promozione di attività formative nel campo clinico e della ricerca. Nel corso degli anni, la SIPPSS ha supportato le opportunità di crescita dei giovani, promuovendo un ruolo attivo all'interno della Società.



Dottoressa **Lucia Diaferio**, *medico in formazione specialistica presso l'università di Bari*



Dottor **Pietro Falco**, *medico in formazione specialistica presso l'università di Napoli*

I **Junior Members** avranno la possibilità di partecipare gratuitamente ai Congressi Nazionali SIPPSS e di ricevere regolarmente la rivista (RIPPS) che dedicherà loro uno spazio per iniziative e casi clinici di particolare interesse scientifico. Per rappresentare i giovani soci SIPPSS il Consiglio direttivo ha nominato all'unanimità la Dottoressa Lucia Diaferio (medico in formazione specialistica presso l'università di Bari) e il Dottor Pietro Falco (medico in formazione specialistica presso l'università di Napoli).

Ai colleghi Junior Members l'augurio di buon lavoro da parte di tutto il Direttivo SIPPSS!

ERRATA CORRIGE

Con riferimento all'intervento "Highlights dal XXVII Congresso Nazionale SIPPSS" pubblicato sul numero 4/2015 della rivista, vogliamo segnalare che il Corso di "Simulazione avanzata in pronto soccorso pediatrico" svoltosi durante la giornata del 17 ottobre è stato tenuto soltanto dalla Dottoressa Federica Ferrero e dal Dottor Marco Binotti, rispettivamente Responsabile e Coordinatore dell'evento. Nell'articolo sono stati erroneamente indicati altri docenti, che in realtà sono estranei all'iniziativa. Ci scusiamo con i colleghi per il refuso e li ringraziamo ancora per l'eccellente corso, molto utile e apprezzato dai partecipanti al Congresso.

I 1.000 giorni che ipotecano il futuro

Miniello VL, Diaferio L, Verduci E*

Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica

Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Università di Bari "Aldo Moro"

*Dipartimento di Scienze della Salute. Ospedale San Paolo, Università di Milano



Parole chiave

primi 1.000 giorni di vita, interventi precoci per lo sviluppo del bambino, epigenetica, nutrizione nelle prime fasi della vita, assunzione proteica, assetto marziale

Key words

first 1.000 days of life, Early Child Development, epigenetics, early-life nutrition, protein intake, iron status

Riassunto

Secondo il Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia (UNICEF) i 1.000 giorni che vanno dal concepimento ai 2 anni di vita rappresentano un periodo critico ("finestra" di vulnerabilità e di opportunità) in cui i fabbisogni nutrizionali devono essere assicurati per evitare effetti negativi a breve termine (sopravvivenza) e a lungo termine (sviluppo e salute). Interventi basati su evidenze scientifiche e mirati sui fattori di rischio sono in grado di migliorare i risultati di sviluppo e salute dei bambini.

Abstract

According to the United Nations Children's Fund (UNICEF), the 1,000 days spanning from conception to 2 years of life are a critical period of time ("window" of vulnerability and opportunity) when nutritional needs must be ensured to avoid adverse impacts on short-term survival as well as long-term health and development. Evidence-based interventions targeting risk factors can improve development and health outcomes in children.

Impari opportunità

"Per un uomo affamato, un tozzo di pane è il volto di Dio"

Mohandas Karamchand (Mahatma) Gandhi

Le prime epoche della vita (compresa quella prenatale) condizionano l'esistenza biologica dell'individuo. Malnutrizione, svantaggio socio-economico e precoci esposizioni avverse incrementano il rischio di scarsi risultati sociali, influenzano negativamente le capacità cognitive e la salute a medio e lungo termine.¹⁻³

Lo sviluppo del bambino (**Early Child Development**) è la risultante dell'interazione tra le caratteristiche biologiche individuali e l'ambiente in cui nasce, vive e cresce (Figura 1). Un ambiente positivo deve innanzitutto garantire un'alimentazione adeguata, implementare processi relazionali (nell'ambito e al di fuori del nucleo familiare), assicurare equità, opportunità e servizi socio-sanitari. Le caratteristiche del modello teorico di tale ambiente sono state elaborate dalla Commissione per i determinanti sociali di salute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*Knowledge Network for Early Child Development*). Le prime fasi della vita risultano cruciali al fine di impostare interventi precoci per lo sviluppo e lo stato di salute nelle età successive. Da un punto di vista operativo il termine anglosassone *Early Child Development* si riferisce a strategie preventive per garantire espansione delle abilità fisiche, cognitive, psicologiche e socio-emozionali che portano a una maggiore competenza, autonomia e indipendenza.⁴

Il pediatra, i caregiver, le istituzioni e le politiche socio-sanitarie rivestono un ruolo determinante nel promuovere buone pratiche nelle fasi precoci di sviluppo del bambino, per le quali vi è evidenza di efficacia. Risulta pertanto imperativo individuare fattori di rischio biologico e contestuali di tale periodo, compresa la vita intrauterina (Tabella 1).

Il concetto dei **primi 1.000 giorni di vita**, finestra temporale che va dal concepimento al secondo anno di età, prende spunto dall'articolo pubblicato nel 2008 dalla prestigiosa rivista *The Lancet* sugli interventi da attuare in tema di malnutrizione materno-infantile e di outcome nutrizionali (promozione dell'allattamento al seno, ottimizzazione dell'alimentazione complementare, supplementazione con micronutrienti essenziali, strategie di supporto nutrizionale).⁵ A tal proposito Robert Black, *editor e leading author* della *The Lancet's Maternal and Child Undernutrition Series*⁶⁻⁸ precisa categoricamente: "Nutrition is a desperately neglected aspect of maternal, newborn, and child health. The reasons for this neglect are understandable but not justifiable".

Secondo dati forniti dall'UNICEF, principale organizzazione mondiale per i diritti dell'infanzia, più di 200 milioni di bambini non raggiungono il loro potenziale di sviluppo nei primi 5 anni di vita a causa di povertà, inadeguata nutrizione, insufficienti servizi sanitari e *care* psico-sociale.⁹ A fronte di tali evidenze l'UNICEF ha ribadito la necessità di un costante impegno sociale e soprattutto governativo per vincere la battaglia contro la malnutrizione, sia acuta (*wasting*) che cronica (*stunting*). La morte di 2,6 milioni di bambini l'anno dovuta a malnutrizione acuta grave rappresenta in realtà solo la punta di un iceberg immerso in una condizione di malnutrizione cronica, il cui impatto mediatico risulta decisamente meno consistente.¹⁰⁻¹¹ Appaiono pertanto insostenibili lacune nell'agenda sanitaria internazionale, nei piani e nelle politiche nazionali e internazionali.¹² La recente dichiarazione di Geoffrey Rose costituisce un lucido e impietoso *J'accuse*: "I determinanti principali della malattia sono di natura economica e sociale, di conseguenza anche i rimedi devono essere economici e sociali. La medicina e la politica non possono e non devono essere separati".¹³ A sostegno di tali priorità, Ertharin Cousin, direttrice esecutiva del *World Food Programme*, ha precisato: "L'eliminazione della fame e della malnutrizione cronica apre la strada al raggiungimento di tutti gli altri obiettivi di sviluppo, dallo sradicamento della povertà alla promozione dell'educazione, della salute, dell'equità e della crescita economica".

La nutrizione riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo dei primi giorni di vita per garantire all'individuo l'espressione del proprio potenziale.

Figura 1. Early Child Development (ECD)

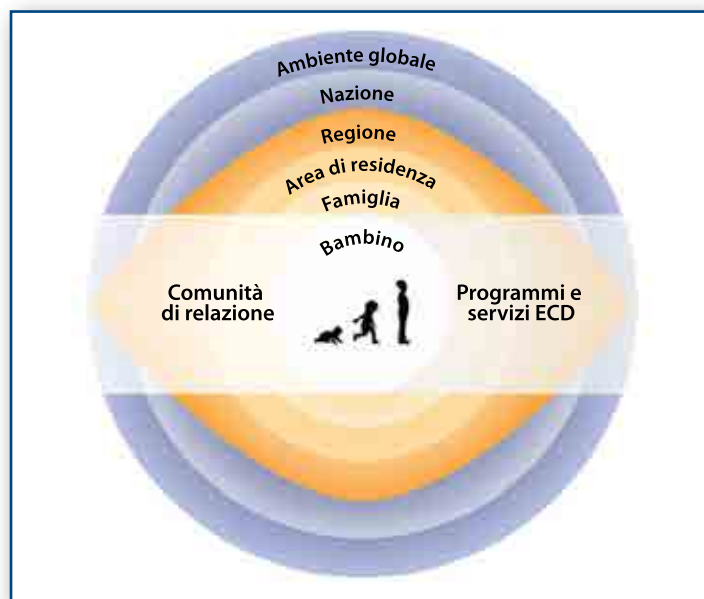
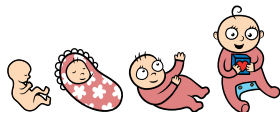


Tabella 1. Fattori di rischio biologico

 Early Child Development	
Fattori intrauterini	Ritardo di crescita intrauterino, inadeguata nutrizione materna, infezioni materne, uso di tabacco e stupefacenti
Nascita	Nascita pretermine, complicazioni
Nutrizione del bambino	Insufficiente alimentazione al seno, malnutrizione calorica e proteica, deficit micronutrienti (ferro, zinco, iodio)
Infezioni del bambino	Diarrea cronica, parassitosi, HIV, malaria



Un cervello 'wider than the sky'

"Penso che il cervello sia l'anima"
Margherita Hack

Durante le prime fasi della vita i fattori ambientali (carenze nutrizionali, eventi avversi, stimoli ed esperienze) hanno un impatto determinante sulla crescita e sullo sviluppo cognitivo.¹⁴

Il cervello si sviluppa rapidamente nei primi 2-3 anni, presentando "finestre" di plasticità, opportunità ma anche di vulnerabilità. Lo sviluppo neuropsicologico del bambino non è automatico ma deriva dal rapporto consonante con l'ambiente, in risposta a stimoli interpersonali che interferiscono sulle connessioni sinaptiche e sullo sviluppo neuronale.

Gerald Edelman ha trasferito i concetti elaborati nei suoi studi immunologici sulla ricerca dello sviluppo cerebrale,

al fine di costruire un modello dettagliato delle strutture e dei processi che sono alla base delle nostre facoltà cognitive.¹⁵⁻¹⁶ Attraverso la teoria della "selezione dei gruppi di neuroni" il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina (1972) rivisita magistralmente i principi più significativi espressi da Darwin, traducendoli in neurobiologia.¹⁷⁻¹⁸ La teoria, basata sul cosiddetto *darwinismo neuronale*, ipotizza che le funzioni cerebrali superiori sarebbero il risultato di una selezione che si realizza nel corso dello sviluppo filogenetico di una data specie e durante lo sviluppo dell'individuo.

Lo sviluppo del cervello è un complesso processo dinamico di cambiamenti progressivi e regressivi. La "potatura" di neuroni e sinapsi (*synaptic and axon pruning*) rappresenta un processo regolativo determinante nel modificare la struttura del sistema nervoso a partire dalla vita fetale. La selezione di neuroni e assoni comporta una configurazione più efficiente mediante un meccanismo felicemente espresso dall'aforisma anglosassone "use or loose" (usalo o



Per saperne di più Darwinismo neuronale

"Per quale misteriosa trasformazione l'attività di neuroni situati in una particolare sede del cervello o dotati di una particolare proprietà biochimica, dovrebbe diventare esperienza soggettiva, mentre l'attività di altri neuroni non lo fa?" (GM Edelman).

Le modalità con cui i neuroni si strutturano e funzionano "per gruppi" sono sempre di natura epigenetica e mai per "istruzioni" del genoma. La complessità di tale teoria, che confuta la separazione (di cartesiana memoria) tra mente (*res cogitans*) e corpo (*res extensa*), può essere semplificata attraverso tre processi:

a) **Selezione in fase di sviluppo:** processo dinamico che ha luogo durante la fase fetale e post-natale. Durante lo sviluppo si realizzano circuiti neuronali che compongono il "repertorio primario" del cervello, differente da individuo a individuo e condizionato dall'assetto genetico. Alla nascita possiamo contare su un patrimonio di circa 10 miliardi di neuroni, ognuno dei quali presenta numerosissimi collegamenti (fino a 10.000 sinapsi per neurone). Il processo di selezione coinvolge gruppi di neuroni in competizione "topobiologica", vale a dire che il loro rafforzamento o indebolimento dipende dalla posizione in cui vengono a trovarsi i gruppi stessi.

Il repertorio primario del cervello è costituito da uno straordinario complesso cellulare le cui potenzialità dipendono dalle esperienze. La sindrome di Down è un esempio di patologia riconducibile ad anomalie dello sviluppo del repertorio primario.

b) **Selezione esperienziale:** processo che implementa o riduce popolazioni di neuroni (con relative sinapsi) in seguito a stimolazioni ambientali che inducono la formazione di nuovi circuiti nervosi ("repertorio secondario") e modificazioni molecolari, senza che si alteri il precedente *core* del network neuronale e sinaptico. Esempi di alterato sviluppo del repertorio secondario sono i disturbi della cognitivtà da mancata o alterata educazione e i disturbi del comportamento legati a esperienze.

c) **Rientro:** processo che permette nel corso del tempo la segnalazione incessante da una certa regione cerebrale a un'altra e poi di nuovo alla prima, lungo fibre parallele. La memoria è una proprietà dinamica di sistema per cui il rafforzamento e l'indebolimento delle sinapsi facilitano il nuovo coinvolgimento di una parte dei circuiti originari. Nel cervello avviene la stimolazione di circuiti rientranti che producono un'immagine o un pensiero dell'oggetto richiamato alla memoria.

lo perdi). Oggigiorno la maturazione del cervello umano può essere esaminata attraverso tecniche di neuroimaging (Risonanza Magnetica strutturale) che consentono di osservare lo sviluppo sia in termini spaziali (anatomici) che temporali. Il ritmo di sviluppo sinaptico e la potatura variano sensibilmente nell'ambito delle varie aree cerebrali. Ad esempio, nella corteccia visiva l'overproduzione sinaptica raggiunge il picco al quarto mese di vita per poi subire lo sfoltimento, processo che continua fino all'età prescolare, quando la densità sinaptica ha raggiunto livelli dell'adulto. Invece, nella corteccia prefrontale mediale (funzioni esecutive, regolatorie) l'acme si verifica verso i 3-4 anni di età, con il declino durante l'adolescenza. Studi di mappatura del cervello hanno mostrato che pattern regionali e temporali di cambiamenti dinamici di maturazione (aumento di mielinizzazione e sfoltimento sinaptico) si realizzano prevalentemente durante la prima infanzia. Le esperienze post-natali rafforzano i collegamenti esistenti e ne creano altri del tutto nuovi. Il sistema nervoso classifica e categorizza le esperienze in base a una "selezione darwiniana". Le potenzialità di apprendimento peculiari delle prime epoche di vita non si ripresenteranno più con la stessa entità e quanto appreso avrà condizionamenti duraturi.

Le radici della salute

"L'uomo è ciò che mangia"
Ludwig Feuerbach

La rapida espansione epidemiologica di *malattie croniche non trasmissibili*, quali patologie cardiovascolari (48%), neoplasie (21%), patologie respiratorie croniche (12%), diabete (3,5%), registrata in tutto il mondo e in particolare in Paesi a economia post-industriale, ha polarizzato l'attenzione della Comunità scientifica sui fatidici "primi 1.000 giorni di vita", interpretati quali "finestra di opportunità" per garantire precisi obiettivi (benessere, crescita, sviluppo, apprendimento, acquisizione delle competenze, produttività).¹⁹ La nutrizione nelle prime fasi della vita ha un impatto determinante sulla salute negli anni a venire in quanto condiziona crescita, sviluppo cognitivo, maturazione del sistema immunitario, composizione del microbiota intestinale.²⁰ Il rischio di sviluppare malattie non è determinato solo da fattori genetici, ma dipende sensibilmente dall'ambiente e in particolare dalla nutrizione.²¹ Difatti, un regime nutrizionale carente o inadeguato può causare variazioni nell'espressione genica con relativi adattamenti che potrebbero essere trasmessi alle generazioni future.²²

Secondo l'ipotesi postulata dal medico ed epidemiologo britannico David Barker (**fetal programming hypothesis**)

la carenza di determinati nutrienti in epoche precoci della vita (sviluppo intrauterino, periodo neonatale e primi anni) svolgerebbe un ruolo cruciale nel "programmare" numerose funzioni di organi e apparati, rappresentando il principale cofattore ambientale nello sviluppo di patologie nell'età adulta ("*the nourishment a baby receives from its mother, and its exposure to infection after birth, determine its susceptibility to chronic disease in later life*").²³⁻²⁶ In altre parole, il regime nutrizionale in epoca perinatale e nei primi anni è in grado di ipotizzare il futuro biologico dell'individuo.

L'ipotesi di Barker, inizialmente contestata, viene oggi universalmente accettata, rappresentando la pietra miliare di un affascinante e vasto campo di ricerca noto con l'acronimo anglosassone DOHaD (**Developmental Origin of Health and Disease**).

Gli studi pionieristici di Barker partono da un lungo lavoro certosino nel quale furono recuperate vecchie e polverose cartelle cliniche di individui nati tra il 1911 e il 1930. Scopo della ricerca era valutare eventuali rapporti tra peso alla nascita e sviluppo di patologie nell'età adulta. Al di là di ogni previsione, i risultati apparvero sconcertanti e inizialmente inspiegabili. L'anamnesi dei quasi 16.000 soggetti indagati in Hertfordshire evidenziò una significativa associazione tra basso peso alla nascita (meno di 2,5 kg) ed elevata mortalità per cardiopatia ischemica in epoche successive della vita ("*an environment which produces poor fetal and infant growth is followed by an adult environment that determines high risk for ischemic heart disease*"). Il gruppo di Southampton ipotizzò che l'inadeguato apporto di nutrienti al feto, mediato dalla placenta, non influisce solo sul peso del neonato, ma interferisce con il completamento dello sviluppo di organi e apparati (sistema nervoso, cardio-vascolare e digerente) che non presentano una velocità di crescita costante né tantomeno sincrona. Per ognuno di essi vi è una sorta di scatto finale (*spurt*), una fase di accelerazione della moltiplicazione e maturazione cellulare (periodo critico).

Nel corso della vita intrauterina condizioni carenti e altre *noxae* comportano ricadute differenti relative alla natura dell'evento e al periodo in cui questo si realizza. Durante le prime fasi di gestazione (caratterizzate da differenziazione e formazione degli organi) *noxae* carenti sono in grado di causare difetti di tipo strutturale, mentre se queste intercorrono in fasi più tardive (caratterizzate da processi maturativi di organi e apparati) possono indurre difetti funzionali. Per banalizzare il concetto ci sia concesso un esempio... casalingo. Se l'erogazione di energia elettrica dovesse interrompersi mentre il forno sta ultimando la cottura e la lavatrice è pronta per la centrifugazione, gli elettrodomestici si arrestano compromettendo il risultato finale di arrosto e bucato.

Binari genetici e locomotiva ambientale

"Prega per noi adesso e nell'ora della nostra nascita"
Thomas Stearns Eliot

Lo sviluppo dell'individuo non è determinato solo dal suo DNA, ma anche da una complessa interazione del patrimonio genetico con l'ambiente. Ad esempio, in condizioni di deficit nutrizionali della gestante il feto si adatta alle esigue risorse riducendo la crescita, ma soprattutto programma il suo sviluppo "prevedendo" un ambiente post-natale consono alle restrizioni registrate in utero.

Dopo aver superato il doveroso passaggio dall'ipotesi all'*Evidence-Based Medicine*, la geniale intuizione di Barker è stata legittimata dalle recenti scoperte in epigenetica, studio dei meccanismi responsabili di cambiamenti ereditabili nell'espressione del genoma, senza alcuna modificazione della sequenza del DNA. Il grandangolo epigenetico ha rivoluzionato l'approccio interpretativo delle patologie umane, ampliando un panorama relegato sino a pochi decenni fa al fatalistico determinismo del corredo genetico.²⁷ Recenti studi hanno dimostrato che il pattern epigenetico esordisce nelle prime fasi dello sviluppo fetale e si modifica nel corso della vita.

Studi eseguiti con l'utilizzo di Risonanza Magnetica strutturale hanno mostrato volumi sovrapponibili di sostanza grigia nelle aree frontali del cervello di gemelli monozigoti, ma non in quelli eterozigoti. I risultati sono stati interpretati considerando le strutture del lobo frontale (coinvolte nel processo di apprendimento) aree sotto controllo genetico, diversamente da quanto avviene per i lobi temporali e parietali (mappatura di esperienze e contenuti), aree sottoposte a condizionamenti epigenetici. In un trial condotto su 80 coppie di gemelli monozygoti (range di età compresa tra i 3 e i 74 anni) ricercatori spagnoli hanno riscontrato differenze epigenetiche significative in circa un terzo delle coppie, precisando che la discordanza aumentava con l'età e con la diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita.²⁸

Una modalità di silenziamento del DNA è rappresentata dalla metilazione di alcune citosine, processo che determina la repressione trascrizionale. Il genoma dei mammiferi è quasi del tutto metilato, a eccezione di alcune zone ricche del dinucleotide CpG (sequenza di citosina seguita da una guanina), definite "isole CpG", solitamente abbondanti in regioni regolative e promotori dei geni. L'ipermetilazione del DNA è un meccanismo epigenetico cruciale nel silenziare numerosi geni "critici" (regolazione del ciclo cellulare, apoptosi, riparazione del DNA). Studi su modelli animali hanno dimostrato che l'epigallocatechina gallato (principale polifenolo presente nel the verde) e la genestina (fitoestrogeno della soia) sono in grado di regolare la

metilazione degli interruttori per l'accensione o lo spegnimento di geni cancerogeni.²⁹⁻³⁰

In epoche precoci della vita macro- e micronutrienti (funzionali e strutturali) rappresentano i principali *driver* della segnatura epigenetica.

I malesseri nel benessere: il falso in bilancio... proteico

"Se si riuscisse a dare a ciascuno la giusta dose di nutrimento, avremmo trovato la strada per la salute"
Ippocrate

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".

Il latte materno, alimento naturale specie-specifico, viene considerato un complesso sistema biologico dinamico e inimitabile, in grado di soddisfare le esigenze nutritive e metaboliche del neonato/lattante. L'elevata biodisponibilità dei suoi nutrienti strutturali e funzionali, la presenza di cellule, un sofisticato network di fattori bioattivi con funzioni trofiche, metaboliche, ormonali e immuno-modulanti garantiscono crescita e sviluppo ottimali, conferendo alla sua composizione dignità di *gold standard*. Solide evidenze scientifiche dimostrano che l'allattamento al seno riduce morbilità e mortalità da diarrea e infezioni respiratorie, il rischio di obesità in età evolutiva, di ipertensione, diabete e ipercolesterolemia nell'adulto.³¹⁻³³

Alla luce di recenti evidenze, il microbiota intestinale è legittimamente considerato un "organo batterico" metabolicamente e immunologicamente attivo in grado di modulare, durante le prime fasi di vita, il sistema immunitario, con un *imprinting* determinante per il futuro fenotipo immunitario. Tale biomassa batterica comporta, difatti, un efficace e fisiologico carico antigenico, determinante nel modulare i meccanismi regolatori che garantiscono un profilo immunitario non atopico. Attraverso un complesso e continuo dialogo (*cross-talk*) con l'enterocita e con il sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), il microbiota invia segnali che ne favoriscono la maturazione post-natale e, in ultima analisi, l'omeostasi immunitaria. La colonizzazione batterica inizia immediatamente dopo la nascita, costituendo il *core* del microbiota intestinale. Benché non vi siano parametri per definirne caratteristiche "*normal healthy*", si considera eubiotico il microbiota di un lattante nato a termine da parto naturale ed esclusivamente allattato al seno.³⁴

In considerazione degli inconfutabili benefici sullo sviluppo cognitivo, affettivo e relazionale del bambino un documento



Per saperne di più Non solo DNA

Il termine **epigenetica**, introdotto dal genetista Conrad Waddington nel 1942, riprende il concetto aristotelico dell'epigenesi, ossia lo sviluppo di singole forme organiche a partire dall'inorganico. L'intervento epigenetico non si realizza direttamente sulla sequenza del DNA ma sulla sua struttura, vale a dire sulla forma tridimensionale che acquisisce nella cellula grazie alla combinazione con gli istoni, proteine legate al DNA per formare il nucleosoma (subunità di base della cromatina). In tal modo il DNA può rimanere quiescente (silenziamiento), per essere trascritto fedelmente al bisogno. A differenza delle mutazioni che comportano un cambiamento nella sequenza nucleotidica del DNA, l'*imprinting* è un fenomeno epigenetico che influenza l'espressione genica senza alterarne la sequenza. Il processo implica che uno dei due alleli di un gene sia escluso dall'attivazione, in base al genitore da cui è stato ricevuto il cromosoma recante l'allele stesso.

Gli interventi epigenetici più frequenti si realizzano con il taglio o l'aggiunta di due piccoli gruppi chimici: i metili (presenti sul DNA e sugli istoni) e gli acetili (presenti solo sugli istoni). La demetilazione e l'acetilazione determinano il rimodellamento strutturale del nucleosoma e la conseguente trascrizione. Spesso queste modifiche chimiche del DNA o degli istoni ("marchi epigenetici") vengono copiate nel corso del processo di divisione cellulare e pertanto ereditate dalle cellule figlie. Tali *epimutazioni* durano per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi a generazioni successive attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che le corrispondenti sequenze di DNA siano mutate. Qualche decennio fa, tale assioma sarebbe stato condannato per eresia scientifica. Thomas Jenuwein ha descritto magistralmente la differenza fra genetica ed epigenetica, comparandola a quella che passa fra scrivere un libro e leggerlo: "Il testo di un libro (le informazioni memorizzate nel DNA) è identico per tutte le copie distribuite al pubblico. Ogni lettore potrà tuttavia interpretare la trama in modo diverso, provare emozioni differenti e attendersi differenti sviluppi narrativi man mano che affronta i vari capitoli. Analogamente, l'epigenetica permette interpretazioni differenti di un modello fisso (testo del libro-codice genetico) dando luogo a diverse interpretazioni, a seconda delle condizioni variabili con cui viene interrogato".

redatto nel 2014 dal Ministero della Salute (Tavolo tecnico operativo interdisciplinare per la promozione dell'allattamento al seno) ribadisce posizioni sostenute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e da Società scientifiche pediatriche che raccomandano l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre e proponibile oltre il primo anno.

In caso di indisponibilità del latte materno gli *alimenti per lattanti*, precedentemente definiti "formule per lattanti" (indicati con il numero 1) rappresentano "l'unico prodotto alimentare che risponde pienamente alle esigenze nutrizionali dei lattanti durante i primi mesi di vita fino all'introduzione di un'adeguata alimentazione complementare" (Direttiva europea 2006/141/CE).

Partendo dall'assunto che il bambino non è un "piccolo adulto", la componente latte dell'alimentazione nei primi 2-3 anni di vita deve contribuire a soddisfare specifici fabbisogni nutrizionali, evitando al tempo stesso un inadeguato *intake* proteico-calorico che in Paesi industrializzati si traduce in apporti eccessivi.³⁵

L'ultima revisione dei LARN (2012)³⁶ ha prestato particolare attenzione al problema riducendo i valori di assunzione

raccomandata (PRI) delle proteine nell'alimentazione del lattante (1,32 g/kg/die) e del *toddler* (1 g/kg/die). L'autorevole posizione dei LARN, il cui acronimo non indica più "raccomandazioni" ma livelli di assunzione di "riferimento", dovrebbe indurre la revisione della percentuale compositiva proteica anche per i lattati formula (alimenti per lattanti, alimenti di proseguimento). Il latte vaccino intero contiene un tasso proteico sensibilmente superiore a quello del latte di crescita (1-3 anni) e un'esigua quantità di ferro scarsamente biodisponibile.

Un esempio paradigmatico sulla criticità dei primi 1.000 giorni, finestra di opportunità per avviare strategie preventive, è rappresentato dall'obesità.

Per decenni l'obesità infantile è stata affrontata limitandosi a interventi dietetici, realizzati prevalentemente in età scolare e adolescenziale. I risultati sconfortanti e una mole di evidenze scientifiche hanno successivamente suggerito la necessità di spostare l'attenzione su epoche più precoci della vita, adottando un nuovo e differente approccio concettuale e operativo al problema.

Nel corso dei primi 2 anni di vita il tasso di proteine assunte con gli alimenti, sia quantitativo che qualitativo, comporta

ricadute a medio e lungo termine.³⁷ L'eccessivo *intake* proteico nel lattante e nel bambino di prima infanzia (indicato nella Letteratura internazionale con il termine *toddler*) è stato imputato nella multifattoriale eziopatogenesi dell'obesità, che si manifesta in fasi successive della vita.³⁸⁻⁴⁰ Con meccanismo adipogenico sequenziale l'elevato *intake* proteico (>15% delle kcal totali) incrementerebbe i livelli plasmatici e tissutali di aminoacidi insulinogeni, la produzione di insulina e *insulin like growth factor-1* (IGF-1) e il numero di preadipociti (*early protein hypothesis*)⁴¹⁻⁴² (Figura 2).

A differenza delle proteine, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotizzare sfavorevoli indici di adiposità.⁴³ Rolland-Cachera et al. hanno ipotizzato un ruolo protettivo dei lipidi a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta).⁴⁴

Il latte vaccino intero, caratterizzato da un tasso proteico sensibilmente superiore a quello del latte umano e da un'esigua quantità di ferro scarsamente biodisponibile, risulta improponibile nel primo anno di vita. Dopo tale periodo, moderate quantità di latte vaccino (300-400 ml/die) comportano un *intake* proteico con una PE% (percentuale di energia fornita da proteine) ottimale, al di sotto del 15%.³⁸ I cosiddetti "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

Figura 2. Adipogenesi



Per saperne di più Una dote grassa

A livello cellulare, l'obesità è il risultato di un aumento sia del numero degli adipociti (iperplasia), sia del loro volume (ipertrofia). L'aumento di volume, conseguente a un bilancio energetico cronicamente positivo, è potenzialmente reversibile con il calo ponderale. Il numero di adipociti, invece, rimane sostanzialmente irreversibile anche in età adulta nonostante eventuali restrizioni dietetiche, facilitando la tendenza individuale alle recidive di sovrappeso.

Il fattore di crescita insulino simile (IGF-1, *insuline-like growth factor*), conosciuto anche con il nome di somatomedina C, è un ormone di natura proteica con una struttura molecolare simile a quella dell'insulina. L'aumento in circolo di aminoacidi a catena ramificata, dovuto all'eccesso proteico, indurrebbe la produzione di "fattori di crescita" (tra i quali l'IGF-1) responsabili d'incrementare il numero dei preadipociti, precursori delle cellule adipose (fase iperplastica). In epoche di vita successive all'alimentazione complementare, errori alimentari (eccesso di calorie, grassi animali e vegetali "tropicali", carboidrati ad alto indice glicemico) indurrebbero i preadipociti (aumentati di numero) a infarcirsi di grasso e trasformarsi in adipociti (fase ipertrofica) (Figura 3).

In un recente lavoro Kim Michaelsen sintetizza preziose raccomandazioni nutrizionali: "*considering the emerging evidence for the negative effects of a high protein intake, it seems prudent to 1) consider lowering the upper limit of the protein content of various formulas used in the first year of life and 2) 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*".³⁷

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), i lattini di crescita non sono contemplati dalle misure specifiche in vigore, applicabili agli alimenti destinati ai lattanti e ai *toddler*. Dato 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 (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) perché potesse esprimersi a riguardo. Il recente documento EFSA (*Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union*) afferma che i lattini di crescita non possono essere considerati "*as a necessity*" per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei bambini nella prima infanzia, considerando l'apporto di altri alimenti presenti in una dieta bilanciata.⁴⁵ Va comunque precisato che, rispetto al latte vaccino intero, il latte di crescita garantisce un tasso proteico sensibilmente inferiore. Recentemente si sta diffondendo l'abitudine di somministrare nel secondo anno di vita latte vaccino parzialmente scremato, paradossalmente caratterizzato da una maggiore PE%.⁴⁶ In questo periodo di elevato fabbisogno energetico un insufficiente *intake* calorico (ridotta introduzione di grassi) potrebbe indurre la precoce programmazione epigenetica di un "fenotipo a risparmio energetico" (riscontrabile nell'iponutrizione fetale e perinatale) e predisporre all'obesità.

Figura 3. Early Protein Hypothesis

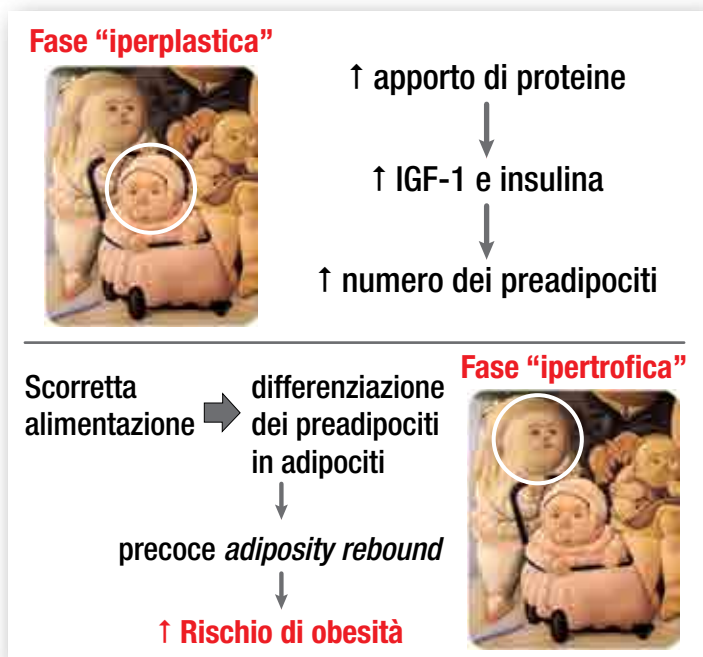
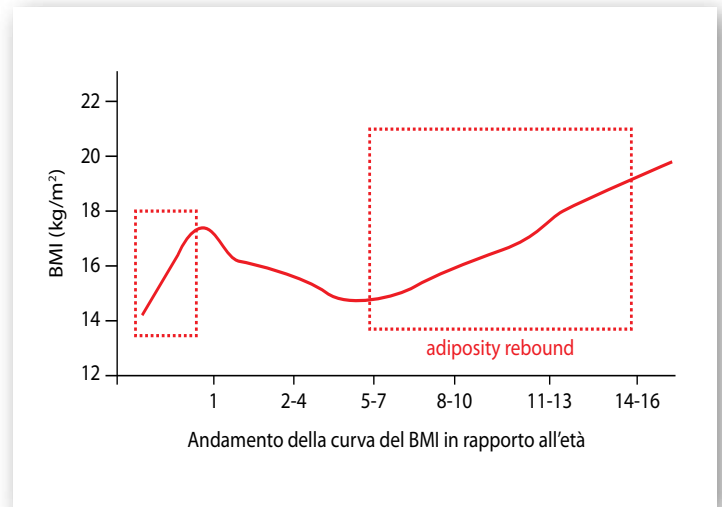


Figura 4. Periodi sensibili ("finestre critiche") per il rischio di obesità in quanto caratterizzati da elevata attività proliferativa cellulare



Fisiologicamente la curva del BMI (*Body Mass Index*) presenta un progressivo incremento durante il primo anno per poi diminuire e riprendere ad aumentare a partire dai 5-6 anni di vita (Figura 4). La precoce inversione della curva di adiposità in epoca prescolare (*early adiposity rebound*), registrata nella ricostruzione dei grafici antropometrici di adolescenti e adulti obesi, suggerisce l'influenza di fattori di rischio ambientali presenti già durante le prime epoche di vita.⁴⁷

Al fine d'individuare il periodo critico dell'età evolutiva in cui l'eccessiva assunzione di proteine può ipotecare l'alterata composizione corporea è stata realizzata una recente revisione sistematica, validata dall'adozione della rigorosa metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*).⁴⁸ Dopo aver classificato le evidenze in *convincing*, *probable*, *limited suggestive* e *limited-inconclusive*, il panel di esperti conclude che un elevato *intake* proteico nella dieta del lattante e del *toddler* è *convincingly* associato a un più elevato BMI in epoche successive.

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 (*Childhood Obesity Programme*) inducono profonde riflessioni. 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.⁴⁹

I malesseri nel benessere: il falso in bilancio... marziale

"La salute è come il denaro:
non abbiamo mai una vera idea del suo valore
fino a quando la perdiamo"
Josh Billings

Nelle fasi precoci della vita deficit nutrizionali comportano processi di adattamento che ipotecano il futuro biologico dell'individuo adulto.

L'assunzione di micronutrienti funzionali e, in particolare, di ferro riveste un ruolo cruciale nel *programming* nutrizionale. L'ottimizzazione del suo bilancio, difatti, risulta indispensabile non solo per le funzioni eritropoietiche, ma soprattutto per quelle non ematologiche (ciclo cellulare, immunocompetenza, sviluppo e funzioni cerebrali). Considerando tali performance e l'irreversibile coinvolgimento neurologico conseguente a un deficit significativo e persistente in epoche precoci della vita,⁵⁰ Tomas Walter ha proposto di sostituire il termine "anemia" con "malattia" sideropenica.



Per saperne di più Si fa presto a dire..."ferro"

In base al compartimento di riferimento il ferro corporeo totale viene distinto in:

- a) funzionale (emoglobina, mioglobina, enzimi);
- b) di deposito (ferritina, emosiderina);
- c) di trasporto (transferrina).

La preponderante percentuale di ferro emoglobinico (75% del patrimonio marziale alla nascita) non deve indurre a sottovalutare la valenza funzionale di quote più esigue contenute nella mioglobina (10%) e in particolare negli enzimi, dove è presente in forma eme (citocromi, catalasi, perossidasi) o non eme (NADH-deidrogenasi, ribonucleotidil-reduttasi, succinico-deidrogenasi, xantina-ossidasi). Tali enzimi sono coinvolti in funzioni vitali quali trasporto di elettroni all'interno della cellula e replicazione del DNA. Altri, pur non contenendo ferro, lo richiedono quale cofattore (aconitasi e triptofano-pirrolasi). Il divenire carenziale si articola in tre fasi sequenziali: deplezione del ferro di deposito (I stadio); eritropoiesi ferro-carente (II stadio, indicato con l'acronimo IDE - *Iron Deficient Erythropoiesis*); anemia sideropenica (III stadio, indicato con l'acronimo IDA - *Iron Deficiency Anemia*).

In corso di carenza marziale persistente l'organismo, al fine di assicurare livelli ottimali di emoglobina, depaupera inizialmente il ferro di deposito e successivamente quello enzimatico.

Una sidero-enzimopenia significativa e persistente comporta alterazioni strutturali e metaboliche a carico di vari organi e apparati (nervoso, immunitario) non evidenti clinicamente, ma con un costo biologico elevato.

Nel secondo semestre di vita si verifica il progressivo depauperamento dei depositi marziali. Paradossalmente in tale periodo il ferro corporeo totale deve incrementare di circa il 70% per far fronte all'elevato ritmo di crescita e all'espansione della massa emio-mioglobinica (ai quali vengono destinati più dei 2/3 del ferro assorbito). Un bilancio marziale negativo del lattante si tradurrà in un'"insolvenza" per il *toddler*. In altri termini, si riscontrano peculiarità e criticità... "bancarie": un mutuo da erogare a un'impresa in sofferenza.

La deplezione del ferro di deposito (I stadio) è documentata dalla riduzione della ferritina sierica (<10-12 µg/dl), valutabile a differenza dell'emosiderina. Dopo il depauperamento delle scorte viene coinvolto il compartimento funzionale, vale a dire la sintesi degli enzimi (sidero-enzimopenia) e dell'emoglobina (eritropoiesi ferro-carente). Tale fase (II stadio) può essere identificata determinando parametri quali emoglobina, volume medio delle emazie (MCV), protoporfirina eritrocitaria libera (FEP, indice di sintesi imperfetta dell'emoglobina), recettori sierici della transferrina (sTfR, espressione di stress metabolico della cellula a seguito di richieste marziali non soddisfatte), transferrina sierica (proteina deputata al trasporto del ferro in circolo) e percentuale di saturazione della transferrina, calcolata applicando la formula sideremia (µg/dl)/transferrina (mg/dl) x 70,9. Nella pratica clinica deve già allertare la riduzione della ferritinemia concomitante all'incremento della transferrinemia e alla riduzione della sua saturazione. Anche se il numero dei globuli rossi risulta essere ancora normale, il decremento dell'emoglobina e del volume eritrocitario (MCV) indica una condizione di sideropenia da trattare.

L'anemia sideropenica (III stadio) viene diagnosticata considerando i valori dell'emoglobina (espressi in g/dl) rapportati all'età: inferiore a 13,5 nel neonato, a 10 alla fine del 1° mese, a 9,5 dal 3° al 6° mese, a 11 dai 7 mesi alla pubertà.

La carenza marziale costituisce il più comune deficit nutrizionale. Si stima che nel mondo circa il 25% dei bambini in età prescolare sia affetto da anemia sideropenica.⁵¹ Per i lattanti europei le percentuali di tale patologia risultano essere sensibilmente ridotte (<2% nel primo semestre, 2-3% nel secondo e 3-9% da 1 a 3 anni),^{52,53} mentre la prevalenza di sideropenia varia tra il 5% e il 20%.⁵³⁻⁵⁶

Il cervello umano triplica il suo peso in un breve arco di tempo che va dalla nascita fino ai 3 anni di vita, periodo in cui raggiunge l'85% del volume di un adulto.⁵⁷

Nel corso dei primi 1.000 giorni di vita il ferro risulta un elemento indispensabile per la maturazione e il metabolismo postnatale del sistema nervoso centrale. La criticità del bilancio marziale risiede nella concomitanza temporale di processi maturativi del sistema nervoso (sintesi di neurotrasmettitori, sfoltoimento sinaptico, mielinizzazione, rimodellamento dendritico) con l'elevato rischio di incorrere, già nella prima infanzia, in stati di sideropenia ("finestra di vulnerabilità").⁵⁸⁻⁶¹

Difatti, un regime dietetico inadeguato a soddisfare il fabbisogno marziale del lattante non può più essere integrato dal ferro di deposito, risorsa a cui attinge solo nel primo semestre.⁶²

Nella vita intrauterina l'esposizione a una nutrizione non bilanciata è in grado di determinare variazioni nello sviluppo e nell'espressione genica. Una mole di evidenze scientifiche ha dimostrato che, durante la gestazione, l'ambiente nutrizionale e metabolico può programmare in modo permanente la struttura fisiologica del nascituro, con conseguenze sulla salute nella vita adulta.⁶³ Recentemente Monk ha confermato che bambini esposti in periodo neonatale a inadeguato apporto marziale presentano alterato sviluppo motorio e neurocognitivo.⁶⁴

Nelle società industrializzate, riscattate da carenze nutrizionali conclamate, la facile disponibilità di cibo ha indubbiamente esorcizzato lo spettro della miseria ma, al tempo stesso, ha indotto a sottostimare deficit nutrizionali cosiddetti "marginali", forme subcliniche e pertanto insidiose di malnutrizione. Il pediatra dovrebbe pertanto individuare incongrui regimi alimentari che comportino deficit selettivi di oligoelementi (ferro, zinco, selenio), vitamine (B1, B6, acido folico) e acidi grassi essenziali (linoleico e α -linolenico).

Il *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) è un programma di studi condotti periodicamente dal *National Center for Health Statistics* (NCHS), disegnati per stabilire lo stato nutrizionale e di salute della popolazione statunitense (adulti e bambini). I risultati epidemiologici del NHANES I (1970-75) rivelarono un'elevata quanto inattesa incidenza di anemia sideropenica in età infantile, ma al tempo stesso catalizzarono interventi governativi e

scientifici finalizzati a realizzare programmi sanitari e nutrizionali: valutazione dello stato marziale in gravidanza, promozione dell'allattamento materno, adeguata alimentazione complementare, sostituzione del latte vaccino intero con formule di proseguimento sino al primo anno di vita.

Apparentemente paradossale risulta l'elevata prevalenza di sideropenia (fino al 30%) riscontrata in *toddler* di Paesi industrializzati, gratificati da soddisfacenti standard economici.⁶⁵

Da una recente indagine, condotta da Zuccotti et al.⁶⁶ su lattanti e *toddler* italiani, sono emersi risultati che inducono a doverose riflessioni ("*high intake of proteins, simple carbohydrates, saturated fats and sodium, and a low intake of iron and fiber compared to Italian reference values*") se si considera che durante la prima infanzia la potenziale progressione in anemia condiziona negativamente future performance cognitivo/comportamentali.

Trial clinici randomizzati^{67,68} eseguiti per valutare la valenza marziale di lattini formula supplementati con ferro (fino ai 18 mesi) *versus* latte vaccino intero pastorizzato hanno mostrato che l'assunzione di generose quantità di quest'ultimo (circa 600 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica. Studi epidemiologici europei suggeriscono che l'*intake* di quantitativi eccedenti 450 ml/die si associa al rischio di sideropenia.^{56,69}

In uno studio neozelandese⁷⁰ 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 garantisse l'apporto di 2,6 mg di ferro. Alla fine del trial i valori di ferritina sierica risultarono incrementati del 44% ($p = 0,002$) nel gruppo che assumeva latte arricchito con ferro, immo modificati in quello della carne rossa ($p = 0,24$) e ridotti del 14% ($p = 0,06$) nei bambini alimentati con latte non fortificato.

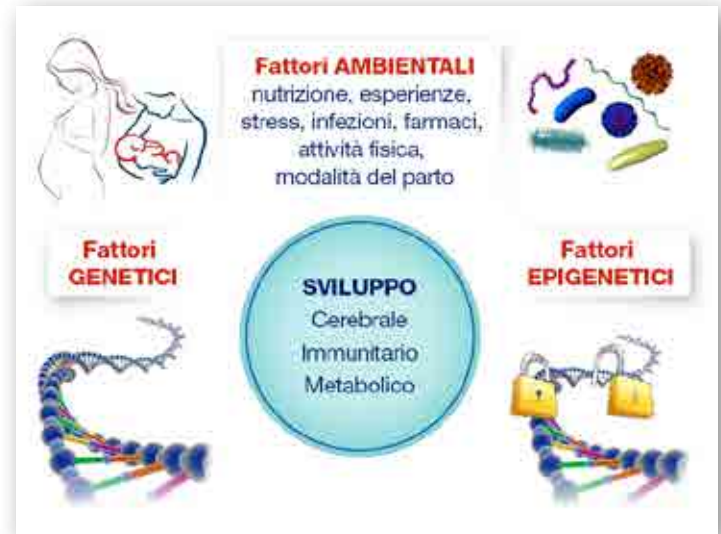
La recente position paper del *Committee on Nutrition* ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) precisa nelle raccomandazioni che "*unmodified cow's milk should not be fed as the main milk drink to infants before the age of 12 months and intake should be limited to <500 ml daily in toddlers*".⁷¹

Nonostante le ultime determinazioni NHANES abbiano registrato l'auspicata riduzione di sideropenia nel lattante, la finestra di opportunità dei primi 1.000 giorni di vita continua a rimanere socchiusa per "*black, and poor children*" dal momento che "*iron deficiency prevalence has not changed in the last 26 years and remains elevated*".⁷²

Tali considerazioni dovrebbero indurre a considerare il nostro operato un contributo fondamentale per lo sviluppo e la salute degli uomini di domani.

Conclusioni

Alla luce delle evidenze emerse sul *Developmental Origin of Health and Disease*, la scienza nutrizionistica, considerata in un recente passato la Cenerentola tra altre discipline mediche, riveste oggi un ruolo da protagonista. È doveroso ricordare che la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) sta realizzando la Consensus *Human Early Life Prevention* (HELP®) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione dello sviluppo neuro-cognitivo. Con i massimi esperti italiani del settore verranno analizzate criticità e proposti possibili interventi preventivi (in particolare quelli nutrizionali) finalizzati a rendere i fatidici primi "1.000 giorni" di vita una reale opportunità per il futuro dei nostri bambini.



Bibliografia

1. Non AL, Román JC, Gross CL et al. Early childhood social disadvantage is associated with poor health behaviours in adulthood. *Ann Hum Biol.* 2016; 4:1-42.
2. Slopen N, Loucks EB, Appleton AA et al. Early origins of inflammation: An examination of prenatal and childhood social adversity in a prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 51: 403-13.
3. Shonkoff JP, Richter L. The powerful reach of early childhood development: a science-based foundation for sound investment. In: *Handbook of early childhood development research and its impact on global policy.* Oxford University Press, 2013.
4. Victora CG, Adair L, Fall C et al; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371: 340-57.
5. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE et al. What works? Interventions for maternal and child under-nutrition and survival. *Lancet.* 2008; 371: 417-40.
6. Black RE, Victora CG, Walker SP et al; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013; 382: 427-51.
7. Horton R. Maternal and child undernutrition: an urgent opportunity. *Lancet* 2008; 371: 179.
8. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A et al. 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; 382: 452-77.
9. Building Global Capacity for the Implementation of the WHO/UNICEF Intervention Care for Child Development. REPORT on the Interagency Workshop. Ankara, 2013.
10. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA et al; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008; 371: 243-60.
11. UNICEF, The State of the World's Children. 2012.
12. Essential nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and, nutrition. Geneva: World Health Organization; 2013.
13. Rose G. Geoffrey Rose e la strategia della medicina preventiva. Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
14. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: S765-1771.
15. Edelman GM. Group selection and phasic reentrant signaling: a theory of higher brain function. In *The Mindful Brain: Cortical Organization and the Group-Selective Theory of Higher Brain Function.* Edelman GM, Mountcastle VB, Editors. 1978: 51-98.
16. Edelman GM. *Wider than the Sky.* New Haven: Yale University Press, 2004.
17. Edelman GM. Neural Darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron.* 1993; 10: 115-25.
18. Edelman GM, Gally JA. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7: 63.
19. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21:199-205.
20. Lallès JP. Long term effects of pre- and early postnatal nutrition and environment on the gut. *J Anim Sci.* 2012; 90: 421-9.
21. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutri.* 2007; 27: 363-88.
22. Christian P, Mullany LC, Hurley KM et al. Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol.* 2015; 39: 361-72.
23. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1: 1077-81.
24. Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 2:577-80.
25. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993; 341:938-41.
26. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261:412-7.
27. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet.* 1994; 15:453-7.
28. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:10604-9.
29. Fang MZ, Wang Y, Ai N et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003; 63: 7563-70.
30. Miniello VL, Moro GE, Tarantino M et al. Soy-based formulas and phyto-oestrogens: a safety profile. *Acta Paediatr.* 2003; 91: 93-100.
31. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD003517.
32. Grote V, Verduci E, Scaglioni S et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr.* 2015.
33. M'Rabet L, Vos AP, Boehm G et al. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr.* 2008; 138:1782S-90.
34. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta.* 2015; 451:88-96.
35. Lifshitz C. Early Life Factors Influencing the Risk of Obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18:217-23.
36. LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana Revisione 2012.
37. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: S 718-22.
38. Michaelsen KF, Larnkjaer A, Molgaard 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; 22:781-6.
39. Ohlund I, Hernell O, Hornell A et al. BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal BMI. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 138-45.
 40. Gunther AL, Remer T, Kroke A et al. 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; 86:1765-72.
 41. Larnkjær A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15: 285-92.
 42. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M et al. 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.
 43. Agostoni C, Caroli M. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22:775-80.
 44. Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M et al. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. *J Obes.* 2013; 37:1116-22.
 45. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12:3760.
 46. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122: 198-208.
 47. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:127-345.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010;13:54-70.
 51. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-54.
 52. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;130:1038-45.
 53. Male C, Persson LA, Freeman V et al. Prevalence of iron deficiency in 12-month infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr.* 2001;90: 492-8.
 54. Thane CW, Walmsley CM, Bates CJ et al. Risk factors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of children aged 1.5-4.5 years. *Public Health Nutr.* 2000;3:433-40.
 55. Hay G, Sandstad B, Whitelaw A et al. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr.* 2004;93:592-8.
 56. Bramhagen A, Axelsson I. Iron status of children in southern Sweden: effects of cow's milk and follow-on formula. *Acta Paediatr.* 1999;88:1333-7.
 57. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev.* 1979;3:79-83.
 58. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr.* 2003;133:1468S-72S.
 59. Carlson ES, Tkac I, Magid R et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr.* 2009;139:672-9.
 60. Youdim MBH, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol.* 2000;46:491-500.
 61. deUngria M, Rao R, Wobken JD et al. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase activity in selective regions of the brain. *Pediatr Res.* 2000;48:169-76.
 62. Faldella G, Giorgi PL, Miniello VL et al. La nutrizione del bambino sano. *Il Pensiero Scientifico Editore;* 2004.
 63. Das JK, Salam RA, Kumar R et al. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *Syst Rev.* 2013;2:67.
 64. Monk C, Georgieff MK, Xu D et al. Maternal prenatal iron status and tissue organization in the neonatal brain. *Pediatr Res.* 2015; 10: 2015.248.
 65. Butte NF, Fox MK, Briefel RR et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:527-37.
 66. 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.
 67. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child.* 1999;81:247-52.
 68. Singhal A, Morley R, Abbott R et al. Clinical safety of iron-fortified formulas. *Pediatrics.* 2000;105:E38.
 69. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:901-6.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M et al. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:374-81.

Per contattare l'autore **Vito Leonardo Miniello**: vito.miniello@libero.it



Displasia congenita delle anche: ruolo dello screening ecografico mirato precoce in età neonatale

Zaffaroni M¹, Innocenzi G¹, Rocca G², Colasanto G², Beux S¹, Monticone S¹, Bona G¹

¹ SCU Clinica Pediatrica, A.O.U Maggiore della Carità di Novara

² SCDO Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, A.O.U Maggiore della Carità di Novara

Parole chiave

displasia congenita delle anche, ecografia, diagnosi precoce

Key words

developmental dysplasia of the hip, ultrasonography, early screening

Introduzione

La Displasia Congenita delle Anche (DCA) o Displasia Evolutiva delle Anche (DEA) comprende uno spettro di alterazioni morfologiche che vanno da un ritardo di maturazione acetabolare fino alla lussazione franca della testa del femore che, se non trattate, tendono a progredire nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza. Nella popolazione caucasica l'incidenza della malattia varia dallo 0,7 al 2,5% dei nati vivi; è una patologia ereditaria di tipo poligenico, predilige il sesso femminile (il rapporto femmine:maschi è di 6:1) e risente notevolmente delle influenze razziali: esistono infatti gruppi etnici a elevata incidenza e altri presso i quali la malattia è quasi sconosciuta. L'incidenza dell'affezione presso le sorelle e i fratelli dei portatori è nell'ordine del 12-13%, cioè circa 11-12 volte superiore a quella del resto della popolazione.¹

Le principali cause sono di tipo familiare o genetico (alterazioni di sviluppo della testa femorale, lassità della capsula articolare, sindrome di Down o disordini neuromuscolari) oppure di tipo meccanico (macrosomia, posizione assunta dalle anche durante la vita intrauterina, parto podalico, oligoidramnios).²

La DCA è caratterizzata da insufficiente sviluppo delle componenti articolari dell'anca, principalmente dell'acetabolo, e da concomitante lassità capsulo-legamentosa. Tali anomalie rappresentano il substrato comune di quadri anatomicopatologici diversi a seconda dell'età nella quale l'affezione viene diagnosticata e trattata: displasia, sublussazione, lussazione franca, lussazione inveterata.

Le alterazioni anatomicopatologiche più precoci nello stadio di displasia consistono nell'ovalizzazione dell'acetabolo, per un aumento del suo diametro cranio-caudale, e in una salienza smussa semicircolare situata nella porzione postero-superiore dell'acetabolo definita *neolimbus*. Altre alterazioni di frequente riscontro sono una ridondanza della capsula articolare, che si presenta inspessita, e un

aumento dell'antiversione del collo del femore. Il passaggio dalla displasia alla sublussazione e alla lussazione franca è determinato dalle alterazioni secondarie dovute alla perdita dei normali rapporti anatomici fra testa femorale e acetabolo. L'esame clinico mirato delle anche è una tappa fondamentale per porre il sospetto di DCA ma da solo non è sufficiente in quanto il 54% dei casi di displasia delle anche non presenta segni clinici all'esame obiettivo (instabilità alla manovra di Ortolani e Barlow) né fattori di rischio anamnestico.³

L'esame strumentale più appropriato, eseguibile fin dai primi giorni di vita, è l'ecografia delle anche: metodica non invasiva, di facile esecuzione in reparto e in ambulatorio che permette di esaminare accuratamente le parti cartilaginee e ossee dell'acetabolo, della testa e del

collo femorale. Tale procedura, affidata a operatori esperti e condotta secondo la metodica e la classificazione di Graf, consente di fare diagnosi precoce di DCA e dovrebbe essere pertanto eseguita in tutti i neonati entro le 4-6 settimane di vita, come esame di screening.⁴

Nei bambini che presentano alla nascita segni clinici suggestivi della patologia (manovra di Ortolani e/o di Barlow positiva, abduzione ridotta delle anche, evidente asimmetria e/o malformazioni degli arti inferiori) e nei neonati con fattori di rischio anamnestico (familiarità diretta, presentazione podalica, macrosomia, oligoidramnios) l'esame ecografico, eseguito entro le prime tre settimane di vita, permette una diagnosi precoce e un tempestivo trattamento ortopedico.⁵

Un trattamento specialistico, avviato fin dai primi giorni di vita, permette di risol-

vere efficacemente la patologia in tempi brevi e con metodiche in genere non cruento; per contro una diagnosi tardiva della malattia, a 3-6 mesi di età e oltre, può richiedere terapie ortopediche più lunghe e impegnative con maggiore rischio di esiti a distanza. Secondo quanto osservato da Graf in uno studio condotto in Austria, grazie alla diagnosi ecografica precoce, dal 1992 al 2004 il tasso di riduzioni cruento ha mostrato un trend in netta riduzione: 0,35/1.000 nel 1992, 0,13/1.000 nel 2004. Anche il tasso degli interventi di osteotomia pelvica e acetabolooplastica si è drasticamente ridotto.⁴

Nel presente lavoro vengono illustrati i risultati ottenuti presso il Punto Nascita di Novara riguardanti la nostra esperienza sullo screening ecografico precoce della DCA in età neonatale, mirato ai soggetti con segni clinici e/o segnalazione di significativi fattori di rischio per la malattia. Vengono inoltre descritte le evidenze relative al trattamento dei soggetti con DCA, riconosciuti allo screening precoce, trattati e in follow-up presso il Servizio di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara (Centro di Riferimento per il Piemonte Orientale).

Sono stati infine valutati eventuali casi di DCA in soggetti nati a Novara che non presentavano segni clinici o altri fattori di rischio e che sono stati riconosciuti allo screening ecografico universale eseguito a 2-3 mesi di vita.

Materiali e metodi

Sono stati considerati tutti i bambini nati presso il Punto Nascita dell'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) di Novara nel periodo compreso tra gennaio 2011 e luglio 2015.

Per ciascun soggetto è stata eseguita un'accurata anamnesi familiare e gestazionale e un esame clinico generale comprensivo della valutazione delle anche mediante manovra di Ortolani e di Barlow.

I neonati che presentavano segni clinici o fattori di rischio anamnestico per DCA

Riassunto

Lo screening ecografico permette la diagnosi e il trattamento precoce della Displasia Congenita dell'Anca (DCA); persiste tuttavia discordanza su modalità e tempi di esecuzione. Nel presente lavoro sono descritti i risultati dello screening ecografico precoce, eseguito alla nascita o nelle prime tre settimane di vita, in soggetti con segni clinici e/o fattori di rischio anamnestici per DCA. Nel periodo compreso tra gennaio 2011 e luglio 2015 su un totale di 9.476 bambini, nati a Novara, 847 (8,9%) hanno eseguito l'ecografia precocemente.

Su 35 neonati con segni clinici l'ecografia ha identificato un quadro di DCA mono- o bilaterale (tipo IIC, D, IIIA, IV) in 9 soggetti, 11 avevano anche di tipo IIA. Su 812 pazienti con fattori di rischio anamnestico l'ecografia ha evidenziato 4 casi di DCA mono- o bilaterale (tipo IIC, D, IIIA), in 91 soggetti anche di tipo IIA. Tutti i bambini con DCA hanno ricevuto terapia specialistica ortopedica. Altri 5 bambini nati a Novara, che non presentavano fattori di rischio, hanno eseguito terapia e follow-up ortopedico per riscontro di DCA allo screening effettuato a 2-3 mesi.

I risultati ottenuti evidenziano l'utilità dello screening ecografico precoce nei pazienti a rischio, per gli altri soggetti si ritiene comunque necessario eseguire una valutazione ecografica di screening a 4-6 settimane, come suggerito da Graf.

Abstract

Ultrasound screening allows diagnosis and early treatment of developmental dysplasia of the hip (DDH); however, disagreement persists on methods and time of execution. Our study describes the results of early ultrasound screening, performed at birth or in the first three weeks of life, in patients with clinical signs and/or anamnestic risk factors for DDH. In the period between January 2011 and July 2015, on 9,476 infants, born in Novara, 847 (8.9%) performed an early ultrasound examination.

Out of the 35 infants with clinical signs ultrasound study confirmed an unilateral or bilateral DDH (type IIC, D, IIIA, IV) in 9 subjects, 11 with the type IIA hips. In 812 patients with anamnestic risk factors ultrasound examination has identified 4 cases of unilateral or bilateral DDH (type IIC, D, IIIA), 91 with the type IIA hips.

All children with DDH received orthopedic treatment and follow-up. Other 5 children born in Novara, who have no risk factors, performed orthopedic therapy and follow-up for DDH identified with universal screening performed at 2-3 months of life.

The results demonstrate the usefulness of early ultrasound screening in patients at risk, for others is necessary to perform an ultrasound screening evaluation within 6-8 weeks of life, as suggested by Graf.

Tabella 1. Quadri clinici e classificazione secondo Graf

Esame clinico	Esame ecografico	Classificazione secondo Graf	Esame radiologico
Anca normale	Anca normale	IA, IB, IIA+	Anca normale
Anca ipermobile	Anca displasica	IIA-, IIB, IIC, D	Displasia semplice
Anca lussabile	Anca decentrata	IIIA, IIIB	Sublussazione Prelussazione
Anca lussata		IV	Lussazione

sono stati sottoposti a esame ecografico precoce delle anche, durante la degenza ospedaliera post-natale oppure nelle prime tre settimane di vita.

La valutazione ecografica è stata eseguita da personale esperto con specifica preparazione, utilizzando la metodica e la classificazione di Graf (Tabella 1).⁶

Tutti i soggetti con riscontro di anomalie allo screening ecografico secondo la stadiazione di Graf sono stati sottoposti a follow-up.

In caso di anche patologiche (displasiche o di tipo III e IV secondo Graf) è stata eseguita valutazione ortopedica per iniziare precocemente la terapia specialistica adeguata.

In presenza di anche tipo IIA (con angolo $\alpha < 60^\circ$) è stata indicata postura in abduzione con panno morbido e controllo ecografico all'età di 1-2 mesi. In caso di persistenza di anche di tipo II A all'ecografia di controllo a 2 mesi è stata indicata consulenza ortopedica.

I neonati con anche di tipo IA o IB, benché normali, ma con angolo α pari a 60° , sono stati ricontrollati clinicamente ed ecograficamente all'età di un mese.

Tutti i bambini con DCA sono stati inviati per il trattamento e il follow-up presso l'Ortopedia e Traumatologia Pediatrica dell'Ospedale Maggiore della Carità (Centro di Riferimento per il Piemonte Orientale).

Infine, allo scopo di valutare la presenza di altri soggetti con DCA che non erano

stati sottoposti a screening ecografico precoce, per assenza di fattori di rischio clinico e/o anamnestico, sono state controllate tutte le visite ortopediche ambulatoriali effettuate nel periodo compreso tra gennaio 2011 e settembre 2015 presso l'Ospedale Maggiore della Carità.

Nel caso in cui siano stati osservati bambini nati a Novara con DCA riconosciuta allo screening ecografico eseguito a 2-3 mesi sono stati valutati i referti ecografici e radiologici e il percorso terapeutico effettuato.

Risultati

Nel periodo compreso fra gennaio 2011 e luglio 2015 a Novara sono nati 9.476 bambini; 847 neonati (8,9%) presentavano segni clinici o fattori di rischio anamnestici per DCA.

Di questi, 422 (49,8 %) erano femmine e 425 (50,2%) maschi. Relativamente alla nazionalità, 591 neonati (69,8%) erano italiani e 256 (30,2%) stranieri.

Trentacinque neonati (4,1%) presentavano segni clinici come positività alla manovra di Ortolani e/o di Barlow o ridotta abduzione delle anche, 812 (95,9%) fattori di rischio anamnestici: presentazione podalica in 333 (41%), macrosomia fetale (peso $> 97^\circ$ centile per età gestazionale) in 170 (20,9%), familiarità per DCA in 137 (16,9%), gemellarità con posizione anomala di almeno un gemello in 71 (8,8%), malformazioni degli arti inferiori in 52 (6,4%), oligoidramnios durante la gravi-

danza in 6 (0,7%); nei rimanenti 43 casi (5,3%) si trattava di soggetti con anamnesi dubbia (Tabella 2).

Dei 35 neonati che presentavano segni clinici suggestivi per anomalie delle anche, l'esame ecografico ha confermato 9 casi di DCA monolaterale o bilaterale tipo IIC, D, IIIA, IV; in altri 11 soggetti questo esame ha evidenziato anche di tipo IIA mono- o bilateralmente, mentre in 15 bambini le anche risultavano normali (in 3 casi di tipo IB, in 12 di tipo IA) (Tabella 3). Fra 812 bambini con anamnesi positiva per familiarità o altri fattori di rischio per DCA l'indagine ecografica precoce ha evidenziato: 4 casi di displasia monolaterale o bilaterale tipo IIC, D, IIIA; 91 soggetti con anche di tipo IIA mono- o bilaterale; in 717 bambini l'esame ecografico risultava normale (109 con anche di tipo IB mono- o bilaterale e 608 con anche tipo IA) (Tabella 4).

Tutti i 13 bambini con DCA hanno iniziato trattamento specialistico ortopedico precoce e programmato follow-up fino a risoluzione della patologia.

Tabella 2. Fattori di rischio anamnestico (n. 812 bambini)

Fattore di rischio	N. (%)
Presentazione podalica	333 (41%)
Macrosomia fetale	170 (20,9%)
Familiarità	137 (16,9%)
Gemellarità	71 (8,8%)
Malformazioni arti inferiori	52 (6,4%)
Oligoidramnios	6 (0,7%)
Anamnesi dubbia	43 (5,3%)

Tabella 3. Reperti ecografici in 35 neonati con segni clinici suggestivi per DCA

Reperti ecografici secondo la classificazione di Graf	N. casi
Tipo IV, III, IIC o D	9
Tipo IIA	11
Tipo IA o IB	15

Tabella 4. Reperti ecografici in 812 neonati con fattori di rischio anamnestico

Reperti ecografici secondo la classificazione di Graf	N. casi
Tipo III, IIC o D	4
Tipo IIA	91
Tipo IB	109
Tipo IA	608

I 102 neonati con anche di tipo IIA sono stati posti in follow-up e ricontrollati nel 2° mese con indicazione a postura in abduzione con panno morbido; in 2 casi l'ecografia di controllo eseguita a due mesi di età non ha documentato un miglioramento ed è stato quindi indicato trattamento ortopedico con mutandina semirigida. Anche ai neonati con un quadro ecografico nella norma (tipo IA o IB), ma con angolo α al limite di 60° , è stata indicata un'ecografia di controllo dopo un mese; in tutti i casi è stato confermato un quadro di normalità. Inoltre, sono stati analizzati i dati di tutti i bambini afferiti per una valutazione ortopedica per sospetta DCA presso l'ambulatorio di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica dell'AOU di Novara. Oltre ai 15 neonati seguiti dagli ortopedici per riscontro di DCA allo screening ecografico precoce, altri 5 bambini sono stati valutati per sospetta DCA riconosciuta ecograficamente in epoca successiva, di questi 3 erano femmine e 2 maschi. In 4 casi, 2 maschi e 2 femmine, è stato riscontrato a 2 mesi un quadro ecografico di tipo IIA bilateralmente; i soggetti sono stati trattati con mutandina semirigida con rapida risoluzione del quadro clinico. In un caso, una bambina che non presentava fattori di rischio clinico-anamnestici alla nascita, è stato riscontrato alla diagnosi ecografica a 3 mesi un quadro di tipo D/IIC; la bambina è stata trattata con divaricatore per 4 mesi con buona risposta clinica.

Pertanto, nel presente studio, risulta un'incidenza di DCA pari a 2,1 su 1.000 nati considerando tutti i casi trattati con

anche di tipo IIA-, IIC, D, III o IV.

Poiché il Centro Ortopedico di Novara è punto di riferimento del Piemonte Orientale ha seguito tutti i bambini nati a Novara con DCA riconosciuta precocemente e almeno 5 soggetti con DCA riconosciuta allo screening a 2-3 mesi. Non siamo a conoscenza di eventuali bambini nati a Novara con DCA riconosciuta tardivamente che abbiano effettuato l'iter diagnostico-terapeutico presso altri Centri.

Discussione

Lo screening per la DCA è sempre stato oggetto di dibattito. L'elevata percentuale di risoluzioni spontanee portano a una notevole incertezza riguardo alla reale necessità di utilizzare uno screening universale, in alternativa allo screening selettivo, basato sulla presenza di fattori di rischio clinici o anamnestici. Allo stesso tempo, la diagnosi precoce è requisito indispensabile per un trattamento efficace, a basso rischio di complicanze e di esiti a lungo termine. Negli ultimi venti anni

l'avvento della tecnica ultrasonografica ha radicalmente modificato la prognosi di questa patologia e, a oggi, raramente è richiesto un trattamento chirurgico.

Alla nascita, infatti, il carattere distintivo di un'anca displasica è l'instabilità, ovvero l'eccessiva lassità articolare. Se questa situazione non viene precocemente, diagnosticata e trattata, con il passare dei mesi la testa femorale perde gradualmente i rapporti con il cotile e si configura il quadro di lussazione dell'anca. Al contrario, un intervento precoce permette di effettuare un trattamento più rapido e meno cruento. Questi aspetti sono fondamentali nel momento in cui si valuta l'utilità di uno screening universale. Prevenire infatti una patologia che, se non trattata precocemente può portare a gravi conseguenze per la salute del bambino con esiti invalidanti, ha importanti implicazioni di tipo socio-economico. Inoltre, negli ultimi anni la diagnosi precoce di DCA ha notevolmente ridotto la necessità di esami radiologici tradizionali e di interventi chirurgici per trattare i casi diagnosticati tardivamente.



I risultati ottenuti nel presente studio evidenziano come l'esame clinico e anamnestico, da solo, non sia sufficiente alla diagnosi; deve pertanto essere utilizzato in modo complementare all'ultrasonografia, in quanto questa è la sola procedura che consente d'identificare le anche displasiche o instabili in età precoce e permettere un adeguato trattamento.^{7,8} L'esame ecografico, infatti, condotto da operatori esperti, è un esame rapido innocuo e riproducibile. L'ottima prognosi, osservata a seguito di un trattamento iniziato nelle prime settimane di vita, rappresenta uno stimolo a eseguire lo screening ecografico delle anche il più precocemente possibile, allo scopo di porre diagnosi e iniziare il trattamento già in età neonatale, con riduzione dei tempi di cura e minori esiti a distanza.⁹

Nel Nord America, l'Accademia Americana di Chirurgia Ortopedica ha recentemente pubblicato delle Linee Guida basate sulla revisione sistematica della Letteratura, delle conoscenze cliniche e degli approcci diagnostici e terapeutici. Tali Linee Guida affermano che non è raccomandata l'esecuzione di uno screening universale mediante ecografia a tutti i neonati; indicano, invece, opportuno eseguire una valutazione ecografica nei bambini con uno o più dei seguenti fattori di rischio: presentazione podalica, familiarità o segni di instabilità clinica.¹⁰ Non ci sono al momento evidenze sull'età ottimale in cui eseguire l'esame ecografico e, benché siano stati effettuati studi sulla valutazione di ulteriori fattori di rischio, non sono state trovate evidenze riguardo all'inclusione tra tali

fattori di malformazioni dei piedi, oligodramnios, torcicollo e sesso dei bambini. A oggi non esistono Linee Guida condivise sul corretto comportamento da adottare per lo screening ecografico della DCA. Alcuni Centri effettuano uno screening universale mediante ecografia a 2-3 mesi, altri uno screening selettivo, ma non sono concordi sui fattori di rischio considerati.

Sulla base di quanto suggerito da Graf, riteniamo necessario eseguire lo screening ecografico della DCA a tutti i bambini entro le 4-6 settimane di età.⁴ Dai dati emersi nel seguente lavoro risulta opportuno, inoltre, eseguire l'esame precoce nei neonati che presentino fattori di rischio clinico o anamnestico, al fine di iniziare l'eventuale trattamento ortopedico già in età neonatale.

Bibliografia

1. Grassi F, Pazzaglia U, Pilato G et al. Manuale di Ortopedia e Traumatologia. Prima Edizione. Elsevier Masson, 2007.
2. Shorter D, Hong T, Osborn DA. Cochrane Review: Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Evid Based Child Health* 2013;8:11-54.
3. Graf R. DDH - In the world: State of Art. Atti congresso SITOP Alessandria 2015.
4. Graf R. The use of ultrasonography in developmental dysplasia of the hip. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 1:6-13.
5. Roposch A, Liu LQ, Protopapa E. Variations in the use of diagnostic criteria for developmental dysplasia of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:1946-54.
6. Graf R. Hip Sonography Diagnosis and Management of Infant Hip Dysplasia. Seconda edizione. Springer, 2006.
7. Arti H, Mehdinasab SA, Arti S. Comparing results of clinical versus ultrasonographic examination in developmental dysplasia of hip. *J Res Med Sci* 2013;18:1051-5.
8. Omeroğlu H. Use of ultrasonography in developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop* 2014;8:105-13.
9. Tschauner C, Fürntrath F, Saba Y et al. Developmental dysplasia of the hip: impact of sonographic newborn hip screening on the outcome of early treated decentered hip joints - a single center retrospective comparative cohort study based on Graf's method of hip ultrasonography. *J Child Orthop* 2011;5:415-24.
10. Mulpuri K, Song KM, Goldberg MJ et al. Detection and nonoperative management of pediatric developmental dysplasia of the hip in infants up to six months of age. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23:202-5.

Per contattare l'autore **Mauro Zaffaroni:**
maurozaff@libero.it

CAMICINRETE

IL PRIMO E INNOVATIVO SOCIAL NETWORK
PER TUTTI I MEDICI E FARMACISTI ITALIANI



REGISTRATI
SUBITO SU



facile, veloce e intuitivo



Su **CAMICINRETE** sono presenti farmacisti, odontoiatri e medici di **tutte le specialità**

La possibilità di confronto e **interazione è trasversale**

Camicinrete non è accessibile ai pazienti ed è assolutamente gratuito

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

22 - 25 APRILE 2016

Hotel Royal Continental, Napoli

VENERDÌ 22 APRILE 2016

17.00 Registrazione dei partecipanti

17.30 INAUGURAZIONE E PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO

Introduce **Giuseppe Di Mauro** - Presidente SIPPSS

SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

Roberto Liguori - Presidente Regionale SIPPSS
Bruno Nobili - Presidente Regionale SIP
Fulvio Turrà - Segretario Regionale FIMP
Antonio D'Avino - Segretario Provinciale FIMP
Silvestro Scotti - Presidente Ordine dei Medici Napoli

18.00 LETTURE MAGISTRALI

Presiedono: **Gianni Bona**, **Laura Perrone**, **Armido Rubino**

Linee ministeriali di indirizzo sull'alimentazione tra 0 - 3 anni: punti fermi ed aspetti controversi
Giovanni Corsello
Immuno-patogenesi delle allergie
Marzia Duse

SABATO 23 APRILE 2016

09.00 - 12.30

I SESSIONE

CONSENSUS UP TO DATE

Prevenzione delle allergie alimentari e respiratorie

Presidente: **Roberto Bernardini**

Moderatori: **Salvatore Barberi**, **Fulvio Esposito**

Consensus: istruzioni per l'uso

Maria Carmen Verga, **Luigi Terracciano**

APLV: approccio preventivo e dietetico

Alberto Martelli

Alimentazione complementare: tutto a tutti? Quando?

Elvira Verduci

Allergie respiratorie e prevenzione ambientale

Massimo Landi

Prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Susanna Esposito

Discussant: **Iride Dello Iacono**

12.00 Discussione

12.30 LETTURA

Introduce: **Carlo Capristo**

Up to date su prevenzione e terapia.

Dermatite Atopica

Nunzia Maiello

13.00 Pausa

15.00 - 17.30

II SESSIONE

CONSENSUS UP TO DATE

Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva

Presidente: **Nicola Principi**

Moderatori: **Francesco Tancredi**, **Francesco Rossi**

Faringotonsillite

Elena Chiappini

OMA

Paola Marchisio

Rinosinusiti

Susanna Esposito

Polmoniti

Alfredo Guarino

Discussant: **Leo Venturelli**

17.00 Discussione

17.30 LETTURA

Introduce: **Luigi Morcaldi**

Up to date. La tosse cronica in età Pediatrica

Ahmad Kantar

SALA A

09.00 - 13.00 (primo gruppo)

14.00 - 18.00 (secondo gruppo)

CORSO a numero chiuso

(per le indicazioni vedere Informazioni Generali)

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 Neurocognitiva
- 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
- I Disturbi del Linguaggio: quando pensare ad un Disturbo dello Spettro Autistico
- Momento interattivo (Casi Clinici e Lavori di Gruppo)
- Promozione dello sviluppo psicomotorio
- Aspetti Abilitativi Riabilitativi

Docenti: **Marco Carotenuto** (Neuropsichiatra infantile)

Carmelo Rachele (Responsabile Nazionale Fimp per l'Area Neuropsichiatria)

Mariagrazia Pappalardo (Terapista della Neuropsicomotricità)

Francesco Di Mauro, **Valentina Lanzara** (Animatori di Formazione)

DOMENICA 24 APRILE 2016

09.00 LETTURA
Introduce: Salvatore Auricchio
La costellazione clinica dei disordini funzionali gastro-intestinali
Anna Maria Staiano

09.30 - 12.30

III SESSIONE

CONSENSUS UP TO DATE

Disordini funzionali gastro-intestinali in età pre-scolare

Presidente: Armido Rubino
Moderatori: Annamaria Castellazzi, Gian Luigi de Angelis

A' creatura...

... rigurgita
Silvia Salvatore

... vomita
Oswaldo Borrelli
... ha le coliche
Giovanni Simeone

... è stitica
Ruggiero Francavilla
Il ruolo dell'ecografia nei DFGI
Gianfranco Vallone

Discussant: Caterina Strisciunglio

12.00 Discussione

12.30 LETTURA
Introduce: Luca Bernardo
Olio di palma: dal biberon allo snack
Vito L. Miniello

13.00 Pausa

15.00 - 17.30

IV SESSIONE

CONSENSUS UP TO DATE

Vita-Ormone D: stato dell'arte

Presidente: Gianni Bona
Moderatori: Daniele Ghiglioni, Diego Peroni

Salute ossea
Francesco Vierucci
Obesità e metabolismo
Emanuele Miraglia del Giudice
Infezioni respiratorie
Fabio Cardinale
Asma e allergia
Michele Miraglia del Giudice
Profilassi con vitamina D in età evolutiva
Giuseppe Saggese

Discussant: Vincenzo Caruso

17.00 Discussione

17.30 LETTURA
Introduce: Giovanni Corsello
La Vita-Ormone D in gravidanza e allattamento
Irene Cetin

LUNEDÌ 25 APRILE 2016

09.00 LETTURA
Introduce: Romeo Metrangolo
Emergenza traumi dentali
Alberto Laino

09.20 LETTURA
Introduce: Lorenzo Mariniello
Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva
Silvio Abati

09.40 LETTURA
Introduce: Luca Bernardo
È conveniente ed utile internazionalizzare la SIPPS?
Salvatore Vendemmia

10.00 LETTURA
Introduce: Antonio Correra
La Gestione della Bronchiolite:
il nuovo documento di consenso intersocietario
Renato Cutrera

10.20 - 13.00

V SESSIONE

Presidente: Bruno Nobili
Moderatori: Pietro Falco, Michele Fiore, Antonio Limongelli

SARANNO FAMOSI...
Comunicazioni, progetti, attività e casi clinici presentati da giovani Medici e Specializzandi

Per coinvolgere i colleghi più giovani è stata organizzata una sessione dedicata in cui potranno presentare le loro esperienze più innovative. I lavori dovranno essere inviati entro il 7 Marzo 2016 compilando l'apposito form disponibile sul sito internet:
www.ideacpa.com/congresso/92397

13.00 Verifica di apprendimento mediante questionario E.C.M.

Informazioni Generali e Alberghiere

Sede

Hotel Royal Continental**** - Via Partenope, 38/44 - 80121 Napoli - Tel. 081 2452068 - Fax 081 764507

Periodo

22 - 25 Aprile 2016

Quota di Iscrizione entro il 15/04/2016*

Soci SIPPS	€ 350,00 + 22% IVA di legge
Non Soci SIPPS	€ 400,00 + 22% IVA di legge
Infermiere, Farmacista, Tecnico Sanitario Laboratorio Biomedico, Psicologo, Infermiere Pediatrico, Ostetrica/O	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Specializzandi**	Gratuita

* Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale

** È obbligatorio trasmettere al seguente numero di fax (06 36307682) il certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione

Corso a numero chiuso di 30 pax

“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”

Sabato 23 Aprile - SALA A

09.00 - 13.00/14.00 - 18.00

Il corso si svolgerà dalle ore 09.00 alle ore 13.00 ed è a numero chiuso.

Per dare la possibilità ad un numero maggiore di medici di parteciparvi, verrà ripetuto nel pomeriggio dello stesso giorno dalle ore 14.00 alle ore 18.00. Chi ha partecipato al corso della mattina NON avrà diritto a partecipare a quello del pomeriggio. Iscrizione esclusivamente in sede congressuale.

Iscrizione al corso

€ 100,00 + 22% IVA di legge
Gratuita per i Soci SIPPS

L'iscrizione dà diritto a:

- Partecipazione ai lavori congressuali - Kit congressuale - Attestato di partecipazione - Attestato E.C.M.***

- 2 colazioni di lavoro (23-24 Aprile) - Angolo ristoro - Evento Sociale - Cena Sociale (22 Aprile)

***Gli attestati riportanti i crediti E.C.M., dopo attenta verifica della partecipazione e dell'apprendimento, saranno disponibili on-line 90 giorni dopo la chiusura dell'evento, previa attribuzione da parte del Ministero della Salute dei Crediti Formativi. Il partecipante potrà ottenere l'attestato con i crediti conseguiti collegandosi al sito internet www.ideacpa.com e seguendo le semplici procedure ivi indicate.

Quota Accompagnatore

€ 250,00 + 22% IVA di legge

La quota dà diritto a:

2 colazioni di lavoro (23-24 Aprile) - Cena Sociale (22 Aprile) - Evento Sociale - Angolo ristoro - Soggiorno in camera doppia con partecipante, pernottamento (3 notti) e prima colazione

Pernottamento di 3 notti presso Hotel Royal Continental dal 22 al 25 Aprile 2016 con trattamento di prima colazione

€ 500,00

Diritto di prenotazione alberghiera

€ 22,00

Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di n° 13 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) per le categorie di Medico Chirurgo, Farmacista, Ostetrico, Infermiere, Infermiere Pediatrico, Dietista. Rif. n° 555-145635

Consiglio Direttivo SIPPS

Presidente

Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

Consiglieri

Salvatore Barberi, Anna Maria Castellazzi,
Claudio Maffei, Maria Carmen Verga

Segretario

Giuseppe Varrasi

Tesoriere

Emanuele Miraglia del Giudice

Revisori dei Conti

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni

Revisione dei Conti Supplente

Elvira Verduci

Direttore Responsabile RIPPS

Guido Brusoni

Responsabili rapporti con Enti e Istituzioni

Luca Bernardo, Franco Locatelli

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Junior Members

Lucia Diaferio, Pietro Falco

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1-00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com



Un caso di osteomielite acuta: il punto sulla diagnosi e la terapia

Chiappini E, Lazzeri S

SODc Malattie Infettive, SODc Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze.

Caso clinico

Francesco è un bambino 1 anno e 6 mesi che in precedenza è sempre stato bene. Si presenta al Pronto Soccorso per la comparsa di zoppia e coxalgia a sinistra, presenti da alcuni giorni. La madre riferisce che circa 15 giorni prima il piccolo aveva presentato un episodio febbrile per 3-4 giorni, rinite e tosse secca. La madre aveva condotto il bambino dal pediatra al terzo giorno di febbre ed era stata posta diagnosi di infezione delle vie aeree superiori e prescritto solo ibuprofene come antipiretico. Veniva inoltre riportata, sempre nei giorni precedenti al ricovero, una caduta dal seggiolone. Dopo un periodo di benessere il bambino aveva tuttavia iniziato a zoppiare in maniera sempre più evidente, il dolore sembrava ingravescere. Dalla mattina stessa del ricovero Francesco rifiutava di appoggiare il piede sinistro a terra.

All'esame obiettivo Francesco appariva in condizioni generali buone ma il bambino si rifiutava di camminare e l'obiettività muscolo-scheletrica evidenziava arco di movimento dell'anca protetto e limitato con, invece, arco di movimento di ginocchio e caviglia completi e liberi. Non erano presenti tumefazioni né

altri segni di flogosi al livello del ginocchio o della caviglia e il restante esame obiettivo era nella norma, in particolare, non si evidenziavano sedi elettive di dolorabilità del femore e delle ossa della gamba. Gli esami ematici mostravano una leucocitosi neutrofila (globuli bianchi [GB]: 23.000 cell/ μ l; N:86%), incremento della proteina C reattiva [PCR] (7,2 mg/dl) e della velocità di eritrosedimentazione [VES] (52 mm/h), mentre l'ecografia dell'anca risultava negativa. In considerazione della storia clinica e dell'esame obiettivo veniva richiesta una radiografia del bacino e dell'anca di sinistra, che evidenziava la presenza di un'area osteolitica metafisaria del collo femorale (Figura 1). Nel sospetto di osteomielite acuta del femore prossimale, il bambino era ricoverato e veniva eseguita una Risonanza Magnetica [RM] in urgenza con mezzo di contrasto. L'indagine confermava il sospetto clinico (Figura 2). In considerazione della sede della lesione, si decideva di eseguire la pulizia chirurgica della lesione ossea con invio del materiale raccolto per indagini istologiche e microbiologiche compresi l'esame batterioscopico, colturale e l'esecuzione di *Polymerase Chain Reaction* [PCR]16S (Figura 3). In attesa dei risultati e in considerazione



Figura 1.

Area osteolitica metafisaria mediale del collo del femore a sinistra (freccia)

Parole chiave

osteomielite, osteomielite acuta, infezione, ossa, Risonanza Magnetica, terapia antibiotica

Key words

osteomyelitis, acute osteomyelitis, infection, bones, Magnetic Resonance, antibiotic therapy



Figura 2. La RM conferma l'area osteolitica di natura flogistica-ascessuale del collo del femore con possibile estensione della lesione oltre la cartilagine di accrescimento senza interessamento della cavità articolare



Figura 3. Immagine intra-operatoria con amplificatore di brillantezza del drenaggio della lesione

dell'epidemiologia locale, veniva intrapresa una terapia antibiotica con ceftazidime e oxacillina. Nei giorni seguenti l'esame colturale risulterà positivo per *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile [*meticillin-sensitive Staphylococcus aureus* o MSSA] e il bambino andrà incontro a un rapido miglioramento clinico e progressiva normalizzazione degli indici di flogosi. Dopo 7 giorni, la terapia endovenosa veniva convertita a terapia orale con flucloxacillina per 4 settimane complessive. All'ultimo controllo, eseguito 6 mesi dopo la dimissione, il bambino era in buone condizioni generali e il quadro clinico completamente risolto; gli esami ematici erano nella norma e la radiografia di controllo non evidenziava reliquati.

Discussione

L'osteomielite è un'inflammazione del tessuto osseo causata da un agente infettivo che può giungere all'osso per contiguità, per continuità o contaminazione diretta o, il caso più frequente in età pediatrica, per via ematogena. Essa viene classificata, in base al tempo intercorso fra la diagnosi e l'esordio dei sintomi, in acuta (<2 settimane), subacuta (2 settimane - 3 mesi) o cronica (>3 mesi). L'osteomielite acuta [OMA] è una patologia rara, con un'incidenza di circa 8

casi per 100.000/bambini anno. Circa il 50% dei casi interessa bambini di età inferiore ai 5 anni e il rapporto M:F è di 2 a 1. Pur essendo un evento raro, è importante sottolineare che l'osteomielite ha un'incidenza circa doppia rispetto all'artrite settica e in costante aumento. In un recente studio caso-controllo condotto negli Stati Uniti da Gafur e collaboratori è stato osservato che l'incidenza di osteomielite è triplicata negli ultimi 20 anni, mentre l'incidenza di artrite settica sembrerebbe essere rimasta costante.

La diagnosi precoce è essenziale. A eccezione dei casi diagnosticati tempestivamente e sottoposti a successivo rapido e adeguato trattamento, l'osteomielite può essere, infatti, una malattia devastante, associata a un alto tasso di sequele. I dati riportati in Letteratura evidenziano come un ritardo di soli 4 giorni nella diagnosi sia un fattore di rischio per lo sviluppo di sequele a lungo termine (Tabella 1).

Le complicanze possibili includono l'artrite settica, l'ascesso subperiostale, la piomiosite, la trombosi venosa profonda, la sepsi e l'insufficienza multi-organo. Mentre la mortalità in epoca moderna è inferiore all'1%, sono possibili disabilità permanenti come l'arresto di crescita, che può essere completo con conseguente dismetria degli arti, o parziale con conseguente deformità angolare. Altra complicanza assai temuta è la possibile evoluzione in osteomielite cronica.

Come accennato in precedenza, la maggior parte delle OMA in età pediatrica sono di tipo ematogeno, ovvero con infezione ossea secondaria a una batteriemia che può essere decorsa in maniera asintomatica. L'apparato respiratorio rappresenta, in genere, la porta di ingresso principale e un precedente episodio infettivo delle vie aeree superiori è di comune riscontro. Più rare, in età pediatrica, sono le OMA secondarie a un'infezione contigua o a inoculazione diretta, come nel caso di infezioni secondarie a una frattura esposta. Il caso da noi descritto è particolarmente utile dal punto di vista didattico per vari aspetti: di anamnesi, di obiettività e di trattamento. Dal punto di vista anamnestico, alcuni aspetti della storia sono caratteristici: Francesco aveva avuto sia una precedente infezione delle vie aeree superiori, che potrebbe aver favorito la batteriemia, sia un trauma più o meno concomitante che, secondo alcuni Autori, potrebbe favorire la localizzazione ossea dell'infezione. Durante una batteriemia i patogeni giungono, infatti, a livello della metafisi attraverso l'arteria nutritizia e i suoi rami che, ad andamento rettilineo

Tabella 1. Fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze e sequele

Diagnosi tardiva (accettabile un ritardo di 4 giorni dall'esordio dei sintomi)
Tattamento non adeguato
Epoca neonatale (prematurnità, ipossia perinatale, catetere venoso centrale)
Anemia a cellule falciformi
Infezione da <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente [MRSA] o produttore di tossina di Panton Valentine

e stretti, si connettono a sinusoidi venosi in prossimità della fisi (Figura 4).

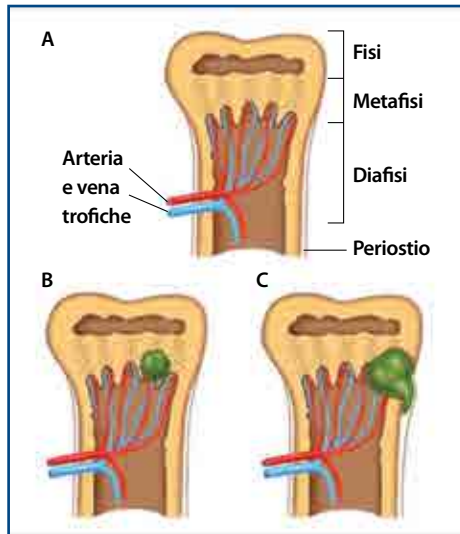


Figura 4.

A) Durante un episodio di batteriemia i patogeni si annidano nell'osso attraversando i varchi nell'endotelio dei vasi metafisari dei bambini in crescita. B) L'infezione si sviluppa in sede metafisaria. C) L'essudato è forzato sotto pressione e attraverso i canali di Volkman del sistema haversiano nella corticale, attraverso la quale irrompe in sede sottoperiostale

Il flusso è, in questa zona, lento e turbolento e permette l'annidamento dei batteri attraverso varchi nell'endotelio dei vasi metafisari dei bambini in crescita. Inoltre, nei bambini al di sotto dei 18 mesi, i vasi transfiseali facilitano il passaggio dei batteri dalla metafisi all'epifisi. L'interessamento della cartilagine di accrescimento può determinare un suo danneggiamento, con conseguente crescita anomala e/o estensione dell'infezione alla cavità articolare con artrite settica. Altra possibile infezione della cavità articolare può avvenire anche nei bambini più grandi, quando la localizzazione metafisaria è comunque intracapsulare, come avviene per l'omero prossimale e il femore prossimale e distale. Dal punto di vista clinico, nel caso di Francesco la localizzazione dell'infezione era tipica. Le sedi più frequentemente interes-

sate sono, infatti, le regioni metafisarie delle ossa lunghe quali femore (23-29% dei casi), omero (5-13% dei casi) e tibia (19-26% dei casi). Le forme multifocali sono rare, descritte solo nel 7% dei casi pediatrici, ma raggiungono il 22% nelle forme neonatali. Per quanto riguarda il quadro clinico, il nostro caso presentava dolore e limitazione funzionale e incremento degli indici di flogosi, in assenza di febbre. Ciò non deve indurre a non sospettare un'OMA, anzi è bene ricordare che la classica triade (febbre, dolore e incremento degli indici di flogosi) spesso non è completa. Dartnell e colleghi hanno riportato, in un'ampia casistica pediatrica, che la febbre come sintomo di esordio è presente solamente nel 61,7% dei casi, mentre il dolore è riportato nell'81,1% dei casi ed eritema e tumefazione nel 70% dei casi. Il dolore (meglio localizzato nei bambini più grandi) è classicamente d'intensità crescente nel tempo, a differenza di altri tipi di dolore (neoplastico, traumatico). La presenza di dolore all'esplorazione rettale suggerisce un'osteomielite sacrale. Anche i classici segni dell'infiammazione non sono evidenti fino a quando l'infezione non sia progredita, attraverso la corticale metafisaria, verso lo spazio sottoperiostale. La limitazione motoria è presente solo nel 50% dei soggetti. L'incapacità funzionale estrema e l'assenza dei punti di dolorabilità a livello delle metafisi delle ossa lunghe suggeriscono un'artrite settica piuttosto che un'OMA o la loro concomitanza. Gli indici di flogosi possono essere anch'essi negativi: solamente il 36% dei bambini affetti da OMA presenta leucocitosi, il 91% presenta aumento della VES e l'81% incremento della PCR. La sensibilità dei test è massima (98%) quando sia VES sia PCR risultino aumentate contemporaneamente. Il dosaggio della procalcitonina (PCT) non sembra essere di particolare aiuto nella diagnosi, in quanto una sua positività può essere utilizzata come test di conferma ma la

negatività non permette di escludere la diagnosi. In un recente studio includente oltre 500 pazienti, la sensibilità del dosaggio della PCT era, infatti, solamente del 67%, mentre la specificità raggiungeva il 90%. I test microbiologici purtroppo risultano positivi solamente nel 50% dei casi. In un caso di zoppia acuta, come quella presentata da Francesco, la diagnosi differenziale deve includere patologie traumatiche, infiammatorie e neoplastiche (Tabella 2). L'incidenza di neoplasia in un bambino con dolore muscolo-scheletrico è 1:10.000, quindi si tratta di un evento eccezionale; purtuttavia, quando presente, il dolore muscolo-scheletrico può essere un campanello di allarme da non sottovalutare. In un recente studio retrospettivo includente 286 bambini con leucemia linfoblastica acuta il 20% dei bambini aveva presentato un dolore osseo-articolare localizzato come sintomo di esordio e nel 17% dei casi la errata diagnosi iniziale era stata proprio quella di osteomielite.

Tabella 2. Diagnosi differenziale dell'osteomielite acuta ematogena

Artriti reattive (per esempio transitoria dell'anca)
Artrite idiopatica giovanile
Artrite settica
Piomiosite
Traumi
Neoplasie (osteoma osteoide; leucemie; granuloma eosinofilo; sarcoma di Ewing; osteosarcoma; istiocitosi)

La radiografia, nel caso di Francesco, già evidenziava l'area osteolitica caratteristica. In realtà, spesso la radiografia è negativa all'esordio: in fase acuta la sua sensibilità è bassa (43-75%) e anche la specificità è subottimale (75-83%). Può essere normale fino a 14 giorni dall'esordio dei sintomi, e anche dopo due settimane solo il 20% dei casi dimostra alterazioni radiografiche. Le lesioni litiche, in particolare, sono evidenti solo

quando almeno il 50% dell'osso è distrutto. L'esecuzione di una radiografia iniziale resta tuttavia importante, quantomeno per escludere prontamente altre diagnosi come fratture e tumori. L'ecografia, solitamente, è negativa (sensibilità 46-74%, specificità 63-100%) e ha quindi un ruolo limitato. Essa è utile per visualizzare raccolte fluide sottoperiostali, articolari e nei tessuti molli, e per guidare un'eventuale biopsia.

La RM è la modalità principale d'indagine clinica con alta sensibilità (82-100%) e specificità (75-99%). Essa è utile per localizzare la sede della patologia, definire l'estensione, particolarmente in sedi difficilmente accessibili come la pelvi, ed è utile per la programmazione di un eventuale intervento chirurgico. Può essere, inoltre, utilizzata per seguire l'evoluzione della malattia. In linea generale è preferibile eseguire l'esame con mezzo di contrasto.

Il caso di Francesco evidenzia l'importanza di eseguire indagini microbiologiche prontamente. L'esecuzione di agoaspirati dalla sede di lesione è sempre più discussa, purtuttavia le indagini microbiologiche eseguite su materiale prelevato con questa metodica possono risultare positive in molti casi, in alcune casistiche addirittura fino al 70% dei soggetti. L'agente eziologico più frequentemente causa di un'OMA è lo *Staphylococcus aureus*, che è isolato nel 70-90% delle colture positive. Altre forme frequenti sono quelle da streptococco (*S. pyogenes* e *S. pneumoniae*) e da batteri Gram negativi. Proprio streptococchi e Gram negativi causano fino al 60% delle infezioni nei bambini al di sotto dei 4 anni. Negli ultimi decenni, lo spettro dei patogeni in causa è sostanzialmente cambiato. Da un lato, infatti, la diffusione della vaccinazione anti-*Haemophilus influenzae* tipo B si è associata a una drastica riduzione della proporzione dei casi dovuti a questo germe, che prima era il batterio Gram negativo più frequentemente causa di

OMA, dall'altro sono in aumento i casi associati a infezione da *Kingella kingae*. Anche se con ampia variabilità geografica, è sempre più frequentemente isolato *S. aureus* meticillino resistente (MRSA). Alcune casistiche lo evidenziano come agente causativo di OMA in età pediatrica nel 9-30% dei casi. Le forme dovute a MRSA tendono a essere più aggressive, con più marcate alterazioni degli indici di flogosi, decorsi più lunghi, maggiori probabilità di dover essere sottoposti a trattamento chirurgico. Di conseguenza, queste forme possono anche più frequentemente manifestare complicanze come trombosi venose profonde, embolie polmonari, infezioni multifocali, ascessi sottoperiostali e progressione verso osteomieliti croniche, nonché disfunzione multipla d'organo. L'associazione con queste complicanze risulta particolarmente frequente nel caso di ceppi produttori di leucocidina di *Panton-Valentine* (PVL).

Terapia dell'osteomielite acuta ematogena: quali novità?

La terapia dei bambini affetti da OMA è multidisciplinare e richiede un'efficiente collaborazione tra Pediatri, Infettivologi, Ortopedici, Microbiologi e Radiologi, e un recente studio caso-controllo condotto da Copley e collaboratori conferma l'efficacia di una simile impostazione. L'obiettivo principale è quello di instaurare, il prima possibile, un'efficace terapia antibiotica. La scelta dell'antibiotico, quindi, è basata sull'individuazione dell'agente eziologico e sui dati epidemiologici dello spettro di suscettibilità agli antibiotici. La scelta di una terapia empirica è in ogni caso giustificata per evitare ritardi nel trattamento, e dev'essere decisa sulla base della conoscenza dei tassi di prevalenza e di resistenza e dell'età del bambino. La decisione circa quale antibiotico utilizzare come prima scelta



si basa su evidenze scientifiche scarse. In generale sono raccomandate una penicillina ad azione anti-stafilococcica come oxacillina o flucloxacillina e/o una cefalosporina. Alcuni Autori (Howard-Jones AR et al.) hanno raccomandato, visto l'incremento dei casi da MRSA, la copertura empirica del patogeno fino a che non siano disponibili le colture con i relativi antibiogrammi. Questo approccio non è, tuttavia, generalmente accettato, principalmente per il timore d'indurre in questo modo resistenze selettive. In una recente review pubblicata sul *New Engl J Med* da Peltola e Pääkkönen vengono proposti diversi schemi terapeutici a seconda della prevalenza di MRSA nella zona (Tabella 3).

Tabella 3. Trattamento antibiotico dell'osteomielite acuta in età pediatrica proposto da Peltola H & Pääkkönen M nel 2014

Antibiotico		Dose mg/kg/die	Dose massima giornaliera	Penetrazione ossea, come rapporto concentrazione ossea/concentrazione ematica (%)
Se la prevalenza di MRSA in comunità <10%	Cefalosporina di prima generazione*	150 suddivisa in 4 dosi uguali	2-4 g	6-7
OPPURE				
	Penicillina antistafilococcica (cloxacillina, flucloxacillina, dicloxacillina, nafcillina, o oxacillina)	200 suddivisa in 4 dosi uguali	8-12 g	15-17
Se la prevalenza di MRSA in comunità >10% e la prevalenza di <i>S. aureus</i> clindamicina-resistente <10%	Clindamicina	40 suddivisa in 4 dosi uguali	3 g	65-78
Se la prevalenza di MRSA in comunità ≥10% e la prevalenza di <i>S. aureus</i> clindamicina-resistente ≥10%	Vancomicina	40 suddivisa in 4 dosi uguali Oppure 45 mg suddivisa in 3 dosi uguali	Dose aggiustata in base ai livelli ematici con un target di 15-20 µg/ml	5-67
OPPURE				
	Linezolid in caso di non risposta alla vancomicina	30 suddivisa in 3 dosi uguali	1,2 g non più di 28 giorni	40-51
Alternative per agenti specifici	Ampicillina o amoxicillina per Streptococco beta-emolitico di gruppo A, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (ceppi non produttori di β-lattamasi negativi) e <i>S. pneumoniae</i> sensibile alla penicillina	150-200 somministrata in 4 dosi uguali	8-12 g	3-31

* Cefalotina e cefazolina per via e.v., cefalexina e cefadroxil oralmente e cefradina sia e.v. sia per os. Se non sono disponibili cefalosporine di prima generazione attive, cefuroxime può essere utilizzato per via parenterale.

La durata e la via di somministrazione della terapia antibiotica sono altrettanto discusse. Tradizionalmente, le OMA erano trattate con terapia endovenosa di lunga durata (4-6 settimane). Nell'unico studio randomizzato che abbia affrontato il tema della durata della terapia, includente 131 bambini finlandesi fra i 3 mesi e i 15 anni di età e condotto da Peltola e collaboratori, è stato

evidenziato che, in pazienti che dimostravano una buona risposta clinica dopo 4 giorni di terapia endovenosa, la prosecuzione della terapia per via orale per 20 giorni aveva la stessa efficacia di una terapia endovenosa continuata per 30 giorni. Tuttavia, l'applicabilità dei risultati dello studio di Peltola alla popolazione generale è molto discussa. È stato sottolineato come la realtà

finlandese potesse essere particolare e, in effetti, l'MSSA era stato isolato in ben quasi il 90% dei casi, dimostrando un'epidemiologia sicuramente singolare. Un recente ampio studio retrospettivo osservazionale multicentrico, condotto negli Stati Uniti da Keren e colleghi, ha valutato dati relativi a 2.060 bambini con OMA: 1.005 avevano ricevuto un trattamento antibiotico per via endove-

nosa breve (media 7 giorni) seguito da terapia orale e 1.055 avevano ricevuto terapia e.v. per 4-6 settimane tramite PICC. Dopo correzione per numerosi possibili fattori confondenti, è stato dimostrato un tasso di fallimento terapeutico simile nei due gruppi e pari a circa il 5%, mentre ben il 15% dei bambini sottoposti a terapia e.v. prolungata aveva presentato una complicanza temibile rappresentata dalla trombosi venosa profonda. Questi dati sembrano corroborare l'importanza di effettuare un rapido passaggio dalla terapia e.v. a quella orale, almeno per quanto riguarda i bambini di età superiore ai 3 mesi, senza complicanze e che rispondano alla terapia antibiotica in atto. D'altro canto, la discussione fra gli esperti prosegue. Trattandosi di uno studio retrospettivo osservazionale, esso è soggetto a numerosi possibili errori sistematici. In Letteratura sono reperibili almeno tre pubblicazioni che ne criticano le conclusioni. Faust e colleghi riportano come i due gruppi di trattamento non fossero perfettamente omogenei: i bambini nel gruppo di trattamento con antibiotico per via orale erano più frequentemente di età inferiore all'anno e in condizioni socio-economiche più disagiate. Altri Autori hanno osservato come molti possibili parametri indicanti la gravità del quadro fossero stati omessi, quali la durata dei sintomi prima del ricovero, il grado massimo e la durata della febbre e il picco e l'andamento degli indici di flogosi. Tamma e colleghi inoltre hanno osservato che è possibile che i bambini in terapia e.v. prolungata avessero una patologia più grave e sottolineano la mancanza d'informazioni riguardo alle discrepanze fra antibiotico utilizzato e antibiogramma dell'agente eziologico isolato. In attesa di risultati di altri studi al clinico non resta che impiegare un approccio ragionato. Un possibile schema potrebbe essere quello di effettuare 5-7 giorni di terapia e.v.

nelle forme non complicate nei bambini di età superiore ai 3 mesi e riservare il trattamento prolungato (almeno 14-21 giorni, da decidere caso per caso) ai bambini di età inferiore ai 3 mesi, oppure alle forme complicate, multifocali, nel paziente immunocompromesso o con altri fattori di rischio, come anemia falciforme, stato settico all'esordio, distruzione estesa dell'osso, elevato sospetto di microrganismo resistente. Vi sono poi casi particolari, nei quali il passaggio alla terapia orale può essere complicato dalla scarsa disponibilità di antibiotici per os, per esempio nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* o *Salmonella spp.* La durata complessiva della terapia antibiotica, nelle forme non complicate di età superiore ai 3 mesi, dovrebbe essere di 4-6 settimane; 6 settimane nei bambini di età inferiore ai 3 mesi. In tutte le forme complicate sono raccomandate almeno 6 settimane di terapia complessiva. In passato un contestuale trattamento chirurgico era ritenuto fondamentale. In realtà questa raccomandazione non aveva solide basi di evidenza né erano individuate chiare indicazioni al trattamento chirurgico. In particolare, in una serie di 68 bambini con OMA trattati chirurgicamente alla presentazione, si

riscontrò la progressione verso l'osteomielite cronica nel 17% dei casi. Un recente documento, edito dalla Società Britannica di Ortopedia Pediatrica, non raccomanda più il trattamento chirurgico di routine delle osteomieliti, che non risulta apportare benefici rispetto a un adeguato trattamento antibiotico. Le indicazioni all'esecuzione di un atto chirurgico sono limitate ai casi in cui sia presente una raccolta ascessuale significativa (Figura 5) o in cui il trattamento medico non risulti efficace.

Conclusioni

L'OMA nei bambini è una malattia grave ma che, se precocemente individuata e curata, guarisce senza esiti importanti. Per fare ciò, è importante riconoscere i segni e sintomi, spesso sfumati, dell'esordio della malattia e utilizzare in maniera ragionata i sofisticati strumenti diagnostici che sono modernamente a disposizione. È importante mantenere un alto indice di sospetto ed essere consci della continua evoluzione epidemiologica della malattia e dell'emergenza di resistenze e di ceppi di patogeni particolarmente aggressivi che richiedono una attenta sorveglianza da parte di tutti i clinici.

Figura 5. Osteomielite del radio. La freccia indica il doppio contorno da reazione periostale. Evacuazione dell'ascesso sottoperiostale con abbondante raccolta purulenta (freccia)



Bibliografia essenziale

- Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr* 2007;46:30-5.
- British Orthopaedic Association and British Society for Children's Orthopaedic Surgery. The management of acute bone and joint infection in childhood - a guide to good practice. 2013. <http://bscos.org.uk/resources/Downloads/Blue-Book-Infection.pdf>.
- Brix N, Rosthøj S, Herlin T et al. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child* 2015;100:821-5.
- Copley LA, Kinsler A, Gheen T et al. The impact of evidence-based clinical practice guidelines applied by a multidisciplinary team for the care of children with osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:686-93.
- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:584-95.
- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:58-63.
- Gafur OA, Copley LAB, Hollmig ST et al. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop* 2008;28:777-85.
- Hawkshead JJ, Patel NB, Steele RW et al. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2009;29:85-90.
- Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotics therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:760-8.
- Keren R, Shah SS, Srivastava R et al; Pediatric Research in Inpatient Settings Network. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. *JAMA Pediatr* 2015;169:120-8.
- Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PE et al. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:861-6.
- Pääkkönen M, Kallio PE, Kallio MJT et al. Does Bacteremia Associated With Bone and Joint Infections Necessitate Prolonged Parenteral Antimicrobial Therapy? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4: 174-177.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P et al; Osteomyelitis-septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1123-8.
- Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Eng J Med* 2014;370:352-60.
- Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg* 2009;23:80-9.
- Russell CD, Ramaesh R, Kalima P et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol* 2015;64:446-53.
- The Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA). Acute osteomyelitis. 2013. www.posna.org/education/StudyGuide/acuteOsteomyelitis.asp
- Thomsen I, Creech CB. Advances in the diagnosis and management of pediatric osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:451-60.
- Yeo A, Ramachandran M. Acute haematogenous osteomyelitis in children. *BMJ* 2014;348:66.
- Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K et al. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009;123:636-42.

Per contattare l'autore **Elena Chiappini**:
elena.chiappini@unifi.it



Latte materno e infezioni verticalmente trasmesse: facciamo il punto

Sciorio E,¹ di Martino L,¹ Di Mauro D,² Liguori R,³
Fiore M,⁴ Di Mauro G,⁵ Buffolano W⁶

¹ Centro Coordinamento Infezioni Perinatali - Regione Campania, Università Federico II, Napoli - ² AIF in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
³ UOC Pediatria P.O. Marcanise, Presidente SIPPS Campania - ⁴ Pediatra di famiglia, Genova - ⁵ Presidente SIPPS - ⁶ Centro Coordinamento Infezioni Perinatali - Regione Campania



Parole chiave

Vantaggi allattamento al seno, interventi prevenzione infezioni da latte materno, controindicazioni allattamento al seno

Key words

breast feeding advantages, breast feeding contraindication, prevention of infection transmitted by breastmilk

Riassunto

L'alimentazione al seno esclusiva per almeno 6 mesi, integrata da alimenti solidi fino a 12 e più mesi è il gold standard per la nutrizione umana, anche perché svolge ruolo ancillare nell'innescare dell'immunità adattativa. Esistono evidenze dirette e indirette della presenza nel latte umano di agenti patogeni di natura batterica, protozoaria e virale, alcuni dei quali in grado di produrre malattia acuta e/o cronica con esiti. I criteri per la scelta di instaurare o escludere l'allattamento al seno includono frequenza e gravità clinica del contagio nel probando, coesistenza di altre vie di trasmissione, disponibilità di interventi di profilassi e cura dell'infezione perinatale, contesto igienico-sanitario e socio-economico in cui si manifesta il contagio. L'ultimo comunicato della Accademia Americana di Pediatria¹ su base infettiva riporta solo 2 controindicazioni assolute all'alimentazione al seno (infezioni da virus HIV e HTLV 1-2) e 3 circostanziali e temporanee (Tbc o Brucellosi non trattata, Influenza H1N1 in fase febbrile nella madre), nonché 2 situazioni in cui l'allattamento materno può essere mantenuto, utilizzando latte temporaneamente espresso (varicella peri-partum e lesioni erpetiche sulla mammella). Alle sopracitate, può aggiungersi l'infezione da virus Ebola (clinica o contatto noto) nella madre, con bambino senza segni clinici. Poiché in molti casi è l'appropriata e tempestiva attuazione delle pratiche di prevenzione nella diade madre-bambino l'elemento critico per il salvataggio dell'allattamento materno, è indispensabile che chi si prende cura della madre e del bambino (in primis, il pediatra) sia sistematicamente e tempestivamente in grado di riconoscere le situazioni di rischio e operare appropriatamente.

Abstract

Depending on the ancillary role on promotion of adaptive immunity, breast feeding is the gold standard for newborn infant nourishment on the first six month of life and, with additional solid food, until and over 12 month of life. Furthermore, during breastfeeding the baby can be infected by mother's pathogens acquired by several routes, such as respiratory secretions and droplets (e.g. Adenovirus, Influenza virus, Respiratory Syncytial Virus, Haemophilus, Mycoplasma), direct contact with lesions in the breast and nipple (e.g. HSV 1-2, VZV, Treponema), and breast milk, too. Sometimes, several routes of transmission are contemporary implicated. Breastfeeding has contraindicated on a limited number of medical conditions, including maternal infectious diseases. On HIV and HTLV1- 2 infection, contraindication to breastfeeding and milk donation is absolute. On maternal Brucellosis, active Tbc, and febrile phase of H1N1 infection, the contraindication is temporary; on perinatal varicella and herpes- 1 infection with breast localisation, it is relative, because maternal milk might be administered espresso. Recently, contraindication has extended to Ebola disease or contact on the mother, and lack of clinical findings on the infant. As savage of breastfeeding depend on many instances on early and appropriate application of preventative measure, it is critical any paediatrician (and mother healthcare giver) recognise risk condition and prevention opportunities.

Premessa

L'allattamento al seno rappresenta il legame principale della vita postnatale tra madre e figlio. Il latte è un alimento unico che, nei primi 6 mesi di vita, fornisce ai mammiferi tutta l'energia e le sostanze nutritive necessarie alla crescita e allo sviluppo.¹ Fluido dinamico, evolve in tandem con le necessità del nuovo nato. All'allattamento al seno è attribuita capacità "neuro-costruttiva", ovvero ruolo protettivo sull'effetto di fattori di stress o di impedimento dello sviluppo di competenze cognitive, emotive e sociali. Il latte materno offre altresì una prima linea difensiva al neonato che, per immaturità della risposta immune adattativa e mancanza di risorse derivanti da una memoria immunologica propria, è più suscettibile allo sviluppo di infezioni sistemiche gravi e meno capace di contenere la risposta infiammatoria. L'incidenza di enterite necrotizzante, diarrea acuta, sepsi delle vie urinarie, otite media, e persino morte improvvisa è significativamente più bassa negli allattati al seno che negli allattati con sostituti. La

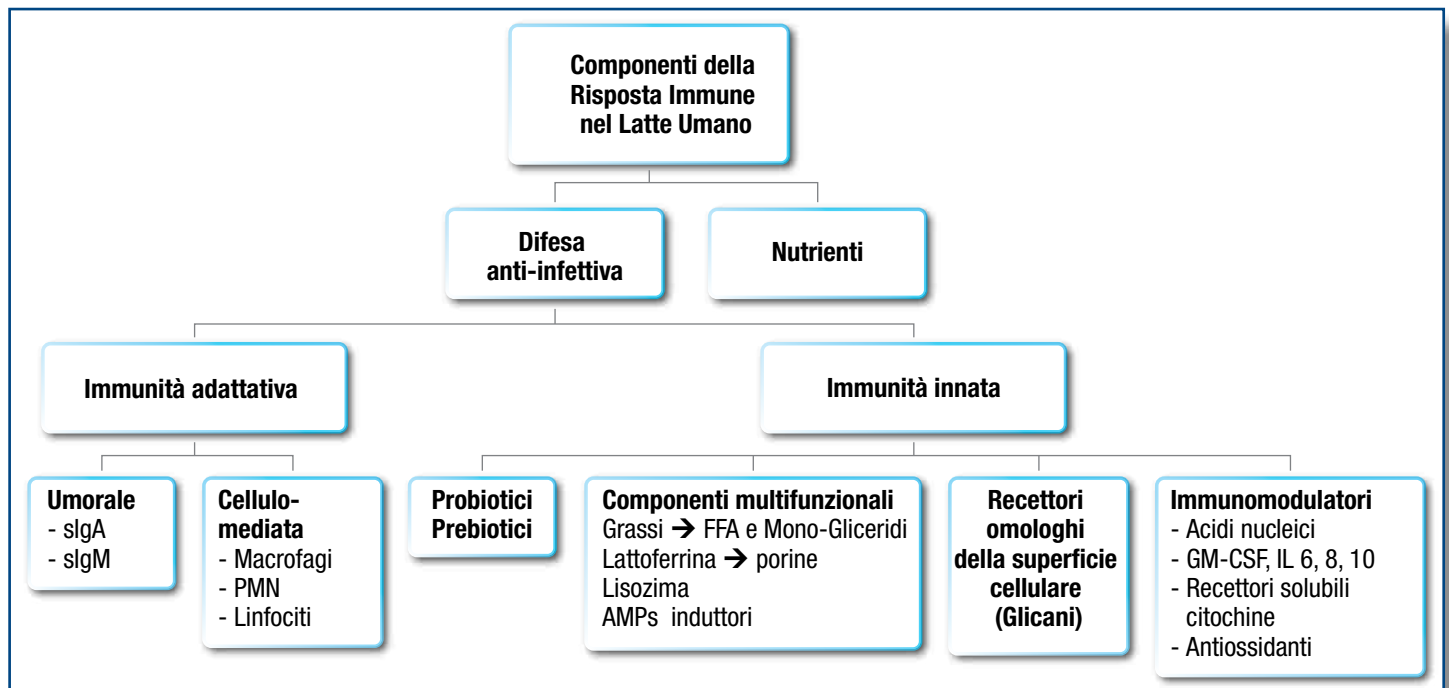
protezione si estende al lungo termine per malattie allergiche e cronico-degenerative, incluse malattie infiammatorie intestinali, obesità, diabete, ipertensione.

Allattamento al seno: prima linea di difesa dalle infezioni verticalmente trasmesse

Il neonato a termine è capace di montare una risposta immunitaria, ma la componente effettrice necessita dell'innescio da parte di uno stimolo batterico. Il latte materno contribuisce alla proliferazione, nell'intestino del bambino, di un microbioma complesso, che innesca risposte dei linfociti T helper di tipo 1 e 2 (Th1/Th2) bilanciate, con attivazione di cellule T-regolatrici, anziché Th2 orientate (come quelle della vita intrauterina).

Nel latte materno sono presenti componenti della risposta immune innata e adattativa (Figura 1).

Figura 1. Componenti della risposta immune nel latte materno



AMPs (Anti-Microbial Peptides): peptidi cationici ad attività anti-microbica, rilasciati dalle mucose di intestino, albero respiratorio e vie urinarie entro poche ore dall'esposizione all'agente patogeno. Molti AMPs hanno proprietà modulatorie su infiammazione e risposta immune. Fanno parte degli AMPs le defensine (liberate dalle cellule di Paneth) e la catelicidina LL-37. Quest'ultima, derivata da una forma inattiva presente nei lisosomi di macrofagi e neutrofil, agisce, sinergicamente con i prodotti di digestione dei lipidi (butirrato e fenilbutirrato), digerendo la componente lipoproteica di rivestimento dei batteri Gram negativi e dei funghi e inducendo liberazione di IL-8 nelle infezioni da virus (HIV). Inoltre, stimola il rilascio di IL anti-infiammatorie e inibisce l'apoptosi. **Glicani:** carboidrati mono- od oligo-saccaridici (legame glicosidico) ramificati presenti in forma libera o glicuro-coniugata sulla membrana cellulare. Non essendo digeribili, arrivano intatti nell'intestino, dove competono con i patogeni per l'adesione all'epitelio intestinale (meccanismo di immuno-esclusione). Sono digeriti nel colon dalla flora intestinale anaerobica obbligatoria, di cui stimolano la moltiplicazione. Sono glicani alcuni epitopi dei gruppi sanguigni (HBGAs). **Lattoferrina:** proteina trasformata nello stomaco in lattoferricina; disgrega la membrana dei germi Gram negativi. In vitro, il numero di colonie di *E. coli* e *S. epidermis*, germi frequentemente isolati nelle sepsi tardive del neonato, è inversamente proporzionale alle concentrazioni di lattoferrina. **IL:** interleuchine

a) Componenti dell'immunità innata

Alla nascita, specialmente nel pretermine, molti componenti dell'immunità innata sono non sufficientemente sviluppati; eppure, un neonato può consumare fino a 10^{10} leucociti al giorno.² I monociti costituiscono fino all'80% della parte corpuscolata del colostro e producono spontaneamente *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Inoltre, sono in grado di differenziarsi in cellule dendritiche, con innesco della risposta immune adattativa.

Nel latte, sono stati isolati AMPs induttori, glicani, lisozima e lattoferrina, con attività antibatterica e antivirale.³ I componenti dell'immunità innata presenti nel latte materno sono ancora in parte sconosciuti, per limitazioni di natura tecnica, perché la funzione viene svolta da prodotti di digestione o di modifica conformazionale (acido sialico, α -lattalbumina) o anche da sinergie temporospaziali. Nel latte sono presenti altresì molecole segnale (interleuchine, IL) con funzione di controllo sull'intensità della risposta infiammatoria (IL-6, IL-8, IL-10).

b) Componenti dell'immunità adattativa nel latte di donna

Nei primi mesi di vita, la produzione di anticorpi è ritardata e inadeguata, i livelli di IgA (slgA) e IgM (slgM) secretorie sono inferiori a quelli necessari per la protezione delle mucose. Attraverso il circolo entero-mammario, il latte materno eroga giornalmente fino a 12 g/l di slgA come colostro e 1 g/l come latte maturo. A livello della mucosa intestinale queste slgA operano per inferenza sui siti di attacco di molteplici patogeni e innesco della risposta adattativa. La protezione offerta è particolarmente efficace, perché hanno specificità per patogeni presenti nell'ambiente in cui si trova la diade madre-bambino.⁴ Il figlio può addirittura orientare la specificità della produzione anticorpale materna: germi presenti nel biofilm orale possono raggiungere i dotti galattofori per via retrograda, indi l'intestino e poi i linfonodi mesenterici della madre. Di qui, anticorpi e linfomonociti "attivati", attraverso dotto toracico, torrente circolatorio e poi latte, forniscono di immunità passiva specifica il bambino. Nel latte di donna sono presenti anche linfociti B della memoria (caratteristico profilo delle molecole di adesione CD27⁺), capaci di orientarsi, come il tessuto linfoide dell'intestino.⁵

c) Circolo enteromammario e probiotici

Anaerobi obbligati (ma anche virus e lieviti) del tratto intestinale materno (*microbiota*) sono in grado di superare la barriera intestinale e migrare per via linfatica all'interno dei leucociti fino all'epitelio duttale della ghiandola mammaria (*circolo entero-mammario*). Il processo è favorito, a termine di gestazione, dall'incrementato ap-

porto sanguigno e linfatico alla ghiandola mammaria e dal rilascio di ossitocina. Veicolato dal latte, il microbiota giunge ancora vitale nell'intestino del neonato,⁶ dove innescano fondamentali attività difensive. Il trasferimento del microbiota, organo ancillare materno, era iniziato *in utero* con la deglutizione di liquido amniotico e proseguito al parto con la deglutizione delle secrezioni vaginali. Così, madre e nuovo nato condividono anaerobi obbligati (alcuni anche produttori di acido lattico). La loro concentrazione individuale è variabile nel tempo, come risultato di meccanismi di competizione e cooperazione. Il batterio pioniere-orchestratore è il *Bifidobacterium longum biovar*, che si moltiplica massivamente e, digerendo gli oligosaccaridi del latte, produce acidi grassi a catena corta (terreno ideale per la crescita di altri batteri benefici), competendo per la crescita con i patogeni intestinali. La netta predominanza di *Lactobacillus bifidus* e *Bifidobacterium fragilis* garantisce la presenza di probiotici in quantità sufficienti a ridurre il rischio di diarree infettive. I **probiotici** sono microrganismi vivi (batteri e lieviti) che sopravvivono all'acidità gastrica e all'anaerobiosi del colon. Assunti in quantità adeguata, stimolano la crescita o l'attività di un numero limitato di microrganismi, commensali in specifici distretti corporei. I probiotici batterici, sia *in toto* che come loro parti (peptidoglicani, parete, lipopolisaccaridi di membrana, DNA) innescano sovrapproduzione di mucina e sovraregolazione di differenti profili di citochine (IL) che favoriscono la fagocitosi. I benefici indotti sono ceppo- e dose-specifici: per esempio, i Gram negativi inducono aumento delle cellule IL-12⁺ e TLR4⁺ (*Toll Like Receptor*); i Gram positivi quello delle cellule IL-10 e TLR2⁺. L'innescò di questi meccanismi favorisce la formazione di una barriera intestinale ottimale (slgA, cascata di IL e fattori aspecifici di difesa). Alcuni commensali dell'intestino agiscono direttamente da probiotici ed entrano a far parte del sistema immune endogeno del latte umano. Altri, anaerobi facoltativi, inducendo un ambiente povero di ossigeno, favoriscono la crescita dominante degli anaerobi obbligati. Dunque, il latte materno può essere considerato un cibo "probiotico" con effetti nutraceutici.⁷ I **prebiotici**, inclusi i glicani, sono ingredienti dell'alimentazione non digeribili, che stimolano la crescita e/o l'attività di un numero limitato di batteri, una volta fermentati dal microbioma intestinale.

Infezioni verticalmente trasmesse e raccomandazioni relative all'allattamento

Dal latte materno sono stati isolati patogeni di natura batterica, parassitaria e virale, che possono riprodursi nel probando e anche provocare malattia (Tabella 1).

Tabella 1. Patogeni riscontrati nel latte di donna ed effetti sul neonato/lattante

Patogeno	Famiglia	Infez C	Malattia neonato	Latte materno				
				Presente	Trasmesso	Raccomandato		
Batteri	Stafilococco A	Staphylococcaceae	-	±	+	±	-§	
	Streptococco	Streptococcaceae	-	+	+	+	-§	
	Salmonella	Enterobacteriaceae	-	?	+	+	-§	
	Brucella	Incertae sedis	?	?	+	+	-§	
	Tubercolosi	Mycobacteriaceae	+	+	-	-	+§	
	Listeria	Listeriaceae	+	+	+	-	+§	
Virus	CMV	Herpesviridae	+	+	+	+	+	
	HIV	Retroviridae	+	±	+	+	-	
	HTLV-1 & -2	Retroviridae	-	-	+	+	-	
	HBV	Hepadnaviridae	+	-	+	+	+§	
	HCV	Flaviviridae	+	-	+	-	+	
	HSV	Herpesviridae	+	+	-	-	+§	
	Rosolia	Togaviridae	+	+	+	±	+	
	Rosolia - vaccino		+	-	+	-	+	
	Varicella	Herpesviridae	+	+	+	+	+§	
	Varicella - vaccino		-	-	-	-	+	
	Influenza-A	Orthomyxoviridae	+	+	+	+	+	
	EBV	Herpesviridae	+	?	+	+	+	
	HPV	Papillomaviridae	?	-	+	+	+	
	Dengue	Flaviviridae	+	+	+	±	+	
	West Nile	Flaviviridae	+	+	+	+	+	
	Chikungunya	Togaviridae	+	+	+	±	+	
	Ebola	Filoviridae	+	+	+	+	-	
	Parassiti	Toxoplasma gondii	Sarcocystidae	+	+	+	+	+
		Trypanosoma cruzi	Trypanosomatidae	+	+	+	+	+
Malaria		Plasmodiidae	+	+	?	?	+	
Babesia		Babesiidae	+	+	?	?	+	

§ Purché siano attivate tempestivamente e compiutamente le pratiche di prevenzione specifiche (vedi testo)

Non necessariamente la presenza dell'agente nel latte materno implica la raccomandazione di astenersi dall'allattamento al seno. La necessità di garantire a ogni bambino un minimo di sei mesi di allattamento materno fa sì che la decisione di iniziare/non iniziare e mantenere/interrompere l'allattamento al seno dipenda dall'analisi di molteplici elementi di natura medica e non medica, quali modalità prevalenti della trasmissione, tasso di trasmissione, gravità clinica dell'infezione nel bambino, tasso di esiti a distanza, disponibilità di pratiche di prevenzione e cura e situazione geo-politica, economica e sanitaria in cui si opera. Va rileva-

to che l'obiettivo rischio di trasmissione 0 può non risultare sistematicamente perseguibile, specialmente nelle realtà con alta incidenza di malnutrizione e/o di infezioni intestinali gravi e/o in cui sostituti del latte materno non sono disponibili, sicuri o culturalmente accettabili. D'altra parte, il rischio clinico nel nuovo nato può essere trascurabile in sé (basso tasso di trasmissione, scarsa rilevanza clinica), l'infezione può essere controllabile con terapia efficace e sicura, l'impatto della trasmissione attraverso il latte materno può essere irrilevante rispetto a quello per via diaplacentare o ascendente. In queste condizioni sarebbe inutile, se non

dannoso, perdere i vantaggi generali dell'alimentazione al seno, anche perché sempre più nel latte materno vengono isolati elementi di protezione anche specifica.⁸ Ovviamente, l'appropriata e tempestiva attuazione delle pratiche di prevenzione nella diade madre-bambino è l'elemento decisivo per il salvataggio dell'alimentazione al seno. In Italia, l'inclusione del test per la diagnosi di alcune infezioni a trasmissione verticale nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per la gravidanza mira alla messa in atto di interventi di prevenzione per HBV, HCV, HIV, sifilide, toxoplasmosi e rosolia congenita. La presente disamina ha l'obiettivo di orientare la scelta di mantenere o sopprimere l'allattamento al seno, di indicare le prassi per il contenimento del rischio e per ridurre la durata della eventuale sospensione. Sono state incluse nella disamina infezioni potenzialmente emergenti o riemergenti nel nostro Paese, tenuto conto dei cambiamenti economici, climatici e di assetto della popolazione in atto, nonché di iniziative di solidarietà internazionale che ci vedono coinvolti e delle prospettive di impiego per bioterrorismo. Ove disponibile, la raccomandazione è aderente a quella dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP), dei *Centers for Disease Control* (CDC) e/o dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Ove non disponibile, il consiglio è derivato dalla disamina della letteratura.

PATOGENI BATTERICI

Batteri patogeni (Stafilococco aureo, Streptococchi di gruppo B) derivati dall'intestino (o dal sangue, in caso di setticemia materna) possono rinvenirsi nel latte per rottura dei dotti galattofori, in corso di mastite o di ascesso mammario.⁹ Contaminazioni batteriche, inclusive di Salmonelle e Brucelle, sono più frequenti in caso di assunzione di latte per spremitura o di banca. Vista la rarità del riscontro, l'effetto della loro presenza non è pienamente noto.¹⁰ Tra i nati da madre con brucellosi non trattata sono stati censiti 21 casi con grave prematurità, distress respiratorio e mortalità precoce.¹¹ La trasmissione diaplacentare nella serie non era esclusa con certezza.

In caso di sepsi materna, l'allattamento al seno va temporaneamente sospeso fino a negativizzazione dell'emocultura; in caso di sepsi neonatale documentata, va mantenuto. In caso di ascesso mammario è consigliata una sospensione di 24-48 ore dopo drenaggio e inizio della terapia antibiotica, limitatamente al lato affetto.¹ In caso di pretermie, nei primi 90 giorni di vita è utile eseguire un test microbiologico sul latte a scopo preventivo, perché il rischio di infezione dei tratti respiratorio e intestinale è maggiore. Inutile, invece, la pastorizzazione del latte espresso, perché l'incidenza di colture positive nei campioni di latte spremuto crudo o pastorizzato non è diversa.

Micobatteri tubercolari (*hominis* e *bovis*) sono stati isolati

nel latte materno, ma l'indicazione alla sospensione dell'alimentazione al seno è posta essenzialmente dai livelli estemporanei di contagiosità materna (misurabili sulla base di storia clinica, esame obiettivo, caratteristiche della tosse, risultato dell'intradermoreazione di Mantoux, radiografia (Rx) del torace ed esame dell'escreato per bacilli alcol-acido resistenti) oltre che dalla presenza o meno di documentata tubercolosi (Tbc) nel nuovo nato. Gli scenari in cui matura il contatto madre-figlio sono diversi:

- a) Tbc progressa (esame obiettivo e Rx torace negativi);
- b) malattia tubercolare (esame obiettivo e/o Rx torace positivo per cavitazioni o esteso interessamento del lobo superiore);
- c) Tbc silente (Rx torace positivo, storia - segni clinici - escreato negativi);
- d) Tbc incubazione (contatto recente noto, esame obiettivo e Rx torace negativi);
- e) Tbc resistenza o incertezze sull'aderenza al trattamento.¹²

La separazione della diade e la sospensione dell'alimentazione al seno va attuata temporaneamente (almeno 2 settimane) solo in caso di Tbc attiva o resistente [scenari b), e)]. Negli scenari a) e c), la madre non risulta contagiosa. In quelli a) e b), prima della dimissione va esclusa la positività all'intradermoreazione di familiari conviventi (verranno allontanati quelli con Tbc attiva). Nello scenario b) vanno anche escluse:

1. Coinfezione HIV (madre e partner);
2. Tbc congenita (esame clinico, ricerca bacilli alcol-acido resistenti su aspirato gastrico e secrezioni dell'orecchio esterno, Rx torace e puntura lombare negativi).

Contemporaneamente, va avviato trattamento della madre sotto *Directly Observed Therapy Short course* (DOTS) con l'associazione isoniazide (INI), etambutolo e rifampicina, nonché profilassi INI nel neonato (10 mg/kg/die sospeso dopo 3 mesi, se il test di intradermoreazione risulta negativo, dopo 6 mesi, se il test risulta positivo a 3 mesi). Prima del ricongiungimento bisognerà assicurarsi che la madre sia aderente alla terapia e alle norme igieniche (lavaggio mani e viso prima dell'accudimento e uso di mascherina orofaciale), e che non siano insorti ceppi resistenti nel suo escreato. Nello scenario d), la madre praticherà INI profilassi per 9 mesi con cosomministrazione di piridossina. Non sono descritti effetti rilevanti del farmaco su feto e neonato. Nello scenario e), la separazione della diade va prolungata fino a:

1. vaccinazione con BCG (Bacillo di Calmette-Guérin) del bambino;
2. documentazione di non contagiosità nella madre.

Separare la diade implica sospensione dell'alimentazione al seno, ma non del latte materno, che potrà essere assunto espresso (con le dovute cautele igieniche).

Vi sono evidenze che il latte di donna con Tbc (pregressa o

attiva) assicura difesa specifica al neonato:

1. Nati da madre tubercolino-positiva hanno una risposta tubercolino-positiva;¹³
2. In 6 su 8 madri HIV+ e tubercolina-positiva è stata dimostrata la produzione di IFN- γ su latte oltre che sangue; su 5 diadi valide, 3 risultarono positive su sangue dopo i 6 mesi di vita.¹⁴

La *Listeria monocytogenes* è un batterio intracellulare obbligato, anaerobio facoltativo, con eccezionale resistenza a shock termico e osmotico, habitat naturale in vegetali in disfacimento, e serbatoio negli animali da pascolo. Nei Paesi industrializzati, il contagio umano è isolato (addetti dell'allevamento o dell'industria della manipolazione di carni e vegetali), talvolta microepidemico (accidentale consumo di carni, latte e derivati e/o vegetali impropriamente inscatolati e/o conservati). L'infezione umana può risultare subclinica o produrre malattia multisistemica, con segni neurologici soprattutto nelle età estreme della vita e nei soggetti immunologicamente compromessi. Nella gravida, provoca una manifestazione simil-influenzale con febbre, stanchezza, cefalea e dolore muscolare per 2-14 giorni. Può esitare in aborto o parto pretermine. Nel neonato può produrre manifestazioni precoci (≤ 1 settimana di vita) o tardive (≥ 1 settimana). Nel primo caso, si ha un quadro simil-settico, con liquido amniotico tinto, cianosi, apnea, distress respiratorio e polmonite atipica (dirimenti la prematurità e la storia materna), talvolta granulomatosi settica. Nel secondo caso, una meningite indistinguibile da quella da altre cause, associata a febbre e irritabilità. La diagnosi richiede l'isolamento in coltura (feci, sangue, aspirato gastrico, *liquor*) o la prova molecolare. Il trattamento di scelta impiega ampicillina ad alte dosi (150 mg/kg/die nella prima settimana di vita e 200 mg/kg/die nella seconda) e aminoglicoside. La *Listeria* è isolabile dal latte materno, dove è presente anche un'attività anti-*Listeria* (correlata alle concentrazioni di lisozima), ma l'infezione per questa via è riportata solo in casi aneddotici.¹⁵ L'interruzione dell'alimentazione al seno non è consigliata, persino in caso di listeriosi a termine di gravidanza, purché venga instaurata adeguata terapia antibiotica nella madre.¹⁶

PATOGENI VIRALI

Molti patogeni virali sono stati riscontrati nel latte materno. Per quasi tutti, la trasmissione per via diaplacentare è prevalente e con esiti e complicanze più gravi. Il tasso di trasmissione è influenzato dalla fase di infezione in cui si trova la madre (primaria o post-primaria, acuta o cronica, recidiva, reinfezione) e dalla settimana di gestazione. Il rischio è maggiore in caso di primo-infezione materna in prossimità del parto, perché la carica virale è alta e non c'è passaggio transplacentare di anticorpi.¹⁷

Il *Cytomegalovirus* (CMV), è un virus ubiquitario, mediamente contagioso, con captazione e replicazione preferenziale nelle cellule di rene e dotti galattofori.¹⁸ È presente nel sangue e nelle secrezioni nei periodi di incubazione, stato e riattivazione (o re-infezione). La trasmissione avviene per contatto diretto o indiretto (urine, saliva, secrezioni genitali, latte di donna). Nel soggetto immunocompetente, l'infezione primaria si accompagna a viremia ed escrezione virale, anche quando decorre in forma a- od oligo-sintomatica (febbre, mal di gola, affaticamento e ingrossamento dei linfonodi). L'immunità conseguente è persistente, ma incompleta. In fase post-primaria, il virus persiste allo stato latente, con possibili periodi di riattivazione accompagnati da presenza del virus nel sangue e nelle secrezioni. L'esistenza di numerosi ceppi virali, geneticamente eterogenei, è alla base delle reinfezioni, in soggetti sia immunodepressi sia immunocompetenti. La trasmissione verticale può aversi in corso di infezione sia primaria sia secondaria, con diverso tasso di trasmissione (40% e 3%, rispettivamente), e sia in fase prenatale (forma congenita) sia immediatamente postnatale (forma perinatale), mediata dal passaggio nel canale di parto o dal latte materno. La forma perinatale è molto comune (25% delle donne IgG positive riattiva il virus nel latte dopo il parto) e non si accompagna generalmente a malattia conclamata, verosimilmente grazie alla protezione offerta dagli anticorpi materni alla fine della gestazione e a un sistema immune più maturo rispetto alla vita prenatale. Il 70% dei nati da madre IgG positiva allattati al seno positivizza la viruria nelle prime 8 settimane. Nei nati fortemente pretermine (età gestazionale ≤ 28 settimane) e/o di peso molto basso (< 1500 g), la sierconversione per CMV può accompagnarsi a un quadro simil-settico (CMV-SLS) con neutropenia, piastrinopenia, epato-splenomegalia, ittero, aumento transaminasi e distress respiratorio (4% dei soggetti).¹⁹ La forma congenita è prevalente nei Paesi sviluppati (0,5-1% dei nati), dove è pure la causa più comune di danno neurosensoriale di natura non genetica. Alla nascita è asintomatica nell'80-85% dei casi, moderata (segni rilevabili con esami di laboratorio o strumentali) nel 5-10% dei casi, severa (malattia sistemica o manifestazioni neurosensoriali) nel 5-10% dei casi. L'allattamento al seno dei bambini con madre CMV-IgG positiva è sempre raccomandato (a termine, pretermine, con diagnosi di CMV congenito confermata in laboratorio).^{1,17} Una recente metanalisi sui vantaggi del congelamento preventivo del latte materno espresso (-20°C per 25-72 ore) fino al raggiungimento delle 37-40 settimane di età gestazionale conclude che la procedura è poco efficace: abbassa il tasso di trasmissione (da 19% a 13%), ma lascia invariato il tasso di incidenza della CMV-SLS.²⁰

Il **virus dell'immunodeficienza umana** è un virus pandemico, relativamente contagioso, che si trasmette per contatto diretto con sangue e secrezioni dell'apparato riproduttivo. La trasmissione verticale attraverso le secrezioni del canale di parto e il latte materno è frequente (40% dei nuovi nati), mentre quella per via diaplacentare è rara. I neonati infetti sviluppano rapidamente AIDS e, se non trattati tempestivamente, muoiono entro i 2 anni di età. Nel 70% delle donne sieropositive non trattate il virus è presente nel latte, sia frazione acquosa (libero) sia corpuscolata (veicolato da linfococci). Il tasso di trasmissione cresce con la carica virale materna, l'intervallo tra rottura delle membrane e parto e la presenza di lesioni genitali. Fattori di rischio addizionali sono infezione recente o stadio avanzato di malattia nella madre (condizioni di alta viremia), allattamento misto, presenza di lesioni sulla mammella, malnutrizione. Pratiche combinate di HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) in gravidanza, bolo di zidovudina al parto, parto cesareo elettivo, sostituti del latte materno e profilassi terziaria nel neonato, abbattano il tasso di trasmissione dal 40% a meno del 2%. Pertanto, in tutti i Paesi in cui malnutrizione e gravi infezioni nel lattante sono rare e sussistono condizioni economiche e igieniche per l'impiego sicuro di sostituti del latte materno, il consiglio di astenersi dall'allattare e/o donare latte è assoluto. Nei Paesi, invece, ad alta incidenza di malnutrizione e infezioni intestinali gravi, o senza garanzie di disponibilità, sicurezza e accettazione di sostituti del latte materno, esso va mantenuto esclusivo. La sopravvivenza a 7 mesi dei nati da donna HIV⁺ è identica in quelli nutriti al seno o con sostituti.²¹

Il **virus HTLV-1** (*Human T-Lymphotropic Virus*) è un retrovirus ubiquitario, ma con zone di alta endemia in Giappone, Caraibi, Colombia, Guiana Francese, Gabon e Melanesia.²² La trasmissione avviene attraverso secrezioni dell'apparato uro-genitale, sangue e suoi derivati corpuscolati nonché latte umano.²³ È più frequente in prostitute e portatori di malattie veneree, soggetti trasfusi e/o consumatori di droghe per via iniettiva. Nei nativi europei (e nei loro discendenti) la sieropositività è bassa (in Italia, 1/6000 nel 2005, in Romania è 5,5/10.000); tra i residenti, l'80% dei sieropositivi è nato o è discendente di nati in zone endemiche. La fase acuta di infezione è spesso asintomatica, ma, dopo 20-30 anni, può complicarsi, con leucemia acuta a cellule T (CD4⁺ "a fiore"), linfoma, mielopatia progressiva con paraparesi spastica (tipo tropicale). Il rischio globale di complicanze è del 10%, quello per leucemia/linfoma è del 5%. La trasmissione attraverso il latte materno avviene nel 10-15% degli allattati.²⁴ Il pre-congelamento del latte a -20 °C riduce, ma non elimina, l'infettività; pertanto, la raccomandazione di astenersi dall'allattare e/o donare latte è assoluta. Nei Paesi ad alta mortalità infantile è permesso l'allattamento al seno

per 3 mesi, massimo 6 mesi, perché il rischio cresce con la durata dell'allattamento.^{1,17} Il **virus HTLV-2** (sottotipo identificato in popolazioni native di America e Alaska e in consumatori di droghe iniettive in Europa e Stati Uniti) è geneticamente simile ad HTLV-1, ma espande nei linfociti CD8 e si associa solo allo sviluppo di patologie neurodegenerative. I meccanismi di trasmissione sono identici a quelli dell'HTLV-1 e identica è la raccomandazione: astenersi dall'allattare e/o donare latte.¹⁷

Il **virus dell'epatite B** (HBV) ha trasmissione verticale (nel *peripartum*), oltre che sessuale, nei Paesi con controllo sistematico di HBs e anti-HBe su sangue ed emoderivati. L'antigene HBs è stato isolato dal latte umano, ma il rischio conseguente è irrilevante, se si adottano idonee misure profilattiche (immunizzazione attiva e passiva entro 12-24 ore dal parto con IgG iperimmuni e prima dose di vaccino).²⁵ La sola vaccinazione previene il 70-90% dei casi. Un fallimento della procedura (rischio trasmissivo 9,0% anziché 3-5%) è riportato in 3 situazioni:

- 1) carica virale materna elevata (≥ 200.000 UI/ml);
- 2) HBe antigene positività;
- 3) fallimento della prassi preventiva in un nato precedente.²⁶

L'abbattimento farmacologico della carica virale materna nel terzo trimestre con lamivudina e telbivudina, combinato al parto cesareo (se carica virale $\geq 20.000.000$ di copie/ml) riduce significativamente il tasso di trasmissione. L'infezione perinatale da HBV resta asintomatica per mesi, ma cronicizza nel 95% dei casi; perciò, in questi nati a rischio maggiorato, eventuali fallimenti della strategia vanno individuati con test di laboratorio dopo i 6 mesi di età (HBs antigene positivo). L'allattamento al seno dei bambini profilassati è sempre raccomandato. Le madri vanno informate che le abrasioni sul capezzolo costituiscono un rischio: vanno evitate con pratiche di detersione e idratazione della parte. L'allattamento va sospeso dalla mammella affetta fino a risoluzione. Nei Paesi senza profilassi, l'allattamento al seno del nato da donna HBs antigene positiva è controindicato. Se il trattamento antivirale non è sospeso al parto, l'allattamento materno resta controindicato.^{1,17,27}

Il **virus dell'epatite C** (HCV) provoca un'epatite che cronicizza nel 60-80% dei casi e si complica a distanza con cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare. La trasmissione orizzontale avviene per contatto con sangue e derivati (meno spesso con secrezioni del tratto genitale); quella verticale nel *peripartum* (frequenza <6%). Elevata carica virale e/o HIV sieropositività materna sono i fattori di rischio maggiori, specie senza profilassi materna con HAART o con rottura intempestiva delle membrane.²⁸ L'efficacia del parto cesareo a membrane integre per la prevenzione della trasmissione è stata confermata statisticamente solo in caso di doppia infezione HIV/HCV. Poiché esame obiettivo e test di funzionalità epatica

nel neonato infetto sono normali, l'esclusione/dimostrazione dell'avvenuta infezione perinatale poggia sulla biologia molecolare (HCV-RNA PCR) nel primo anno di vita o la sierologia dopo i 18 mesi. La presenza del virus nel latte materno a concentrazioni più basse che nel sangue è dimostrata, ma non ci sono evidenze definitive di acquisizione attraverso questa via. Pertanto, l'allattamento al seno resta raccomandato. Solo se si riscontrano lesioni o sanguinamento dal capezzolo, è prudente sospenderlo temporaneamente dal lato implicato.¹⁷ Recentemente, dal latte materno è stata isolata una lipasi capace di rompere l'involucro esterno del virus HCV (e pure dei virus Influenza e Herpes simplex), con conseguente liberazione di acidi grassi liberi, quale fattore di protezione dalla trasmissione.²⁹ I soggetti portatori di IL 28B, genotipo CC, eliminano più facilmente il virus, spontaneamente o sotto trattamento antivirale.³⁰

I **virus erpetici** (HSV1 e HSV2) sono trasmessi per contatto diretto con secrezioni orali o dell'apparato uro-genitale. L'infezione primaria si accompagna a gengivo-stomatite ulcerativa nell'infanzia, lesioni vescicolari o ulcerative dolorose a labbra o genitali in età adolescenziale o adulta. Dopo la fase acuta, il virus entra in fase di latenza clinica, che si interrompe per ricorrenze prevalentemente a carico del volto (HSV-1) e dei genitali (HSV1 e HSV2). Possibili complicanze di forma primaria e recidive sono la congiuntivite, la cheratite e l'encefalite. La trasmissione verticale avviene per contatto diretto con le secrezioni del canale di parto, raramente per via ascendente. Il tasso di trasmissione è elevato nelle forme primarie (25%), basso nelle ricorrenze (2%). Nel 75% dei casi manca una storia suggestiva nel corso della gravidanza e la presenza di lesioni sospette al parto. Nel neonato si configurano tre quadri clinici:

- 1) malattia disseminata multi-organo (cute, fegato, polmone, occhio e successivamente SNC) nel 40% dei casi;
- 2) encefalite (convulsioni, letargia, irritabilità, fontanella pulsante) con o senza lesioni cutanee nel 25% dei casi;
- 3) SEM (*Skin Eye Mouth* = cute, occhio, bocca) nel 45% dei casi.³¹

Sequela e ricorrenze possono associare con tutti i quadri. La mortalità è elevata, anche se il trattamento con acyclovir è iniziato tempestivamente.³² Poiché l'esordio della malattia può essere ritardato fino a 6 settimane dopo la nascita, il rischio materno va valutato in ogni neonato e segnalato, alla dimissione, a genitori e pediatra. Nell'infezione congenita e nelle recidive materne non sussistono controindicazioni all'allattamento al seno: il virus non è stato mai isolato nel latte umano. In caso di lesioni alla bocca o al capezzolo, vanno applicate misure standard per il controllo delle infezioni da contatto (Box 1). Chi assiste la madre nella cura del bambino deve essere protetto da anticorpi specifici (consigliata prova di laboratorio). Il personale medico-infermieristico che presenti una lesione erpetica periorale in fase umida va esentato dall'ac-

BOX 1. Pratiche di prevenzione: infezione da Herpes 1 e 2 e varicella durante l'allattamento al seno

1. Accurata igiene di mani e avambracci prima e dopo l'accudimento
2. Telo pulito interposto tra i corpi di madre e bambino;
3. Maschera facciale
4. Astensione da baci o sfregamento con la bocca della pelle del bambino
5. Astensione dal tocco delle lesioni durante l'accudimento
6. Copertura con garza sterile delle lesioni localizzate alla mammella
7. Sospensione dell'allattamento dalla mammella interessata, fino a risoluzione della lesione

curare neonati e soggetti immunocompromessi. Se logisticamente impossibile, vanno adottate le misure di protezione standard per le infezioni da contatto e coperte le lesioni. Il bambino esposto a Herpes-1 va isolato con la mamma, quello esposto a Herpes-2 può soggiornare con gli altri bambini, ma la madre deve adottare le pratiche di igiene standard.¹⁷

Il **virus della rosolia** è un virus ubiquitario, eliminato o in via di eliminazione in molti Paesi, grazie alla strategia di vaccinazione universale. Fortemente contagioso, ma poco resistente in ambiente, è presente nel sangue e nelle secrezioni (incluso il latte) nel periodo di incubazione e di stato.³³ Può essere trasmesso per via aerea e/o diaplacentare. Il periodo di stato, nei bambini, è caratterizzato da un esantema maculo-papuloso febbrile con linfadenite; nei giovani adulti l'esantema può mancare ed è frequente un'artrite/artralgia transitoria. La trasmissione verticale nelle prime 16 settimane di gravidanza può esitare nella sindrome rosolia congenita, in cui sordità neurosensoriale, anomalie oculari e difetti cardiaci congeniti si combinano variabilmente. Pur con frequenza diversa, forma sindromica e non sindromica associano con sequela a lungo termine e con ridotta attesa e qualità di vita. L'allattamento al seno è raccomandato sia nella rosolia congenita, sia in quella acquisita dalla madre dopo il parto (con virus selvaggio o vaccinale), perché il rischio di contagio per via aerea è preponderante.¹⁷ Virus selvaggio e virus vaccinale sono stati isolati nel latte e nel faringe dei bambini allattati, ma il numero di bambini che sviluppa la malattia è minimo e non sono state segnalate complicanze di rilievo.³⁴ L'eventuale persistenza di anticorpi materni attraverso l'allattamento prolungato non interferisce con l'efficacia della vaccinazione MPR secondo calendario.³⁵

Il **virus Varicella-Zoster** (VZV) è un virus ubiquitario, altamente contagioso, trasmesso orizzontalmente per via aerea

e per contatto con essudato delle vescicole. La trasmissione verticale avviene per via diaplacentare durante la fase viremica (periodo di incubazione e stato). L'infezione primaria causa rash febbrile tipico e lascia immunità permanente, ma incompleta. Infatti, in fase post-primaria il virus resta latente nei gangli sensitivi e può, riattivandosi, provocare una malattia secondaria (zoster), più spesso in soggetti immunodepressi o anziani. La varicella in gestazione costituisce un rischio per la madre, più esposta a necessità di ospedalizzazione per complicanze broncopolmonari, e per il nascituro, in cui causa quadri clinici diversi a seconda del momento della gestazione in cui avviene l'infezione materna:

1. sindrome della varicella congenita (<2% dei casi), che può svilupparsi quando l'infezione viene contratta tra 8 e 24 settimane di età gestazionale (EG). Colpisce cute (alopecia, cicatrici deturpanti, ipopigmentazione), arti (atrofie muscolari, ipoplasia, arti corti), occhio (microftalmia, cataratta, corioretinite, esoftalmo) e sistema nervoso (microcefalia/idrocefalia, ritardo mentale, disfunzioni sfinteriche), con esito fatale nel 23% dei casi;
2. varicella congenita, conseguente a infezioni contratte tra 21 EG e -1 settimana prima del parto. Si manifesta con caratteristiche cicatrici a stampo;
3. varicella perinatale, conseguente a esantema materno comparso tra 2 giorni prima e 5 giorni dopo il parto. La trasmissione verticale è frequente (24%) e il rischio di complicanze elevato (sovrainfezione batterica delle lesioni, polmonite, sepsi e/o meningite) nella forma primaria. La mortalità perinatale si riduce dal 31% al 7% se si attua profilassi con immunoglobuline iperimmuni (VZIG) e se, in caso di malattia nel neonato, viene praticata terapia con acyclovir.³⁶ Il rischio di complicanze/mortalità perinatale è maggiore nei nati pretermine (<28 settimane EG) e/o con peso molto basso (<1000 g). Poiché la profilassi con VZIG può spostare l'inizio della sintomatologia di 3-4 settimane, l'allerta va trasmessa al pediatra alla dimissione. Nel 10% dei pazienti con varicella congenita o perinatale si osserva uno zoster nei primi 4 anni di vita, che pone la diagnosi retroattiva. Anche la varicella nel primo anno di vita è gravata da complicanze a breve e lungo termine. Poiché il rischio di trasmissione è molto alto (90%), anche attraverso conviventi, se ci sono contatti con casi di varicella o zoster nelle 2 settimane che precedono o nelle 4 settimane che seguono il parto (o anche in caso di condivisione della stanza di degenza con un caso accertato da parte di madre non protetta), la vaccinazione della madre e di tutti i familiari non protetti va attuata entro 72-120 ore.^{37,38} La vaccinazione nel *postpartum* delle madri non protette è consigliata in molti Paesi (Australia, Canada, USA) e non ci sono controindicazioni per l'allattamento al seno.³⁹ Infatti, il virus vaccinale non è stato riscontrato nel latte materno e non ci sono casi riportati di varicella neonatale conseguente alla vaccinazio-

ne.⁴⁰ Il virus selvaggio era presente nel latte in un caso di varicella materna; il rash nel bambino comparve 16 giorni dopo, ma non furono registrate complicanze.⁴¹ Si ipotizza un effetto protettivo del latte umano sul decorso della varicella.⁴² La separazione di madre e figlio fino alla fase di crosta è consigliata nella varicella materna *peripartum*, ma il latte materno può essere somministrato espresso.¹⁷ Se la madre necessita di assistenza, essa va affidata a persona protetta e in grado di osservare norme igieniche standard (lavaggio delle mani e mascherina) quando soggiorna con la diade. Una positiva esperienza di non separazione/non sospensione dell'allattamento materno in ospedale è stata condotta con l'utilizzo di camera a pressione negativa nella fase contagiosa. Nelle due coppie trattate, un bambino è risultato non contagiato e l'altro ha presentato la varicella in forma lieve (probabilmente contratta in utero).⁴³ Alternativamente, il latte può essere somministrato espresso.

Il *virus Influenzae A* (umano e animale con serbatoio aviario) ubiquitario, è in evoluzione permanente spontanea, grazie al riassortimento dei virus di origine aviaria e porcina. Poco contagioso, perché associato a bassa viremia, si trasmette per via aerea (contatto stretto per almeno 15 minuti). L'infezione ha andamento epidemico stagionale, con periodiche pandemie in occasione dell'emergenza di nuovi ceppi. La trasmissione diaplacentare è rara e non si associa con malformazioni; tuttavia, complicanze nella madre (polmonite, aborto, decessi) e nel neonato (prematuroità, basso peso, convulsioni, mortalità perinatale per distress respiratorio) portano spesso ad ospedalizzazione.⁴⁴ Il loro rischio aumenta col progredire della gestazione, con ritardi nell'istituzione del trattamento, con la sussistenza di comorbidità (asma e obesità) e con alcuni gruppi di età materna (<18 anni o >35 anni). L'impiego di vaccino inattivato (scopo preventivo) e oseltamivir (scopo curativo), quanto prima in caso di malattia, è raccomandato in tutte le epoche della gravidanza e nel puerperio.^{45,46} Non è noto se l'allattamento al seno rappresenti un rischio addizionale significativo per la trasmissione verticale, ma nel latte sono stati isolati fattori di protezione specifici e aspecifici.⁴⁷ I bambini non allattati al seno hanno un rischio di contrarre l'influenza 250 volte superiore a quello degli allattati al seno. Fino al 2011, i CDC raccomandavano la separazione di madre e bambino finché la madre è febbrile, mantenendo l'allattamento materno con latte espresso, se il bambino era asintomatico e l'indagine biomolecolare negativa.⁴⁸ Esperienze di isolamento congiunto con osservanza di semplici pratiche igieniche (accurata detersione delle mani, impiego di mascherina naso-buccale e di fazzoletti monouso per la detersione delle secrezioni) con prosecuzione dell'allattamento al seno hanno dimostrato che la separazione non è necessaria.⁴³ Se la madre è in assistenza respiratoria, va assicurato un aiuto protetto e

vaccinato per stillare il latte. In caso di ostacoli alla suzione (malformazioni, prematurità, grave distress, ridotto stato di vigilanza), il latte può essere somministrato con contagocce, tazza o *gavage*. L'allattamento materno può proseguire anche in caso di terapia con oseltamivir.

Il **virus Epstein-Barr** (EBV) è un carcinogeno di gruppo 1, ubiquitario (in USA il 90% dei soggetti ha anticorpi specifici), trasmesso per contatto diretto attraverso la saliva. L'eliminazione virale avviene da più siti anatomici (cervice, mucosa anale, latte e vie respiratorie). Il contagio dà luogo a un ampio spettro di quadri clinici, da primo-infezioni asintomatiche a gravi malignità a cellule linfocitarie B e/o T (linfomi di Burkitt e Hodgkin, carcinoma nasofaringeo, disordini linfoproliferativi con sindromi complesse), specie nei soggetti immunologicamente compromessi. La mononucleosi è la forma sintomatica di primo-infezione (febbre, faringite esudativa, epatosplenomegalia, linfocitosi atipica). È gravata da serie complicanze ematologiche (rottura della milza, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica), neurologiche (meningite asettica, encefalite, neurite, sindrome di Guillain-Barré) e cardio-respiratorie (polmonite, miocardite). Dopo la fase primaria, il virus resta allo stato latente nei linfociti B del sistema linfatico associato alle mucose (MALT: *Mucosa Associated Lymphoid Tissues*), con possibili riattivazioni e ripresa della replicazione (forma secondaria). È stato isolato nel 65% dei tamponi buccali raccolti in gestanti, pur essendo la primo-infezione rara (solo 3-4% delle donne in età fertile è anticorpo-negativa). L'infezione congenita attraverso la via diapla-centare è rarissima, perché si ha viremia solo in corso di primo-infezione. Sono descritti aborto, parto prematuro, cardiopatia e sindromi malformative. Il virus EBV infettante è stato isolato nel 33% dei campioni di latte di donna anticorpo-positiva, ma l'infezione per questa via non è documentata.⁴⁹ Posti il basso rischio di trasmissione e la prognosi generalmente buona dell'infezione perinatale, l'allattamento al seno resta raccomandato.

I **virus HPV** possono causare un'infezione cronica a carico di cute e mucose. Alcuni genotipi (6 e 11) si associano con lesioni benigne del tratto ano-genitale (condilomi), altri (16 e 18) con lesioni pre-cancerose e cancro della cervice uterina. I tempi di latenza sono 5 anni per le lesioni precancerose, 20-30 anni per il cancro.⁵⁰ L'infezione è generalmente asintomatica, ma può associarsi alla formazione di verruche genitali (o papillomatosi delle vie respiratorie). La commercializzazione del vaccino ha aperto la strada alla prevenzione primaria del tumore; il vaccino affianca ma non sostituisce lo screening periodico (PAP test) del cancro della cervice. È dimostrata la trasmissione per via sessuale e verticale (diapla-centare) del virus. Il genotipo 16 (ad alto rischio) è stato



isolato nel latte di donne che presentavano positività anticorpale ma non carcinoma mammario e che allattavano con frequenza variabile (2-20%).^{51,52} L'occorrenza di patologie rilevanti e/o malignità a distanza in casi di trasmissione attraverso l'allattamento al seno non è finora riportata e, di conseguenza, l'allattamento materno resta raccomandato.⁵³ La pasteurizzazione inattiva completamente sia i ceppi ad alto rischio che quelli a basso, in caso di donazione.⁵⁴

I **virus Dengue, West Nile e Chikungunya** sono trasmessi da artropodi vettori (Arbovirus) con serbatoio in piccoli volatili (passeri) e mammiferi. L'uomo è un ospite definitivo accidentale, ma in Dengue e Chikungunya può agire da amplificatore attraverso trasfusioni di sangue, trapianto d'organi, esperimenti di laboratorio (aerosol), placenta, latte materno (trasmissione antropontica). I casi mostrano una distribuzione geografica dipendente dal periodo di attività vettoriale: in pianura padana, dove l'*Aedes aegypti* è presente, sono riportati casi di West Nile e Chikungunya nei mesi da giugno a ottobre. Provocano una malattia acuta di tipo influenzale con febbre, cefalea, artralgia e mialgia, seguita da rash (quest'ultimo solo nel 20% dei pazienti con West Nile). La diagnosi differenziale su base clinica tra Chikungunya e Dengue può essere molto difficile. Nella Dengue, nella fase critica di defervescenza, possono subentrare manifestazioni emorragiche e shock ipovolemico;⁵⁵ nella Chikungunya dolori articolari intensi, persistenti anche per mesi e con esito in anchilosi;⁵⁶ nella West Nile complicanze neurologiche transitorie, specie nei bambini.⁵⁷

La trasmissione diapla-centare nel III trimestre è riportata sporadicamente nella Dengue e nella Chikungunya.^{58,59} Si ritiene che le infezioni precoci in gravidanza esitino in aborto, prematurità e basso peso, le tardive in danno oculare e neurologico (10% dei casi). In 7 casi di Dengue il decorso fu caratterizzato da febbre, piastrinopenia e segni specifici. Nell'epidemia di Chikungunya (Colombia, 2014-2015) un'esigua minoranza di gestanti con malattia conclamata e

positività della PCR ha partorito 8 neonati, ricoverati in terapia intensiva con malattia acuta severa (sepsi, distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, meningoencefalite, miocardite con pericardite, dermatite bollosa) e prova di laboratorio positiva. Tre di loro sono deceduti (letalità 37,5%).^{60,61} Il virus è stato isolato dal latte di madre in fase acuta, ma la trasmissione al probando per questa via è ritenuta rara. Segni suggestivi di Dengue nel neonato-lattante sono febbre, piastrinopenia e rash, mentre nella Chikungunya sono febbre, trombocitopenia severa, difficoltà di suzione, crisi di apnea, rialzo delle transaminasi, insufficienza renale, ritardo di crescita intra-uterino e caratteristiche macchie iperpigmentate. L'infezione congenita è riportata anche in casi di West Nile materno. Molti neonati restano asintomatici, ma si ipotizza il danno uditivo neurosensoriale come sequela a distanza. In pochi casi sono riportati corioretinite, anomalie encefaliche, rash e convulsioni.^{62,63} La trasmissione attraverso il latte è documentata, ma rara; i suoi effetti sono ancora sconosciuti.⁶⁴ Posta l'esiguità delle conoscenze, il basso rischio di trasmissione e la prognosi finale generalmente buona, l'allattamento materno è raccomandato. Nella fase critica dell'infezione materna può essere necessaria la sospensione temporanea dell'allattamento al seno o l'impiego di latte espresso.

Il **virus Ebola** è riportato dal 1976 in casi sporadici o micro-epidemie in Paesi dell'Africa occidentale (Congo, Nigeria, Sierra Leone, Zaire, Costa d'Avorio, Guinea). Nel 2014 si è avuta la più drammatica epidemia della storia: tra 11.3.2014 e 4.10.2015 sono stati registrati 11.312 decessi.⁶⁵ Piccoli primati (pipistrelli, scimmie) mangiati o manipolati sarebbero i serbatoi dell'infezione. Il virus si trasmette orizzontalmente da uomo a uomo per contatto diretto e indiretto (sangue e secrezioni corporee, incluso lo sperma). Familiari e partner di pazienti (anche deceduti o guariti da settimane) sono ad alto rischio di contagio. L'isolamento dei pazienti deve essere immediato, già nella fase di solo sospetto, perché la contagiosità è estrema. La malattia si manifesta acutamente, con febbre elevata, sintomi gastro-intestinali (dolore, vomito e diarrea), occhi rossi e piastrinopenia, a distanza di 2-21 giorni dal contatto con caso indice. Il decesso avviene nel 90% dei casi per emorragia e/o accidenti vascolari cerebrali. Non si conoscono gli effetti della trasmissione diaplacentare, ma la placenta è sito di escrezione virale.⁶⁶ La diagnosi si basa su biologia molecolare (PCR) e sierologia. Non si dispone di farmaci efficaci. Il virus è presente (e infettante) nel latte materno. Per quanto attiene la diade madre-bambino (età <6 mesi), la raccomandazione relativa all'allattamento dipende dalla disponibilità o meno di sostituti sicuri e accessibili.⁶⁷ In caso di contatto con caso indice o di insorgenza della sinto-

matologia nella madre, ma non nel bambino, la diade va separata immediatamente e vanno garantiti sostituti del latte materno. Il bambino resterà sotto osservazione in ospedale per 21 giorni, la separazione sarà mantenuta per settimane e l'allattamento al seno sarà tenuto sospeso. Laddove sostituti del latte materno sono difficili da assicurare, si procederà in funzione dello scenario:

1. madre e bambino asintomatici ma contatto noto con caso indice: isolamento della diade senza separazione; continuazione dell'allattamento al seno, assicurando supporto nutrizionale a entrambi;
2. madre sintomatica e bambino asintomatico: esclusione nel bambino dell'infezione e/o di malnutrizione.
Se entrambe negative:
 - a) separazione della diade;
 - b) alimentazione del bambino con latte adattato pronto all'uso;
 - c) 21 giorni di osservazione in ospedale (chi lo assiste non corre rischi fino a quando il bambino non presenta sintomi, perciò deve saper riconoscere la malattia);
3. madre e bambino entrambi sintomatici (o sospetti tali): si ospedalerà la diade in isolamento, istituendo/continuando l'allattamento al seno e assicurando supporto nutrizionale ad entrambi (se la madre non è in grado, occorre fornirle supporto o passare a sostituti del latte, preferibilmente già pronti).

AGENTI PROTOZOARI

Il **Toxoplasma gondii** è un parassita agente di una antro-zoonosi ubiquitaria, che colpisce 1/3 della popolazione mondiale. In Europa la toxoplasmosi è considerata un'infezione benigna, che decorre asintomatica o con segni aspecifici. Nelle Americhe e nei soggetti immunodepressi può essere responsabile di malattia sistemica acuta anche mortale e/o una corioretinite che compromette la vista fino alla cecità. È acquisita per via orale attraverso ingestione o manipolazione di carni contenenti cisti del parassita e/o acqua e vegetali contaminati dalle feci di un gatto in fase primaria dell'infezione, contenenti oocisti infettanti. Il felino è l'ospite definitivo, in cui si realizza l'intero ciclo gametico. Eccezionalmente, la trasmissione è inter-umana (trapianto d'organo, trasfusione di sangue, bambino in utero, latte).⁶⁸ Nella fase iniziale (parassitemica), il *T. gondii* può essere presente nel latte e costituire un veicolo d'infezione. In veterinaria è stato isolato in colostro e latte maturo; l'infezione attraverso il latte è stata ottenuta sperimentalmente nei cuccioli di molte specie utilizzate per alimentazione umana (maiali, pecore, capre, conigli). L'isolabilità in vitro del *T. gondii* da campioni di latte umano è incerta; nel 1993 è stato riportato un caso di toxoplasmosi acquisita in lattante alimentato esclusivamente al seno. La madre si era contagiata duran-



te una microepidemia di 17 casi acutamente sintomatici. Segni della malattia (e presenza di IgM specifiche) furono registrati 21 giorni dopo l'esordio della malattia nella madre.⁶⁹ Sul piano pratico, il rischio addizionale rappresentato dall'allattamento al seno è insignificante, perché la trasmissione di placenta a termine di gravidanza supera l'80%. Dunque, in caso di infezione acuta da *T. gondii* nella madre non c'è controindicazione all'allattamento al seno. Piuttosto, è da considerare sempre un rischio l'offerta di latte non pastorizzato a un lattante.

Il *Trypanosoma cruzi* è una antropozoonosi endemica in zone rurali del continente americano (inclusi Stati meridionali degli USA), in cui si ritrova il vettore (cimici triatomine, ematofaghe). In seguito a deposizione di feci contaminate nel sito della puntura (cute, congiuntiva), all'ingestione di cibo o bevande contaminate, trasfusione, trapianto d'organo, passaggio transplacentare, si stabilisce un'infestazione cronica, generalmente subclinica. Nei casi sintomatici sono riportati febbre, cefalea, disturbi dell'apparato gastrointestinale (disfagia, dolore addominale, gonfiore, stipsi, inappetenza e perdita di peso, nausea, epatosplenomegalia) e/o respiratorio (dispnea, dolore toracico). Cane e piccoli roditori sono i serbatoi della malattia. Nel 20-30% dei casi, l'infestazione progredisce in malattia cardiaca (malattia di Chagas), dopo 2-3 decenni all'aritmia ventricolare succedono cardiomiopatia dilatativa e poi insufficienza cardiaca congestizia. La trasmissione verticale avviene nell'1-5% dei casi. Il latte è un buon terreno di crescita per il *Trypanosoma* (non per la forma invasiva), ma le prove sulla trasmissione attraverso il latte materno sono deboli e datate. Nella fase acuta di malattia (rara al di fuori delle zone endemiche) e, nelle riattivazioni dell'infestazione, il rischio di contagio del bambino aumenta specie in presenza di lesioni o sanguinamento del capezzolo, perché la parassitemia può essere elevata. Incerta è l'indicazione alla temporanea sospensione dell'allattamento al seno, giacché la tripanosomiasi infantile ha decorso benigno e risponde al trattamento con benznidazolo o nifurtimox. Pasteurizzazione o esposizione al microonde del latte materno risultano efficaci. Le donne con tripanosomiasi non debbono donare il latte.⁷⁰

Il *Plasmodium malariae* (*P. falciparum* agente della terzana maligna, *P. vivax* e *ovale* terzana benigna, *P. malariae* quartana, *P. knowlesy* quartana benigna) è agente della più diffusa parassitosi al mondo (500 milioni di nuovi casi l'anno e 500.000 decessi), endemica nelle zone tropicali delle Americhe, dell'Africa e dell'Asia, sporadica in USA. In Italia fu eradicata negli anni '60; si registrano sporadici casi autoctoni e diversi di importazione. Il serbatoio della malattia è umano, il vettore è animale (femmine di zanzara *Anopheles*), con poche eccezioni (trasfusioni di sangue infetto, placenta). Nell'ospite, il parassita (endocellulare obbligato) attraversa diversi stadi di sviluppo, localizzandosi prima nel fegato, dove si amplifica per schizogonia negli epatociti, poi nelle emazie, dove si riproduce per schizogonia e avvia nuove generazioni di parassiti ogni 3 (terzana) o 4 (quartana) giorni. Dopo alcuni cicli, produce la forma sessuata (gametocita) che infetta nuove zanzare. I sintomi di malattia compaiono 1-3 settimane dopo la puntura: febbre elevata (anche parossistica) ad andamento ciclico con tremori, cefalea, vomito, diarrea, tachipnea e sudorazione. La malaria da *P. falciparum* può essere letale; situazioni di emergenza sono la malaria cerebrale (stato confusionale, cefalea, coma, convulsioni), l'ipoglicemia con acidosi metabolica, l'insufficienza renale (necrosi tubulare) e respiratoria, l'anemia emolitica severa con ipersplenismo, lo shock ipovolemico. Posta l'aspecificità dei sintomi e l'urgenza di tempestivo trattamento, la malaria deve essere sospettata in tutti i pazienti con segni febbrili di ritorno dai tropici. Contratta (o riaccesa) in gestazione può esitare in aborto, prematurità, basso peso e morte in utero. Viaggi in zone endemiche sono sconsigliati in gravidanza. Non c'è controindicazione per la profilassi con cloroquina o meflochina (se da area clorochino-resistente) in nessun trimestre. L'allattamento al seno non è sconsigliato, né in caso di malaria né di profilassi. Fino a peso ≥ 5 kg nel bambino, la profilassi può essere attuata con atovaquone-proguanile o meflochina. La malaria congenita è rara ed esordisce eccezionalmente alla nascita. Dopo 3-12 settimane, compare un quadro simil-settico, con febbre, epatosplenomegalia, irritabilità, anemia emolitica, ittero e piastrinopenia. Diagnostico il riscontro di trofozoiti nello striscio periferico e la positività del test rapido nella madre.⁷¹

I *Babesia* (*microti*, *divergens*, *duncani* e MO1) sono agenti di una antropozoonosi trasmessa da vettori (zecche ematofaghe, genere *Ixode*). L'uomo è ospite occasionale e agisce da amplificatore attraverso le trasfusioni di sangue (infatti, i parassiti invadono le emazie, in cui si riproducono) e la gravidanza. È comune in America Latina e alcune regioni USA (Nord-Est e Nord-Midwest). L'infestazione può decorrere asintomatica, con sintomatologia di tipo influenzale (febbre, brividi, sudorazione, cefalea, artralgia) o con anemia emolitica, ittero e urine scure. Nei soggetti immunodepressi può complicarsi con emolisi severa, piastrinopenia, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale e/o epatica, fino alla morte. La diagnosi fonda sul riscontro microscopico allo striscio di sangue dei parassiti. Nei casi asintomatici non c'è indicazione al trattamento. Nei casi gravi si utilizza la combinazione atovaquone + azitromicina (meno tossica) o clindamicina + chinino per 7-10 giorni. Quando contratta a termine di gravidanza o nel *peripartum*, è occasionalmente trasmessa al nascituro. Sono descritti 7 casi di infezione congenita, con febbre, anemia emolitica, piastrinopenia e irritabilità/difficoltà alla suzione, ricoverati in età tra 19 e 41 giorni, che hanno risposto positivamente alla combinazione azitromicina + atovaquone. Tutti furono trasfusi. In cinque casi la madre era stata punta intorno all'epoca del parto e furono riscontrate anomalie e positività alla placenta dell'analisi molecolare.⁷²

Conclusioni

L'alimentazione al seno per 6 mesi, esclusiva, indi integrata da alimenti solidi fino a 12 e più mesi, è il *gold standard* per la nutrizione umana, anche perché svolge ruolo ancillare nell'innescare dell'immunità adattativa. Esistono evidenze dirette e indirette della presenza nel latte umano di agenti patogeni di natura batterica, virale e protozoaria, alcuni dei quali in grado di produrre nel bambino malattia acuta e/o cronica con esiti. Talune di queste infezioni sono del tutto sconosciute o considerate in estinzione nei Paesi progrediti, ma non in quelli emergenti. Posta l'importanza di mantenere l'alimentazione con latte materno, la scelta di escludere l'allattamento al seno non si basa solo sulla mera presenza dell'agente infettante nel latte, bensì sulla coesistenza di diversi elementi negativi: frequenza e gravità clinica del contagio nel probando, esclusività della via di trasmissione, mancanza di efficaci interventi di profilassi e cura attuabili, contesto igienico-sanitario e socio-economico. Per cause infettive, nelle ultime raccomandazioni di merito dell'AAP¹ sono enunciate solo due controindicazioni assolute all'allattamento al seno (infezioni da virus HIV e HTLV 1-2), cui va affiancata l'infezione materna da virus Ebola (clinicamente manifesta o in cui sia nota la fonte di contagio). A queste si affiancano cinque situazioni di controindicazione circostanziale temporanea (sepsi batterica, Tbc attiva, brucellosi e listeriosi non trattata, influenza H1N1 in fase febbrile nella madre) e due condizioni in cui l'allattamento materno può essere mantenuto, utilizzando temporaneamente latte espresso (lesioni in fase umida da Herpes virus e varicella perinatale). Negli altri casi, la sicurezza dell'allattamento al seno dipende strettamente dall'attuazione tempestiva, appropriata e adeguata delle prassi di prevenzione, che costituiscono dunque parte integrante della *care* nutritiva del neonato-lattante. Per alcune infezioni perinatali è dimostrata l'efficacia della profilassi vaccinale nella madre (anche attuata in gravidanza), che a sua volta proteggerà il bambino attraverso l'alimentazione al seno o dell'abbattimento farmacologico (anche solo temporaneo) della carica infettante. Nel prossimo futuro, proprio questa potrebbe divenire la strategia generalizzata di soluzione del problema.



51. Sarkola M, Funtala M, Grenman S, Syganen S. Human Papillomavirus DNA detected in breast milk. *Ped Inf Dis J* 2008;27:557-8.
52. Yoshida K, Furumoto H, Abe A et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:503-6.
53. Glenn WK, Heng B, Delprado W et al. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumour virus as multiple viruses in breast cancer. *PLoS One* 2012;7: e48788.
54. Donalizio M, Cagno V, Vallino M et al. Inactivation of high- risk human papillomaviruses by Holder pasteurization: implications for donor human milk banking. *J Perinat Med* 2014;42:1-8.
55. Centers for Disease Control and Prevention Dengue. Available: http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/CHIKV_DengueEndemic.pdf).
56. Centers for Disease Control and Prevention. Facta Sheet: Chikungunya. Available: http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/factsheet_chikungunya-what-you-need-to-know.pdf);
57. Centers for Disease Control and Prevention. Facta Sheet: West Nile. Available: http://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/wnvFactsheet_508.pdf).
58. Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Neonatal Dengue. Presentation of clinical cases. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:308-15.
59. Vasani R, Kanhere S, Chaudhari K et al. Congenital Chikungunya-A Cause of Neonatal Hyperpigmentation. *Pediatr Dermatol* 2015;July 23.
60. Gopakumar H, Ramachandran S. Congenital chikungunya. *J Clin Neonatol* 2012;1:155-6.
61. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr* 2015; pii: fmv051.
62. Alpert SG, Ferguson J, Noel LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003;136:733.
63. Centers for Disease Control and Prevention: Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1135-6.
64. Centers for Disease Control and Prevention: Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding--Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:877-8.
65. Passi D, Sharma S, Dutta SR et al. Ebola Virus Disease (The Killer Virus): Another Threat to Humans and Bioterrorism: Brief Review and Recent Updates. *J Clin Diagn Res* 2015;9:LE01-8.
66. Bebell LM, Riley LE. Ebola virus disease and Marburg disease in pregnancy: a review and management considerations for filovirus infection. *Obstet Gynecol* 2015;125:1293-8.
67. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendation for breastfeeding in the context of Ebola <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/recommendations-breastfeeding-infant-feeding-ebola.html>.
68. Buffolano W. Toxoplasmosi. In: De Carneri. *Parassitologia medica e diagnostica parassitologica*. Casa Editrice Ambrosiana, 2013, pag. 134-145.
69. Bonametti AM, Passos JN, da Silva EM, Bortoliero AL. Outbreak of acute toxoplasmosis transmitted through the ingestion of ovine raw meat. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996;30:21-5.
70. Norman FF, López-Vélez R. Chagas Disease and Breast-feeding. *Emerg Inf Dis* 2013;19:1561-6.
71. Rai P, Majumdar K, Sharma S, et al. Congenital malaria in a neonate: case report with a comprehensive review on differential diagnosis, treatment and prevention in Indian perspective. *J Paras Dis* 2015;39:345-8.
72. Joseph JT, Purtil K, Wong SJ et al. Vertical Transmission of Babesia microti, United States. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1318-21.

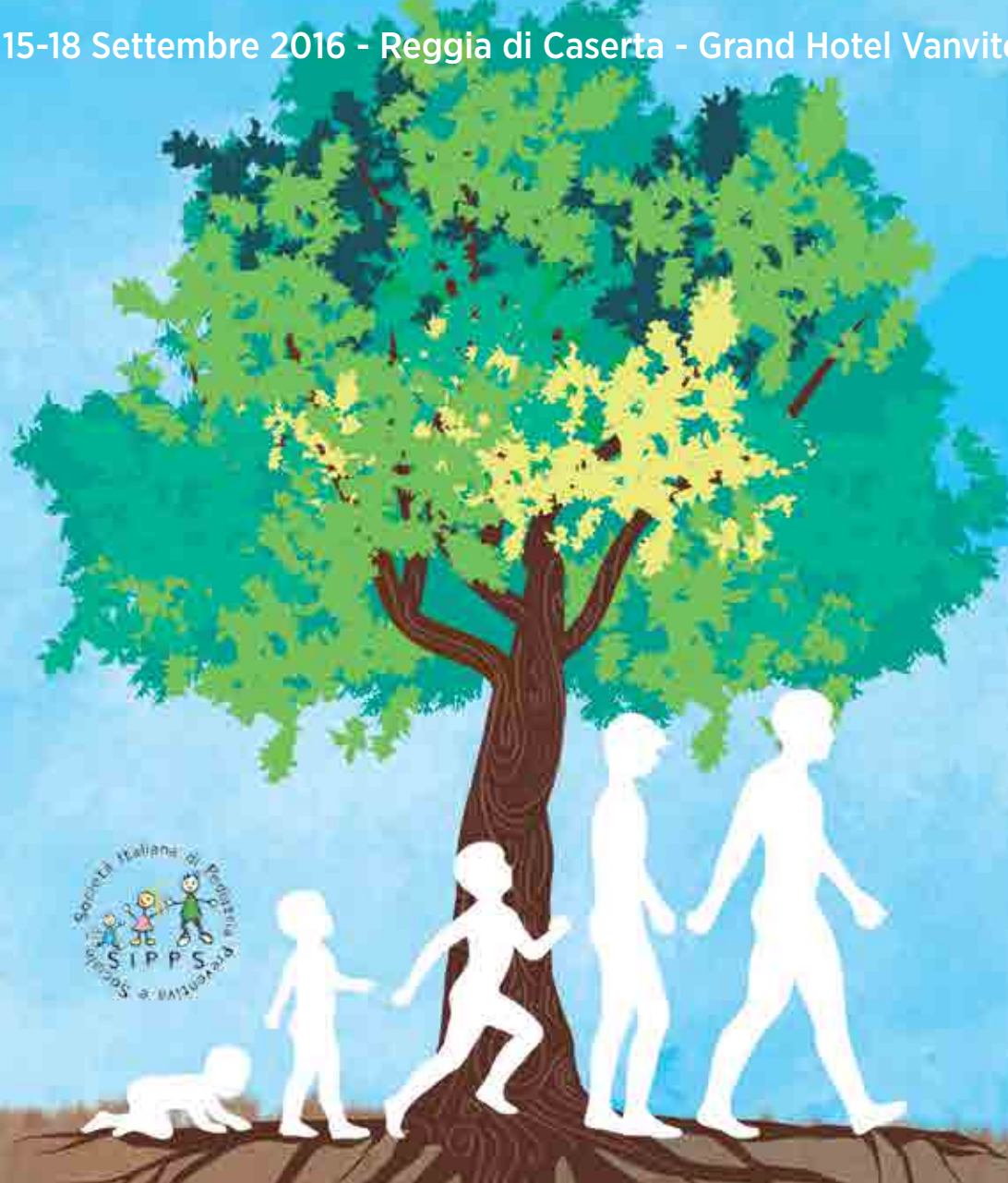
Per contattare l'autore **Wilma Buffolano**: wilma@unina.it



XXVIII Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI

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



Consiglio Direttivo SIPPS

Presidente

Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

Consiglieri

Salvatore Barberi, Anna Maria Castellazzi,
Claudio Maffei, Maria Carmen Verga

Segretario

Giuseppe Varrasi

Tesoriere

Emanuele Miraglia del Giudice

Revisori dei Conti

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni

Revisione dei Conti Supplente

Elvira Verduci

Direttore Responsabile RIPPS

Guido Brusoni

Responsabile rapporti con Enti e Istituzioni

Luca Bernardo, Franco Locatelli

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Junior Members

Lucia Diaferio, Pietro Falco

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1
00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com

Il calo delle coperture vaccinali e l'interesse superiore del fanciullo

Pinto L, Bona G, Di Mauro G

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Il calo delle coperture vaccinali in età pediatrica al 24° mese (per cicli completi - 3 dosi - di DT, DTP, Epatite B, Polio, Hib e per una dose di MPR),¹ che in Italia si è registrato nel 2014 per il secondo anno consecutivo, indice di una aumen-

tata diffidenza verso le vaccinazioni,² costituisce un problema di grande rilevanza sociale e richiede interventi immediati nell'interesse della salute pubblica.

Le coperture vaccinali e segnatamente quelle per i vaccini contro morbillo, ro-

solia e parotite, in alcune zone sono così basse da non garantire il mantenimento della immunità di gregge (o "herd immunity"): si corre il rischio della ricomparsa di infezioni da anni debellate e della ripresa di altre la cui incidenza si stava riducendo. Queste infezioni potranno colpire non solo coloro che per decisione propria o dei loro genitori non sono stati vaccinati, ma anche tutti quelli che non possono essere vaccinati per motivi medici o perché troppo piccoli, o che non hanno ancora completato il ciclo vaccinale.

La questione assume oggi una importanza ancora maggiore dopo la recentissima pubblicazione (il 27 gennaio 2016) dei dati delle coperture per il vaccino MPR a 5-6 anni di età (2ª dose) rilevate dalle Regioni nel 2013 (coorte 2006) e nel 2014 (coorte 2007),³ in accordo con le indicazioni del "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015".⁴ Nel comunicato del Ministero si sottolinea che l'obiettivo del 95% di copertura non è stato raggiunto in nessuna Regione italiana, ma "anzi, è presente un trend in diminuzione della copertura, pressoché ovunque". Analizzando i dati, si rileva peraltro che la copertura per due dosi è stata largamente inferiore al 90% nel 2013 (84,05%) e in misura ancora maggiore nel 2014 (82,42%), anno nel quale in 4 Regioni è stata fra il 70 e l'80%, e in 2

Parole chiave

vaccino, vaccinazioni, immunità di gregge

Key words

vaccine, vaccinations, herd immunity

Riassunto

Il calo delle coperture vaccinali in età pediatrica è un problema di grande rilevanza sociale. Si corre il rischio della ricomparsa di infezioni da anni debellate, e della ripresa di altre, quali il morbillo, la cui incidenza si andava riducendo. Queste infezioni potranno colpire non solo i bimbi non vaccinati per una scelta dei loro genitori, ma anche tutti gli altri che non possono essere vaccinati. I genitori non sono liberi di decidere della salute di un bambino come di cosa propria: le vaccinazioni rientrano nella responsabilità genitoriale secondo il criterio dell'interesse superiore del fanciullo e del suo diritto a essere vaccinato. Sono necessari provvedimenti urgenti per garantire questo diritto e raggiungere adeguate coperture vaccinali, a difesa dei bambini che non possono essere vaccinati e di tutta la comunità.

Abstract

The decrease in vaccine coverage in Italy represents a very relevant issue. There is a risk of a new outbreak of infections which were eradicated, and of an increase in diseases, like measles, whose incidence was decreasing. The infections can affect unvaccinated children because of parents' choice, or all other children that could not be vaccinated. Parents are not free to decide on the health of their children as it were their own: vaccinations is a responsibility of parents on the criteria of the best interest of the child and of his right to be vaccinated. Urgent measures are required to guarantee this right and to provide adequate vaccine coverage, protecting children who could not be vaccinated and the whole community.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI

OMBRE

ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

22 - 25 APRILE 2016
Hotel Royal Continental, Napoli

Consiglio Direttivo SIPPS

Presidente

Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

Consiglieri

Salvatore Barberi, Anna Maria Castellazzi
Claudio Maffei, Maria Carmen Verga

Segretario

Giuseppe Varrasi

Tesoriere

Emanuele Miraglia del Giudice

Revisori dei Conti

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni

Revisione dei Conti Supplente

Elvira Verduci

Direttore Responsabile RIPPS

Guido Brusoni

Responsabile rapporti con Enti e Istituzioni

Luca Bernardo, Franco Locatelli

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Junior Members

Lucia Diaferio, Pietro Falco

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1 00195 Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com-www.ideacpa.com