



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Terapia con ormone della crescita in età pediatrica. Importanza delle dosi nelle varie indicazioni

Utilità dello screening nel bambino adottato proveniente dall'estero: esperienza del Centro fiorentino

Malattie croniche non trasmissibili: complice il microbiota intestinale?

Editoriale



Cari amici, si è da poco conclusa l'edizione 2016 del nostro Congresso "Napule è...Pediatria Preventiva e Sociale", che anche quest'anno è stato caratterizzato da un vivace confronto tra tutti su argomenti di grande interesse.

Questo evento ha dimostrato che siamo una Società scientifica sempre più presente a fianco del Pediatra e della famiglia, in grado di offrire strumenti utili per intercettare e rispondere ai bisogni di salute dei nostri piccoli assistiti.

Proprio con questo spirito entusiasta portiamo avanti il nostro impegno a supporto dei soci proponendovi un nuovo numero della Rivista ricco di interessanti contributi e di aggiornamenti sulle attività che ci vedono coinvolti. Torniamo a parlare di nutrizione nell'età evolutiva con il Professor Vito Leonardo Miniello, tra gli esperti coinvolti nella realizzazione della Consensus Human Early Life Prevention (HELP®) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neuro-cognitivo; che ci spiega come una fisiologica e bilanciata colonizzazione post-natale del microbiota intestinale risulti essenziale per lo sviluppo di risposte immunitarie innate e adattative e per garantire l'omeostasi in epoche successive della vita.

Un corretto stile alimentare è fondamentale per ridurre il rischio di sviluppare malattie croniche non trasmissibili, disordini metabolici e obesità, una condizione oggi in allarmante aumento soprattutto nei più piccoli, che può essere contrastata ponendo attenzione al tipo di nutrienti introdotti con la dieta fin dalla nascita. Il dottor Raffaele Iorio ci propone un interessante intervento sui rischi derivanti dall'assunzione di fruttosio nelle primissime fasi di vita, in quanto è dimostrato che l'assunzione di questo zucchero è associata a un aumento della lipogenesi nel fegato e dei trigliceridi plasmatici, nonché a insulino-resistenza e obesità. In queste pagine vi presentiamo anche l'esperienza del Centro per il bambino adottato dell'Ospedale Anna Meyer di Firenze, che offre un servizio di screening al momento dell'arrivo in Italia.

Il fenomeno dell'adozione internazionale nel nostro Paese è una realtà importante: nel 2014 le richieste di idoneità per adozione sono state oltre 4.000 e la Toscana è stata una delle Regioni dove si è registrato il maggior numero di adozioni internazionali.

Le problematiche che si riscontrano nei bambini al loro arrivo in Italia variano da quadri malformativi a patologie come tubercolosi e parassitosi, a quadri infettivi di lieve entità quali il mollusco contagioso o infezioni fungine cutanee. Particolare rilevanza riveste anche la valutazione dei livelli sierici di vitamina D e della

copertura vaccinale. Il servizio del Centro medico fiorentino offre un approccio multidisciplinare: Pediatri, infettivologi, endocrinologi, psicologi e infermieri lavorano in équipe in modo sinergico e i protocolli previsti per le indagini di screening sono in accordo con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato. Tra gli Autori che hanno contribuito a realizzare questo numero c'è anche il Professor Giuseppe Saggese, eminente esperto che ci propone una review sulla terapia con ormone della crescita (GH) in età pediatrica e sull'importanza della dose di GH e della sua modificazione nelle varie fasi di crescita, in quanto le evidenze in Letteratura hanno dimostrato che il background genetico può contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento.

Infine chiudiamo il numero con un lavoro sulla Sindrome di Alienazione Parentale, una condizione complessa e ambigua che si traduce spesso in un danno a distanza per gli attori che ne sono coinvolti, in primis il bambino, "conteso" tra gli affetti che gli sono più cari. Il Dottor Goffredo Parisi illustra la tematica, concludendo come sia necessaria una revisione delle modalità di intervento da parte di tutti i professionisti dell'infanzia coinvolti nel processo di assistenza delle "vittime" di questa condizione, a livello preventivo, clinico-giudiziario e riabilitativo, per garantire un approccio al problema più efficace e produttivo.

Concludo ringraziandovi per la vostra grande partecipazione, importante stimolo per noi per continuare a lavorare con entusiasmo su problematiche socio-sanitarie e nella realizzazione di strumenti a supporto della pratica quotidiana del Pediatra, sempre nel rispetto delle evidenze scientifiche.

La nostra Società fa della propria mission un impegno quotidiano: seminare salute per regalare futuro e dare radici profonde all'adulto di domani.

E con questa affermazione vorrei lasciarvi alla lettura della nostra bella rivista, dandovi l'**arrivederci al nostro Congresso nazionale, che prenderà il via il prossimo 15 settembre a Caserta** e di cui potrete trovare il programma allegato alla rivista. **Vi aspettiamo numerosi!**

Buona lettura

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 Venturelli

JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Di Mauro

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
Venturelli, 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

AGORÀ

4

REVIEW

Terapia con ormone della crescita in età pediatrica.
Importanza delle dosi nelle varie indicazioni

Simi F, Di Mauro D, Saggese G.

10

ESPERIENZE

Utilità dello screening nel bambino adottato proveniente dall'estero:
esperienza del Centro fiorentino

*Chiappini E, Sara S, Ghetti F, Venturini E, Gervaso P, Prato M, Bianchi L, Sollai S, Montagnani C,
de Martino M, Galli L.*

18

APPROFONDIMENTI

Malattie croniche non trasmissibili: complice il microbiota intestinale?

Miniello VL, Diaferio L, Verduci E.

36

DOCUMENTI

Perché non dare il fruttosio prima del divezzamento?
Si risparmiano soldi e si guadagna in salute!

Chiato F, Puoti MG, Parenti G, Spagnuolo M, Iorio R.

52

Il cerchio di gesso del Caucaso: genitori in conflitto e bambini contesi.
"Update" sulla PAS (Sindrome di Alienazione Parentale)
a 30 anni dalla sua formulazione

Parisi G, Vendemmia M, Scivone MG, Vendemmia S.

55

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.
- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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
- 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).
- 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.
- 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.
- 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

La Consensus HELP® sta prendendo vita

La **Consensus Human Early Life Prevention (HELP®) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo** è un'iniziativa che rientra in un progetto globale su cui la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) investe attivamente per sensibilizzare i Pediatri italiani su una tematica cruciale: l'importanza delle prime fasi della vita, compresa quella prenatale, nel condizionare il futuro biologico dell'individuo e la rilevanza dell'impatto di fattori come malnutrizione, svantaggio socio-economico e precoci esposizioni avverse sulle capacità cognitive e sulla salute a medio e lungo termine dei nostri bambini. In questi mesi gli specialisti chiamati a collaborare, tra i massimi esperti in diverse aree mediche, stanno lavorando per produrre **un documento scientifico unico e allo stesso tempo utile e di grande qualità**.

Il progetto editoriale è stato definito più nel dettaglio e sono stati chiariti ruoli e compiti degli Autori.

La **trattazione degli argomenti è stata suddivisa in 5 capitoli**, uno per ogni fase critica (età fertile e concepimento; gravidanza; primo semestre di vita; secondo semestre di vita; 12-24 mesi) e **si articolerà in una parte generale e in una sezione con una serie di quesiti**.

La parte generale comprenderà l'esposizione narrativa e aggiornata delle nozioni di base e delle evidenze scientifiche relative ai fattori di rischio per malattie non trasmissibili e alla promozione di un corretto sviluppo neuro-cognitivo e immunitario.

Considerato il **carattere multidisciplinare** di tutti i capitoli, sono stati costituiti dei gruppi trasversali di esperti per aree che partecipano alla stesura di tutti i capitoli per quanto di loro competenza. Il lavoro di realizzazione dell'opera **prevede una revisione organica e quasi sistematica della migliore Letteratura**



pubblicata ed è in corso.

La Consensus verrà finalizzata entro l'estate e **distribuita in occasione del XXVIII Congresso Nazionale SIPPS "Radici profonde per l'adulto di domani"**, previsto dal 15 al 18 settembre a Caserta.

Le immunodeficienze in Pediatria



Tra i diversi progetti in corso, la SIPPS sta realizzando in questi mesi anche la **"Guida Pratica sulle immunodeficienze nell'ambulatorio del Pediatra"**, in corso

di elaborazione grazie a un impegno congiunto tra SIPPS, Società Italiana di Pediatria (SIP) e Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP). Questa iniziativa coinvolge **specialisti di elevato livello nel campo dell'immunologia pediatrica** e tocca argomenti di grande interesse: dalla diagnostica allo screening neonatale, dalle vaccinazioni al trapianto di cellule staminali, e vuole proporsi al Pediatra come utile strumento per la gestione del bambino con infezioni ricorrenti e sintomi di immunodeficienza.

La maggior parte delle manifestazioni cliniche delle immunodeficienze è dovuta alle frequenti infezioni, che solitamente esordiscono a livello respiratorio e sono ricorrenti, ma che in alcuni casi possono diffondersi per via ematica o coinvolgere

il sistema nervoso determinando quadri di malattia ben più complessi.

La diagnosi di immunodeficienza non è immediata e comporta un approccio che preveda **indagini semplici, la valutazione di precisi elementi e il riconoscimento di specifici "campanelli di allarme" che possono aiutare nell'inquadrare la malattia**.

La SIPPS porta così avanti il suo impegno nel realizzare strumenti che siano di supporto per i Pediatri e le famiglie nella pratica clinica quotidiana, mettendo a disposizione la sua esperienza per realizzare un'opera che possa incontrare lo stesso successo raccolto da altre realizzate su questa impronta, come la Guida pratica sulle vaccinazioni e quella sulle allergie.

La redazione della Guida procede secondo i tempi previsti e la sua **distribuzione avverrà in durante il XXVIII Congresso Nazionale SIPPS a Caserta**.

Il Manuale di nutrizione in età evolutiva



Una corretta nutrizione rappresenta un elemento fondamentale nella fase evolutiva, in quanto favorisce una normale crescita e un corretto sviluppo del

bambino e gli consente di svolgere in maniera adeguata attività scolastiche, fisiche e mentali. Non esiste un'alimen-

tazione che vada bene per tutti o un alimento che contenga tutti i nutrienti indispensabili al buon funzionamento e accrescimento dell'organismo. Per questo è importante educare bambini e genitori a **seguire una dieta varia ed equilibrata**, che garantisca un giusto apporto di tutti i nutrienti necessari al buon funzionamento dell'individuo. La SIPPS si è impegnata anche in questo senso, promuovendo tra i nuovi progetti editoriali del 2016 anche la realizzazione del **Manuale di Nutrizione in età evolutiva**, un'opera completa in grado di offrire al lettore una panoramica dell'argomento, spaziando da tematiche come **l'allattamento** e la **dieta per la nutrice** fino alla descrizione dei **modelli alimentari emergenti**, con utili **schede di educazione per i genitori** e **scemi di alimentazione complementare per lo svezzamento** dei bambini. Questo progetto dimostra la grande attenzione della SIPPS al problema dell'alimentazione nell'età evolutiva e mira a **coinvolgere genitori e famiglia fin dalle primissime fasi per diffondere e sostenere l'educazione a una sana alimentazione**, che diventi anche "prevenzione" e strumento di promozione della salute, in favore dei nostri figli.

"Ci piace sognare": come dormono i nostri bambini?

Un sonno di qualità è fondamentale per la salute, se questo è vero per tutte le età, lo è ancora di più per i bambini e gli adolescenti che possono avere un maggior bisogno di recuperare energie fisiche e mentali durante le ore di sonno. La **SIPPS** e la **Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche** hanno promosso un'iniziativa dal titolo **"Ci piace sognare"**: un'indagine sulle caratteristiche del sonno nel bambino e nell'adolescente di cui sono stati presentati i risultati nel febbraio scorso.

Alla conferenza stampa di presentazione dei dati ha partecipato anche l'**On. Michela Vittoria Brambilla, Presiden-**



Camera dei Deputati, Roma, 23 febbraio 2016: SIPPS e SICUPP presentano il progetto "Ci piace sognare"

te della commissione bicamerale per l'infanzia e l'adolescenza.

Lo studio, che ha visto la **collaborazione di 111 Pediatri italiani**, ha valutato la durata del sonno e le abitudini individuali e familiari correlate in una popolazione di oltre 2.000 bambini di età compresa tra 1 e 14 anni, evidenziando, tra l'altro, le differenze tra le varie Regioni italiane.

Il compito dello specialista è stato quello di aiutare i genitori a compilare un questionario, *online* o cartaceo, che analizzava la durata, le caratteristiche del sonno e le abitudini serali dei loro piccoli.

L'iniziativa ha inoltre previsto la distribuzione di materiale educativo ai genitori sulle corrette abitudini al sonno nelle varie età pediatriche ed è servito al Pediatra stesso proprio come base per un intervento educativo mirato ove necessario.

Secondo le raccomandazioni aggiornate della *National Sleep Foundation* (NSF) americana la durata del sonno deve variare in funzione dell'età: tra 1 e 3 anni un bambino necessita di 11-14 ore di sonno, che scendono a 10-13 nella fascia compresa tra 3 e 5 anni e si riducono a 9-11 tra i 6 e i 13 anni.

Ciò che è emerso dal lavoro italiano è che **solo il 68,4% dei bambini tra 1 e 14 anni dorme in modo adeguato**, con una percentuale maggiore al Nord (72,9%) rispetto al Sud (62,8%). Inte-

ressante notare anche il dato relativo a dove il bambino prende sonno: **solo il 47% dei bambini di età compresa tra 1 e 2 anni si addormenta nel proprio letto**. Questa percentuale sale progressivamente con l'età e arriva all'87% a 10-13 anni. I bambini che si addormentano nel letto dei genitori (ben il 39% a 1-2 anni) si riducono con il crescere dell'età, ma sono comunque ancora il 26% a 5-6 anni e il 20% a 7-9 anni. Il 10% circa di bambini a ogni età si addormenta in altra stanza.

Alcuni dati curiosi emersi dall'indagine: **il biberon è ancora impiegato per addormentarsi dal 5% dei bambini tra i 5 e i 6 anni, mentre il 65% dei bambini di 3-4 anni utilizza TV, videogiochi, tablet e PC per favorire il sonno, valore che sale al 72% tra i 5 e i 9 anni e al 79% tra 10 e 13 anni.**

Secondo **Paolo Brambilla, Pediatra di famiglia e responsabile del progetto "Ci piace sognare"**, il fattore qualificante dello studio è stato quello di affidare l'indagine al Pediatra di Famiglia, che ben conosce le caratteristiche del proprio assistito e della sua famiglia e ha potuto raccogliere dati attendibili. **L'intervento dello specialista ha inoltre consentito di evidenziare le relazioni tra caratteristiche del sonno e obesità, abitudini alimentari, uso dei media e abitudine alla lettura.**

L'On. Michela Vittoria Brambilla ha ringraziato la SIPPS e la Società Italiana

delle Cure Primarie Pediatriche per aver indagato un aspetto della vita di bambini e ragazzi importantissimo, ma poco considerato anche dalle famiglie, dichiarando: *“anche i più giovani risentono dei ritmi frenetici e delle sollecitazioni tipiche della civiltà moderna e spesso non riescono a riposare come e quanto dovrebbero, con effetti negativi sull'umore, la capacità di concentrazione e il rendimento scolastico. Un giusto equilibrio tra ore di sonno e ore di veglia e un sonno di buona qualità sono le premesse per un sano sviluppo della persona”*.

Da “Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale”... arrivederci a Caserta 2016!

Si è appena concluso **“Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale”**, il Convegno di metà anno che ha riunito a Napoli per quattro giorni più di 500 Pediatri provenienti da tutta Italia per affrontare temi di prevenzione, allergologia, nutrizione, gastroenterologia e dermatologia.

Il Convegno è stato occasione di aggiornamento su molti argomenti già affrontati, ma ha anche introdotto nuove tematiche, che saranno oggetto di approfondimento nel corso dei mesi a venire.

Molto apprezzate le tre importanti letture magistrali: **“Linee ministeriali di indirizzo sull'alimentazione tra 0-3 anni: punti fermi ed aspetti controversi”**, tenuta dal Presidente della SIP Giovanni Corsello; **“Immuno-patogenesi delle allergie”** di Marzia Duse, Presidente SIAIP e **“La costellazione clinica dei disordini funzionali gastrointestinali”** a cura di Anna Maria Staiano, Ordinario di Pediatria nell'Università degli Studi di Napoli.

Grande partecipazione alle Consensus: **“Prevenzione delle allergie alimentari e respiratorie”**; **“L'impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva”**; **“Disordini funzionali gastro-in-**

testinali in età pre-scolare” e **“Vita-Ormone D: stato dell'arte”**.

Particolarmente apprezzato anche il corso a numero chiuso **“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”**.

Il successo dell'evento è stato grande e con questo slancio la SIPPS continua il suo lavoro in preparazione del secondo grande appuntamento, il più importante per i suoi soci: il **XXVIII Congresso Nazionale SIPPS, in programma dal 15 al 18 settembre a Caserta**, che anche quest'anno avrà un programma ricco di novità.

L'evento si articolerà in 3 giornate di lavoro, tra riflessioni, incontri e dibattiti che vedranno confrontarsi nell'incantevole cornice di Caserta Pediatri ed esperti nel campo dello sviluppo psicofisico dei bambini e della diagnosi e terapia delle malattie infantili.

Durante il Congresso verranno presentati importanti progetti editoriali realizzati nel corso dell'anno: dall'attesa **Consensus Human Early Life Prevention (HELP®) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo**; alla **“Guida Pratica sulle immunodeficienze nell'ambulatorio del Pediatra”** al **Manuale di Nutrizione in età evolutiva**.

Ampio spazio verrà dato anche alle numerose iniziative portate avanti con entusiasmo e passione, che confermano come la SIPPS sia una Società scientifica capace di fornire strumenti utili per lo sviluppo di campagne educative dedicate anche alle scuole, come **“Mangiar bene conviene”** di **“Regaliamo futuro”**, macroprogetto di salute globale per le famiglie **patrocinato da Ministero della Salute, SIPPS, SIP e FIMP**.



A Caserta inoltre la SIPPS ha previsto **numerosi corsi pratici** (tra gli altri di emato-oncologia, ortodonzia, nefrourologia e cardiologia) e, per la prima volta, ha organizzato il **2° livello del corso satellite “Sviluppo neurocognitivo. Valutazione dei Disturbi Motori e Neurocognitivi attraverso la Semeiotica Clinica e strumenti diagnostici inseriti in un innovativo sistema computerizzato”** aperto a Pediatri e neuropsichiatri infantili.

L'offerta formativa del Congresso comprenderà anche **tre Sessioni di Comunicazioni Orali** per coinvolgere i nuovi membri più giovani, che potranno rendersi protagonisti e presentare alla platea di partecipanti le proprie esperienze maggiormente innovative: la migliore comunicazione orale riceverà come riconoscimento **un premio in memoria del Dottor Guido Brusoni**, carissimo collega nonché Direttore Responsabile della rivista recentemente scomparso.

Anche questa scelta dimostra l'impegno della SIPPS nei riguardi della futura classe medica, dal momento che ai giovani membri viene garantita l'iscrizione gratuita al Convegno.

Il tema del Congresso quest'anno sarà **“Radici profonde per l'adulto di domani”**, perché bambini sani e felici affondano la loro stabilità in un fertile terreno sviluppando radici profonde che la Società, grazie all'impegno quotidiano dei suoi soci, contribuisce a rinforzare.

Terapia con ormone della crescita in età pediatrica. Importanza delle dosi nelle varie indicazioni

Parole chiave

terapia con ormone della crescita, aderenza, età pediatrica, deficit di GH, dose, farmacogenomica

Key words

growth hormone therapy, adherence, children, GH deficiency, GH dose, pharmacogenomics

Riassunto

In Europa le indicazioni per la somministrazione dell'ormone della crescita in età pediatrica approvate dalla *European Medicines Agency* (EMA) sono: il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi, l'insufficienza renale cronica, i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age - SGA*) e l'aploinsufficienza del gene *SHOX*, ciascuna con specifica posologia. Tali condizioni presentano infatti una differente risposta alla terapia, espressione di una diversa sensibilità al GH. Sicuramente in un'ottica di ottimizzazione della terapia, il ruolo della dose di GH e della sua modificazione nelle varie fasi di crescita è fondamentale. Recenti studi di farmacogenomica hanno inoltre dimostrato che il background genetico può contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento con GH, prospettando la possibilità di un'individualizzazione delle dosi.

Abstract

In Europe the indications for Growth Hormone (GH) therapy in children, approved by European Medicines Agency (EMA) are: GH deficiency (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), Turner's syndrome, Prader-Willi syndrome, insufficient chronic kidney, children born small for gestational age (*Small for Gestational Age - SGA*) and haploinsufficiency of the *SHOX* gene, each with specific dosage. These conditions in fact show different response to therapy, expression of a different sensitivity to GH. Surely in order to optimize therapeutic outcome, the role of GH dose and its modification in various stages of growth is essential. Recent pharmacogenomic studies have also shown that the genetic background can contribute to individual variation in response to GH treatment, creating the expectation for an individualization of the doses.



Simi F¹, Di Mauro D², Saggese G¹

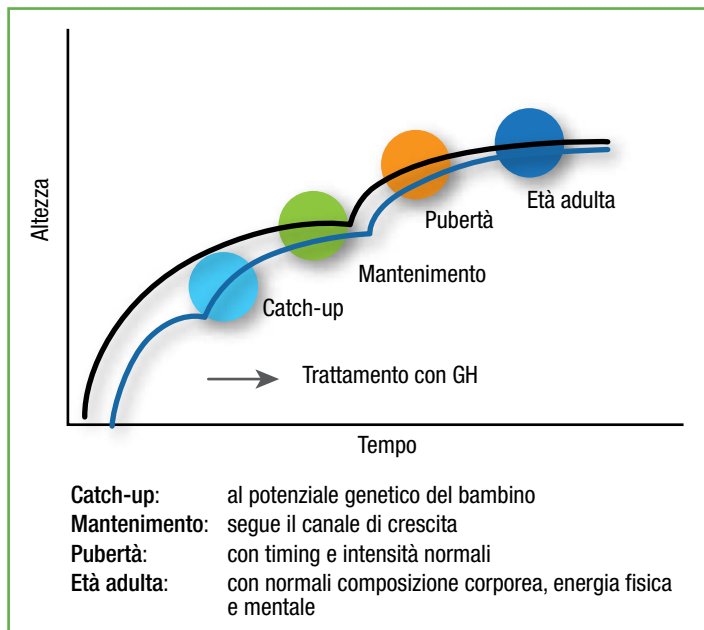
¹Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, Università di Pisa

²Clinica Pediatrica, Università di Padova

Gli obiettivi della terapia con ormone della crescita (GH) durante l'infanzia e l'adolescenza sono: indurre il recupero staturale o *catch-up growth*, mantenere la crescita nell'ambito del canale target, ottenere una statura finale nel range della normalità e del target genetico, ottenere gli altri effetti del GH a livello metabolico (metabolismo osseo e composizione corporea, metabolismo glicolipidico, apparato cardio-vascolare), minimizzare i rischi della terapia e ottimizzare i costi.¹

Questi concetti sono ben espliciti nella Figura 1, ripresa da un recente lavoro di Wit, dove vengono identificate le diverse fasi del trattamento con GH: il cerchio azzurro indica l'inizio del trattamento associato al *catch-up growth* con il raggiungimento del potenziale genetico; il cerchio verde indica la fase del mantenimento lungo il canale target durante l'infanzia; il cerchio arancio indica invece la fase della pubertà, che necessita di un *timing* e una crescita adeguata, infine il cerchio blu, che rappresenta la fase dell'adulto con i vari aspetti metabolici.¹

Figura 1. Concetto di trattamento con GH attraverso tutte le fasi della vita¹



Indicazioni terapeutiche al trattamento con ormone della crescita in età pediatrica

In Europa le indicazioni per la somministrazione del GH in età pediatrica approvate dall'EMA sono: il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi, l'insufficienza renale cronica, i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age - SGA*) e l'aploinsufficienza del gene SHOX.² È ormai ampiamente dimostrata l'efficacia del trattamento

con GH in questi gruppi di pazienti, nonostante sia ancora ben evidente una variabilità nella risposta terapeutica, soprattutto nei pazienti non GHD. Nel deficit di GH, una volta completata la crescita lineare e raggiunta la statura finale, la terapia con GH può essere proseguita nel caso in cui il deficit venga confermato anche nella fase di transizione e, se necessario, anche in età adulta, sulla base del fatto che l'ormone della crescita non ha solo un effetto sulla statura, ma migliora anche la composizione corporea, la mineralizzazione ossea, la funzione cardiaca, il profilo lipidico e la qualità della vita.

Dosi di GH e modalità di somministrazione nelle varie indicazioni

Le posologie dell'ormone della crescita per le varie indicazioni in età pediatrica stabilite dall'EMA sono riportate in Tabella 1.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione della terapia con GH, dobbiamo considerare che la secrezione fisiologica dell'ormone della crescita ha un andamento pulsatile con picchi durante la fase non-REM del sonno. Dunque, affinché la terapia sostitutiva mimi al massimo la secrezione fisiologica, la somministrazione del GH deve essere quotidiana, alla sera, 7 giorni alla settimana, attraverso somministrazione sottocutanea, per la sua più rapida efficacia rispetto alla via intramuscolare impiegata in passato. Una questione ancora aperta riguarda l'ipotesi che la dose individuale di GH debba essere calcolata in base al peso o alla superficie corporea. Tuttavia, la differenza tra i due approcci è solo significativa agli estremi di peso e in bambini molto piccoli, per i quali la somministrazione deve essere basata sulla superficie corporea.³

GH: mg/kg/die N/A: non approvato	Deficit di GH (GHD)	Sindrome di Turner (TS)	Insufficienza renale cronica (CRF)	Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	Sindrome di Prader-Willi (PWS)	Aploinsufficienza del gene SHOX
Genotropin®	0,025-0,035	0,045-0,050	0,045-0,050	0,035	0,035	N/A
Humatrope®	0,025-0,035	0,045-0,050	0,045-0,050	0,035	N/A	0,045-0,050
Maxomat®	0,025-0,035	0,035-0,045	N/A	0,060 (primi 3 anni)	N/A	N/A
Norditropin®	0,025-0,035	0,045-0,067	0,050	0,035	N/A	N/A
NutropinAq®	0,025-0,035	Fino a 0,050	Fino a 0,050	N/A	N/A	N/A
Omnitrope®	0,025-0,035	0,045-0,050	0,045-0,050	0,035	0,035	N/A
Saizen®	0,025-0,035	0,045-0,050	0,045-0,050	0,035	N/A	N/A
Valtropin®	0,025-0,035	0,045-0,050	0,045-0,050	N/A	N/A	N/A
Zomacton®	0,020-0,030	0,050	0,047	N/A	N/A	N/A

Tabella 1. Posologie dei medicinali contenenti GH stabilite dall'EMA per le varie indicazioni in età pediatrica²

Come osservato, la terapia con GH si è dimostrata efficace in diversi disturbi della crescita, pur essendo presente un'ampia variabilità in termini di risposta di crescita sia fra le varie condizioni patologiche sia tra gli individui appartenenti al medesimo gruppo diagnostico. Il fatto che le varie condizioni di bassa statura rispondano diversamente alla terapia con GH suggerisce una loro differente sensibilità alla molecola. Come rappresentato in Figura 2, nelle varie indicazioni esiste infatti un largo spettro di sensibilità al GH: nella sindrome di Turner vengono utilizzate alte dosi di ormone per la presenza di un certo grado di resistenza al GH, mentre i bambini con GHD sono particolarmente sensibili alla terapia con ormone della crescita.⁴ I soggetti nati SGA si presentano, dal punto di vista dell'asse GH-IGF1, come un gruppo particolarmente eterogeneo, spaziando da casi con deficit di GH a forme d'insensibilità all'ormone. Per tale motivo la dose indicata è un valore intermedio tra quella della sindrome di Turner e quella del deficit di GH. La condizione di aploinsufficienza del gene SHOX è analoga a quella della sindrome di Turner.⁴

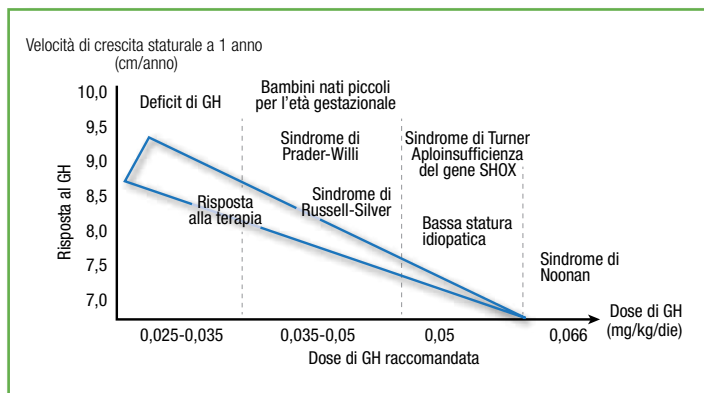


Figura 2. Risposta alla terapia nelle varie indicazioni al trattamento con GH⁴

Modalità di aggiustamento della dose di GH

L'aggiustamento delle dosi di GH prevede due possibilità: la prima, quella convenzionale e anche la più comunemente utilizzata, consiste nell'impiegare una dose pro/kg fissa, modificando a ogni controllo clinico la dose settimanale di GH secondo il peso corporeo e controllando che i valori di IGF-1 si mantengano entro +2 DS. La seconda possibilità prevede di modulare la dose di GH in modo da mantenere i valori di IGF-1 a un determinato livello (0 SDS, +2 SDS), indipendentemente dagli altri parametri (risposta accrescitiva, età ossea, stadio puberale). L'ipotesi alla base di questa seconda modalità è che modificare la dose di GH per ottenere determinati livelli di IGF1 permetterebbe di individualizzare il dosaggio basandosi sui bisogni di GH e sulla sensibilità all'ormone di ciascun paziente.⁵⁻⁶ Questa modalità di aggiustamento delle dosi sembra però essere poco efficace in quanto non vi è una corrispondenza lineare tra GH e IGF-1,

soprattutto quando si vanno a considerare gli effetti sulla crescita, che rappresentano il target principale della terapia in età pediatrica.⁷ L'IGF-1 riveste quindi un ruolo sicuramente importante nel controllo della *safety* e nella valutazione dell'aderenza ma, considerato isolatamente, non ha valore nella decisione di modulare la dose di GH.

Ottimizzazione della terapia con ormone della crescita alla pubertà nel GHD

Ai fini della statura finale, le possibilità di migliorare l'outcome staturale una volta raggiunta la pubertà sono minime in quanto, come ampiamente dimostrato, la statura raggiunta alla pubertà è sovrapponibile in deviazioni standard alla statura finale.⁸ Da questa considerazione consegue che la normalizzazione della statura deve avvenire prima dell'inizio dello sviluppo puberale, poiché se arrivati a questa fase non sono stati ancora ottenuti buoni risultati, per esempio a causa di una diagnosi tardiva, l'outcome staturale a lungo termine sarà sicuramente sfavorevole. Da ciò deriva la necessità, in questi casi, di ottimizzare la terapia alla pubertà. Una proposta in tal senso è quella di incrementare le dosi di GH, supportata dal fatto che alla pubertà vi è un fisiologico incremento della secrezione di questo ormone (Figura 3), il cui livello raddoppia arrivando al limite più alto in corrispondenza del picco puberale della velocità di crescita.⁹ Su questo punto, tuttavia, gli studi hanno mostrato dati discordanti. In alcuni trial i risultati ottenuti sembrano indicare che il trattamento con dosi più alte di GH durante l'adolescenza aumenti significativamente la statura finale, con una differenza di circa 4,2 cm, senza incrementare il grado di maturazione ossea e mantenendo comunque un buon grado di tollerabilità e sicurezza.¹⁰⁻¹² Altri studi non hanno invece confermato tali risultati.¹³⁻¹⁵ Sicuramente quando la terapia con GH è iniziata tardivamente l'ottimizzazione dello *spurt* puberale è essenziale e una terapia a dosi più alte associata al monitoraggio dell'IGF-1 potrebbe essere presa

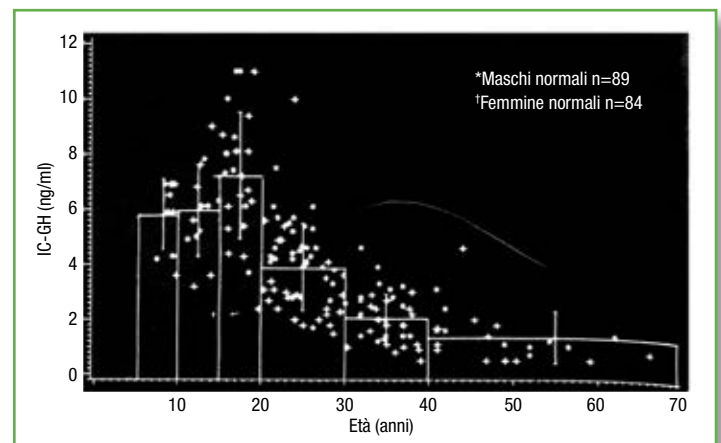


Figura 3. Secrezione del GH durante le fasi della vita⁹

in considerazione al fine di migliorare la statura finale, anche se deve essere sempre effettuata un'attenta valutazione dei benefici.

Dosi di GH durante la fase di transizione nel deficit di GH

Una volta raggiunta la statura finale, nei soggetti con deficit di GH deve essere effettuato il *retesting*, cioè la rivalutazione della secrezione di GH, dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia. Nei casi in cui venga confermato il deficit, circa il 20% dei casi, deve essere ripresa la terapia sostitutiva. Per quanto riguarda il dosaggio dell'ormone in questi pazienti, gli Autori non forniscono pareri unanimi: alcuni propongono dosi pediatriche (25-35 µg/kg/die), probabilmente eccessive; altri dosi da adulto (12,5 µg/kg/die) probabilmente insufficienti. È importante infatti ricordare che nel corso dell'età adolescenziale i livelli di GH sono più elevati rispetto a quelli dell'età adulta; solo dopo i 20 anni i livelli si riducono fino a giungere, lentamente, ai valori dell'adulto. Alla luce di ciò, le dosi "adulte" di GH potrebbero risultare inefficaci nell'incrementare adeguatamente i livelli di IGF-1 ed essere perciò insufficienti nel periodo che segue il raggiungimento della statura finale. Una possibile strategia potrebbe essere quella di riprendere il trattamento con dosi più alte, vicine a quelle "pediatriche", utilizzate in prossimità del raggiungimento della statura finale, prima del *retesting*, e poi ridotte successivamente fino a raggiungere la dose "adulte", in base anche ai valori di IGF-1. Le Linee Guida stabilite dalla Consensus della *European Society for Paediatric Endocrinology* sopra citata raccomandano una dose iniziale di 0,2-0,5 mg/die, da modulare, oltre che sui parametri clinici, anche in base ai livelli di IGF-1, che devono mantenersi tra le 0 e le +2 DS.¹⁶

I fattori predittivi e la farmacogenomica nel trattamento con ormone della crescita

Come osservato, la risposta al trattamento con ormone della crescita nei pazienti GHD è eterogenea, in quanto dipende da diverse variabili. Numerosi studi hanno cercato di individuare i fattori predittivi che correlano con una miglior risposta al trattamento e, quindi, con una miglior prognosi staturale dei pazienti GHD. Uno di questi è proprio la dose di GH. In Letteratura sono stati più volte proposti dei modelli di valutazione dei fattori predittivi. Questi modelli permetterebbero di predire il futuro incremento della statura in base alle caratteristiche del paziente e alle modalità di trattamento. L'applicazione di questi algoritmi predittivi permette lo sviluppo di previsioni realistiche circa il potenziale di crescita a breve e lungo termine, arrivando a spiegare il 30-70% della variabilità nella risposta al GH. Nel

dettaglio, gli scopi di questi modelli sono: individuare e informare i pazienti circa il grado di beneficio che potrebbe derivare dalla terapia, predire il grado di incremento della velocità di crescita durante la terapia e aiutare nella scelta della dose ottimale. Tuttavia, il dubbio che da sempre accompagna l'impiego di tali modelli riguarda la loro applicabilità nella pratica clinica quotidiana.^{1,3} Alcuni dei modelli predittivi proposti in Letteratura contengono, tra i parametri da inserire, eventuali assetti genetici. È stato infatti dimostrato che determinati fattori genetici possono contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento, come per esempio alcuni polimorfismi dei geni dell'asse GH-IGF1 (GH1, GHR, JAK2, STAT5, IGF-1, IGFBP-3, ALS, IGF1R). Gli studi in questa direzione derivano dalla consapevolezza che la variabilità interindividuale nella risposta al GH all'interno di ciascun gruppo diagnostico, per esempio il deficit di GH, è espressione della costituzione genetica di ciascun bambino in termini di sensibilità (o *responsiveness*) alla terapia con GH.⁴ L'identificazione dei "good" e "poor" "responders" alla terapia rappresenta quindi sia un'esigenza clinica sia una nuova sfida in favore di una terapia individualizzata, che si basi non solo sulla patologia di base ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente. La farmacogenomica rappresenta infatti lo studio di come la genetica e le variazioni trascrizionali all'interno del genoma umano influenzino la risposta alle terapie farmacologiche.⁴ La farmacogenomica applicata al deficit di GH, e più in generale ai disturbi di crescita, spiega come il background genetico possa contribuire al processo di risposta al trattamento con GH,^{4,17} con lo scopo ultimo di ottenere un'individualizzazione delle dosi. Quest'ultimo concetto è ben rappresentato in Figura 4, dove si ritrova il concetto di *response*, intesa come cambiamento di un determinato parametro (statura, velocità di crescita, IGF-1) indotto dalla terapia, solitamente dose-dipendente, e il concetto di *responsiveness*, che esprime il grado di risposta di un individuo a una specifica dose di GH, influenzata da fattori come la diagnosi, l'età, il target genetico e l'assetto genetico dell'individuo.

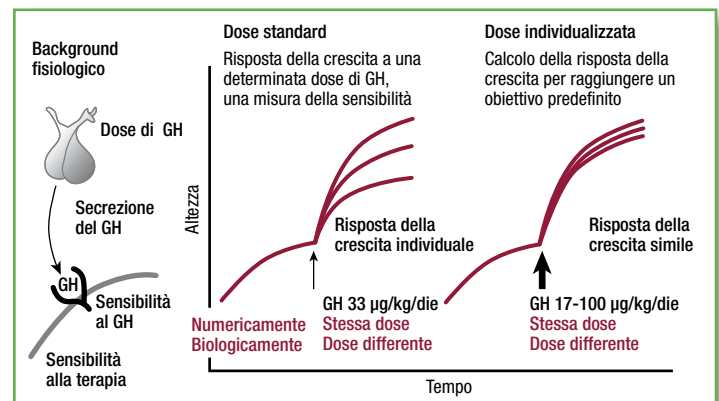


Figura 4. Concetto di individualizzazione della dose di GH¹

L'individualizzazione delle dosi di GH si baserebbe proprio su questo ultimo concetto e ha l'obiettivo di individuare pazienti con genotipi meno favorevoli, che potrebbero così beneficiare di dosi più alte per, teoricamente, migliorare l'outcome, e di pazienti con genotipi favorevoli, che potrebbero invece utilizzare dosi minori con conseguente riduzione degli effetti collaterali e dei costi, senza inficiare l'outcome staturale.¹

Bibliografia

1. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):257-70.
2. EMA (European Medicines Agency) 27 February 2012 EMA/110423/2012 Patient Health Protection Assessment report for Somatropin-containing medicinal products.
3. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:51-67.
4. Stevens A, De Leonibus C, Whatmore A et al. Pharmacogenomics related to growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:477-90.
5. Cohen P, Rogol AD, Howard CP et al. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2480-6.
6. Cohen P, Weng W, Rogol AD et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol.* 2014 July;81(1):71-6.
7. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
8. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 suppl 1:42-6.
9. Rose SR, Municchi G, Barnes KM et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *JCEM.* 1991;73:428-35.
10. Mauras N, Attie KM, Reiter EO et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3653-60.
11. Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res.* 2003;60:52-7.
12. Reiter EO, Price DA, Wilton P et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54.
13. Albertsson Wikland K, Alm F, Aronsson S et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:80-4.
14. Coelho R, Brook CG, Preece MA et al. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;70:85-8.
15. Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P et al. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;372:47-52.
16. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70.
17. Clayton P, Chatelain P, Tatò L et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jul 29;169(3):277-89.

Per contattare l'autore Professor Giuseppe Saggese:
giuseppe.saggese@med.unipi.it



Utilità dello screening nel bambino adottato proveniente dall'estero: esperienza del Centro fiorentino

Chiappini E, Sara S, Ghetti F, Venturini E, Gervaso P, Prato M, Bianchi L, Sollai S, Montagnani C, de Martino M*, Galli L

Servizio per il bambino adottato dall'estero, SODc Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Firenze

*Dipartimento di Attività Integrate di Pediatria Internistica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Parole chiave

bambini, adozione, screening

Key words

children, adoption, screening

Il fenomeno dell'adozione internazionale in Italia, in Toscana in particolare, è una realtà importante.

Nel 2014, secondo i dati ufficiali, le richieste di idoneità per adozione sono state oltre 4.000 e la Toscana è stata una delle Regioni dove si è registrato il maggior numero di adozioni internazionali.

Presso il Centro per il bambino adottato dell'Ospedale Anna Meyer di Firenze viene offerto un servizio di *screening* ai bambini al momento del loro arrivo in Italia. Il servizio offre un approccio multidisciplinare: pediatri, infettivologi, endocrinologi, psicologi e infermieri lavorano in *équipe* in modo sinergico. In caso di necessità vengono coinvolte altre strutture dell'Ospedale, a seconda delle esigenze individuali, personalizzando il percorso diagnostico-assistenziale. I protocolli previsti per le indagini di *screening* sono in accordo anche con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato (GLNBI). Presso il Centro di Firenze, nel periodo 2009-2014, sono stati sottoposti a *screening* 1.409 bambini, di età mediana 5 anni. Oltre il 40% di questi soggetti proveniva da un Paese europeo e di questi la maggioranza era originaria della Russia. Considerando i Paesi extra-europei, i bambini adottati provenivano più frequentemente da Etiopia, Colombia, India e Brasile (Figura 1).

Novesetantatré (69,1%) dei 1.409 bambini presentavano almeno una patologia e nella maggior parte dei casi erano presenti più disturbi contemporaneamente. Fra i quadri malformativi/congeniti la labiopalatoschisi è stata osservata in 11 bambini (0,8%), la maggior parte dei quali era di origine cinese, mentre la sindrome feto-alcolica è stata diagnosticata in 22 soggetti (1,3%), la maggior parte proveniente dai paesi dell'Est europeo. Altri 20 bam-

Figura 1. Caratteristiche dei bambini sottoposti a screening per adozione internazionale presso il Centro dell'Ospedale Anna Meyer dal 2009 al 2014 (n=1.409)

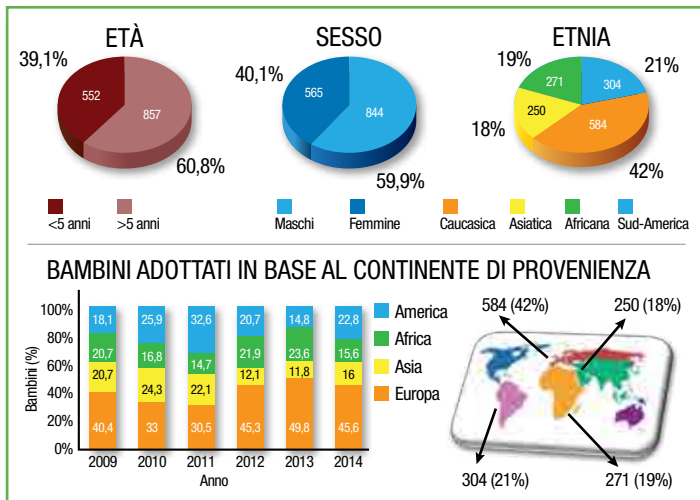
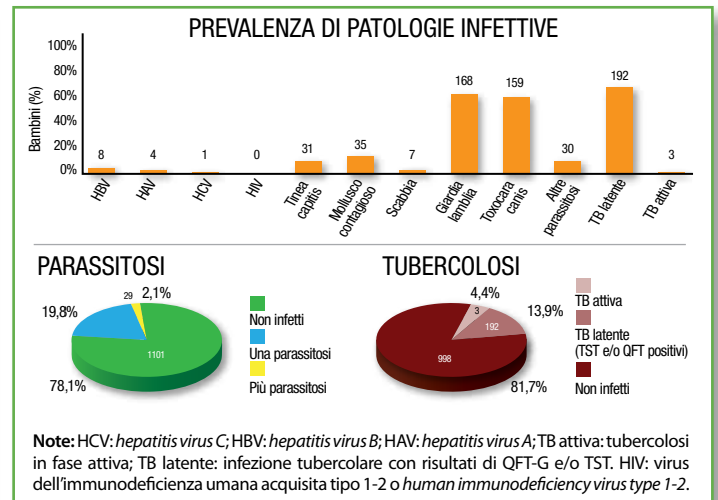


Figura 2. Prevalenza di alcune condizioni infettive riscontrate in una popolazione di 1.409 bambini adottati proveniente dall'estero nel periodo 2009-2014



bini presentavano malformazioni cardiache, renali o del sistema nervoso centrale, mentre in oltre il 6% dei bambini sono state riscontrate problematiche psicologiche variabili, legate a carenze affettive e all'istituzionalizzazione prolungata.

Le patologie più frequenti sono state quelle di tipo infettivo, quali parassitosi o infezione tubercolare (Figura 2). Quasi un bambino su quattro presentava almeno un'infestazione parassitaria,

prevalentemente giardiasi o toxocarasi. Sono anche stati riscontrati casi di pluriparassitosi (29 bambini; 2,2%), in particolare in bambini provenienti da Sud America (4,2%) e Africa (3,5%). Secondo i dati in Letteratura la prevalenza delle infestazioni parassitarie in popolazioni analoghe di bambini varia tra il 14 e il 33% e si riscontrano maggiormente infezioni sostenute da *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e *Strongyloides stercoralis*, mentre le parassitosi da elminti, quali la toxocarasi e la cisticercosi, sono poco frequenti. La nostra casistica ha fatto rilevare invece una maggiore prevalenza delle infestazioni da *Toxocara canis* (oltre il 10% dei casi) mentre l'infestazione da *Giardia lamblia* è rimasta quella di più frequente riscontro. La malattia tubercolare attiva è stata diagnosticata solamente in 3 bambini (0,3%). Tuttavia è interessante notare

La malattia tubercolare attiva è stata diagnosticata solamente in 3 bambini (0,3%). Tuttavia è interessante notare

Tuttavia è interessante notare

Riassunto

La Letteratura disponibile sul tema delle adozioni internazionali nei Paesi occidentali è scarsa e offre dati discordanti. In particolare, non è mai stato condotto alcuno studio che abbia valutato i livelli di vitamina D nei bambini adottati, sebbene questo valore risulti basso in altre popolazioni pediatriche simili. Lo studio condotto presso l'Ospedale Pediatrico Anna Meyer di Firenze ha coinvolto 1.409 bambini, arruolati tra gennaio 2009 e dicembre 2014, su cui sono stati effettuati una serie di esami, tra cui la valutazione dei livelli di 25-OH vitamina D, il *Tuberculin Skin Test*, il *Quantiferon®-TB Gold In-Tube*, l'analisi delle feci per individuare parassitosi e test sierologici per riconoscere infezioni come HBV e HBC, tetano, difterite, parotite e rosolia. I dati ottenuti hanno evidenziato l'importanza di un attento e completo screening dei bambini adottati provenienti dall'estero. Le problematiche di carattere clinico che sono state osservate più di frequente spaziavano da malformazioni congenite a patologie infettive complesse, come tubercolosi e parassitosi, a infezioni meno gravi e più facilmente trattabili, come mollusco contagioso e infezioni micotiche. È altresì importante valutare la copertura vaccinale di questi bambini. I dati ricavati hanno inoltre dimostrato livelli carenti di vitamina D, in particolare in bambini di età superiore a 5 anni, indipendentemente dalla razza e dal Paese di provenienza.

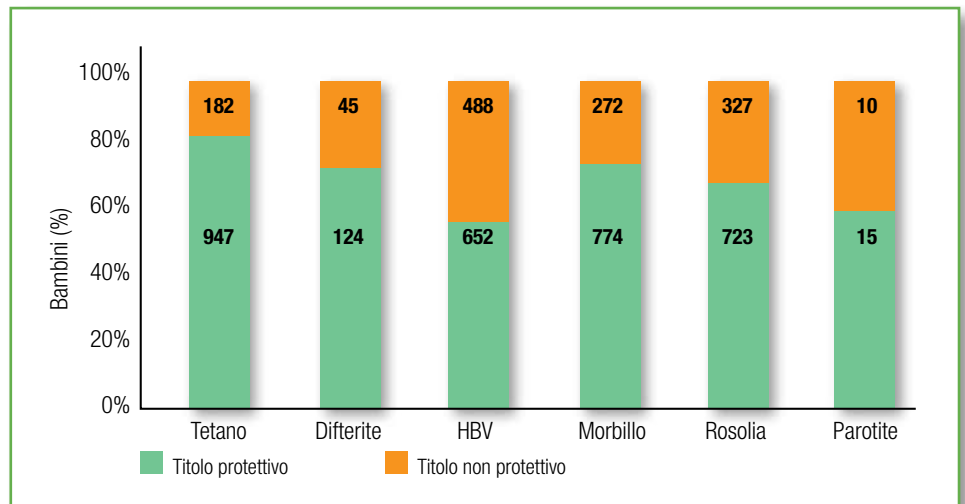
Abstract

The available literature data regarding internationally adopted children (IAC) in Western countries are poor and discordant. To our knowledge no study has investigated vitamin D (25OH-D) serum levels in IAC, even if they have been found to be low in other similar pediatric populations. In our study 1409 IAC consecutively referred to the Adoption Center within the Infectious Disease Unit, Meyer Children's University Hospital, University of Florence between January 2009 and December 2014 have been enrolled. Clinical and laboratory assessment (including 25OH-D serum levels, tuberculin skin test (TST), Quantiferon Gold In tube (QFT-G), stool analysis for parasitic infestation, serologic tests for several infectious diseases as viral hepatitis B (HBV) and C (HCV), tetanus, diphtheria, mumps, rubella) were performed. Our data underlined the importance of a careful and complete screening in IAC. Clinical problems have been observed frequently, ranging from congenital malformations, complex infectious diseases, as TB infection and parasitosis, to not severe and easily treatable infections, as mollusum contagiosum and fungal skin infections. It is important to consider the vaccine documentation of the IAC. Considering 25OH-D serum levels, our data showed a sustained rate of deficiency, particularly in children older than 5 years of age, independently of their ethnic group or country.

come l'infezione tubercolare latente (diagnosticata sulla base della positività a reazione cutanea alla tubercolina o dei risultati di test immunologici *in vitro*) sia stata riscontrata in ben il 16,6% dei bambini (192/1.155). Questo dato è in accordo con i dati della Letteratura, che riportano una prevalenza di tubercolosi latente variabile dal 5 al 19% in popolazioni simili di bambini. Confrontando i nostri dati con quelli della Letteratura abbiamo inoltre riscontrato una minor prevalenza delle infezioni da virus epatitici B (0,6%) e A (0,3%) e di sifilide congenita (0,1%), mentre nessun bambino è risultato affetto da infezione da HIV-1.

Per quanto riguarda il comportamento da tenere in merito alle vaccinazioni, la maggior parte dei soggetti ha effettuato test sierologici presso il nostro Centro per valutare la presenza o meno di un titolo anticorpale protettivo nei confronti di tetano, difterite, HBV, rosolia e morbillo. Abbiamo osservato che quasi il 20% dei bambini testati non risultava avere titolo anticorpale protettivo per il tetano; il 26,6% risultava non protetto nei confronti della difterite e il 42,8% non era vaccinato contro l'epatite B. Il titolo anticorpale è risultato non protettivo nel 26,0% dei casi verso il morbillo, nel 31,1% dei casi verso la rosolia e nel 40% dei casi verso la parotite. In generale i nostri dati confermano l'importanza di eseguire repentinamente le vaccinazioni al bambino quando giunge in Italia. È inoltre emersa frequentemente una discrepanza fra i risultati dei test sierologici e la documentazione disponibile. Infatti, malgrado la documentazione di avvenuta vaccinazione, abbiamo riscontrato un titolo anticorpale non protettivo nel 9,0% dei bambini per quanto riguarda il tetano, nel 18,2% dei bambini per la difterite, nel 22,6% per l'infezione da HBV, nel 16,7% per il morbillo, nel

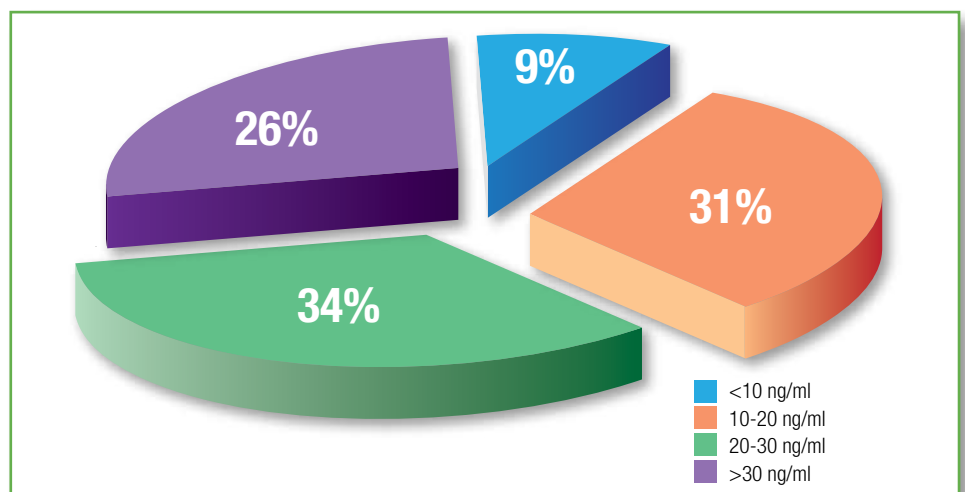
Figura 3. Risultati delle indagini sierologiche per le principali malattie infettive suscettibili di vaccinazione in bambini adottati internazionalmente



22,3% per la rosolia e nel 25% per la parotite. Questo dato è in accordo con i dati della Letteratura, che mostrano come i bambini adottati internazionalmente presentino una documentazione vaccinale affidabile in percentuali variabili dal 37% al 70% a seconda delle casistiche (Figura 3). Alcuni dati della Letteratura suggeriscono che una documentazione vaccinale possa essere ritenuta attendibile quando siano riportate con precisione il numero di dosi somministrate e queste siano in accordo con il calendario vaccinale di quel

Paese. Tuttavia, questo non sempre è stato confermato dai nostri dati. Infatti, oltre l'8% dei bambini con documentazione che attestava tre o più dosi di vaccinazione antitetanica non aveva in realtà titoli anticorpali protettivi. Nella popolazione giunta alla nostra osservazione abbiamo riscontrato inoltre un'elevata prevalenza di insufficienza di vitamina D. Quasi un bambino su tre presentava concentrazioni ematiche di 25(OH)D inferiori ai 20 ng/ml e il 9,3% presentava valori inferiori a 10 ng/ml (Figura 4).

Figura 4. Distribuzione dei valori di 25OH-D nella popolazione dei bambini adottati internazionalmente



Fattori di rischio per valori inferiori a 20 ng/mL sono risultati essere l'età e la stagionalità del prelievo, mentre sesso, etnia, continente di provenienza, infezione tubercolare o parassitaria non sono risultati essere fattori di rischio statisticamente significativi.

Conclusioni

In conclusione, dalla nostra casistica emerge l'importanza di effettuare un attento e completo esame di *screening* nei bambini adottati internazionalmente. Sono molte, infatti, le problematiche di frequente riscontro, che variano da quadri malformativi a patologie infettive complesse quali tubercolosi e parassitosi, a quadri infettivi di lieve entità e semplice risoluzione quali il mollusco contagioso o le infezioni fungine cutanee. Di particolare rilevanza appare anche la valutazione della copertura vaccinale. Per quanto concerne la vitamina D, i nostri dati indicano un'elevata prevalenza di insufficienza dei livelli sierici in bambini di qualsiasi etnia o provenienza. È pertanto importante inserire la valutazione della concentrazione sierica della vitamina D fra gli esami di *screening*.

Lo screening all'arrivo in Italia

Lo scopo dello *screening* è quello di diagnosticare eventuali condizioni patologiche legate al contesto socio-culturale, economico e ambientale nel quale il bambino è vissuto fino all'arrivo in Italia. Sebbene la maggior parte dei bambini sia dichiarata sana al momento dell'adozione, i dati della Letteratura rivelano che circa il 30-60% dei bambini presenta invece una patologia, principalmente di tipo infettivo. I protocolli previsti per le indagini di *screening* in vari Paesi occidentali sono simili. Lo schema adottato presso il Centro di Firenze è in accordo con le direttive del GLNBI

e prevede l'esecuzione dei seguenti accertamenti:

1. anamnesi: ricostruzione dell'iter adottivo della coppia e del vissuto pre-adottivo del bambino, con riferimento alla famiglia di origine (componenti, condizioni sociali, abitudini di vita, motivi dell'abbandono), all'istituto/i di accoglienza (situazione igienico-sanitaria, modalità relazionali-educative, scolarizzazione), alle modalità dell'adozione, allo sviluppo fisico e neuro-evolutivo, a patologie pregresse, alle vaccinazioni documentate (esaminando anche il materiale in lingua originale).
2. Esame obiettivo: valutazione clinica generale, con particolare attenzione all'accrescimento staturico-ponderale. A questo proposito è inutile avere a disposizione le tabelle dei percentili di riferimento relativi all'etnia del bambino. Devono inoltre essere riportati in cartella il grado di sviluppo puberale e, se presenti, eventuali malformazioni.
3. Emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatininemia, fosfatasi alcalina, transaminasi, protidogramma, ferritinemia, indici di flogosi, dosaggio ematico di ormoni tiroidei (*Thyroid Stimulating-Hormone* o TSH).
4. Vitamina D (25OH-D); immunoglobuline (Ig) E totali.
5. Test sierologici per virus dell'epatite B (*hepatitis virus B* o HBV), virus dell'epatite C (*hepatitis virus C* o HCV), virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (*human immunodeficiency virus type 1-2* o



HIV 1-2), lue (tramite *treponema pallidum hemagglutination test* o TPHA), e *Toxocara canis*. Indagini sierologiche per altri tipi di parassitosi vengono eseguite in base al Paese di origine (per esempio cisticercosi, echinococcosi e strongiloidiasi). Sebbene la ricerca degli anticorpi specifici anti-HAV non sia prevista di routine in Italia, essa è consigliata in altri Paesi quali gli Stati Uniti.

In caso di positività delle indagini sierologiche sono necessari esami di secondo livello in base all'età del bambino, tenendo in considerazione la possibile persistenza di anticorpi di origine materna fino a circa i 18 mesi di vita. In questi casi quindi è consigliabile eseguire anche la ricerca del genoma virale con metodica *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

6. Esame parassitologico delle feci al microscopio (su 3 campioni di feci raccolti in tre giorni differenti). La ricerca di antigeni amebici e di *Giardia lamblia* viene eseguita in casi specifici anche in base al quadro clinico.
7. Screening per l'infezione tubercolare tramite *Tuberculin Skin Test* (TST) e *QuantiFERON-Gold In tube* (QFT-G) in accordo con le raccomandazioni delle attuali Linee Guida.
8. Valutazione della risposta anticorpale a precedenti vaccinazioni.
9. Esame delle urine.
Possono inoltre essere effettuati ulteriori accertamenti di secondo livello da valutare caso per caso (ematologici, radiologici e specialistici).

Il punto su... le patologie infettive

Fra le patologie infettive di maggiore riscontro vi sono le epatiti virali. L'epatite B è infatti ancora oggi endemica in alcuni stati dell'Africa, dell'America Latina e dell'Est Europa, mentre l'epatite C è endemica in Cina, Russia, Sud America, Africa e Sud-Est Asiatico.

La prevalenza dell'infezione da HBV è di circa il 5%, quella di HCV è circa del 1,3% mentre per HAV arriva fino al 29% in alcuni studi condotti su bambini adottati internazionalmente negli Stati Uniti. Fino al 3% dei bambini adottati internazionalmente presenta inoltre sifilide congenita.

L'infezione tubercolare è un'altra condizione di frequente riscontro nei bambini adottati internazionalmente. In un recente studio statunitense il TST è risultato positivo nel 5-19% dei bambini adottati internazionalmente. In caso di positività di QFT-G o TST vengono poi raccomandate ulteriori indagini di approfondimento in base alle più recenti Linee Guida internazionali.

La prevalenza di parassitosi varia dal 14 al 33% a seconda delle casistiche. Le parassitosi di più frequente riscontro sono quelle sostenute da *Giardia lamblia*, seguite da *Hymenolepis nana*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica* e *Strongyloides stercoralis*. Le parassitosi da elminti, quali toxocarasi e cisticercosi, sono poco frequenti, ma potenzialmente gravi per il possibile interessamento di numerosi organi e apparati quali fegato, polmone, sistema nervoso centrale e apparato visivo. Le modalità di trasmissione variano a seconda del tipo di parassita: oro-fecale per *Amoeba* spp. e *Giardia* spp.; ingestione di carne infestata (per esempio carne di maiale o bovino) nella teniasi e penetrazione cutanea nel caso di infezione da *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma* spp.

La parassitosi può decorrere totalmente asintomatica o presentarsi con sintomi quali irritabilità/disturbi del sonno, scarso accrescimento, diarrea, tosse, picacismo e prurito. Un'ipereosinofilia più o meno marcata, spesso presente, a volte costituisce l'unico segno di infestazione. Oltre all'esame parassitologico delle feci effettuato su tre campioni raccolti a distanza di almeno 48 ore l'uno dall'altro, sono possibili indagini sierologiche specifiche. La ricerca di immunoglobuline (Ig) G anti-*Toxocara canis* con il metodo *Enzyme Linked Immunosorbent asSAy* (ELISA) risulta essere sensibile, ma è poco specifico ed è quindi utilizzabile come test di primo livello. Nei casi dubbi si può effettuare il test di conferma tramite metodica *Western Blot*, che risulta più specifica ma più costosa. Si può, inoltre, effettuare la ricerca delle IgG anti-*Strongyloides stercoralis* (per esempio in caso di ipereosinofilia) e la ricerca di anticorpi anti-cisticercosi (per esempio nei bambini provenienti da aree endemiche quali America Latina e India). Per la diagnosi

di giardiasi, in aggiunta all'esame microscopico diretto delle feci può essere effettuata la ricerca dell'antigene glicoproteina GSA65 con varie metodiche. Infine, in caso di sospetta amebiasi, è indicata la ricerca dell'antigene amebico su campioni di feci fresche.

Il punto su... le vaccinazioni nel bambino provenienti dall'estero per adozione internazionale

Ogni anno circa 3.000 bambini giungono in Italia per adozione da Paesi esteri. Nell'ambito del programma di *screening* effettuato al momento dell'arrivo riveste un ruolo fondamentale la valutazione dello stato vaccinale, in modo da indicare a quali vaccinazioni il bambino dovrà essere sottoposto e secondo quale schema. Spesso è disponibile una documentazione relativa alle vaccinazioni alle quali il bambino è stato sottoposto in precedenza nel Paese di origine, tuttavia in percentuali variabili fra il 37 e il 65%, a seconda delle casistiche, la documentazione risulta incompleta o del tutto assente. Anche nel caso la documentazione sia presente, è ampiamente dimostrato, effettuando indagini sierologiche verso agenti per i quali i bambini risulterebbero vaccinati, come questa possa spesso non essere attendibile. La validità della documentazione varia ampiamente in base al Paese di provenienza e al tipo di vaccino. In un ampio studio statunitense, che ha incluso oltre 450 bambini adottati internazionalmente, la maggior parte dei soggetti presentava titoli anticorpali protettivi verso difterite e tetano, ma circa il 20% risultava non protetto per il morbillo malgrado fosse presente la documentazione di una precedente vaccinazione. Il numero di dosi registrate risultava essere l'indice più attendibile di una

documentazione vaccinale realistica. In base alle Linee Guida dell'*American Academy of Pediatrics* sono stati indicati alcuni fattori predittivi di una documentazione vaccinale attendibile. Per esempio esiste una maggiore probabilità che il bambino presenti titoli anticorpali protettivi se nella documentazione sono indicati con precisione il tipo di vaccini, le date di somministrazione, gli intervalli tra le dosi e l'età del bambino al momento della vaccinazione e se questi concordano con il calendario vaccinale approvato a livello nazionale. Fra i fattori che possono essere considerati spie di una documentazione non attendibile vi sono il fatto che gli intervalli fra le dosi siano "troppo" precisi: per esempio la vaccinazione risulta eseguita nello stesso giorno di mesi diversi con precisione "eccessiva", che sembra "costruita", oppure se il documento appare redatto con la stessa calligrafia e penna è possibile che sia stato "costruito" poco prima dell'adozione.

La mancata somministrazione del vaccino non rappresenta, tuttavia, l'unica causa della mancata copertura anticorpale. Possono avere un ruolo anche la non corretta conservazione o la somministrazione di vaccini scaduti, l'impiego di calendari vaccinali non corretti o la scarsa risposta del bambino per presenza di patologie concomitanti o di uno stato di denutrizione. Pertanto in ogni bambino adottato internazionalmente, che sia disponibile o meno una documentazione vaccinale, si pone il problema di decidere se e quali vaccinazioni effettuare.

È possibile procedere in modi differenti: effettuare le vaccinazioni secondo il calendario vaccinale regionale appropriato per l'età del bambino senza tener conto della documentazione del Paese di origine, ripartendo dall'inizio, oppure effettuare il dosaggio del titolo an-

ticorpale verso tutti gli agenti per i quali è consigliabile la vaccinazione e, solo in caso di risultati non protettivi, effettuare nuovamente le vaccinazioni. Questo approccio è quello che predilige l'uso giudizioso dei test sierologici, selezionando la popolazione di bambini da sottoporre a queste indagini: per esempio in base al Paese di origine e al tipo di vaccino. Alcuni esperti a questo proposito suggeriscono di vaccinare in ogni caso dall'inizio tutti i bambini al di sotto dell'anno di vita e i bambini malnutriti senza tener conto della documentazione vaccinale e riservare il dosaggio del titolo anticorpale ai bambini non malnutriti oltre l'anno di età. Tuttavia i pareri a questo proposito sono discordanti. È infatti opportuno considerare che eseguire la vaccinazione solo dopo aver dosato il titolo anticorpale comporta un incremento dei costi, per questo motivo alcuni esperti, incluso il *panel* della Società Americana di Pediatria, propongono di minimizzare l'impiego delle indagini sierologiche effet-

tuandole soltanto in bambini con documentazione vaccinale dubbia o del tutto assente. In quest'ultimo caso è raccomandata l'esecuzione di tutte le vaccinazioni previste dal calendario, iniziando dalla prima dose. Nei casi dubbi è generalmente ritenuto sicuro ripetere le vaccinazioni, ma è preferibile cercare di non somministrare più di sei-sette dosi di vaccino antitetanico per l'incrementato rischio di reazioni avverse locali. Per quanto concerne la prevenzione nei confronti del tetano è preferibile quindi dosare inizialmente il titolo anticorpale: si considera protettivo un titolo pari o superiore a 0,1 U/ml; valori inferiori compresi tra 0,01 e 0,1 U/ml richiedono un solo richiamo mentre un titolo anticorpale inferiore a 0,01 U/ml comporta l'esecuzione di tutte le dosi, come da ciclo primario. Un ulteriore possibile approccio è indicato in un recente studio francese, nel quale gli esperti propongono, in caso di documentazione vaccinale contro la difterite e il tetano di dubbia validità, di effettuare una pri-



ma dose della vaccinazione seguita dopo un mese dal dosaggio del titolo anticorpale. In caso di valore non protettivo si deve ritenere la documentazione nulla ed eseguire la vaccinazione con calendario completo, se invece il titolo risulta protettivo si deve proseguire in base al calendario vaccinale secondo l'età del bambino. Per quanto riguarda la vaccinazione antipoliomielite, pochi laboratori sono in grado di effettuare la titolazione con metodi attendibili e, nei casi dubbi, occorre iniziare il ciclo vaccinale. Per quanto concerne l'epatite B (HBV) la Società Americana di Pediatria consiglia di eseguire lo *screening per HBV effettuando il dosaggio di HBsAg e HBsAb* e di vaccinare i bambini risultati non infetti e con titoli di HBsAb non protettivi (<10 mUI/ml). In modo simile, per quanto riguarda la varicella, è indicato il dosaggio degli anticorpi specifici in quanto spesso i bambini hanno contratto l'infezione da virus selvaggio nel Paese di origine, consigliando la vaccinazione nei soggetti risultati suscettibili.

Ovviamente sono indicate per il bambino adottato anche le vaccinazioni anti-pneumococcica, anti-meningococcica, anti-Hib e anti-pertosse, come per ogni bambino nato in Italia e in relazione all'età.

In conclusione, un approccio basato su un uso giudizioso dei test sierologici appare indispensabile per garantire al bambino un'adeguata copertura vaccinale. Nei casi dubbi, in considerazione del fatto che la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino è sicura e che anche nel caso di vaccinazione realmente effettuata nel Paese di origine la risposta immunitaria del bambino potrebbe non essere stata ottimale per numerosi motivi, è raccomandabile iniziare nuovamente il ciclo vaccinale secondo lo schema nazionale-regionale italiano.

Il punto su... altri problemi di comune riscontro

Pubertà precoce

I bambini adottati internazionalmente spesso presentano, all'arrivo in Italia, segni di malnutrizione e/o scarso accrescimento. Il miglioramento delle condizioni di vita e il passaggio a un'adeguata alimentazione si possono associare a un rapido incremento staturico-ponderale. In alcuni di questi soggetti, prevalentemente nelle femmine, a questo fenomeno fisiologico si associa un precoce sviluppo puberale. Da studi recenti è emerso che una notevole percentuale (circa il 30%) di pazienti affetti da pubertà precoce sia rappresentata da bambini adottati da Paesi stranieri in via di sviluppo. La pubertà si definisce precoce quando i caratteri sessuali secondari compaiono prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi. I meccanismi fisiopatologici che favoriscono la pubertà precoce nei bambini adottati non sono ancora del tutto chiari, ma è verosimile che il miglioramento dello stato nutrizionale favorisca il raggiungimento del peso critico per cui aumenti la produzione di *insuline-like growth factor I* (GLPI) che, a sua volta, influenza lo sviluppo sessuale.

Sindrome feto-alcolica

La quasi totalità dei bambini adottati affetti da questa patologia proviene dall'Est europeo, in particolare da Russia, Polonia e Ucraina, dove l'etilismo rappresenta tuttora un grave problema medico e sociale. Il rischio di sindrome feto-alcolica (FAS) è stimato attorno al 30-40% nei figli di donne con un forte consumo di alcol in gravidanza. Uno studio effettuato dall'Università del Massachusetts ha analizzato 234 bambini residenti in orfanotrofi in Russia dove l'alcolismo è un problema sociale di note-

voli proporzioni. È stata evidenziata un'esposizione fetale all'alcool nel 40% dei casi e un'esposizione possibile (non certificata o sconosciuta) nel 56% dei soggetti, mentre le caratteristiche fenotipiche dei bambini sono risultate fortemente suggestive di FAS nel 13% dei casi e dubbie nel 45% dei pazienti. Attualmente non è nota la ragione della diversa suscettibilità dei bambini agli effetti dell'alcool, ma è ragionevole pensare che la diversa risposta del feto sia dovuta alla combinazione di diversi fattori quali l'abuso di alcool (quantità assunta, periodo della gravidanza), fattori genetici, deficit nutrizionali, fumo e/o abuso di droghe.

La FAS è una sindrome complessa che comprende vari tipi di malformazioni possibili, disturbi comportamentali e cognitivi. Le malformazioni congenite sono causate dagli effetti tossici dei prodotti metabolici dell'alcool, tra cui l'acetaldeide, nel corso del periodo di organogenesi. Molto diffuse sono le malformazioni cranio-facciali (microcrania, micrognazia, ipoplasia della mascella, ptosi palpebrale ed epicanto e assottigliamento del labbro superiore) alle quali possono associarsi scoliosi o sinostosi radio-ulnare, scarso accrescimento e difetti cardiaci (Figura 5). Dal punto di vista neurologico le manifestazioni più frequenti includono deficit cognitivi di grado variabile, disturbi dell'attenzione e della memoria, disturbi della motricità fine, iperattività e ritardo del linguaggio.

In caso di sospetta FAS dev'essere richiesta la consulenza del genetista e determinato il cariotipo per la diagnosi differenziale con malattie genetiche a fenotipo simile, deve essere effettuata una Risonanza Magnetica cranio-encefalica e un controllo cardiologico. La diagnosi precoce è importante per poter impostare tempestivamente un programma pedagogico/scolastico, finalizzato

Figura 5. Alcuni esempi di *facies* tipica della sindrome feto-acolica



a favorire nel bambino la capacità di attenzione per tempi progressivamente più lunghi in ogni tipo di attività, a cominciare dal gioco. In questi bambini, infatti, il rendimento scolastico è spesso gravemente ostacolato dalla ridotta capacità di concentrazione e di partecipazione ad attività finalizzate.

Pratiche di chirurgia rituale: mutilazioni genitali femminili

Le mutilazioni genitali femminili (MGF) sono definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO, *World Health Organization*) come procedure che rimuovono o danneggiano gli organi genitali esterni femminili senza una ragione medica.

Attualmente si calcola che nel mondo vi siano circa 140 milioni di donne che sono state sottoposte a tale pratica e ogni anno circa 2 milioni di bambine sono esposte al rischio di

subirla. Anche se, sporadicamente, è presente in una quarantina di Paesi, la zona di maggior diffusione è l'Africa, in modo particolare la regione centrale e sub-sahariana.

Secondo credenze religiose o culturali, le MGF sarebbero socialmente rilevanti come rituale di passaggio da ragazza a donna, per preparare quest'ultima al matrimonio, per ridurre la libido. Queste pratiche vengono effettuate nel 50% dei casi in bambine con età inferiore ai 5 anni e nel restante 50% entro i 15 anni di età.

Le MGF sono state classificate dall'OMS in quattro gruppi in base all'interessamento di organi e tessuti: **tipo I:** ablazione del prepuzio con o senza ablazione di una parte del clitoride. Detta in arabo *sunnah* (che significa "tradizione"), costituisce una sorta di circoncisione femminile ed è la più innocua, ma, al tempo stesso, la meno praticata. A volte si limita a un piccola incisione mediante la qua-

le si fanno fuoriuscire sette gocce di sangue.

Tipo II: escissione del clitoride (clitoridectomia) unitamente all'asportazione parziale o totale delle piccole labbra. È chiamata in arabo *tahara*, che significa "purificazione" o *khefad* (che significa "riduzione").

Tipo III (infibulazione): escissione del clitoride e cruentazione delle piccole labbra, che vengono fatte aderire restringendo, così, l'ostio vaginale. Al termine dell'intervento questo viene suturato con fili di crine o, più frequentemente, la rima vaginale viene accostata con spine di acacia, lasciando solo un piccolo foro per il passaggio delle urine e del sangue mestruale. Le gambe vengono poi tenute serrate per circa quaranta giorni per favorire la cicatrizzazione.

Tipo IV: comprende tutte le altre pratiche lesive come puntura, foratura, incisione, allungamento, cauterizzazione dei genitali esterni, raschiamento e/o restringimento della vagina.

Tutti gli interventi sopra descritti vengono spesso eseguiti con oggetti taglienti di vario tipo: rasoi, lamette, pezzi di vetro o di latta, coltelli, senza alcuna forma di sterilizzazione e senza alcuna anestesia, tranne quella discutibile fornita da preparati vegetali e altri rimedi empirici. Per favorire la cicatrizzazione vengono usate varie "paste" a base di latte, uova, cenere e sterco. Per favorire l'accettazione sociale di queste pratiche, negli ultimi anni tali operazioni vengono effettuate in ambienti ospedalieri con strumentario sterile, fili di sutura, farmaci cicatrizzanti e anestetizzanti. L'operazione è eseguita da una "donna esperta", in genere un'anziana del villaggio o la levatrice. L'età oscilla tra i 6 e i 10 anni ma non vi sono regole fisse, potendo andare dalle prime settimane dopo la nascita fino alla pubertà e, qualche volta, persino dopo il parto, per ristabilire la condi-

zione iniziale.

La pratica delle mutilazioni genitali femminili comporta gravi complicanze sia acute (emorragia e anemia, dolore e shock, infezioni sia legate all'intervento sia alla mancata sterilità degli strumenti, aumentato rischio di contrarre HBC, HCV, HIV e tetano) sia croniche (formazione di cheloidi, cisti clitoridee, calcoli, problemi mestruali, sterilità, dispareunia, infezioni ricorrenti delle vie urinarie); inoltre sono molto frequenti le complicanze legate al parto (emorragia post-parto, trauma perineale, morte perinatale) e le implicazioni psicologiche (ansia e depressione).

La diagnosi si basa esclusivamente sull'esame obiettivo e sull'utilizzo del colposcopio, ma in molti casi è una diagnosi difficile in quanto non sono visibili cicatrici o alterazioni grossolane. Il trattamento si basa, quando possibile, su una procedura chirurgica minore volta a separare i tessuti per ampliare l'apertura vaginale. Associato al trattamento chirurgico va effettuato un percorso psicologico e un follow-up per prevenire o trattare tempestivamente le complicanze.

In Italia, a partire dal 1999, sono state emesse le prime sentenze di condanna contro le MGF, considerate, in base al codice penale italiano, lesioni gravissime (artt. 582-583).

A seguire la Commissione Giustizia della Camera ha approvato un progetto di legge che introduce nel nostro ordinamento giuridico il reato di mutilazioni genitali femminili.

Problemi psicologici

Il bambino adottato internazionalmente, inserendosi nella famiglia adottiva, porta con sé una serie di problematiche legate all'abbandono, all'istituzionalizzazione, a possibili abusi o violenze subiti e alla malnutrizione, che possono rendere difficoltoso il rapporto coi genitori adottivi.

Secondo uno studio effettuato dall'*American Academy of Pediatrics* i principali disturbi psicologici riscontrati nei bambini adottati riguardano il bambino stesso (iperattività, enuresi, difficoltà nell'addormentamento, gesti autolesivi, dondolamento) e il suo modo di approcciarsi agli altri (aggressività, riservatezza, impulsività, atteggiamenti provocatori o sessualmente espliciti, agitazione legata al contatto fisico in bambini con storia di pregressi abusi). Le figure del pediatra e del neuropsichiatra infantile hanno un importante ruolo di sostegno e di accompagnamento del bambino e della famiglia adottiva.

Bambini con "special needs"

Alla fine dell'estate del 2009 il *Permanent Bureau* della conferenza dell'Aja ha pubblicato la "Guida alle buone prassi" e ha dedicato un intero capitolo ai bambini con "special needs" (cioè bambini che hanno particolari problemi o necessità) classificandoli in quattro categorie:

1) minori che hanno subito gravi traumi o che presentano problemi di comportamento (che hanno subito gravi maltrattamenti o abusi, bambini iperattivi o con disturbi

della condotta più gravi).

2) Minori con incapacità fisiche e mentali di vario genere (sindrome fetto-alcolica, sindromi genetiche, emoglobinopatie, malformazioni, spina bifida, cardiopatie).

3) Minori con età superiore ai sette anni.

4) Fratricie.

Questa condizione include quindi bambini con varie problematiche potenzialmente reversibili, per esempio attraverso un intervento chirurgico, o irreversibili come l'amputazione di un arto o la sindrome di Down.

Una condizione frequentemente riscontrata nei bambini con "special needs" è la labiopalatoschisi.

Questa condizione è una delle più comuni anomalie congenite del distretto testa-collo e si caratterizza per la presenza di una schisi, ovvero di una fessura, che si realizza per una mancata fusione di labbro, mascella e palato durante la vita intrauterina. L'incidenza di tale patologia è elevata fra i nativi americani (3,6 neonati su 1.000), seguiti dai giapponesi con 2,1 nati su 1.000, quindi i cinesi con 1,7 su 1.000 nati e infine gli europei, con 1 neonato su 1.000. Questa condizione è più rara fra i bambini di origine africana, con un'incidenza di 0,3 su 1.000 nati. Il trattamento chirurgico può dare ottimi risultati anche a livello estetico e permette di evitare complicanze quali otiti ricorrenti, ipertrofia adenoidea, alterato sviluppo del linguaggio e risvolti psicologici legati alla deformità fisica evidente.

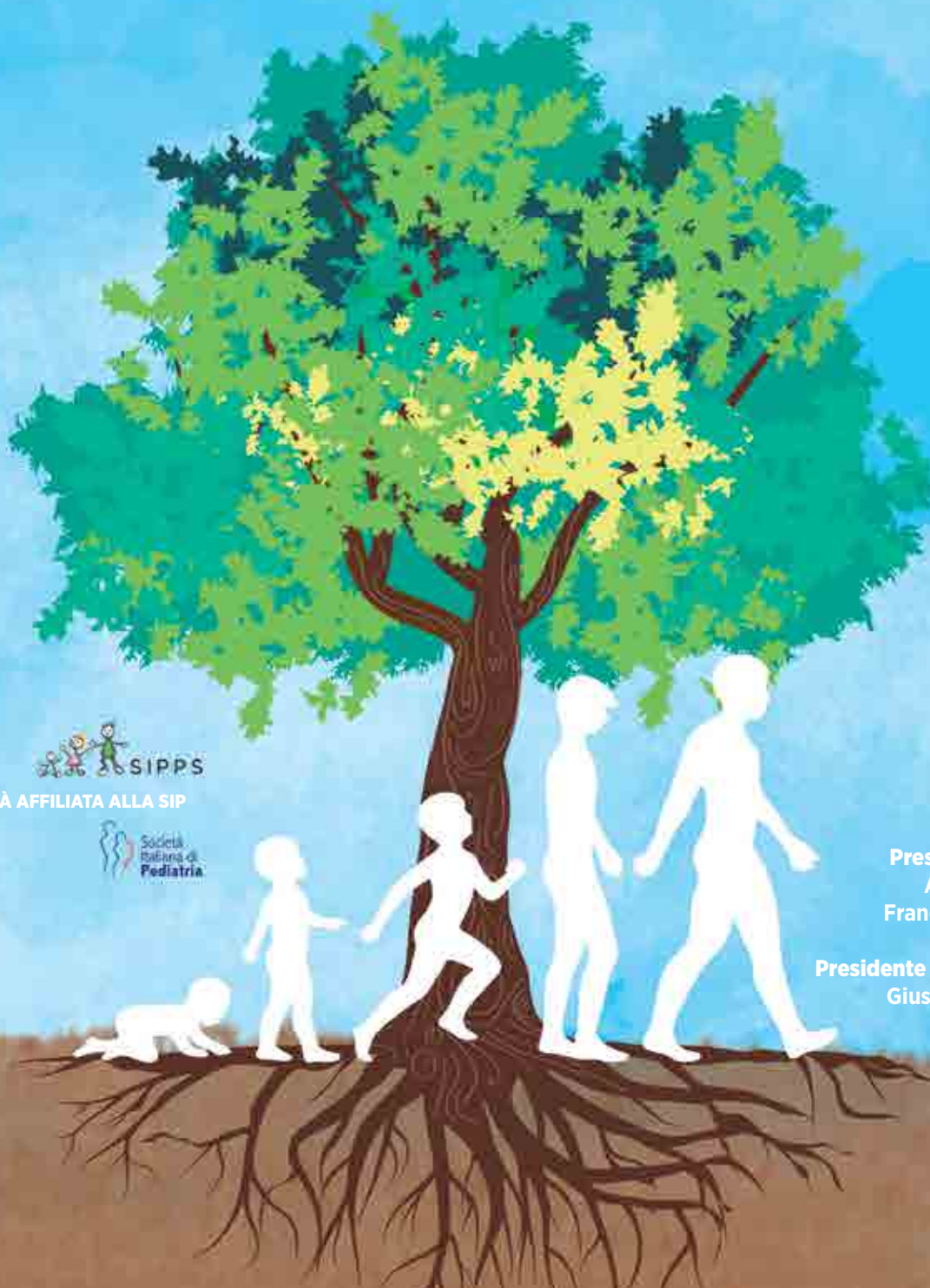
Bibliografia essenziale

- American Academy of Pediatrics. Medical Evaluation for Infectious Diseases for Internationally Adopted, Refugee, and Immigrant Children. In: Red Book: 2015 Report of Committee on Infectious Diseases. 30a edizione. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, autori. Elk Grove Village pp:194-201.
- Ampofo K. Infectious disease issues in adoption of young children. *Curr Opin Pediatrics*. 2013;25:78-87.
- Cataldo F, Viviano E. Health problems of internationally adopted children. *Italian Journal of Pediatrics*. 2007;33:92-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adoption and vaccines. Disponibile al sito <http://www.cdc.gov/vaccines/parents/adoptions.html> (ultima data di accesso: 24/09/2015).
- Chen LH, Barnett ED, Wilson ME. Preventing infectious diseases during and after international adoption. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:371-8.
- Creighton SM, Hodes D. Female genital mutilation: what every paediatrician should know. *Arch Dis Child*. 2015;0:1-5.
- De Monléona JV, Regnier F, Ajanac F et al. Catch-up vaccination of worldwide newcoming (adopted, refugee or migrant) children in France. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21:329-34.
- Hostetter MK, Iverson S, Thomas W et al. Medical evaluation of internationally adopted children. *N Engl J Med*. 1991;325:479-85.
- Jones VF. Comprehensive health evaluation of the newly adopted child. *Pediatrics*. 2012;129:e214-e223.
- Landgren M, Svensson L, Strömmland K et al. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125:e1178-e1185.
- Miller C, Chan W, Litvinova A et al. Fetal alcohol spectrum disorders in children residing in Russian orphanages: A phenotypic survey. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2006;30:531-8.
- Murray TS, Groth ME, Weitzman C et al. Epidemiology and management of infectious diseases in international adoptees. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:510-20.
- Nuovo protocollo diagnostico-assistenziale del GLNBI per il bambino adottato all'estero. Disponibile al sito <http://www.glnbi.org/index/adozioni/cat/2>.
- Qiru S, Yanyang Z, Yating M et al. Measles Imported to the United States by Children Adopted From China. *Pediatrics*. 2015;135:1032-7.
- Schulte JM, Maloney S, Aronson J et al. Evaluating acceptability and completeness of overseas immunization records of internationally adopted children. *Pediatrics*. 2002;109:22.
- Simms MD, Dubowitz H, Szilagyi MA. Health care needs of children in the foster care system. *Pediatrics*. 2000;106:909-18.
- Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *JAMA*. 2003;290:2996-9.
- Staat MA, Stadler LP, Donauer S et al. Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases. *Vaccine*. 2010;28:7947-55.
- Stadler LP, Donauer S, Rice M et al. Factors associated with protective antibody levels to vaccine preventable diseases in internationally adopted children. *Vaccine*. 2010;29:95-103.
- Tchidjou H K, Gargiullo L, Vescio F, Giampaolo R, Nicolosi L, Finocchi A, Rossi P. Immunization status of internationally adopted children in Rome, Italy. *Niger J Clin Pract [serial online]* 2015 [cited 2016 May 17];18:307-11.
- Verla-Tebit E, Zhu X, Holsinger E et al. Predictive value of immunization records and risk factors for immunization failure in internationally adopted children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:473-9.
- Veronesi L, Virdis R, Bizzoco S et al. Vaccination status and prevalence of enteric viruses in internationally adopted children. The case of Parma, Italy. *Acta Biomed*. 2011;82:208-13.
- Virdis R, Madoglio E, Ghizzoni E et al. Precocious puberty in Indian girls adopted in Italy. 31st Ann. Meeting ESPE, 1992. *Horm Res*. 1992;37:3.
- Virdis R, Street ME, Zampolli M et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child*. 1998;78:152-4.
- Zaffaroni M, Caristo E, Bona G. Accoglienza sanitaria del bambino adottato all'estero. Testo di relazione presentato al seminario formativo "Riconoscere i cambiamenti". Disponibile al sito <http://www.glnbi.org/index/adozioni/cat/26>.

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



XXVIII Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP



Presidenti Onorari
Armido Rubino
Francesco Tancredi

Presidente del Congresso
Giuseppe Di Mauro

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

15-18 Settembre 2016

Reggia di Caserta - Grand Hotel Vanvitelli



Giovedì 15 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

PER...CORSI

SALA • 14.30 - 16.30

OCCHIO...ALL'OCCHIO

Presidente: Settimio Rossi

Moderatori: Vito Console, Luciano Pinto

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

Relatori: Giulio Barbero, Fiorenza Ducceschi

Discussant: Salvatore Iasevoli

SALA ... • 14.30 - 16.30

HELP PER SELF-HELP SCREENIAMO GLI SCREENING

Presidente: Antonio D'Avino

Moderatori: Elena Chiappini, Leonello Venturelli

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

Relatori: Lamberto Reggiani, Marco Maria Mariani

Discussant: Lorenzo Marinelli

SALA... • 14.30 - 16.30

LINEE GUIDA DESTINAZIONE PDTA

Presidente: Alberto Villani

Moderatori: Carlo Capristo, Domenico Perri

- Ricerca delle evidenze e loro valutazione
 - Principi di appropriatezza
 - Schema generale per la stesura di un PDTA
 - Esempi di PDTA e loro ricaduta pratica
- Relatori: Giovanni Simeone, Maria Carmen Verga
Discussant: Antonio Campa

Reggia di Caserta - Cappella Palatina

17.00

INAUGURAZIONE

PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO E SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

17.30

Relazione del Presidente SIPPS

Giuseppe Di Mauro

18.00

LETTURE MAGISTRALI

Introducono: Giampietro Chiamenti, Giovanni Corsello, Armido Rubino

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

20.00

Cena sociale

Venerdì 16 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: Salvatore Vendemmia

Moderatori: Roberto Liguori, Caterina Strisciuglio

I SESSIONE • 09.00 - 11.30

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

Presidente: Fabio Mosca

Moderatori: Giuseppe Banderali, Luca Bernardo

- Dall'età fertile al concepimento. Pierpaolo Mastroiacovo
- Microbiota intestinale: vulnerabilità e opportunità. Vito L. Miniello
- Dal nutriente all'alimento: efficacia preventiva. Elvira Verduci
- Identificazione degli inquinanti. Emanuele Miraglia del Giudice, Diego Peroni
- Prevenzione dell'evoluzione dei disturbi neurocognitivi. Salvatore Savasta
- I passi ragionati. Laura Rossi

Discussant: Maria Carmen Verga

II SESSIONE • 11.30 - 13.30

LE IMMUNODEFICIENZE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA

Presidente: Maurizio de Martino

Moderano: Alberto Martelli, Claudio Pignata

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

Discussant: Michele Fiore, Michele Miraglia del Giudice

• CORSI SATELLITI •

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

SVILUPPO NEUROCOGNITIVO 2° LIVELLO

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

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

Docenti:

Marco Carotenuto (Neuropsichiatra infantile)

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

Giuseppina Marrocco (Neuropsicomotricista)

Francesco Di Mauro (Animatore di Formazione)

Valentina Lanzara (Animatrice di Formazione)



Venerdì 16 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

13.30
Pausa

14.30
LETTURA

Introduce: Leandra Silvestro

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

III SESSIONE • 15.00 - 17.30
LE TRAPPOLE CLINICHE
Presidente: Francesco Tancredi
Moderatori: Antonio Correrà, Paolo Giliberti

- Endocrinologiche. Gianni Bona, Laura Perrone
 - Reumatologiche. Maria Alessio, Francesco La Torre
 - Infettivologiche. Alfredo Guarino
 - Neonatologiche. Francesco Raimondi, Carlo Liguori
 - Rinologiche. Attilio Varricchio
- Discussant: Vincenzo Cappello

17.30
Assemblea dei soci SIPPS
e proclamazione nuovo Consiglio Direttivo SIPPS

Sabato 17 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: Gianni Bona

Moderatori: Carlo Cioffi, Giulio Liberatore

IV SESSIONE • 09.00 - 12.00
NUTRIZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: Gianni Bona

Moderatori: Romano Marabelli, Maurizio Vanelli

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

V SESSIONE • 12.00 - 13.30
CHOOSING WISELY - SLOW MEDICINE

Presidente: Ignazio Barberi

Moderatori: Salvatore Auricchio, Daniele Ghigliani

- Choosing Wisely: la filosofia di un metodo. Massimo Landi
Scegliere consapevolmente in:
- Nutrizione. Giuseppe Banderali, Elvira Verduci
- Allergologia. Salvatore Barberi
- Antibioticoterapia. Elena Chiappini
- Disordini Funzionali Gastrointestinali. Annamaria Staiano

• CORSI SATELLITI •

SALA A

09.00 - 13.00

CORSO PRATICO DI CARDIOLOGIA

Relatori: Enrico Chiappa, Francesco De Luca, Rodolfo Paladini, Giovanna Russo
Conduce: Raffaele Calabrò

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

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

SALA PLENARIA

14.30
LETTURA

Introduce: Michele Miraglia del Giudice

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

VI SESSIONE • 15.00 - 17.30
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: Luca Bernardo

Moderatori: Angelo F. Capristo, Erasmo Miele

- La salute andrologica dal bambino all'adulto. Giuseppe Saggese
- La gestione dell'enuresi. Roberto Del Gado
- Ostruzione nasale: isotonica, ipertonica, acido ialuronico e altro. Matteo Gelardi
- I nei dei bambini non vanno guardati... con alcune eccezioni!
Giuseppe Argenziano
- Low dose in medicine. Sergio Bernasconi

Discussant: Maria Teresa Carbone

17.30 - 19.00

**RADICI PROFONDE PER L'ADULTO DI DOMANI
SEMINARE SALUTE PER REGALARE FUTURO!
EVENTO APERTO AI PEDIATRI, AL PUBBLICO E ALLA SCUOLA**

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

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



Sabato 17 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

VOCE E SPAZIO ALLA SCUOLA: I PROGETTI 2015-2016

I progetti 2015-2016 e la premiazione dei Concorsi

“Lo sbarco dei Mille!” Un esempio di 1000 ragazzi al lavoro con “Regaliamo futuro”
Anna Mottola - Coordinatrice del progetto nell'Istituto Comprensivo Statale
“G. Garibaldi” Vairano Patenora

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

PREMIAZIONE DEI CONCORSI DEI PROGETTI DI “REGALIAMO FUTURO”.

Giuseppe Di Mauro, Franca Golisano

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

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

• CORSI SATELLITI •

SALA B

09.00 - 13.00

CORSO PRATICO DI NEFROUROLOGIA

Relatori: Angela Lamanna, Carmine Pecoraro, Antonio Savanelli
Conduce: Ciro Esposito

- Pielonefrite acuta
 - Ipertensione arteriosa
 - Trattamento delle uropatie malformative
 - Incontinenza urinaria
 - Sindrome uremico-emolitica
- Discussant: Raffaele Coppola

Domenica 18 Settembre 2016

Grand Hotel Vanvitelli

SALA PLENARIA

08.00 - 09.00

COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: Bruno Nobili

Moderatori: Antonino Puerto, Fulvio Turrà

VII SESSIONE - 09.00 - 11.30

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: Francesco Rossi

Moderatori: Vincenzo Pio Comune, Porfirio Toscano

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

Discussant: Mariella Vendemmia

VIII SESSIONE - 11.30 - 13.30

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: Attilio Romano

Moderatori: Italo Bernardo, Michele Panico

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

Discussant: Maria Pia Capasso

• CORSI SATELLITI •

SALA A

09.00 - 13.00

CORSO PRATICO DI EMATO-ONCOLOGIA

Relatori: Fiorina Casale, Paola Giordano, Francesca Rossi
Conduce: Bruno Nobili

- Il bambino con diatesi emorragica
 - Il bambino pallido
 - Il bambino con massa addominale
 - Il bambino neutropenico
 - L'anemia... con dolore
- Discussant: Sofia Maria Rosaria Matarese

SALA B

09.00 - 13.00

CORSO PRATICO DI ORTODONZIA.

I NUOVI CONFINI DELLA PREVENZIONE SOCIALE DEL CAVO ORALE: IL BILANCIO DI SALUTE ORALE PEDO-ORTODONTICO

Relatori: Giuliana Laino, Romeo Metrangolo, Giovanni Petrazzuoli
Conduce: Alberto Laino

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

13.30

Verifica di apprendimento mediante questionario E.C.M.

Malattie croniche non trasmissibili: complice il microbiota intestinale?

Miniello VL, Diaferio L, Verduci E*

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

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



Parole chiave

malattie croniche non trasmissibili (NCDs), microbiota intestinale, disbiosi, biomodulatori del microbiota intestinale, allergia, modalità del parto, obesità, antibiotici

Key words

noncommunicable diseases (NCDs), gut microbiota, dysbiosis, gut microbiota biomodulators, allergy, mode of delivery, obesity, antibiotics

Riassunto

Per definizione le malattie croniche non trasmissibili (NCDs) rappresentano condizioni cliniche o patologie non infettive e non trasmissibili da un individuo all'altro. Una fisiologica e bilanciata colonizzazione post-natale del microbiota intestinale risulta essenziale per lo sviluppo di risposte immunitarie innate e adattative e soprattutto per garantire l'omeostasi in epoche successive della vita. Benché non vi siano parametri per definire le caratteristiche di un microbiota umano "normal healthy", studi osservazionali mostrano che alterazioni quali-quantitative del microbiota (disbiosi) sono associate a varie malattie croniche non trasmissibili. In particolari condizioni di disbiosi (bambini nati da parto cesareo, pretermine, sottoposti a uso eccessivo di antibiotici), i 1.000 giorni che vanno dal concepimento ai 2 anni di vita rappresentano un periodo critico ("finestra" di vulnerabilità e di opportunità) per modulare favorevolmente la composizione del microbiota intestinale e ridurre il rischio di sviluppare NCDs.

Abstract

A noncommunicable disease (NCD) is a medical condition or disease that is by definition non-infectious and non-transmissible among people. A well-balanced microbial intestinal colonization in early postnatal life is necessary for the development of appropriate innate and adaptive immune responses and to establish homeostasis later in life. Although the composition and functional characteristics of a "healthy" gut microbiota remain to be elucidated, observational studies show that variations of the gut microbiota composition and reduced microbial diversity (dysbiosis) are associated with various noncommunicable diseases (NCDs). Under some dysbiosis conditions (delivery by caesarean section, premature delivery, and excessive use of antibiotics), the 1,000 days spanning from conception to 2 years of life are a critical period of time ("window" of vulnerability and opportunity) to favorably modulate the gut microbiota composition and reduce the risk of some NCDs.

“I have finally come to the conclusion that a good reliable set of bowels is worth more to a man than any quantity of brains”

Josh Billings (1818-1885)

Il fil rouge delle malattie non trasmissibili

Riconosciute nell’ambito della 66ª Assemblea Generale delle Nazioni Unite del 2011, le cosiddette **malattie croniche non trasmissibili** (NCDs, *noncommunicable diseases*) comprendono malattie cardiovascolari, neoplasie, malattie respiratorie croniche, obesità, diabete di tipo 2, nonché alcune patologie renali e mentali.

La Regione Europa dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) presenta il più alto carico di NCDs a livello mondiale. L’inquietante incremento della loro prevalenza rappresenta la sfida del XXI secolo, considerando l’impatto in termini di salute e di costi socio-economici.¹⁻³

Il documento *WHO-Europe Action Plan 2012-2016* assegna un ruolo fondamentale a strumenti di sorveglianza in grado di fornire dati affidabili sui problemi di salute, i loro fattori di rischio (determinanti) e la diffusione delle misure di prevenzione. Il *final report*, pubblicato da OMS Europa e Unione Europea nel 2015, ha valutato che il 75% di tutti i decessi in Europa sono attribuibili alle NCDs. L’OMS ha formulato strategie globali finalizzate alla riduzione entro il 2025 del 25% della mortalità prematura per malattie croniche, attraverso la copertura della popolazione con farmaci, tecnologie sanitarie, *counselling*, ma soprattutto con la riduzione dei principali fattori di rischio (determinanti) delle NCDs (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio delle malattie croniche non trasmissibili

Non modificabili
(globalizzazione, urbanizzazione, inquinamento, invecchiamento della popolazione, ecc.)
Modificabili
(dieta non corretta, fumo, abuso di alcol, ridotta attività fisica, ecc.)
Intermedi
(sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena, iperglicemia, ecc.)

La rapida espansione pandemica delle NCDs ha pertanto polarizzato l’attenzione della Comunità scientifica internazionale su strategie preventive da attuare. I “primi 1.000 giorni di vita” (finestra temporale che va dal concepimento al secondo anno) rappresentano una preziosa quanto doverosa opportunità di intervento multidisciplinare.

Uno stato cronico di asintomatica infiammazione *low-grade* accomuna le malattie non trasmissibili, un *fil rouge* che rivela

un innegabile coinvolgimento del sistema immunitario. Benché la Dichiarazione delle Nazioni Unite non citi le allergie nell’ambito delle NCDs, alla luce di recenti evidenze scientifiche tali immunopatie vi rientrano a pieno diritto. L’allergia mostra specifiche quanto precoci vulnerabilità del sistema immunitario a fattori di rischio ambientali implicati nello sviluppo delle NCDs, patologie spesso mediate da percorsi immunitari.⁴ Queste possono essere distinte in 2 categorie: a esordio precoce e a esordio più tardivo.⁵ (Tabella 2).

Tabella 2. Malattie croniche non trasmissibili

A esordio precoce
Allergia
Asma bronchiale
Alcune malattie autoimmuni
A esordio tardivo
Malattie cardiovascolari
Malattie metaboliche
Neoplasie
Alcuni disordini neurodegenerativi

Le malattie croniche non trasmissibili non sono esclusivamente programmate dall’hard disk genetico, ma sarebbero sensibilmente condizionate da fattori ambientali. Nutrizione, sistema immunitario e microbiota intestinale, strettamente interconnessi durante le prime epoche di vita, influenzano la flogosi sistemica, con rischio di ipotecare in epoche successive della vita insulino-resistenza, obesità, rischio cardiovascolare e disregolazione immunitaria.⁶

A oggi non sono ancora disponibili parametri compositivi per stabilire un range “*normal healthy*” del microbiota umano. Studi osservazionali hanno però mostrano che alterazioni qualitative (disbiosi) sono associate a varie malattie croniche non trasmissibili.

Nonostante i meccanismi patogenetici delle NCDs siano multifattoriali, alterati pattern di colonizzazione intestinale post-natale e ridotta diversità microbica rappresentano condizioni imputate nella disregolazione immuno-metabolica e nella flogosi *low-grade* che connota diverse NCDs.^{5,7} A tal proposito, Susan Prescott focalizza magistralmente la criticità dei fattori ambientali sul microbiota intestinale e il relativo impatto biologico: “*It is unsurprising that many NCDs share similar risk factors and that many are associated with a rising predisposition for inflammation. Allergy is one of the earliest signs of environmental impact on these biological pathways, and may also offer an early barometer to assess the effects of early interventions. There is dawning awareness of how changing microbial diversity adversely affect early metabolic and immune development*”.⁸

La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) sta completando la *Consensus Human Early Life Prevention (HELP®)* - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione dello sviluppo neuro-cognitivo.

“Homo bacteriens”

Nel corso della sua lunga storia evuzionistica l'uomo ha avuto un rapporto inscindibile con i suoi “vecchi amici”, i batteri. Il termine *homo bacteriens*, coniato da Henderson e Wilson, rende più di altri il concetto di reciproco mutualismo.⁹ Secondo la “teoria dell'endosimbiosi”, postulata dalla genetista statunitense Lynn Margulis, i mitocondri deriverebbero da ancestrali batteri.¹⁰ Una volta inglobati dalle cellule umane, il loro vantaggioso metabolismo ossidativo avrebbe permesso lo sdoganamento da uno status di potenziale aggressore a quello di simbionte.

Il corpo umano viene legittimamente considerato un “superorganismo” (olobionte) costituito dalle proprie cellule eucariote e da una moltitudine di microrganismi, prevalentemente batterici, che compongono il *microbiota*. A partire dalla nascita, i batteri colonizzano diversi distretti con distribuzione sito-specifica: cute, cavità orale, apparato respiratorio, tratto urogenitale e soprattutto gastrointestinale.

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon (*microbiota intestinale*) è una biomassa di cellule batteriche il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano.^{11,12}

L'iniziale colonizzazione intestinale costituisce il *core* di un vero e proprio “organo microbico” metabolicamente e immunologicamente attivo. Attraverso un processo sequenziale, la composizione del microbiota intestinale si completa entro i primi due anni di vita. Le comunità microbiche che lo compongono rappresentano un complesso ecosistema il cui metabolismo, insieme al cospicuo corredo genetico (microbioma), interagisce con l'organismo ospite attraverso uno stretto rapporto simbiotico. La composizione batterica è pertanto il risultato del sofisticato *interplay* commensalistico che si stabilisce con l'organismo ospite nell'ambito delle comunità microbiche. Sostanzialmente stabile nel tempo, il microbiota intestinale si modifica a seguito di fattori fisiologici e patologici.¹³ Nonostante l'elevata variabilità interindividuale, si ipotizza che vi sia un “nucleo” comune di batteri (*core microbiota*) e dei relativi geni (*core microbioma*) che garantirebbero un set di attività trofiche/metaboliche (“stabilità di funzione”).¹⁴

Le comunità batteriche strettamente adese alla mucosa sono morfologicamente e filogeneticamente differenti da quelle presenti nelle feci. I batteri commensali (autoctoni) si organizzano in nicchie ecologiche sulla porzione apicale del monostrato epiteliale e nel comparto più interno del gel mucoso che lo riveste, mentre quelli transitori (alloctoni) occupano il lume insieme a particelle di alimenti non digeriti, quali componenti del flusso fecale.

Allo stato attuale delle conoscenze sono state identificate ol-

tre 1.000 specie batteriche appartenenti a distinte divisioni (*phyla*): Batteroidi (*Bacteroides*), Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*), Actinobatteri (bifidobatteri) e Proteobatteri (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*).

Lo studio dell'universo microbico che popola il nostro intestino si è avvalso degli enormi progressi realizzati recentemente dall'impiego di tecnologie cosiddette “meta-omiche” (neologismo derivato dal suffisso inglese *omics*). Nel loro insieme le scienze omiche analizzano il DNA (metagenomica), l'RNA prodotto della trascrizione del DNA (metatrascrittomica), le proteine tradotte dal DNA attraverso l'RNA (metaproteomica), i metaboliti all'interno di un organismo o di un ecosistema (metabolomica), il profilo lipidico (metalipidomica) e le interazioni cellulari carboidrati-proteine (metaglicomica).¹⁵

Considerando che circa il 70-80% dei microrganismi simbiotici non è coltivabile (*culture-independent*), l'avvento delle scienze meta-omiche (*cultivation-free molecular methods*) ha rivoluzionato la “strumentazione di bordo” utilizzata fino a pochi anni fa per scrutare il complesso ecosistema intestinale umano. Quando le tessere del puzzle saranno completate, potremo consolidare le ipotesi prospettate sul ruolo del microbiota intestinale nella prevenzione o nella patogenesi delle malattie croniche infiammatorie e immuno-mediate.¹⁶

Organo batterico

Per lungo tempo il tratto gastrointestinale umano è stato percepito quale apparato deputato a funzioni esclusivamente digestive. Tale concezione è stata radicalmente cambiata nel corso degli ultimi decenni quando è emerso che, grazie alla presenza del microbiota, le sue funzioni comportano processi regolatori con effetti sistemici ad ampio raggio con impatto sulla flogosi locale e sistemica,¹¹ sul metabolismo¹⁷ e anche sul comportamento.¹⁸ Risultano pertanto cruciali per il benessere dell'ospite le interazioni tra microbiota intestinale e i suoi metaboliti.¹⁹⁻²¹

Il microbiota intestinale riveste un ruolo vitale per l'organismo ospite in considerazione delle sue attività: protettiva, trofico-metabolica, detossificante, strutturale e immunomodulante.²²

L'azione protettiva è finalizzata a impedire la colonizzazione e la successiva traslocazione dei batteri patogeni verso il sottostante circolo ematico. La resistenza alla colonizzazione viene garantita con differenti modalità: inibizione competitiva (disponibilità dei nutrienti, ingombro sterico dei siti recettoriali), “spiazzamento” dei patogeni dai corrispettivi recettori presenti sulla porzione apicale dell'epitelio intestinale e nello strato di muco che lo sovrasta (*pathogen displacement*) e produzione di sostanze nocive per un'altra specie batterica (amensalismo).

L'azione trofico-metabolica si realizza con la sintesi di vitamine (biotina, acido folico, vit. K, vitamine del gruppo B), l'assorbimento di ioni (Mg^{++} , Ca^{++} , Fe^{++}), la produzione di composti a funzione trofica per l'enterocita (acidi grassi a catena corta, aminoacidi, poliammine, fattori di crescita). Una particolare valenza funzionale riveste, inoltre, la fermentazione di residui alimentari non digeribili (oligo- e polisaccaridi) e del muco endogeno di derivazione epiteliale. Il recupero energetico da parte del microbiota di carboidrati non glicemici (definiti in passato fibre alimentari) compensa funzioni che l'uomo non è in grado di esplicare. Dato che tale processo è regolato da specifici gruppi batterici commensali, l'alterata composizione qualitativa del microbiota è imputata nella multifattorialità dell'obesità.^{23,24}

L'azione detossificante è garantita dalla capacità di sintetizzare enzimi per la trasformazione e la neutralizzazione degli xenobiotici (farmaci e in particolare antibiotici, contaminanti naturali e ambientali, sostanze usate nelle pratiche agricole e zootecniche).

Recenti evidenze attribuiscono alla popolazione microbica intestinale un ruolo determinante nel processo di maturazione e polarizzazione del sistema immunitario²⁵ in epoche precoci della vita.²⁰ Tale massa batterica comporta, difatti, un efficace e fisiologico carico antigenico determinante nell'attivare meccanismi regolatori che garantiscono un profilo immunitario non atopico e l'acquisizione della tolleranza orale.²⁶

Nel periodo post-natale il microbiota riveste un ruolo determinante. Può essere definito normale "a set of populations of microbes in individual organs and systems in certain qualitative and quantitative ratios that support the host organism's biochemical, metabolic and immunological balance necessary for health maintenance".²⁷ Nella prima infanzia risulta essere eubiotico l'ecosistema microbico di un lattante sano, nato a termine da parto naturale ed esclusivamente allattato al seno.²⁸

Un provvidenziale challenge

Il singolo strato di cellule epiteliali intestinali con cui si interfaccia il microbiota rappresenta un dinamico confine fra i contenuti endoluminali e il sottostante sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissues*): una sofisticata trincea tra il *self* e il *non-self*. Il continuo "dialogo" tra ecosistema batterico, enterocita e GALT si traduce in una funzione immunomodulante che consolida la barriera mucosale, vantaggiosa prerogativa anatomo-funzionale finalizzata a regolare il traffico di antigeni e discriminare il passaggio.

Attraverso un complesso *cross-talk* con l'enterocita e il GALT, il microbiota invia segnali che ne favoriscono la maturazione post-natale e, in ultima analisi, l'omeostasi immunitaria.

L'alterazione di tale processo altamente integrato comporta un patogenetico concatenamento sequenziale: alterata permeabilità, passaggio indiscriminato di contenuto luminale attraverso le giunzioni epiteliali, rottura della tolleranza orale, insorgenza di infiammazione, danno tissutale. Tale disregolazione è coinvolta nella patogenesi di malattie immuno-mediate (allergie, malattie autoimmuni).²⁹

Nel 1986 Tim Mosmann e Bob Coffman identificarono due distinte sottopopolazioni di linfociti *T helper* (Th) derivati da un precursore comune (T *naïve*): tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2). Per il loro differenziamento risultano cruciali specifiche citochine prodotte dalle cellule presentanti l'antigene (APC), quali interferon (INF)- γ e interleuchina (IL)-12 per i Th1 e IL-4 per i Th2. A oggi sono state identificate 4 distinte sottopopolazioni di linfociti T helper: Th1, Th2, Th17 e linfociti T regolatori (Treg). Questi ultimi, dotati di peculiari profili citochinici, si distinguono ulteriormente in Treg naturali (nTreg), di provenienza timica, e Treg inducibili (iTreg), derivanti dai distretti periferici. I Treg inducibili sono i principali produttori di *transforming growth factor* (TGF)- β e IL-10, citochine cruciali nel contenere i processi infiammatori e indurre un'azione soppressiva sul sistema immunitario.

In un individuo sano le risposte immunitarie verso determinati antigeni ambientali sono orientate prevalentemente in senso Th1 mentre nei soggetti con fenotipo allergico domina un pattern citochinico di tipo Th2.

Durante la vita intrauterina il prodotto del concepimento, con un corredo genetico parzialmente ereditato dal padre, rappresenta un *non-self* antigenico per l'organismo materno e, come tale, potenzialmente a rischio di rigetto (aborto). Tale reazione, fisiologicamente mediata da linfociti Th1, non avviene grazie alla peculiare reattività fetale polarizzata verso risposte immunitarie Th2. Dopo la nascita, però, tale prerogativa risulta inadeguata ad affrontare le infezioni da virus e patogeni unicellulari. Pertanto, a partire dai primi giorni di vita inizia un vantaggioso processo immunitario di conversione (*shift*) che si completa nel corso dei primi anni di vita. Lo stato reattivo Th2 (caratteristico dei soggetti atopici, ma fisiologico nella vita fetale e nella prima infanzia) si traduce progressivamente in una condizione dominata da risposte Th1. Gli individui atopici conservano un sistema immunitario Th2-polarizzato, verosimilmente imputabile a un inefficace *shift* e/o al deficit di citochine che lo catalizzano (INF- γ e IL-12).

Secondo la "teoria dell'igiene", proposta da Strachan nel 1989, la pressione antigenica indotta dagli agenti infettivi risulterebbe determinante nel catalizzare il progressivo processo maturativo di immuno-conversione Th2 \rightarrow Th1.³⁰

La rapida espansione epidemiologica di malattie allergiche registrata nei Paesi a economia post-industriale sarebbe

pertanto riconducibile alla riduzione delle infezioni (in particolare quelle a trasmissione orofecale), conseguente alle migliorate condizioni igienico-sanitarie, pratiche vaccinali e uso degli antibiotici. In modo suggestivo, Gerrard definisce la pandemia allergica il prezzo da pagare per essere stati affrancati da infezioni e infestazioni parassitarie durante l'infanzia. Ma la realtà biologica è decisamente più complessa della paradigmatica dicotomia Th1/Th2 prospettata dall'ipotesi igienica. I vari stimoli antigenici, difatti, non inducono risposte esclusivamente Th1 o Th2. Inoltre, negli stessi contesti sociali in cui si è assistito all'esponentiale incremento di patologie allergiche (Th2-mediate) è stato registrato anche un sensibile aumento nella prevalenza di patologie legate all'*over-expression* di risposte Th1 (diabete di tipo 1, celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali). L'ipotesi igienica è stata pertanto rivisitata e integrata dalla "*new hygiene hypothesis*". Nell'ambito della colonizzazione post-natale il precoce dialogo tra microbiota intestinale e cellule dendritiche del GALT attiva meccanismi che inducono tolleranza o attivazione della risposta immunitaria attraverso un sofisticato equilibrio tra le varie popolazioni linfocitarie (Th1, Th2, Th17, Treg).³¹ In questo scenario omeostatico rivestirebbero un ruolo chiave l'espansione dei linfociti T regolatori (Treg) e l'espressione delle relative citochine immunomodulanti (IL-10 e TGF- β).^{32,33} Essere colonizzati da un'incredibile moltitudine di cellule batteriche con relativo corredo genetico (150 volte superiore a quello umano) comporta un vantaggioso carico antigenico. Il microbiota intestinale e il suo genoma (microbioma) attiverrebbero, difatti, un *network* regolatore gestito dalle Treg, finalizzato a prevenire risposte polarizzate verso un profilo Th2 (allergie) o Th1 (malattie autoimmuni).³⁴ Un ruolo decisamente più efficace di quello svolto dalle infezioni (protagonisti della teoria igienica) nell'addestrare un sistema immunitario ancora... in rodaggio.^{35,36}

Microbiota intestinale e modalità del parto

Il microbiota intestinale è un "organo batterico" immunologicamente attivo, in grado di condizionare precocemente l'immunità innata e adattativa (*imprinting*).³⁷ Nelle prime epoche della vita la composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori:³⁸⁻⁴²

- età gestazionale;
- antibioticotera in epoca perinatale;
- modalità del parto (vaginale o cesareo);
- sede del parto (nosocomiale o domiciliare);
- tipo di alimentazione (allattamento materno, artificiale o misto, composizione e timing dell'alimentazione complementare);

- atopia;
- BMI e incremento ponderale materno durante la gravidanza;
- fattori epigenetici.

In relazione al range ottimale di ricorso al parto cesareo, un recente documento redatto dall'OMS nel 2012 ribadisce le precedenti raccomandazioni pubblicate nel 1985, precisando che valori superiori al 10-15% potrebbero risultare dannosi sia per la mamma sia per il neonato. La posizione dell'OMS deriva dall'allarmante incremento del ricorso a tale modalità registrato negli ultimi decenni in Paesi con stile di vita occidentale.^{43,44}

In ambito europeo l'Italia detiene il primato. Dal Rapporto realizzato dal Ministero della Salute nel 2013 si evince che il 35,5% dei parti è avvenuto attraverso taglio cesareo, con una sensibile variabilità interregionale che comunque evidenzia un ricorso eccessivo alla via chirurgica.

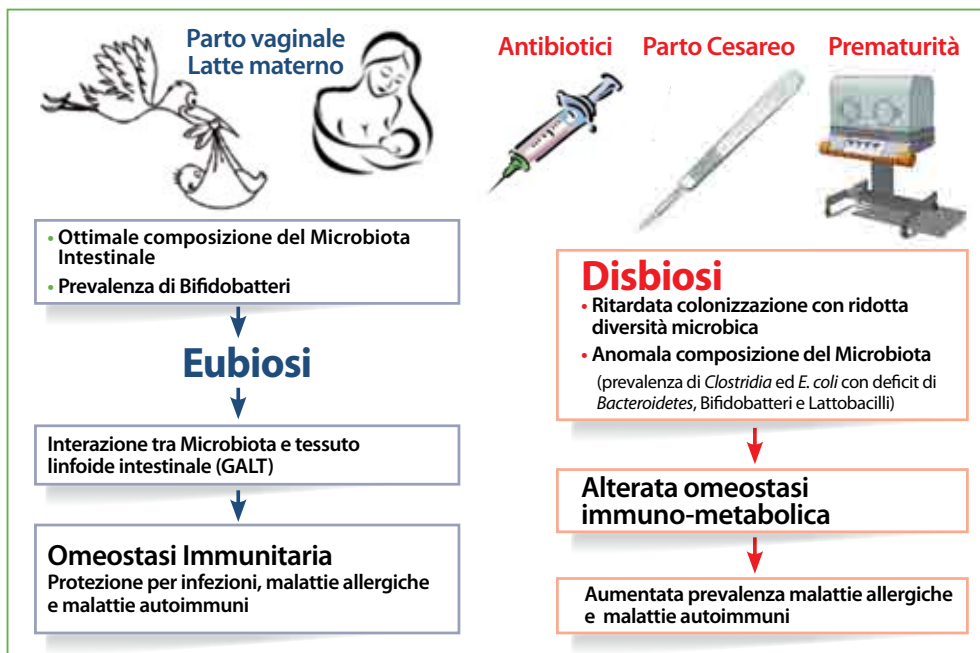
Oltre a presentare una vantaggiosa diversità di specie, il microbiota dei nati a termine da parto naturale è dominato da generi batterici quali batteroidi (*Bacteroidetes*), bifidobatteri (*Actinobatteri*), lattobacilli (*Firmicutes*) ed enterobatteri (*Proteobatteri*), distribuiti con armonico rapporto simbiotico (eubiosi). Il pattern microbico di colonizzazione post-natale del neonato partorito con taglio cesareo è invece caratterizzato da sostanziali alterazioni compositive di ordine quali-quantitativo (disbiosi) e di conseguenza funzionali:^{45,46}

- ridotta diversità batterica;
- prevalenza di germi potenzialmente patogeni (*Clostridium difficile* ed *Escherichia coli*);
- ridotta concentrazione di commensali benefici (batteroidi, bifidobatteri e lattobacilli);
- alterata omeostasi immuno-metabolica.

L'inadeguata colonizzazione post-natale indotta da parto cesareo, la permanenza in ospedale e l'esposizione precoce e continua ad antibiotici sono fattori determinanti nell'alterare la composizione del microbiota, imputata nella patogenesi di alcune malattie immuno-mediate e metaboliche.^{47,48} La disbiosi costituisce difatti il *primum movens* di eventi concatenati: ritardo nella maturazione della barriera intestinale (*gut closure*), passaggio di antigeni batterici e alimentari, disregolazione immunitaria e flogosi locale⁴⁹ (Figura 1).

In condizioni di eubiosi cellule dendritiche tolerogeniche producono TGF- β , citochina capace di stimolare i linfociti T regolatori (Treg) che inibiscono l'*over-expression* sia di linfociti Th2 (malattie allergiche) che Th1 (malattie autoimmuni).⁵⁰ La prevalenza di clostridi ed *E. coli*, riscontrata nella disbiosi dei lattanti nati da parto cesareo, induce invece la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e l'espansione dei linfociti Th17.⁵¹ Tali fattori solubili e cellulari

Figura 1. Disbiosi ed eubiosi



sono responsabili dell'apertura delle *tight junctions* e della conseguente aumentata permeabilità intestinale.

I dati epidemiologici relativi all'eccessivo ricorso al parto cesareo si traducono nei risultati delle recenti metanalisi che documentano ricadute sullo stato di salute a medio e lungo termine. Nell'ambito di tali "ipoteche" cliniche va doverosamente segnalato l'incrementato rischio di sviluppare patologie allergiche⁴⁷ (asma bronchiale) e autoimmuni⁵² (diabete di tipo 1, malattia di Crohn, celiachia) e metaboliche (obesità e diabete di tipo 2).

Frederika van Nimwegen ha dimostrato che modalità e *setting* del parto influenzano il tasso di colonizzazione post-natale del *C. difficile*, evidenziando significative differenze compositive del microbiota tra lattanti nati con parto vaginale, a casa o in ospedale (rispettivamente 19,1% e 27,2%), e quelli nati da cesareo (43,4%).⁵³ La massiva colonizzazione da *C. difficile* a 1 mese di vita è risultata essere associata a *wheezing* ed eczema nei primi 6-7 anni e ad asma a 6-7 anni.

I risultati dello studio prospettico KOALA, realizzato su 2.343 donne sane alla 34^a settimana di gestazione e finalizzato a identificare potenziali fattori ambientali nell'espressione clinica delle patologie atopiche, hanno riscontrato associazione tra precoce alterazione del microbiota intestinale e successivo sviluppo di allergopatie.⁵⁴ Le concentrazioni di *E. coli* valutate su campioni fecali di lattanti a un mese di vita correlavano significativamente con l'*odds ratio* (95% CI) per dermatite atopica a due anni.

Con l'inclusione di 23 studi, la metanalisi di Thavagnanam ha dimostrato un incremento del 20% di rischio di sviluppare

asma. I risultati suggeriscono che l'entità del rischio potrebbe variare in relazione al fenotipo asmatico.⁵⁵ Un successivo studio di Roduit, realizzato su quasi 3.000 bambini nati da cesareo, ha confermato con un follow-up a 8 anni i precedenti risultati, precisando che l'associazione tra parto cesareo e asma risulta significativamente più elevata nei soggetti con familiarità allergica.⁵⁶ Uno dei principali fattori perinatali ritenuti responsabili dell'esordio sempre precoce di diabete insulino-dipendente (tipo 1) è la mancata esposizione neonatale a un essenziale bolo microbico durante il parto cesareo. Nella sua metanalisi Cardwell ha quantificato con un 20% il maggior rischio di sviluppa-

re tale malattia autoimmune nei bambini nati da cesareo, valore che non può essere giustificato da concomitanti fattori confondenti (età materna, età gestazionale, peso alla nascita, allattamento al seno, diabete materno).⁵⁷

Analizzando i dati dello studio LSAC (*Longitudinal Study of Australian Children*), Robson e coll. hanno riscontrato che "*children born by cesarean delivery have a higher BMI at 8 to 9 years (coefficient: 0.08; p=.05), although this effect was mediated by maternal obesity*".⁵⁸

Recenti studi evidenziano quanto il microbiota intestinale sia coinvolto nel controllo del peso corporeo, omeostasi energetica e infiammazione sistemica, ricoprendo un ruolo determinante nella fisiopatologia dell'obesità.^{59,60} Un aspetto considerevole nell'ambito della criticità dei primi 1.000 giorni di vita, finestra di opportunità per avviare strategie preventive in epoche precoci della vita.

Disbiosi e obesità

Pattern batterici aberranti nell'ambito dell'ecosistema intestinale sono imputati nella flogosi *low-grade*, caratteristica peculiare dell'obesità e delle malattie non trasmissibili.⁶¹

L'associazione tra disbiosi e obesità è stata largamente dimostrata in studi eseguiti su animali e umani.⁶² Animali di laboratorio alimentati con un regime dietetico di tipo occidentale evidenziavano, oltre all'eccessivo incremento ponderale, una significativa alterazione percentuale dei principali *phyla* batterici: aumento dei *Firmicutes* (clostridi) e riduzione dei *Bacteroidetes*.⁶³ Tale pattern microbico riflette modificazioni riscontrate in soggetti obesi.⁶⁴

Studi prospettici hanno mostrato che alterazioni compositive del microbiota, riscontrabili già nella prima infanzia, precedono lo sviluppo di sovrappeso/obesità.^{65,66} In particolare, la prevalenza di bifidobatteri, protagonisti dell'ecosistema intestinale in lattanti nati da parto vaginale e allattati al seno, sembra associata a un minor rischio di sovrappeso, contrariamente a quanto si verifica per il *Bacteroides fragilis*, la cui preponderanza incrementa il rischio di sviluppare obesità.⁶⁷ È stato dimostrato che una dieta ricca in grassi modifica significativamente la composizione del microbiota portando alla riduzione di bifidobatteri e lattobacilli e all'incremento di *Firmicutes* e Proteobatteri. Differenti studi mostrano in soggetti obesi decremento del phylum *Bacteroidetes*, aumento dei *Firmicutes* e alterate percentuali di Attinomiceti, sia in adulti sia in bambini.^{68,69}

I meccanismi intercorrenti tra disbiosi intestinale e obesità iniziano a essere dipanati⁷⁰ (Figura 2).

La disbiosi comporta alterata permeabilità intestinale, incremento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS, componenti della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi), produzione di citochine proinfiammatorie, persistente flogosi *low-grade*, disregolazione del sistema endocannabinoide (eCB). Tali fattori sono imputati nella modulazione del bilancio energetico e dell'obesità.^{71,72}

I lipopolisaccaridi riducono l'espressione genica delle proteine associate alle *tight junctions* intestinali (zonulina-1, occlu-

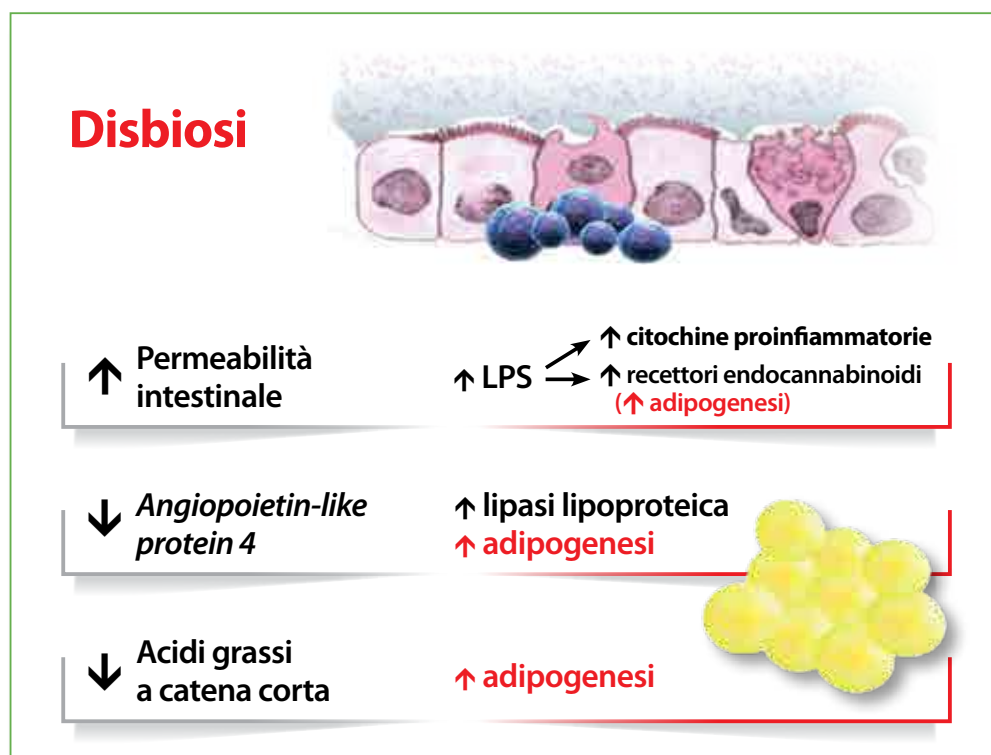
dina) attraverso l'attivazione del fattore nucleare NFκB mentre le citochine proinfiammatorie (IL-1β, IL-6, TNF-α) sono responsabili dell'infiammazione locale e sistemica.⁷³ A supporto dell'ipotesi "infezione metabolica" (disbiosi responsabile di infiammazione sistemica e del tessuto adiposo)⁷⁴ è stato recentemente dimostrato che soggetti affetti da sindrome metabolica presentano una rimarchevole endotossinemia.⁷⁵ Sistema endocannabinoide e lipopolisaccaridi (LPS) batterici sono coinvolti nella regolazione della adipogenesi. Condizioni di disbiosi incrementano la permeabilità intestinale e i livelli plasmatici di LPS, con rilascio di citochine proinfiammatorie. L'ipertono del sistema eCB che ne consegue induce adipogenesi (Figura 2).

Studi su modelli murini hanno associato l'universo microbico intestinale alla capacità di gestione energetica e incremento ponderale.⁷⁶ In tali processi sarebbe implicata la regolazione dell'espressione dell'*angiopoietin-like protein 4* (ANGPTL4) nell'epitelio intestinale (Figura 2). Tale proteina, definita anche fattore adiposo indotto dal digiuno (FAF, *fasting-induced adipose factor*), svolge varie funzioni che vanno dalla regolazione dell'omeostasi lipidica e glucidica all'angiogenesi.⁷⁷ Inibendo l'attività della lipasi lipoproteica, la proteina ANGPTL4 riduce l'*uptake* dei trigliceridi e il loro accumulo in vari tessuti, compreso quello adiposo, dove induce lipolisi.⁷⁸ Ridotti livelli sierici di ANGPTL4 sono stati riscontrati in soggetti affetti da diabete⁷⁹ e obesità.⁸⁰ Studi *in vitro* e su animali hanno dimo-

strato che l'espressione intestinale di ANGPTL4 è sensibilmente influenzata dal microbiota con modulazione dello stoccaggio lipidico e della massa corporea.⁸¹

Gli acidi grassi a catena corta (SCFA) sono metaboliti derivati dalla fermentazione batterica di carboidrati alimentari non digeribili. La metabolomica ha dimostrato che il loro profilo riflette la cooperazione tra differenti generi batterici nell'ambito del complesso ecosistema intestinale. Considerati nutrienti indiretti, gli SCFA (acetico, propionico, butirrico) risultano determinanti nel metabolismo energetico e nell'espansione del tessuto adiposo, agendo da molecole di segnale (modulatori metabolici)⁸² (Figura 2). Studi eseguiti con metagenomica hanno dimostrato elevata significatività nella correlazione tra speci-

Figura 2. Meccanismi intercorrenti tra disbiosi intestinale e obesità





Per saperne di più Cannabinoidi benefici

Con il termine cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi (eCB) si identifica una classe di composti lipidici accomunati dalla capacità di interagire con specifici recettori presenti a livello centrale o periferico che regolano numerose funzioni fisiologiche e comportamentali. Tutti gli eCB derivano da acidi grassi polinsaturi, strutturalmente differenti dai cannabinoidi di origine vegetale (fitocannabinoidi), come il componente attivo della *Cannabis* (tetraidrocannabinolo), responsabile degli effetti psicoattivi legati all'uso di marijuana. La peculiarità degli eCB risiede nella modalità di rilascio: dai neuroni postsinaptici ai terminali presinaptici. Tale segnalazione atipica (dal "post" al "pre") li connota quali "messaggeri retrogradi" e garantisce un feedback che regola le modalità convenzionali di trasmissione sinaptica (dal "pre" al "post"). Il meccanismo con il quale gli eCB agiscono prevede la loro sintesi indotta da determinati eventi, l'attivazione locale dei relativi recettori, seguita da una rapida degradazione.

Tra le numerose funzioni (sviluppo neuronale, controllo della plasticità sinaptica, performance cognitive superiori, immunomodulazione, fertilità, gestazione, ecc.) il **sistema endocannabinoidale** (eCB e relativi recettori) interviene nell'equilibrio energetico (regolazione dell'assunzione di cibo, modulazione dell'omeostasi metabolica) e sulla regolazione dell'appetito (modulazione del senso di sazietà), agendo su aree specifiche nel cervello.

Negli ultimi anni la ricerca ha permesso l'identificazione di un numero crescente di endocannabinoidi tra i quali l'anandamide e il 2-arachidonoil-glicerolo sono quelli maggiormente studiati.

Durante il digiuno gli endocannabinoidi vengono rilasciati in aree cerebrali coinvolte nel controllo dell'apporto alimentare (mesolimbo e ipotalamo) al fine di indurre la motivazione ad assumere cibo, riducendosi una volta appagata la sensazione di fame.

Nel corso dell'evoluzione il sistema eCB ha contribuito a stimolare la ricerca di cibo in condizioni di ristrettezza alimentare, favorendo al tempo stesso l'accumulo delle risorse energetiche nei depositi corporei periferici (*in primis* quello adiposo). A supporto del loro ruolo "ancestrale" va ricordato che gli endocannabinoidi sono presenti nel latte materno dove rivestono un ruolo cruciale nelle prime fasi della lattazione. Tale sistema protettivo rappresenta uno svantaggio metabolico in condizioni di facile disponibilità di cibo, come avviene in contesti socio-economici dei Paesi occidentali.

fici batteri, relativi geni e metaboliti intestinali con diabete di tipo 2 (T2D). Riveste particolare rilievo il riscontro di più basse concentrazioni di batteri produttori di butirrato (*Roseburia intestinalis* e *Faecalibacterium prausnitzii*) in soggetti affetti da T2D. Tali evidenze supportano l'ipotesi che la ridotta produzione di SCFA sia coinvolta nel determinismo di obesità e altre patologie metaboliche.⁸³

Biomodulatori del microbiota intestinale

Nel corso degli ultimi decenni numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato il progressivo incremento della prevalenza di allergie soprattutto nei Paesi industrializzati.

Considerando il periodo relativamente breve in cui la pandemia si è realizzata, la Comunità scientifica ha attribuito ai fattori ambientali un ruolo determinante. Tra questi viene imputato il microbiota intestinale umano, la cui biodiversità è stata sensibilmente alterata nell'arco di pochi decenni, un battito di ciglia se rapportati a milioni di anni del nostro percorso evolutivo.

La possibilità di condizionare favorevolmente la storia natu-

rale della malattia allergica rappresenta un obiettivo dagli inconfutabili risvolti socio-economici.

Le strategie preventive si articolano in 3 step:

1. prevenzione primaria, finalizzata a evitare la sensibilizzazione allergica;
2. prevenzione secondaria, diretta a ridurre l'espressione della malattia allergica in soggetti già sensibilizzati;
3. prevenzione terziaria, volta a minimizzare la sintomatologia in soggetti con malattia in atto, efficacemente realizzata con l'evitamento degli allergeni.

Lo sviluppo del sistema immunitario perinatale rappresenta la finestra temporale di maggiore vulnerabilità agli stimoli ambientali. Se in passato le strategie preventive erano limitate all'esclusione degli allergeni (approccio restrittivo), oggi giorno sono state monopolizzate dall'affascinante prospettiva di poter agire sull'ecosistema intestinale al fine di condizionare risposte immunitarie naïve in epoche precoci della vita (approccio promozionistico).

La conoscenza delle complesse interazioni tra microbiota intestinale e sistema immunitario ha indotto uno *shift* paradig-

matico nei confronti della prevenzione primaria, i cui ambiziosi obiettivi puntano a modulare il sistema immunitario della mamma durante la gravidanza e del lattante nei primi mesi di vita, al fine di ottenere un equilibrio tra risposte Th2 e Th1. L'idea di poter "manipolare" la composizione microbica intestinale deve la paternità scientifica a Ilja Metchnikoff, che all'inizio del secolo scorso attribuì effetti vantaggiosi ad alimenti fermentati contenenti batteri lattici vivi.⁸⁴ Nonostante l'ingrato oblio inflitto dal tempo e dagli uomini, le osservazioni del Nobel ucraino sono germogliate sull'albero della Scienza. Dopo aver superato il doveroso passaggio dall'aneddotica popolare all'*Evidence-Based Medicine*, la sua geniale intuizione rappresenta oggi il razionale preventivo e terapeutico dei cosiddetti biomodulatori del microbiota intestinale:⁴⁹ probiotici, prebiotici, simbiotici e post-biotici (Tabella 3).

Tabella 3. Biomodulatori del microbiota intestinale

PROBIOTICI: microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici

PREBIOTICI: costituenti di origine alimentare non digeribili che, assunti in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale

SINBIOTICI: associazione di prebiotici e probiotici

POST-BIOTICI: prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici con attività biologica per l'ospite

Numerosi studi clinici e alcune metanalisi, finalizzati a valutare la valenza preventiva dei biomodulatori intestinali nelle diverse patologie allergiche, sono approdati a conclusioni talvolta discordanti.⁸⁵⁻⁹⁹ Le motivazioni di tale conflittualità sono riconducibili all'ampia eterogeneità relativa a ceppi probiotici impiegati, durata del trattamento, protocollo di studio, outcome primari e secondari, fenotipo allergico, caratteristiche del paziente (età, atopia). È chiaro che tali variabili rendono difficile un'interpretazione complessiva dei dati.

Sull'adozione dei biomodulatori intestinali nella prevenzione allergica primaria si sono espresse le recenti Linee Guida della WAO (*World Allergy Organization*)¹⁰⁰ e dell'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)¹⁰¹ nonché la Consensus SIPPS.¹⁰² Come titolato nel documento ("Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie"), obiettivo dell'*expert panel* era definire le evidenze relative al reale impatto di interventi preventivi a differenti livelli (ambientale, comportamentale e nutrizionale) sull'incidenza delle allergopatie respirato-

rie e alimentari in soggetti ad alto rischio di sviluppare allergia IgE-mediata. Le Società scientifiche ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) e AAP (*American Academy of Pediatrics*) definiscono "ad alto rischio" un bambino con un consanguineo di primo grado (genitori, fratelli) affetto da patologia atopica (eczema, allergia alimentare, rino-congiuntivite o asma bronchiale).

Sono stati considerati target per un potenziale intervento preventivo con probiotici e prebiotici donne in gravidanza, nutrici e lattanti alimentati al seno (esclusivamente e non).

Per la Consensus SIPPS "la somministrazione di probiotici non può essere presa in considerazione per la prevenzione di asma, rinite e allergia alimentare considerando l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura. La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura. Allo stato attuale delle conoscenze non si può emettere alcuna raccomandazione per i prebiotici".

Le Linee Guida GLAD-p (*Guidelines on Atopic Disease - prevention*) sono il risultato di un lavoro congiunto della *World Allergy Organization* (WAO) e del Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica della *McMaster University* (Ontario, Canada), finalizzato a valutare le prove di efficacia attualmente disponibili sugli effetti preventivi dei probiotici nelle malattie allergiche del lattante (in particolar modo l'eczema/dermatite atopica). Gli estensori si sono posti tre quesiti sull'opportunità dell'uso di probiotici nelle donne in gravidanza (primo quesito); nelle donne che allattano (secondo quesito) e nei lattanti sani (terzo quesito).

Le GLAD-p hanno vagliato le evidenze con metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*).¹⁰³ La raccomandazione 1 del panel WAO suggerisce "di usare i probiotici nelle donne in gravidanza i cui figli sono ad alto rischio di allergie in quanto, considerati tutti gli outcomes critici, vi è un netto beneficio derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione condizionale, qualità delle prove molto bassa)". Tale raccomandazione viene adottata anche per i quesiti 2 e 3 (nutrice e lattante). Traducendo i benefici in cifre, la somministrazione di probiotici nella gestante con feto a rischio allergico riduce la probabilità di sviluppare eczema nel bambino (RR, *Risk Rate* = 0,72). L'utilizzo durante l'allattamento o nel lattante, a partire dalla nascita, comporta riduzione del rischio rispettivamente di 0,61 e 0,81.

Numerosi studi su modelli animali e trial clinici hanno dimostrato la capacità del ceppo probiotico *Lactobacillus rham-*



Per saperne di più Prebiotici

Considerati a lungo come metabolicamente "inerti" per l'ospite, gli inimitabili oligosaccaridi presenti nel latte materno (quasi 200 identificati) rivestono una valenza biologica determinante. È stato ipotizzato che possano agire da *decoy receptors*, trappole molecolari che competono con patogeni microbici sui siti di adesione delle cellule epiteliali intestinali. Tali composti sono in grado di incrementare la quota di bifidobatteri e lattobacilli del microbiota intestinale (azione prebiotica). Inoltre, essendo carboidrati non digeribili, raggiungono inalterati il colon, dove vengono fermentati con produzione di acidi grassi a corta catena (acetico, butirrico e propionico) che inducono specifici effetti a livello del colon: azione energetica e trofica epiteliale, stimolazione del flusso ematico e regolazione dell'assorbimento di acqua e sodio.

Gli oligosaccaridi supplementati nei lattati formula sono strutturalmente diversi da quelli presenti nel latte umano e pertanto verosimilmente non equivalenti dal punto di vista funzionale.

Vengono utilizzati frutto-oligosaccaridi (FOS) a catena medio-lunga (*long chain*) e trans galatto-oligosaccaridi (GOS) a catena corta (*short chain*), in quantità definite dalla Direttiva Comunitaria 2006/141 (FOS + GOS $\leq 0,8$ g/100 ml).

I risultati di studi sull'efficacia di una miscela di sc-GOS/lcFOS (con rapporto 9:1) in lattanti pretermine e a termine sono positivi per quanto riguarda la consistenza delle feci¹⁰⁵ e l'incremento di lattobacilli e bifidobatteri (azione prebiotica).¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ I dati sulla frequenza delle evacuazioni sono però discordanti e non clinicamente rilevanti.

Per la prevenzione delle malattie allergiche le evidenze disponibili in Letteratura sui prebiotici non consentono di raggiungere conclusioni definitive per raccomandarne la supplementazione. Seppur incoraggianti, i risultati pubblicati recentemente dalla *Cochrane*¹⁰⁹ sulla possibile riduzione del rischio di dermatite atopica vanno interpretati con cautela, dato che è necessario trattare 25 lattanti per prevenire un singolo caso di dermatite e che alcuni studi soffrono di una percentuale elevata di pazienti persi al follow-up. A tal riguardo, il documento EFSA conclude "*on the basis of the data available and in consideration of the modest quality of the available studies, the Panel considers that there is insufficient evidence for beneficial effects on infant health of the non-digestible oligosaccharides that have been tested to date in RCTs when added to infant formulae or follow-on formulae*".¹¹⁰

Anche il *Committee on Nutrition* dell'ESPGHAN (2011) "*does not recommend the routine use of formula supplemented with synbiotics in infants*".¹¹¹

nosus GG (LGG) di indurre la produzione di citochine tollero-geniche e anti-infiammatorie (IL-10 e TGF- β). Un vantaggio immunitario di tutto riguardo nella disbiosi intestinale, in cui prevale un *milieu* citochinico pro-infiammatorio.

Nelle Linee Guida GLAD-p sulla valenza preventiva dei prebiotici¹⁰⁴ il *panel WAO* suggerisce: "*using prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants and not using prebiotic supplementation in exclusively breastfed infants*". Entrambe le raccomandazioni sono condizionali con qualità delle prove molto bassa. Infine, considerando che non sono stati trovati studi sperimentali o osservazionali sulla supplementazione di prebiotici nella gestante e nella nutrice, le GLAD-p optano per "*not to provide a recommendation about prebiotic supplementation in pregnancy or during breastfeeding, at this time*".

Recentemente è stato condotto un RCT (*Randomized Controlled Trial*) su una popolazione di bambini sani (12-48 mesi) assegnati a ricevere giornalmente, per tre mesi durante la stagione invernale, latte di crescita con matrice fermentata da

Lactobacillus paracasei CBA L74 o supplementato con placebo (maltodestrine).¹¹² L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato nel gruppo attivo una minore incidenza (51,8%) di almeno una delle comuni affezioni infettive, rispetto al gruppo placebo (80,3%). Analizzando i dati su bambini che hanno portato a termine lo studio (*per-protocol analysis*), gli Autori hanno riscontrato minore incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie (48,2%) e di gastroenterite acuta (13,1%), rispetto ai coetanei che assumevano latte con maltodestrine (rispettivamente 70,5% e 31,1%).

Antibiotici e microbiota intestinale

Nei Paesi industrializzati gli antibiotici sono i farmaci più utilizzati in età pediatrica, soprattutto a livello ambulatoriale.¹¹³ Il maggior numero di prescrizioni avviene per il trattamento delle infezioni respiratorie.¹¹⁴ A tal proposito è doveroso menzionare la meritoria iniziativa della SIPPS che ha realizzato la Consensus "Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica".¹¹⁵



Per saperne di più Antibiotici... i più amati dagli Italiani

L'Osservatorio multicentrico ARNO, rete che raccoglie dati da 31 Aziende Sanitarie Locali (ASL) distribuite sul territorio nazionale, analizza le prestazioni sanitarie erogate dal Sistema Sanitario Nazionale al singolo cittadino. I dati raccolti (ricette di prescrizione farmaceutica, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), specialistica ambulatoriale, ecc.) permettono di esplorare in dettaglio gli interventi sul singolo assistito e di elaborare progetti di *Disease Management*, *Bench Marking*, appropriatezza prescrittiva, studi di coorte, registri di patologia, indicatori statistici e di confronto con le altre ASL.

Nel 2011 è stato pubblicato il rapporto relativo ai profili assistenziali (riferiti al 2010) in una popolazione pediatrica (0-13 anni).¹¹⁶ La classe degli antibiotici (J01) si colloca al primo posto come prevalenza d'uso, ripartita come segue tra le differenti fasce d'età: 42% nei bambini di età inferiore a 1 anno, 66% a 1 anno, 65% dai 2 ai 5 anni, 41% dai 6 agli 11 anni e 33% dai 12 ai 13 anni.

Le penicilline (J01C) sono state le più utilizzate (68%), seguite da macrolidi e lincosamidi (J01F, 37%) e cefalosporine (J01D, 31%). Le altre classi hanno contribuito per meno del 2%. Analizzando i diversi principi attivi è emerso che l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (J01CR02) è l'antibiotico più utilizzato (50%), seguito da amoxicillina non associata ad altro farmaco (25%), claritromicina (21%), azitromicina (17%), cefixima (14%), cefpodoxima (7%) e cefaclor (6%).

Le attuali conoscenze sulla composizione del microbiota intestinale sono state acquisite grazie a tecniche molecolari (coltura-indipendenti) basate sullo studio del gene che codifica per rRNA 16S, considerato un prezioso "orologio molecolare". A livello della sequenza del 16S, difatti, si possono individuare regioni filogeneticamente "conservate" (uguali per tutti i batteri), "semiconservate" (identiche o molto simili nell'ambito di batteri appartenenti allo stesso *phylum*) e soprattutto "variabili", il cui sequenziamento viene utilizzato per l'identificazione della specie batterica in quanto sensibilmente differenti anche tra batteri imparentati.

Il sequenziamento del 16S rDNA ha confermato alterazioni quali-quantitative nella composizione del microbiota intestinale (disbiosi) indotte da antibiotici, mentre l'adozione di metodiche metagenomiche ha dimostrato che la disbiosi si associa ad alterazione dei profili lipidici intestinali e metabolici plasmatici.

Diversi lavori scientifici hanno riscontrato associazione tra impiego di antibiotici nella prima infanzia e incrementato rischio di sviluppare sovrappeso/obesità,¹¹⁷⁻¹²⁰ wheezing/asma¹²¹ e malattie infiammatorie croniche intestinali.¹²²

I risultati della *Danish National Birth Cohort*¹²³ inducono a dove-rose riflessioni: bambini nati da donne normopeso ed esposti durante i primi 6 mesi di vita ad antibiotici presentavano all'età di 7 anni un incrementato rischio di sovrappeso. Lo studio non ha comunque considerato le ricadute metaboliche dell'antibiotico-terapia in epoche successive al primo semestre di vita. Utilizzando la vasta coorte dello studio ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*)¹²⁴ Trasande e coll.¹²⁵ hanno colmato il *gap* valutando gli effetti dell'esposizione ad antibiotici durante 3 differenti finestre temporali della prima infanzia (<6 mesi, 6-14 mesi, 15-23 mesi), registrando l'indice di massa corporea in 5 time points (6 settimane, 10 mesi, 20 mesi, 38 mesi e 7 anni). I risultati evidenziano una particolare vulnerabilità del primo semestre, non escludendo dal danno biologico indotto da antibiotici epoche successive della vita. Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto *asse intestino-cervello*, sia in ambito fisiologico che patogenetico. Tale sistema anatomo-funzionale è un complesso *network* di comunicazione bidirezionale che, attraverso vie nervose (sistema centrale, simpatico, parasimpatico e meta-simpatico), metaboliche, ormonali e immunitarie (citochine e chemiochine), permette al cervello di regolare numerose funzioni intestinali (sensibilità viscerale, motilità, assorbimento, produzione di metaboliti, risposte immunitarie) e al tratto gastro-intestinale di modulare quelle cerebrali.¹²⁶

Il microbiota intestinale riveste un ruolo cruciale nel modulare la comunicazione nell'ambito dell'asse intestino-cervello, tanto da indurre alcuni Autori a coniare il termine *brain-gut-enteric microbiota axis*.^{127,128}

Solide evidenze derivate da studi su roditori suggeriscono complessi meccanismi (endocrini e neurocrini) coinvolti nel *signaling* tra microbiota e cervello. Questo, a sua volta, può modulare la composizione del microbiota intestinale attraverso il sistema nervoso autonomo.

La biomassa batterica intestinale produce molecole neuroattive quali serotonina, melatonina, GABA (acido γ -amino butirrico), adrenalina, noradrenalina, dopamina, e acetilcolina. I recettori cannabinoidi CB1 compaiono durante gli stadi più precoci dello sviluppo cerebrale. La loro localizzazione transitoria durante il periodo perinatale suggerisce uno specifico coinvolgimento del sistema endocannabinoide nello sviluppo cerebrale (genesì, proliferazione e migrazione delle sinapsi nervose).¹²⁹ Recentemente è stato dimostrato che il sistema eCB induce connessioni di assoni a distanza, agendo come indicatore di orientamento degli assoni locali per i neuroni

GABAergici nel cervello in fase di sviluppo.¹³⁰

Alterate interazioni nell'ambito dell'asse microbiota-intestino-cervello sono state recentemente imputate quale possibile meccanismo nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore e affettività,^{131,132} dello spettro autistico¹³³ e delle performance cognitive.¹³⁴

Alla base dell'eccessiva prescrizione di antibiotici in pediatria vi sono vari fattori: frequente difficoltà nell'acquisire una diagnosi microbiologica, pressioni da parte dei genitori, medicina "difensiva" e talvolta scarsa aderenza dei pediatri alle raccomandazioni espresse dalle Linee Guida.

A fronte di quanto esposto, anche l'uso razionale degli an-

tibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili.

Considerando che un microbiota intestinale sano e altamente diversificato risulta indispensabile per l'omeostasi immuno-metabolica, le strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili non possono che percorrere il meraviglioso universo che popola l'ecosistema intestinale... nonostante l'*Homo bacteriens* abbia depauperato e violato la componente microbica del suo essere.

"Anche un viaggio di mille miglia inizia con un primo passo".

Lao Tzu (V sec. a. C.)

Bibliografia

- Islam SM, Purnat TD, Phuong NT et al. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. *Global Health*. 2014;10:81.
- Geneau R, Stuckler D, Stachenko S et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. *Lancet*. 2010;376:1689-98.
- World Health Organization: Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Edited by WHO. Geneva, Switzerland: WHO;2013:55.
- West CE, Renz H, Jenmalm MC et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:3-13.
- Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 23-30.
- Cani PD, Osto M, Geurts L et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012;3:279-88.
- Ke X. Presence of multiple independent effects in risk loci of common complex human diseases. *Am J Hum Genet*. 2012;91:185-92.
- Prescott SL. Disease prevention in the age of convergence - the need for a wider, long ranging and collaborative vision. *Allergol Int*. 2014;63:11-20.
- Henderson B, Wilson M. *Homo bacteriens* and a network of surprises. *J Med Microbiol*. 1996;45:393-4.
- Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof. *Symp Soc Exp Biol*. 1975;29:21-38.
- Sekirov I, Russell, Antunes L et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859-904.
- Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes*. 2011;2:99-104.
- Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511-21.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Curr Microbiol*. 2014;68:419-27.
- Yoon SS, Kim EK, Lee WJ. Functional genomic and metagenomic approaches to understanding gut microbiota-animal mutualism. *Curr Opin Microbiol*. 2015;24:38-46.
- Clavel T, Desmarchelier C, Haller D et al. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes*. 2014;5:544-51.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*. 2011;62:361-80.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3047-52.
- Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev*. 2010;10:735-44.
- Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol*. 2012;4:9367.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7:688-93.
- Luoto R, Collado MC, Salminen S et al. Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk? *Ann Nutr Metab*. 2013;63:17-26.
- Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin*. 2014;66:450-9.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21:167-73.
- Chistiakov DA, Bobryshev YV, Kozarov E, et al. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance. *Front Microbiol*. 2015;5:781.
- Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011;31:29-34.
- Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;9:560-9.
- Backhed F, Fraser CM, Ringel Y et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12:611-22.
- Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA et al. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007;62:1223-36.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
- Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*. 2013;14:660-7.
- Taylor A, Verhagen J, Blaser K et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006;117:433-42.
- Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol*. 2009;21:1105-11.
- West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:43-53.
- Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008;635:113-34.
- Russell SL, Finlay BB. The impact of gut microbes in allergic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:563-9.
- Chung H, Kasper DL. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:455-60.
- Rigon G, Vallone C, Lucantoni V et al. Maternal factors pre- and during delivery contribute to gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:93.

39. Roger LC, Costabile A, Holland DT et al. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology (Reading, Engl)*. 2010;156:3329-41.
40. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:434-40.
41. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104:83-92.
42. O'Sullivan A, He X, McNiven EM et al. Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. *J Proteome Res*. 2013;12:2833-45.
43. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Med*. 2010;10:8-71.
44. Zizza A, Tinelli A, Malvasi A et al. Caesarean section in the world: a new ecological approach. *J Prev Med Hyg*. 2011;52:161-73.
45. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971-5.
46. Song SJ, Dominguez-Bello MG, Knight R. How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. *CMAJ*. 2013;185:373-4.
47. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559-66.
48. Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:483-90.
49. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L et al. Gut microbiota biomodulators: when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015;451:88-96.
50. Sakaguchi S, Wing K, Yamaguchi T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg. *Eur J Immunol*. 2009;39:2331-6.
51. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489:231-41.
52. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "Perfect Storm" for Type 1 Diabetes: The Complex Interplay Between Intestinal Microbiota, Gut Permeability, and Mucosal Immunity. *Diabetes*. 2008;57:2555-62.
53. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:948-55.
54. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56:661-7.
55. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:629-33.
56. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009;64:107-13.
57. Cardwell CR, Stene LC, Joner G et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51:726-35.
58. Robson SJ, Vally H, Abdel-Latif ME et al. Childhood Health and Developmental Outcomes After Cesarean Birth in an Australian Cohort. *Pediatrics*. 2015;136:1285-93.
59. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-3.
60. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
61. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242-9.
62. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-4.
63. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:11070-5.
64. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213-23.
65. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:534-8.
66. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio*. 2015;6:e02419.
67. Vael C, Verhulst SL, Nelen V et al. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011;3:8.
68. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009;137:1716-24.
69. Borgo F, Verduci E, Riva A et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. *Child Obes*. 2016 Mar 23. [Epub ahead of print]
70. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med*. 2016;14:57.
71. Kobylak N, Virchenko O, Falalayeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016;15:43.
72. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1546-58.
73. Kamada N, Seo SU, Chen GY et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:321-35.
74. Burcelin R. Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. *Physiology* 2012;27:300-7.
75. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34:1809-15.
76. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:979-84.
77. Grootaert C, Van de Wiele T, Verstraete W et al. Angiotensin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9:181-99.
78. Mandart S, Zandbergen F, van Straten E et al. The fasting-induced adipose factor/angiotensin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem*. 2006;281:934-44.
79. Xu A, Lam MC, Chan KW et al. Angiotensin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:6086-91.
80. Robciuc MR, Naukkarinen J, Ortega-Alonso A et al. Serum angiotensin-like 4 protein levels and expression in adipose tissue are inversely correlated with obesity in monozygotic twins. *J Lipid Res*. 2011;52:1575-82.
81. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718-23.
82. Korecka A, de Wouters T, Cultrone A et al. ANGPTL4 expression induced by butyrate and rosiglitazone in human intestinal epithelial cells utilizes independent pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304:1025-37.
83. Kobylak N, Virchenko O, Falalayeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016;23:15:43.
84. Metchnikoff E. The prolongation of life. Putman and sons 1908;1-38.
85. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-9.
86. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:119-21.
87. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1174-80.
88. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:192-8.

89. Huurre A, Laitinen K, Rautava S et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:1342-8.
90. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:611-8.
91. Wickens K, Black PN, Stanley TV et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:788-94.
92. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A et al. Double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*. 2008;121:e850-6.
93. Niers L, Martin R, Rijkers G et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy*. 2009; 64:1349-58.
94. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double blind trial. *Br J Dermatol*. 2010;163:616-23.
95. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e386-93.
96. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:509-16.
97. Ou CY, Kuo HC, Wang L et al. Prenatal and postnatal probiotics reduces maternal but not childhood allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1386-96.
98. Allen SJ, Jordan S, Storey M et al. Probiotics and atopic ECZEMA: A double-blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2012;97:A2.
99. Rautava S, Kainonen E, Salminen S et al. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1355-60.
100. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *Organ J*. 2015;8:1-13.
101. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590-601.
102. Di Mauro G, Bernardini R, Miniello VL et al. Consensus SIPPS 2014. Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2014;4:1-49.
103. Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
104. Cuello-García CA, Fiocchi A, Pawankar R et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10.
105. Di Mauro G, Staiano A, Miniello VL et al. Consensus SIPPS 2015. I disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2015;3:262-330.
106. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl:S1-63.
107. Moro GE, Mosca F, Miniello V et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91:77-9.
108. Miniello VL, Moro GE, Armenio L. Prebiotics in infant milk formulas: new perspectives. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91:68-76.
109. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD006474.
110. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014;12:3760.
111. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:238-50.
112. Nocerino R, Paparo L, Terrin G et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2015.
113. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*. 2011;71:745-55.
114. Chiappini E, Mazzantini R, Miniello VL et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:231-6.
115. Bruzzese E, Capuano A, Chiappini E et al. Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica. *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2013;53:4-13.
116. Osservatorio ARNO Bambini: I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011:Volume XVI - Collana "Rapporti ARNO", Cineca - Dipartimento SISS - Sanità. <http://osservatorioarno.cineca.org> (http://sip.it/wp-content/uploads/2011/10/ARNO_bambini_rapporto_2011.pdf).
117. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes*. 2014;38:1290-8.
118. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168:1063-9.
119. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I et al; ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes*. 2014;38:1115-9.
120. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135:617-26.
121. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J*. 2011;38:295-302.
122. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60:49-54.
123. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*. 2011;35:522-9.
124. Headley J, Northstone K. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:189-95.
125. Trasande L, Blustein J, Liu M et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*. 2013;37:16-23.
126. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ et al. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:729-40.
127. Grenham S, Clarke G, Cryan JF et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:1-15.
128. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota *J Clin Invest*. 2015;125:926-38.
129. Watson S, Chambers D, Hobbs C et al. The cannabinoid receptor CB1 is required for normal axonal growth and fasciculation. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2008;38:89-97.
130. Mulder J, Aguado T, Keimpema E et al. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:8760-5.
131. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701-12.
132. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:733-75.
133. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays*. 2014;36:933-9.
134. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb 23.

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

Perché non dare il fruttosio prima del divezzamento? Si risparmiano soldi e si guadagna in salute!

Chiatto F, Puoti MG, Parenti G, Spagnuolo MI, Iorio R

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

Parole chiave

fruttosio, obesità, svezzamento, disturbi metabolici e cardiovascolari, Intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF)

Key words

fructose, obesity, weaning, metabolic and cardiovascular disorders, hereditary fructose intolerance (HFI)

Riassunto

Negli ultimi anni l'obesità infantile è in aumento, probabilmente a causa dei notevoli cambiamenti nella dieta e nello stile di vita.

L'eccesso di adiposità è ritenuto responsabile di disordini metabolici e cardiovascolari ed è correlato al rischio di mortalità. Studi clinici hanno dimostrato un nesso tra eccessivo *intake* di fruttosio e sindrome metabolica con le sue comorbidità. L'assunzione precoce di questo zucchero può causare reazioni gravi e potenzialmente letali nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia metabolica in cui l'ingestione di tale zucchero danneggia gravemente fegato, rene e intestino. Nel nostro Paese si è registrato un aumento della somministrazione precoce a neonati e lattanti di miele, tisane, camomilla, finocchio, nettari di frutta e tè decaffeinato, prodotti che dovrebbero essere evitati nei primi mesi perché sono una fonte di zucchero che non ha alcuna indicazione nutrizionale. Tali sostanze favoriscono il gusto per i cibi dolci, promuovono l'obesità e la carie dentale e possono avere gravi effetti metabolici nei soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio.

Abstract

In recent years childhood obesity is growing, probably due to changing in diet and lifestyle. Excess adiposity is being held responsible for metabolic and cardiovascular disorders and has been associated with higher mortality risk. Clinical trials demonstrated a link between excessive fructose intake and metabolic syndrome with his own comorbidities. Effects of early intake of fructose can include serious and fatal reactions in patients with rare hereditary fructose intolerance, because in these subjects the simply ingestion of this carbohydrate can cause damage to liver, kidney and bowel. In Italy early administration of honey, infusions, chamomile, fennel, fruit nectar and decaf tea to neonates and infants is increasing, but all these products must be avoided because they represent a source of sugar that is not recommended by nutritional and health claims. These products can promote the development of taste for sweet, obesity and tooth decay and can cause serious metabolic effects in subjects with hereditary fructose intolerance.

Fruttosio e obesità

Negli ultimi anni si sta assistendo a una *escalation* dell'obesità infantile. L'eccesso di adiposità viene ritenuto responsabile di disordini metabolici e cardiovascolari, con conseguente rischio di mortalità. A causa dell'obesità è stato ipotizzato che la presente generazione corre il rischio di vivere meno a lungo di quella precedente. Numerose comorbidità associate all'obesità, come il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie, stanno emergendo sempre più frequentemente anche nella popolazione pediatrica. La prevalenza della sindrome metabolica, che riconosce nell'insulino-resistenza il meccanismo patogenetico principale, aumenta con la gravità dell'obesità e raggiunge il 50% nei giovani severamente obesi.

Un ruolo chiave nell'epidemia di obesità sembra essere svolto dai notevoli cambiamenti nella dieta e nello stile di vita degli ultimi tre decenni. Negli ultimi anni è aumentato notevolmente il consumo di alimenti zuccherati trasformati artificialmente, ad alto contenuto di fruttosio. In particolare, il consumo di bevande zuccherate sembra avere favorito l'epidemia di sovrappeso e obesità.¹

È stato epidemiologicamente e sperimentalmente trovato un nesso tra eccessivo consumo di fruttosio e sindrome metabolica con le sue comorbidità. Sin dal 1942 l'*American Medical Association* raccomandava che la popolazione degli Stati Uniti limitasse l'assunzione di zucchero aggiunto e in particolare sottolineava come le bibite rappresentassero una significativa fonte di zuccheri aggiunti. Attualmente, l'americano medio consuma 50 litri di soda e bevande zuccherate ogni anno.^{2,3}

Recentemente, uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ha dimostrato che in una popolazione adulta l'associazione tra il BMI e la predisposizione genetica al sovrappeso si manifesta di più nei soggetti con elevato *intake* di bevande zuccherate.⁴ Inoltre è necessario considerare che numerosi studi hanno messo in evidenza che il consumo eccessivo di fruttosio, a differenza del glucosio, può provocare effetti deleteri nella regolazione della secrezione di peptidi e neuropeptidi della sazietà, determinando una carente risposta di compenso.

Esperienze gustative precoci: educare, o non, al gusto dolce il lattante?

Il fruttosio, pur contenendo le stesse calorie di un grammo di glucosio (4 kcal/g), è del 20-50% più dolce. Nell'uomo l'assunzione di fruttosio è stata associata a un aumento della lipogenesi nel fegato, a un aumento dei trigliceridi plasmatici, a insulino-resistenza e obesità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda un *intake* quotidiano di zuccheri aggiunti non superiore al 10% delle calorie totali.⁵

Recentemente si pone sempre di più l'attenzione sul ruolo delle esperienze gustative delle primissime settimane di vita ai fini delle scelte alimentari delle epoche successive. È stato suggerito che ci sia un periodo sensibile, prima di 4 mesi, in cui le esperienze alimentari influirebbero la programmazione del gusto.⁶ L'esposizione ripetuta a bevande zuccherate può aumentare il desiderio e il consumo di cibi dal sapore dolce

nelle successive epoche della vita.

Nei primi mesi di vita i lattanti dovrebbero essere nutriti esclusivamente con latte materno, in cui lo zucchero presente è il lattosio, ma in quantità modesta (la sua concentrazione nel latte materno è di circa 7 g/100 ml) e al di sotto della soglia di percezione del gusto dolce. Anche il latte vaccino contiene lattosio (circa 5 g/100 ml), ma non è percepito come dolce, tanto che alcuni bambini e adulti lo gradiscono solo zuccherato. Quando invece la concentrazione di zuccheri semplici si avvicina al 10% (per esempio nel tè freddo) o addirittura supera questa quota (11-12% nelle bibite in commercio, fino al 15% nei succhi di frutta), il gusto dolce è ben avvertito e spesso prevale sul gusto della bevanda stessa.⁷

Intolleranza ereditaria al fruttosio: rara ma possibile!

L'assunzione precoce di fruttosio, saccarosio e sorbitolo può causare reazioni gravi, potenzialmente letali nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF), una malattia rara, autosomica recessiva, del metabolismo del fruttosio, in cui l'ingestione di tali carboidrati danneggia gravemente fegato, rene e intestino.⁸ L'IEF o fruttosemia congenita è causata dal deficit dell'attività dell'enzima fruttosio-1-fosfato-aldolasi (anche chiamato aldolasi B), enzima principale deputato al metabolismo epatico del fruttosio, espressa soprattutto a livello epatico ma anche in alcune cellule dell'intestino tenue e della corticale renale. In questa patologia le attività enzimatiche di aldolasi A e C, che sono espresse rispettivamente a livello del muscolo scheletrico e a livello cerebrale, non sono invece alterate.

L'incidenza dell'intolleranza ereditaria al fruttosio in Europa si stima essere pari a circa 1 soggetto su 20.000-30.000 nati vivi. Si presenta tipicamente al momento del divezzamento, quando nella dieta vengono inseriti alimenti contenenti fruttosio, saccarosio e sorbitolo. La sintomatologia tipica è caratterizzata da vomito, torpore, severa ipoglicemia.

Ovviamente se gli zuccheri non tollerati vengono somministrati prima del divezzamento, il quadro clinico si manifesta più precocemente. È stato osservato che la gravità dei sintomi è correlata con l'età di esposizione al fruttosio (più il bambino è piccolo, maggiore è la severità) e con le quantità di zuccheri assunte.

L'ingestione protratta di fruttosio in questi bambini porta a danno epatico e renale severo, con rischio di morte. Il quadro clinico può presentare gravità variabile: da insufficienza epatica acuta, gravissima, irreversibile, già alla prima assunzione di una piccola quantità di fruttosio (esempio: due cucchiaini di omogeneizzato di frutta) a un quadro cronico con segni e sintomi lievi, che può essere misconosciuto per anni, anche perché i pazienti stessi si proteggono sviluppando molto presto un'avversione per i cibi contenenti fruttosio.

L'eliminazione di fruttosio, saccarosio e sorbitolo dalla dieta evita la progressione della malattia e permette una regressione del danno epatico (quando non gravissimo).

La diagnosi definitiva si basa attualmente sull'analisi molecolare, che ovviamente deve essere riservata ai pazienti in cui si sospetta la malattia. Questi pazienti sono quelli che presentano segni e sintomi suggestivi di IEF e nei quali anamnesticamente viene riferito rifiuto di frutta e di cibi zuccherati.⁹

Somministrazione precoce del fruttosio: Linee Guida e realtà clinica

Le Linee Guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP)¹⁰ e dell'OMS¹¹ raccomandano l'allattamento al seno esclusivo per i primi 4-6 mesi di vita. Se l'allattamento al seno non è possibile va utilizzato il latte in formula, che, in accordo alle ultime Linee Guida, non contiene né saccarosio né fruttosio. Infatti, in considerazione dei gravi danni che la somministrazione precoce di fruttosio può determinare ai neonati con IEF, la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN)¹² raccomanda

che saccarosio e fruttosio non siano aggiunti agli alimenti per lattanti destinati all'alimentazione durante i primi 4-6 mesi di vita.

Le Linee Guida internazionali raccomandano inoltre di non introdurre i succhi di frutta nella dieta prima dei 6 mesi di età, perché non vi è alcun beneficio nutrizionale. Anzi, usare il succo di frutta prima del divezzamento come sostituto di una poppata di latte può comportare ridotto apporto di proteine, grassi, vitamine e minerali. Un'altra raccomandazione è di proporre i succhi di frutta solo al bambino in grado di bere dalla tazza (6 mesi o più), perché l'esposizione prolungata dei denti allo zucchero presente nel succo di frutta, somministrato con il biberon, è un fattore che contribuisce alla formazione di carie dentali.^{13,14}

In contrasto con le Linee Guida, nella pratica clinica corrente è in aumento, fin dai primi giorni di vita, l'uso di prodotti come miele, camomilla, tisane e sciroppi di frutta, utilizzati per il trattamento di disturbi infantili quali coliche del lattante e stitichezza o per facilitare il sonno. Allo stesso modo è consue-

tudine la somministrazione di miele sul succhiotto per calmare il pianto dei lattanti fin dalla nascita. Ciò andrebbe invece vivamente sconsigliato per il rischio di botulismo del lattante. La *Food and Drug Administration* raccomanda infatti che il miele non sia introdotto nella dieta prima dei 12 mesi di vita perché può contenere le spore del botulino che nel lattante sono in grado di germinare nell'intestino e quindi causare malattia (il 95% di tutti i casi di botulismo si verifica in pazienti di età tra 6 settimane e 6 mesi).¹⁵

È interessante osservare che anche nella "formula **5-2-1-0**"¹⁶ che l'AAP propone per la prevenzione dell'obesità infantile si fa riferimento all'opportunità di non somministrare ai bambini bevande zuccherate. Ecco di seguito le raccomandazioni dell'AAP:

- **5** sono le porzioni di frutta e verdura che bisognerebbe assumere ogni giorno;
- **2** ore al giorno è il tempo massimo consentito per stare davanti a uno schermo (usando computer e videogiochi o guardando televisione, video o DVD). In particolare, i bambini

di età inferiore a 2 anni non dovrebbero passare molto tempo davanti allo schermo;

- **1** ora ogni giorno andrebbe dedicata al movimento, non bastano 2 ore di ginnastica alla settimana;
- **0** sono le bevande zuccherate.

Conclusioni

Purtroppo è in aumento nelle nostre aree la somministrazione precoce a neonati e lattanti di miele, tisane, camomilla, finocchietto, nettari di frutta e tè deteinato. Questi prodotti dovrebbero essere evitati nei primi mesi, perché sono una fonte di zucchero che non ha alcuna indicazione nutrizionale. Tali sostanze favoriscono il gusto per i cibi dolci, promuovono l'obesità e la carie dentale, possono avere gravi effetti metabolici nei soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio. Il miele è un fattore di rischio per il botulismo del lattante. Sulla base di queste considerazioni appare ragionevole proporre ai lattanti della specie umana prima del divezzamento una dieta latte esclusiva.

Bibliografia

1. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:274-88.
2. Clabaugh K, Neuberger GB. Research evidence for reducing sugar sweetened beverages in children. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 2011;34(3):119-30.
3. Brownell KD, Frieden TR. Ounces of prevention; The public policy case for taxes on sugared beverages. *N Engl J Med.* 2009;18,1805-8.
4. Qi Q, Chu AY, Kang JH et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012;367:1387-96.
5. Aller EE, Abete I, Astrup A et al. Starches, sugars and obesity. *Nutrients.* 2011;3:341-69.
6. Mennella JA, Lukasewycz LD, Castor SM et al. The timing and duration of a sensitive period in human flavor learning: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1019-24.
7. Progetto MiVoglioBene - SIPPS - a cura di Paolo Brambilla, Giorgio Bedogni, Carmen Buongiovanni, Guido Brusoni, Giuseppe Di Mauro, Mario Di Pietro, Marco Giussani, Manuel Gnechi, Lorenzo Iughetti, Paola Manzoni, Maura Sticco, Sergio Bernasconi.
8. Froesch ER, Wolf HP, Bitsch H et al. Hereditary fructose intolerance: an inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase. *Am J Med.* 1963;34:151-67.
9. Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279.
10. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129:e827-41.
11. World Health Organization. Global Data Bank on Breastfeeding and Complementary Feeding. Geneva, 1996 (WHO/NUT/96.1).
12. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:584-99.
13. The use and measure of fruit juice in pediatrics. *Pediatrics.* 2001;107(5):1210-3.
14. Feeding the child, in *Pediatric Nutrition Handbook*, 6th ed, ed. R.E. Kleinman (Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics. 2009 pp.145-74.
15. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/HealthEducators/ucm089629.htm> Page Last Updated: 10/25/2011.
16. Polacek M, Orr J, Letourneau L et al. Impact of a primary care intervention on physician practice and patient and family behavior: keep ME Healthy- the Maine Youth Overweight Collaborative. *Pediatrics.* 2009 Jun;123 Suppl 5:S258-66.

Per contattare l'autore **Raffaele Iorio**: raffaele.iorio@unina.it

Il cerchio di gesso del Caucaso: genitori in conflitto e bambini contesi. "Update" sulla PAS (Sindrome di Alienazione Parentale) a 30 anni dalla sua formulazione

Parisi G*, Vendemmia M**, Sciovone M G***, Vendemmia S****

* *Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia P.O. Vasto, ASLO 3, Regione Abruzzo. Consigliere Nazionale SIPO*

** *Aiuto TIN Ospedale San Sebastiano, Caserta*

*** *Laureanda in Medicina e Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

**** *Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia Ospedale "Real Casa Santa dell'Annunziata - San Giuseppe Moscati", Aversa*

Parole chiave

Sindrome di Alienazione Parentale, genitorialità

Key words

Parental Alienation Syndrome, parenthood

Riassunto

La Sindrome di Alienazione Parentale, codificata nel 1985 da R. Gardner, psichiatra forense alla *Columbia University*, è stata incorporata nel 2014 nella quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM). Questo può consentire una lettura del fenomeno più esatta e aderente alle dinamiche individuali e interattive tra i singoli individui e permettere di affrontare in maniera più efficace e produttiva una problematica che finora ha continuato a tradursi in danni immediati e a distanza per gli attori coinvolti, a cominciare dal bambino.

I professionisti dell'infanzia, sia di area medica e psico-sociale, sia legale, impegnati nelle separazioni coniugali conflittuali, dovranno impegnarsi per immaginare e realizzare percorsi nuovi e originali che risultino di più efficace tutela per le "vittime" di questa condizione, al momento socialmente economicamente e psicologicamente "dilagante".

Abstract

Parental Alienation Syndrome is a term coined by R. Gardner, Clinical Professor of Child Psychiatry at Columbia University, in 1985. This condition has been recognized as a disorder in fifth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in 2014. This new classification can allow a clearer interpretations of individual personality dynamics and consent a better management of all issues relating to this matter, which can lead to immediate or delayed detriment for everyone, primarily for children.

Child care professionals in medical, psychological, social and legal settings, who are engaged to deal with conflicted breakdowns, will need to make considerable efforts to realize new and most effective procedural paths, that will also protect all the 'victims' from a widespread condition in society.

Introduzione

"Il cerchio di gesso del Caucaso" è un'opera teatrale di B. Brecht del 1944-45, trasposizione di un'antica leggenda orientale incentrata sull'amore genitoriale e sulla saggezza e sagacia del verdetto di un giudice, chiamato a riconoscere la vera madre di un figlio conteso (Figura 1). Il riferimento artistico-letterario ben si presta a introdurre la problematica sottesa alla cosiddetta "Sindrome di Alienazione Parentale" o PAS, codificata nel 1985 da R. Gardner, psichiatra forense alla *Columbia University*, e da allora più croce che delizia di famiglie, tribunali, psicologi e società civile.

Figura 1. Scena teatrale



Cerchio di gesso

Tematica

Si sono passati in rassegna gli scritti più significativi prodotti sull'argomento dal mondo scientifico (contesto legale, giudiziario, medico-pediatrico, psicologico, psichiatrico e sociologico) e i principali riferimenti legislativi (legge 54/2006 sull'affido condiviso e successive proposte di legge modificative, art. 403 c.p.c., legge 55/2015 o "divorzio breve", legge 149/2001, d.d.l. 1209/2013 "modifiche alla legge 184/1983 in materia di adozioni dei minori da parte di famiglie affidatarie" e infine il d.d.l. cosiddetto "*ius soli soft*" sulla cittadinanza italiana a minori stranieri, *in fieri*), nonché il tema generico della destinazione di accoglimento del minore e quello specifico della struttura familiare post-separazione o divorzio, da considerare "*golden-standard*" per l'affidamento del minore stesso alla luce del suo diritto alla bi-genitorialità e con riguardo a spazi, tempi e modalità di fruizione pratica realizzabile (dalla ormai obsoleta anacronistica "*sole-custody*" all'attuale "*joint-custody*" nelle varie tipologie di distribuzione, domiciliata e allocazione parziaria teorica e pratica). L'analisi e la chiave di lettura riflettono - pur nel rispetto delle esigenze di obiettività legate all'incandescenza della materia - uno "stile di approccio" ermeneutico, euristico e antropologico che promana dalla fondamentale funzione di "*advocacy*" nei confronti del bambino (e della sua famiglia) che la moderna cultura dell'infanzia assegna e sollecita al Pediatra, insieme alla richiesta di un suo ruolo più attivo nella vicenda umana familiare e giudiziaria, dalla sua insorgenza fino agli estremi sviluppi (fatti salvi ovviamente gli obblighi di legge relativi a denuncia e dettagliamento di reati), l'una e l'altro finalizzati alla diffusione e affermazione di una visione bambino-centrica della società globale che, postulata nei documenti, proclami e dichiarazioni di principio, rimane ancora oggi nei fatti mortificata e disattesa in

varie parti del mondo, Occidente compreso. Dall'art. 3 della Convenzione sui diritti dell'Infanzia (1989): "*In tutte le decisioni relative ai fanciulli di competenza delle istituzioni pubbliche o private di assistenza sociale, dei tribunali, delle autorità amministrative o degli organi legislativi, l'interesse superiore del fanciullo deve essere una considerazione preminente*".

Risultati - discussione

La materia del contendere, sin dal suo inizio, è stata il frutto di due preoccupazioni, speculari ma contrapposte e, nel tempo, divaricanti: da un lato, quella di chi temeva che l'iscrizione della PAS come tale nei manuali diagnostici potesse coprire il reato di un genitore realmente abusante, consentendogli di perpetuare impunemente l'abuso stesso; dall'altro quella di chi temeva che la negazione della PAS come tale potesse consentire a un genitore realmente alienante di commettere egli stesso un abuso, minando alla base la capacità del bambino di esaminare la realtà.

Il destino finale della concettualizzazione di Gardner (relazione perversificata fra 3 attori principali, di cui 2 - un genitore e un figlio - coalizzati a escludere e "vilificare" l'altro genitore, in un intreccio relazionale spinto "*in extremis*" fino all'assunzione da parte del figlio di un crudele, non giustificato, ruolo autonomo di "pensatore indipendente" e "perverso polimorfo" di freudiana memoria e, quando la madre è il genitore "alienante", col persistente contributo materno estremizzato al punto da meritargli da parte di Turkat l'attribuzione di "*Medea*" o "*madre malevola*", definizioni che nella loro crudezza e icasticità ripudiano totalmente una volontà di più raffinata introspezione alla ricerca di un terreno psico-analitico e psicodinamico certamente più ricco della ferrea geometria che scaturisce dalla maschera "scenica" pre-confezionata in cui l'autore ha irrigidito l'effettiva

rappresentazione della realtà), si può datare in tempi recentissimi (marzo 2014, edizione italiana) all'ultima edizione DSM-V dell'*American Psychiatric Association*, che sancisce in maniera netta e irreversibile quello che immaginificamente si può definire come il "crollo e disgregazione" di un monolito psico-giudiziario, che per quasi 30 anni ha imperversato nelle aule dei tribunali col suo "malefico" manicheismo, inflessibile rigorismo, protervo solipsismo e granitica inscalfibile compattezza, che tende a individuare sempre "due vittime e un carnefice", oppure "due carnefici e una vittima", informando di sé e dei suoi devastanti effetti la sfera personale psicologica, sociale ed economica degli attori coinvolti nella disputa.

Oggi, finalmente, grazie all'incorporazione nel DSM-V dell'alienazione parentale (AP, terminologia da preferirsi), non più integrale come strutturata da Gardner ma scomposta in frazioni, categorie e sub-specificazioni, la lettura del fenomeno risulta più esatta e aderente alle dinamiche individuali e interattive tra i singoli individui, che vengono a collidere e colludere in un incastro relazionale misconosciuto, complesso, sfaccettato e più genuinamente e veridicamente specchio di una realtà che ci sensibilizza alle differenze e rende più comprensibile a noi stessi e agli altri il senso di quella umanità fragile, cangiante, multipla e continuamente refratta che ci rende fratelli e sorelle o, all'occorrenza, nemici mortali. Metafore a parte, nella pratica è facile prevedere di poter affrontare da oggi in maniera più efficace e produttiva la problematica, secondo una modalità di approccio "caso per caso", che utilizza le diverse componenti di volta in volta esprimenti il coinvolgimento e la qualità delle reazioni emotivo-comportamentali del figlio e le pulsioni legate a una condizione psico-patologica del genitore che alimenta le reazioni stesse, con

effetto disgregante (Figura 2). Un approccio “multiassiale” del fenomeno quindi, che sacrifica ogni riferimento a una definizione e, di conseguenza, a una “prassi unificante” che, nei tempi, si è dimostrata inadatta a descrivere, integrare e comporre le controversie, contenendone gli esiti distruttivi a medio termine (fenomeno della “nuova povertà” o vera e propria indigenza in cui versano oggi in Italia quasi un milione di ex-coniugi, madri e soprattutto padri, ridotti in miseria e non più in grado di garantire né il figlio co-affidato né se stessi) e a distanza (“outcome” evolutivi sfavorevoli, ben dimostrati in almeno il 30% dei figli di genitori separati e altamente conflittuali, dalla Letteratura scientifica più qualificata).

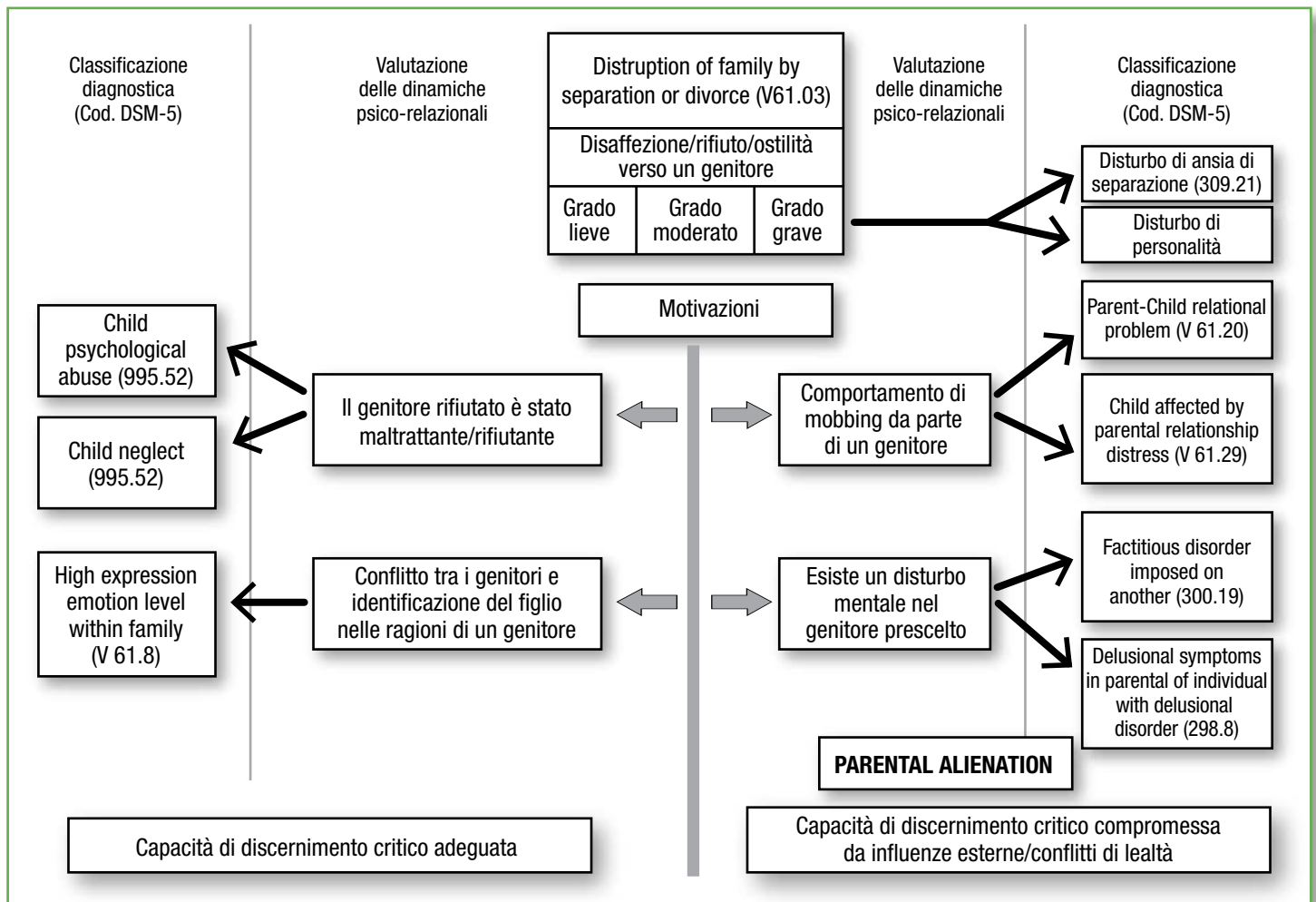
Considerazioni, commento, proposte operative

La PAS (PA) è un chiaro esempio di come un uso strumentale e opportunistico di una costruzione scientifica da parte del suo artefice riesca a trasformare una, per alcuni versi, pur apprezzabile capacità di cogliere e fissare l'essenzialità di situazioni, relazioni e tratti psicologici in una rappresentazione “rituale” che è diventata un monumento alla cattiva genitorialità.

La PA è anche un chiaro esempio di come una problematica antica rimanga nel tempo immutata per frequenza e rilevanza, alimentata dalla crisi in atto di principi, istituzioni o modelli di riferimento storici (famiglia, matrimonio, genitorialità “normativa”), con viraggio verso modelli di unione, convivenza,

coniugalità e relazione con i figli atipici, eterogenei, non “contrattualizzati”, spesso come complicanza di una coniugalità e genitorialità non normative né progettuali ma “fragili” (adolescenza, stupro, disagio sociale o psicologico preesistente, figli non desiderati, malattie, coniugalità avversative, cultura del “provvisorio”) e col concorso di condizioni socio-economiche disgreganti. Splendido edificante contrappunto di questa “cattiva” genitorialità è offerto da un tipo di genitorialità di radice istintuale e pulsionale, determinata dal caso o dal destino, moto dell'anima incontrollabile che nasce dal sedimento amorfo e opaco dei sentimenti neutri o di quelli positivi frustrati e sopiti dalle vicende della vita ma non alienati né corrotti, che determina un improvviso

Figura 2. Algoritmo valutativo secondo il DSM-V



fortissimo legame tra due vite, una matura e una giovane, in una relazionalità complessa, fondata sul bisogno di offrire protezione e riceverne, offrire attenzione ed esserne oggetto, offrire cure ed esserne ricambiato, sintesi mirabile e perfetta armonizzazione di Legge e Desiderio, normazione e spontaneità, *lògos* e *psichè*. Questo tipo di genitorialità "occasionale", non biologica né allevente ma profondamente vocazionale, si realizza per esempio nelle figure di tutori, mentori, padri adottivi, allenatori sportivi, "team leader" e comunque "altri significativi", secondo la teoria di J. Bowlby sullo sviluppo del "sistema comportamentale di attaccamento", che hanno trovato fin dall'antichità i loro interpreti, esegeti, cantori. Magnifica celebrazione di tale genitorialità è offerta, filmicamente ai tempi nostri, dalle vicende narrate da un apprezzato regista-attore (Clint Eastwood) ne "Un mondo perfetto", "Gran Torino" e "Million dollar baby" (dove viene introdotto un altro delicatissimo tema, collaterale ma non secondario, quello dell'eutanasia "by proxy", trattata e risolta con asciutta commovente cifra interpre-

tativa), storie di amore e sentimento capaci di picchi di lirismo inaspettato nel drammatico epilogo di supremo sacrificio di una vita (e di una libertà) a favore di un'altra (Figura 3).

La PA è ancora un chiaro esempio di problematica per il cui trattamento è indispensabile una stretta cooperazione tra sistema giuridico, psicologico e Stato. Gli psicologi hanno bisogno del potere del tribunale perché le loro raccomandazioni siano attuate; i tribunali, invece, hanno bisogno che i professionisti mettano in atto le terapie adeguate. Gli uni e gli altri hanno bisogno dello Stato per garantire sul piano del pensiero e su quello legislativo e attuativo più ampi progetti/programmi di sostegno e recupero delle ex-parti in causa, *in primis* il bambino, prima vittima, che non devono essere abbandonati a se stessi dopo la tempesta che ne ha sconvolto le vite. In quest'ottica è del tutto indispensabile lavorare per pervenire al tanto atteso Tribunale Unico per la Famiglia e i Minori, sede potenziale di centralizzazione, velocizzazione, specializzazione e ottimizzazione dei procedimenti (e questa è

una competenza squisitamente legislativa, come del resto analogamente lo è quella che voglia sostenere l'idea di una legislazione specifica per la PAS e i suoi "attori", da più parti avanzata). Più ardite visioni della problematica e delle soluzioni attuabili, anche alla luce del sostanziale fallimento degli interventi "convenzionali" sinora adottati sia in campo legale-giudiziario sia medico-psico-sociale (che, secondo F. Montecchi, altro non hanno prodotto che un aggravamento del "massacro psicologico" del bambino derivante dalla devastante conflittualità genitoriale), chiamano in causa come opportuna e indifferibile l'assunzione e l'affermazione di una logica "bambino-centrica" (come l'art. 3 della citata Convenzione sui diritti dell'infanzia recita), che indica come possibile percorso innovativo e originale quello che sposta il giudiziario dal centro della catena circolare dei diversi interventi, collocandosi al centro (o almeno affiancandosi) una figura o ente terzo, indipendente e "dedicato" (garante dell'infanzia, difensore civico dell'infanzia, curatore speciale, Pediatra con specificità di formazione e impegno), che possa meglio garantire una consonanza "a livello del bambino" tra le diverse competenze professionali e istituzionali coinvolte in ogni iter relativo a procedimenti, azioni, decisioni giudiziarie e socio-sanitarie in cui è implicato il bambino stesso, senza ovviamente interferire nelle attività di indagine e di formazione della prova. Come afferma F. Montecchi (2014), "la carenza di risorse economiche e professionali non può giustificare la scelta di risolvere con interventi esclusivamente sociali e giudiziari un disagio che dovrebbe avere una risposta terapeutica" e - aggiungiamo noi - un approccio di specificità culturale, sentimentale e tutoriale nei confronti del "pianeta infanzia". Sarebbe consigliabile l'utilizzo ottimizzato della prassi dell'"home-visiting", che può essere di grande aiuto nelle fasi del disagio e della crisi prelimina-

Figura 3. Scene filmiche



ri alla disgregazione, nell'identificare i casi a rischio, oppure il vero e proprio "child abuse and neglect" già consumato. Il contributo del Pediatra, in quest'ottica, può essere prezioso all'interno del "team" professionale deputato a tale compito.

È auspicabile un maggior ricorso all'istituto della mediazione legale, se non pre-separazione/divorzio, almeno certamente pre-affido condiviso, utile a cercare di ridurre il contenzioso, a prefigurare in modo chiaro ed esauriente la realtà processuale, compresi i costi e il disallineamento tra livelli diversi di qualità di patrocinio assistenziale tra le parti, legati a livelli diversi di rappresentatività professionale e disponibilità economiche. Tale disparità troppo spesso esita in logiche di "truth of triumph", anziché in "triumph of truth", come nelle parole di un avvocato americano: "la PAS è il sogno dell'avvocato della difesa: più grande è la prova del crimine, più grande sarà la prova della difesa".

Parimenti, il ricorso alla mediazione familiare (che può essere di tipo "strutturato" o di tipo "terapeutico") offre ai coniugi che non siano ancora giunti alla fase "senza ritorno" un appoggio individualizzato, alla ricerca di un'elaborazione e un cambiamento del modello di comportamento di pensiero e/o emotivo, assieme all'estensione dell'intervento a tutte le questioni anche pratiche derivanti dalla dissoluzione della famiglia (Coogler, 1975; Irving e Benjamin, 1995). Analogamente, un progetto terapeutico clinico serio deve coinvolgere tutte e tre le parti (madre, padre, bambino) con un programma di "mediazione terapeutica genitoribambino", "mediazione terapeutica della coppia genitoriale" e "trattamento della patologia intra-psichica" del bambino, dato che nella maggior parte dei casi tutte e tre le parti in causa, secondo gli psico-esperti, sono invischiate in una relazione disturbata con debordamento nello psico-patologico. È evidente la complessità di un tale pro-

getto terapeutico, che spesso diventa di difficile attuazione presso i servizi territoriali, richiedendo risorse, spazi di lavoro e competenze specifiche di problematica disponibilità.

È da ricercare un più maturo, responsabile e condiviso sforzo di giudici, avvocati e consulenti CTU e CTP, teso al rinvenimento di un "collante etico comune", finalizzato a fare emergere dal "deserto" della conflittualità (che proprio in tribunale trova la sede naturale di estremizzazione di quella "guerra ritualizzata" tra ex-coniugi, in ragione delle sue intrinseche caratteristiche di struttura e funzionamento) eventuali spazi residuali di genitorialità positiva, su cui puntare per un'azione "salvifica" e di recupero del diritto primario del bambino a ricevere attenzione, sostegno, cure e amore lungo tutto l'arco del suo cammino evolutivo, e oltre. È da sollecitare un'azione di tipo educativo e formativo che "a monte" possa essere in grado di rendere più solidi i legami parentali col figlio, attraverso un'opera di preparazione alla "idea" di coniugalità, alla "idea" di essere genitori, alla "idea" del figlio, alla funzione genitoriale che, tutte insieme, indichino principi e valorialità in grado di collocarsi al di sopra di interessi e/o egoismi individuali. Occorre comunque che, in caso di fallimento e disgregazione della triade familiare, le istituzioni siano pronte con sostanziali programmi di accompagnamento, supporto e indirizzo sul piano psicologico, sociale ed economico per i cosiddetti "reduci" della PA, finalizzati non ad astratti aspetti di redenzione, perdonismo, socialitarismo, ma semplicemente a edificare un sistema di welfare più avanzato e protettivo.

Sarà opportuno infine non "perdere d'occhio" l'esistenza e le competenze della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo, sempre presente a rivalutare e spesso ribaltare le sentenze dei singoli Stati e infliggere sanzioni, e rivolgere massimo ascolto e attenzione a orga-

nizzazioni sovranazionali (UNICEF, UNESCO, Banca Mondiale, *Save the Children*), soggetti istituzionali (Garante dell'Infanzia, Osservatorio dell'Infanzia e Adolescenza), associazioni di volontariato paragonative o non governative più o meno note, come Caritas, Colibrì, Telefono Azzurro, Telefono Arcobaleno e - "last but not least" - Papi-gump, recentemente scesa in campo per la tutela appassionata della bi-genitorialità e dei diritti dei padri ex-coniugi, passati attraverso l'esperienza devastante vissuta tra alienazione, tribunali ed esiti processuali e oggi "più grigi ma non domi", come canta (il poeta) Claudio Baglioni, in difesa di principi e diritti comuni (Figura 4). Tale finalità può anche assumere, ben al di là delle vicende personali e generali di rifrazione paterna di "vulnus" alienatorio, una valenza di ricerca simbolica e di recupero di quelle radici psicologiche, antropologiche e culturali in grado di ricondensare e riempire di senso quella figura di padre la cui idea, secondo la formulazione di J. Lacan, si è come evaporata col venir meno della funzione orientativa dell'Ideale nella vita individuale e collettiva dell'ultimo secolo, mentre secondo altri (e molto più prosaicamente) è stata appannata e snaturata dal proliferare incontrollato di separazioni e divorzi, generando comunque quella che le scienze sociali definiscono una "società senza padri".

Figura 4. Papi-gump in cammino



Conclusioni

La PAS fornisce ancora oggi (ed è purtroppo agevole prevedere che lo farà anche nei prossimi anni, come i “trend” di crescita di separazioni e divorzi in quasi tutti Paesi del mondo occidentale chiaramente mostrano) una spesso dolorosa dimostrazione di come una miope interpretazione adulto-centrica di essa (inaugurata strumentalmente dallo stesso Gardner) continui a tra-

dursi in guasti immediati e a distanza per gli attori coinvolti, a cominciare dal bambino, prima vittima, passando per il genitore alienato, senza risparmiare spesso lo stesso alienante. Gli esiti deludenti degli interventi adottati a livello preventivo, clinico-giudiziario e riabilitativo impongono una rilettura del fenomeno da parte di professionisti dell’infanzia, di area medica, psicosociale e legale, avvocati e magistrati

impegnati nelle separazioni coniugali conflittuali, per immaginare e realizzare percorsi nuovi e originali che risultino, con l’indispensabile ausilio di una legislazione “aggiornata” (fino alla concezione di una legislazione specifica per la PAS), di più efficace tutela per le “vittime” della condizione, al momento socialmente economicamente e psicologicamente “dilagante” come un morbo fuori controllo.

Riferimenti in Letteratura per approfondire l’argomento

- Jung CG. L’importanza del padre nel destino dell’individuo. In Freud e la psicoanalisi, Vol. IV. Bollati Boringhieri, Torino, 1973.
- Winnicott DW. Dalla pediatria alla psicanalisi: scritti scelti. Martinelli, Firenze, 1975.
- Lacan J. Nota sul padre e l’universalismo. In La psicoanalisi, N. 33, Astrolabio, Roma, 2003.
- Jung CG. Psicologia dell’archetipo del fanciullo. In Opere, Vol. IX, tomo I: Gli archetipi e l’inconscio collettivo. Bollati Boringhieri, Torino, 1980.

Bibliografia

- Brecht B. “Il cerchio di gesso del Caucaso” (Der Kaukasische Kreidekreis). 1944-1945.
- Gardner RA. Recent trends in divorce and custody litigation. Academy Forum (A Publication of the American Academy of Psychoanalysis) 1985;29:3-7.
- Bowlby J. Una base sicura. Applicazioni cliniche della teoria dell’attaccamento. 1989. Raffaello Cortina editore.
- Irving HH, Benjamin M. Family Mediation. 1995. Sage.
- Roberts I, Kramer MS, Suissa S. Does home visiting prevent childhood injury? A systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1996;312:29-32.
- Kelly JB, Johnston JR. The alienated child: a reformulation of parental alienation syndrome. Family Court Review. 2001;39:249-67.
- Malagoli Togliatti M, Lubrano Lavadera A. La sindrome di alienazione genitoriale (P.A.S.): epigenesi relazionale. Maltrattamento e abuso all’infanzia. 2005;7:7-12.
- Baker AJL. The long-term effects of Parental Alienation on adult children: a qualitative research study. American Journal of Family Therapy. 2005;33:289-302.
- Salluzzo MA. La sindrome di alienazione genitoriale (P.A.S.): psicopatologia e abuso dell’affidamento nelle separazioni. Interventi di confine tra psicologia e giustizia. Rivista Scientifica di Psicologia. 2006;8:6-18.
- Bernet W. Parental alienation disorder and DSM-V. American Journal of Family Therapy. 2008;36:349-66.
- Verde A, Passoni E. La consulenza tecnica di parte nelle cause di separazione e divorzio fra psicologia forense e psicologia clinica. Rassegna Italiana di Criminologia. 2009;3:1-23.
- Malagoli Togliatti M, Lubrano Lavadera A. Il rifiuto e il disagio dei figli nei casi di separazione conflittuale: possibili percorsi evolutivi. Maltrattamento e abuso all’infanzia. 2009; Numero speciale,3:27-38.
- Risè C. Il mestiere di padre. 2011. S. Paolo edizioni; spunti vari e commento a “Il padre, l’assente inaccettabile” (dello stesso autore, sesta edizione S. Paolo edizioni, 2011).
- Ben-Ami N, Baker AJL. The long-term correlates of childhood exposure to Parental Alienation on adult self-sufficiency and well-being. American Journal of Family Therapy. 2012;40:169-83.
- Baker AJL, Verrocchio MC. Italian college student reported childhood exposure to Parental Alienation correlates with well-being. Journal of divorce & remarriage. 2013;54:609-28.
- Verrocchio MC, Baker AJL. Italian adult’s recall of childhood exposure to parental loyalty conflicts. Journal of Child and Family Studies. 2013:1-11.
- Recalcati M. Il complesso di Telemaco. Genitori e figli dopo il tramonto del padre. 2013. Feltrinelli edizioni.
- Camerini GB, Magro T, Sabatella U, Volpini L. La parental alienation: considerazioni cliniche, nosografiche e psicologico-giuridiche alla luce del DSM-5. Giorn Neuropsich Età Evolut. 2014;34:1-xxx
- Nussbaum AM. L’esame diagnostico con il DSM-V. 2014. Raffaello Cortina editore.
- Parisi G. Una pediatria per la società che cambia: criticità assistenziali attuali, “new-morbidity”, Sindrome di alienazione parentale. Atti II Convegno Nazionale “Papi gump”- Diritti dei minori tra tutela e violazione. Vasto, 6 settembre 2014.
- Montecchi F. I figli nelle separazioni conflittuali e nella (cosiddetta) P.A.S. (Sindrome di Alienazione Genitoriale). Massacro psicologico e possibilità di riparazione. 2014. Franco Angeli editore.
- Vezzetti V. I minori europei di fronte al divorzio dei genitori. SIPPS. 2015;1:8-13.

Per contattare l’autore **Salvatore Vendemmia**: dotvendemmia@libero.it