



# PEDIATRIA

## PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Report sull'attività ambulatoriale di un  
pediatra di famiglia: analisi del triennio  
2004-2006**

**Vaccino antinfluenzale e OM-85  
somministrati a breve distanza di  
tempo sono efficaci, sicuri e ben  
tollerati**

**Allergia alle proteine del latte vaccino:  
intervento dietetico**

# Editoriale

**C**ari Amici, speriamo che abbiate impiegato la pausa estiva appena trascorsa per divertirvi, visitare luoghi interessanti, ma anche per riposarvi, ricaricare le batterie e, perché no, dormire un po' di più. Diversi studi infatti suggeriscono che un ridotto tempo dedicato al sonno o una scarsa qualità dello stesso, oltre a provocare ben note conseguenze come irritabilità e difficoltà di concentrazione, sembra essere correlato con un rischio maggiore di ingrassare; le ricerche confermano inoltre che ciò vale anche per i bambini. I motivi di questa associazione sono da ricondurre al maggior tempo a disposizione per assumere alimenti ricchi di calorie e alla ridotta attività fisica, poiché la mancanza di sonno notturno rende i bambini meno propensi a dedicarsi allo sport durante la giornata. È compito dunque di noi pediatri aiutare i genitori a educare i loro figli, fin dai primi anni di vita, non solo a compiere corrette scelte alimentari ma anche a scegliere stili di vita adeguati che comprendano momenti di attività fisica e un'abitudine regolare al sonno, sia in termini di qualità sia di quantità.

Vorremmo inoltre richiamare l'attenzione riguardo a un problema che sta diventando, a nostro avviso, davvero preoccupante: la drastica riduzione della copertura vaccinale in età pediatrica. L'obbligatorietà delle vaccinazioni ha garantito per anni la prevenzione gratuita e il controllo delle malattie infettive nella nostra società; il tempo, tuttavia, ha cancellato la memoria storica di diverse malattie infettive ad alto grado di pericolosità, un tempo diffuse nel nostro Paese e oggi scomparse o diventate molto rare, grazie proprio alle vaccinazioni. Parallelamente è cresciuta la tendenza a mettere in discussione la sicurezza e la necessità dei vaccini, a sottolinearne i rischi, veri o presunti. Oggi molti genitori hanno una percezione più elevata dei rischi connessi alle vaccinazioni rispetto a quelli della malattia infettiva che viene prevenuta dalla vaccinazione e temono di esporre senza motivo un figlio che "sta bene" a eventi avversi, a rischi reali. Il facile accesso a fonti informative mediante internet comporta il rischio di acquisire informazioni inesatte o addirittura fasulle, che creano nei genitori stati di ansia, dubbi e incertezze, e possono indurli al rifiuto delle vaccinazioni. È necessario che i pediatri monitorino attentamente questa situazione, informando correttamente le famiglie sui benefici e sui rischi delle malattie e delle vaccinazioni, con un linguaggio chiaro e comprensibile, favorendo la loro consapevolezza e facilitando il loro

processo decisionale. I mesi che ci aspettano saranno quindi ricchi di rilevanti appuntamenti: in Campania la SIPPS farà la sua parte per sensibilizzare riguardo al tema delle vaccinazioni dando vita a un programma di incontri tra pediatri, infermieri di area pediatrica e famiglie, che verrà presto esteso a tutta Italia.

A fine novembre sarà poi la volta del nostro Congresso Nazionale, a Verona. In questa occasione presenteremo i risultati della Consensus di quest'anno, redatta a 4 mani con la SIAIP, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica, ed entusiasticamente appoggiata anche dalla Società Italiana di Pediatria (SIP). Questo documento, riguardante la prevenzione delle allergie alimentari e respiratorie, è particolarmente prezioso, dal momento che affronta numerose tematiche: dall'epidemiologia ai costi sociali e sanitari delle malattie allergiche, dalla prevenzione con interventi ambientali all'inquinamento outdoor e indoor, senza tralasciare le gravi conseguenze che provoca il fumo di sigaretta e, ancora, sottolineando l'importanza dell'attività fisica e di un sano stile di vita. Il materiale è stato redatto grazie all'intervento di numerosi esperti pediatri, nutrizionisti, ricercatori, immunologi, infettivologi, pneumologi e allergologi, che colgo l'occasione per ringraziare personalmente: Salvatore Barberi, Annalisa Capuano, Elena Chiappini, Gian Luigi de' Angelis, Iride Dello Iacono, Maurizio De Martino, Daniele Ghigloni, Marcello Giovannini, Massimo Landi, Gianluigi Marseglia, Alberto Martelli, Vito Leonardo Miniello, Diego Peroni, Lucilla Ricottini, Maria Giuseppa Sullo, Luigi Terracciano, Cristina Vascone, Elvira Verduci, Carmen Verga. Particolare gratitudine, infine, va al dott. Roberto Bernardini, Presidente SIAIP, che, insieme a me, ha coordinato i lavori che hanno portato alla luce questa Consensus.

Vi aspettiamo dunque a Verona e, nel frattempo, vi auguriamo una buona lettura della nostra bella rivista

Guido Brusoni

Giuseppe Di Mauro

Luciano Pinto





## SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

### PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

### VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi  
Gianni Bona

### CONSIGLIERI

Salvatore Barberi  
Annamaria Castellazzi  
Claudio Maffeis  
Vito Leonardo Miniello

### SEGRETARIO

Giuseppe Varrasi

### TESORIERE

Emanuele Miraglia del Giudice

### REVISORI DEI CONTI

Elena Chiappini  
Daniele Ghiglioni  
Elvira Verduci (Supplente)

## PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

### DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

### DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

### COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi  
Sergio Bernasconi  
Gianni Bona  
Annamaria Castellazzi  
Elena Chiappini  
Franco Locatelli  
Ruggiero Francavilla  
Daniele Ghiglioni  
Paola Giordano  
Claudio Maffeis  
Lorenzo Mariniello  
Gianluigi Marsiglia  
Vito Leonardo Miniello  
Emanuele Miraglia del Giudice  
Giuseppe Varrasi  
Leo Venturelli  
Elvira Verduci

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

## AGORÀ

4

## REVIEW

Report sull'attività ambulatoriale di un pediatra di famiglia:  
analisi del triennio 2004-2006

*Bottaro G*

6

## ESPERIENZE

Neonati a rischio per emoglobinopatie: diagnosi precoce mediante  
screening mirato a Novara

*Castagno M, Rolla R, Grigollo B, Savastio S, Zaffaroni M, Dellora C, Bellomo G, Bona G*

14

I test tiroidei in pediatria: quando richiederli e come interpretarli

*De Luca F, Catena MA, Corica D, Dottore A, Mignosa C, Scuderi V, Vadalà R, Zoccali G*

18

## CASO CLINICO

Quando la febbre diventa ricorrente: descrizione di un caso  
di Sindrome da Iper IgD

*Gicchino MF, Granato C, Olivieri AN*

22

## APPROFONDIMENTI

Il pediatra nella gestione del bambino emofilico

*Giordano P, Corallo PC, Praitano M, Valente F, Amoruso A, Valente M, Lassandro G*

26

Vaccino antinfluenzale e OM-85 somministrati a breve distanza di  
tempo sono efficaci, sicuri e ben tollerati

*Di Mauro G*

29

## DOCUMENTI

Gaetano Salvioli, uomo, medico, scienziato: un testimone del tempo

*Farnetani I*

33

Allergia alle proteine del latte vaccino: intervento dietetico

*Martelli A, Serradori L, Traina G, Landi M, Fiocchi A*

37

### 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

## Norme per gli autori

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

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

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

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

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

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 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 carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

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

Per libri:

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

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

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

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

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

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

**PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE**

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

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

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

## Bamboccioni? No, mammaterapia!

È ormai un luogo comune affermare che i bambini italiani siano i più viziati del mondo e che, come scriveva qualche anno fa la notissima rivista americana *Newsweek*, “nonostante siano famosi per il loro individualismo, gli italiani hanno sempre l’atteggiamento di chi sa come trovare riparo tra le sottane delle loro mamme”. Nonostante questo ci sono situazioni in cui il famigerato “mammismo” italico torna molto utile ed è sinonimo di funzionalità e, al tempo stesso, successo. È proprio grazie alla famiglia, infatti, e al fatto che i figli siano “mammoni”, che si riescono ad affrontare meglio situazioni di disagio come malattie e ricoveri. La famiglia diventa una rete che aiuta il bambino ad affrontare le difficoltà e il recupero e si rivela una valida soluzione terapeutica.

In difesa del mammismo si schiera anche la SIPPS. “Il mammismo terapeutico, ovvero la presenza e l’affetto di un genitore al fianco di un bambino ammalato - spiega il Presidente, **Giuseppe Di Mauro** - esiste ed è un antidoto al dolore in tutti i casi in cui è richiesto un intervento sanitario, sia esso un semplice prelievo, una visita con il pediatra o un intervento. L’affetto familiare, anche apprensivo, può essere un valore aggiunto sia dal punto di vista psicologico, sia, soprattutto, da quello fisico: il bambino sente meno dolore, vive meglio il momento, sente meno ansia e stress se ha la mamma, o comunque un familiare, al suo fianco”. Il dottor Di Mauro aggiunge che l’Italia in questo è imbattibile, anche perché “gli ospedali italiani sono tra i pochi in Europa che permettono la presenza di un genitore la notte in ospedale - informa Di Mauro - la sua presenza nei reparti pediatrici allevia molto il dolore. Il bambino italiano in questo è più coccolato rispetto a quello straniero e affronta meglio la situazione”. Eppure basta attraversare

il confine per essere investiti da pesanti critiche: il mensile tedesco *Focus* scrive infatti che “i ragazzi italiani non riescono a staccarsi dal nido materno e, nel 40% dei casi, da sposati cercano casa vicino a quella della mamma, mettendo sotto pressione la loro moglie, troppo spesso paragonata alla loro madre”, mentre il *Sunday Times* londinese definisce gli italiani “costantemente infantili e ossessionati dalla figura materna”. Ora, a sorpresa, arriva invece una promozione a pieni voti dell’“iperprotettività” tipica delle mamme e, in generale, delle famiglie di casa nostra. Parola dell’illustre luminare della chirurgia della mano **Giorgio Pajardi, direttore del reparto universitario di Chirurgia della Mano e Microchirurgia dell’Ospedale San Giuseppe di Milano nonché past President della Società Italiana di Chirurgia della Mano (S.I.C.M.) e docente presso l’Università degli Studi di Milano**: “Ogni anno - spiega il Prof. Pajardi - visitiamo circa 20.000 bambini con disfunzioni alle mani e ne operiamo più di 700 e da questa enorme esperienza notiamo come, per la maggior parte dei casi, i bambini italiani, grazie all’affetto e alla protezione tipici delle loro famiglie, riescano a sopportare meglio di tutti gli altri le ansie e le problematiche causate da fisioterapie complesse e da periodi di ripresa che possono diventare anche abbastanza lunghi”. Saranno pure i più mammoni, ma, come sottolinea il chirurgo, “la presenza assidua della mamma e della famiglia diventa un vero e proprio valore aggiunto nel percorso di recupero terapeutico. La rete familiare italiana - prosegue Pajardi - sopperisce alle carenze del sistema assistenziale e provvede a supportare il bimbo a costo di qualsiasi sacrificio. Questa predisposizione aiuta i bambini ricoverati a sopportare meglio la lontananza da casa e ad affrontare serenamente ogni disagio che questo può comportare agli altri membri della famiglia”.

“È nata **WAIDID**, l’associazione mondiale per le malattie infettive e i disordini immunologici”

Nel panorama **internazionale** non esisteva ancora una società scientifica specializzata in malattie infettive e immunologiche con il coinvolgimento di diversi specialisti d’organo che si occupano di bambini, adulti ed anziani.

**WAIDID**, con sede a Milano, nasce con l’intento, quindi, di promuovere iniziative che valorizzino la **ricerca scientifica** sulle **malattie infettive e i disturbi immunologici** a livello nazionale e internazionale e sensibilizzare l’opinione pubblica su tali malattie, molto diffuse negli adulti e nei bambini.

“Sono orgogliosa di annunciare la nascita di **WAIDID** - afferma la Prof.ssa **Susanna Esposito, Presidente WAIDID e Direttore dell’Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Policlinico di Milano** - è la realizzazione di un progetto in cui ho fortemente creduto in questi anni e sono onorata di aver potuto presentare pubblicamente la nuova Associazione in occasione del *Respiratory Experts Forum* di Shanghai. Il nostro obiettivo infatti è proprio quello di promuovere la ricerca scientifica e l’informazione nell’ambito di malattie trasversali a diverse discipline e a tutte le età quali le malattie infettive e immunologiche attraverso lo sviluppo di iniziative educative e la formazione professionale continua a favore di medici, fisioterapisti, biologi, biotecnologi e di tutti coloro che sono coinvolti nella cura di queste patologie”.

Presto sarà on line il sito dell’associazione, dove operatori sanitari, media e opinione pubblica, avranno la possibilità di documentarsi e ricevere informazioni utili riguardanti eventi internazionali di rilievo e le principali novità



scientifiche sull'argomento, con consulenze dedicate da parte di specialisti di settore. Nel 2016, inoltre, si terrà a Milano (casa madre dell'associazione) il primo congresso di WAIDID che vedrà riuniti i migliori esperti mondiali in questo campo.

“Nei Paesi industrializzati, le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) coinvolgono **più del 25% dei bambini con meno di 1 anno e il 18% dei bambini tra 1 e 4 anni** - precisa **Susanna Esposito** - e, sebbene nella maggior parte dei casi si tratti di infezioni apparentemente banali, a causa della loro frequenza elevata creano problemi medici, sociali ed economici non trascurabili. Per questo la prevenzione è fondamentale ed è possibile grazie a strumenti come i vaccini e alcuni immunostimolanti che contribuiscono a ridurre l'incidenza delle IRR”.

Studi epidemiologici condotti nelle diverse parti del mondo e nei contesti socioeconomici più vari hanno chiaramente dimostrato che, dalla fine del primo anno di vita fino all'inizio dell'età scolare, il **bambino sano va incontro ad almeno 5-6 episodi di infezione respiratoria per anno, a causa dell'imaturità del suo sistema immunitario. I fattori di rischio** che contribuiscono ad aumentare l'incidenza delle IRR in età pediatrica sono:

la frequenza scolastica, la presenza di un alto numero di familiari conviventi, specie se di tenera età, il fumo passivo e le carenti condizioni igieniche.

Gli **strumenti** principali per **prevenire** la diffusione delle IRR sono: l'utilizzo dei **vaccini**, in particolare quello **influenzale** e quello **pneumococcico coniugato** e l'utilizzo degli **immunostimolanti** da utilizzare nel periodo di massimo rischio di insorgenza delle IRR, vale a dire immediatamente prima e durante il periodo invernale.

### Campagna AIFA sull'uso consapevole dei farmaci per bambini: la posizione della SIPPS

“La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale è dalla parte dei bambini e delle loro famiglie e per questo si schiera con quanti vogliono curare in modo consapevole, serio ed appropriato attraverso l'uso di medicine adatte e specifiche. I pediatri, anche quelli ambulatoriali, sono pronti, con la dovuta preparazione, a partecipare a studi e ricerche mirate sull'uso dei farmaci nei bambini”. È quanto dichiara in una nota il dottor **Giuseppe Di Mauro**, Presidente SIPPS. “La recente iniziativa dell'AIFA - aggiunge Di Mauro - ci trova assolutamente d'accordo:

non possiamo che essere favorevoli a curare con più accuratezza i bambini. È vero: spesso, nel 50% dei casi, ai piccoli vengono somministrati farmaci non testati esplicitamente nell'infanzia e alcune volte al di fuori dalle indicazioni ufficiali. Ma questo avviene non perché i pediatri sbagliano, ma semplicemente perché **non esistono studi specifici di efficacia o di tolleranza eseguiti in età pediatrica**: diventa allora più semplice usare dosi inferiori rispetto agli adulti, senza considerare che un bambino non è un adulto in miniatura ma una persona che ha un metabolismo diverso dall'adulto e con un assorbimento del farmaco differenziato. Allora ben vengano studi seri, accreditati ed eseguiti in modo corretto sui bambini”.

“La parola sperimentazione - sottolinea il Dott. **Leo Venturelli**, pediatra di famiglia di Bergamo e Responsabile dell'educazione alla salute e dell'informazione della SIPPS - indubbiamente crea apprensione nei genitori, ma bisogna considerare che non verrebbe eseguita su nuovi farmaci, ma su quelli impropriamente usati in età pediatrica: in pratica, si cercherebbe di trovare un "profilo" pediatrico alle medicine, evitando anche un altro serio problema, le reazioni avverse che spesso intervengono durante la cura”.





# Report sull'attività ambulatoriale di un pediatra di famiglia: analisi del triennio 2004-2006

## Parole chiave

Pediatra di famiglia, bilanci di salute, visite ambulatoriali

## Key words

General pediatric practitioner, development evaluation, outpatients

## Riassunto

Il lavoro del pediatra di famiglia è un tipo di attività molto più complessa di quanto non si sia portati a credere che, finora, a causa della mancanza di strumenti adeguati, non era stato possibile valutare oggettivamente. Grazie all'ausilio dell'odierna tecnologia informatica si è avuta l'occasione di condurre un'indagine per valutare concretamente il ruolo del pediatra ambulatoriale nella comunità. Sono stati pertanto registrati gli accessi e le relative motivazioni di visita di un gruppo di pazienti afferenti a uno studio sito a Catania: i risultati hanno messo in evidenza come più del 25% dell'attività giornaliera del pediatra sia dedicato ai bilanci di salute, confermando il ruolo fondamentale di questa figura nell'attività preventiva ed educativa, anche delle famiglie degli assistiti, oltre che come dispensatore di cure. L'argomento, di sicuro interesse per i servizi nazionali, è da approfondire con ulteriori valutazioni.

## Abstract

General pediatric practitioners' support is a very complex work but so far the lack of appropriate tools did not allow an objective evaluation of this job. Computers and technology can now help us in analyzing this issue: therefore a research has recently been conducted in order to throw light on this topic. Visits and reasons for the admission of a group of patients living in Catania have been recorded. The results confirmed the essential role of the pediatrician in the health care system, especially for what concerns prevention and family education: one in four visit is indeed dedicated to healthy children's development evaluation. This interesting issue deserves further investigations.

**Bottaro G.**

*Pediatra di Famiglia, Gravina di Catania*

## Introduzione

Il Pediatra di Famiglia (PdF) italiano opera all'interno delle cure primarie e garantisce l'assistenza primaria al bambino sul territorio, nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale;<sup>1,2</sup> in Europa e nel mondo egli rappresenta l'unico esempio di assistenza extraospedaliera continuativa e globale.<sup>3</sup> Il suo ruolo, però, non è valorizzato in pieno, tanto che resiste ancora il luogo comune, l'icona del pediatra come il medico della febbre, il medico con la borsa che va a casa. Questo perché la vera attività del PdF non è conosciuta nei suoi intimi dettagli: non avendo sviluppato, infatti, in modo efficace, un sistema di *report* e di verifica dell'attività svolta, sullo stile di quanto viene fatto nelle strutture di II e III livello, non esistono degli appropriati *feedback* per valutare l'entità e l'impatto sul territorio di questo tipo di assistenza. Le poche casistiche e le indagini epidemiologiche, condotte negli studi dei PdF, sono troppo limitate

per far conoscere l'effettiva consistenza della morbilità infantile sul territorio e l'impatto del ruolo svolto dal PdF.<sup>4</sup> Oggi, invece, il regolare utilizzo del computer e la messa a punto di *software* dedicati e sufficientemente precisi, ha permesso la disponibilità dei dati sull'attività del PdF. I pochi *report* effettuati in passato e pubblicati su riviste a diffusione limitata ai soli PdF,<sup>5-7</sup> sono datati nel tempo, perché si fermano all'inizio degli anni '90 e, comunque, non tengono conto dell'attuale assistenza pediatrica, notevolmente diversa, rispetto alla realtà descritta in quei report.

Nell'ultimo decennio, infatti, sono subentrato delle novità assistenziali, in precedenza svolte in modo non organizzato e, quindi, poco valorizzate, ma che oggi sono state strutturate come parte integrante dell'attività di un PdF, quali i bilanci di salute, l'assistenza al malato cronico, la presa in carico del neonato e la cura dell'adolescente.<sup>8</sup> Questi interventi, che potrebbero sembrare di poca importanza, hanno, invece, di fatto, modificato radicalmente l'attività giornaliera di un PdF. In particolare i bilanci di salute hanno rappresentato il passaggio dalla pediatria *on demand* a quella dell'*offerta attiva*, in cui il pediatra si propone attivamente per eseguire una prestazione che agisce sulla prevenzione e per questo deve spiegare ai genitori il razionale dell'intervento, illustrando scopi e *timing*.

Tutto questo ha costituito la premessa per effettuare un *report* aggiornato dell'attività, per fotografare la situazione attuale e portare i risultati a conoscenza di tutti coloro che gravitano intorno alla salute del bambino. Tale operazione è risultata facilitata dall'uso del computer.

## Metodica

Sono stati analizzati i dati computerizzati dell'attività ambulatoriale, relativi agli anni 2004, 2005 e 2006, di un pediatra di famiglia che opera in un comune di 25.000 abitanti, situato nell'area metro-

politana di Catania. Il software utilizzato è stato FIMED Infanzia®, versione 3.41, e condizione indispensabile affinché i dati fossero considerati una reale fotografia della situazione è stato che qualunque tipo di prestazione ambulatoriale e qualunque dato anagrafico fosse inserito nella scheda personale di ciascun bambino assistito. Il pediatra ha raccolto e conservato, per ogni bambino, il consenso per il trattamento e la diffusione dei dati sensibili, ai sensi della legislazione vigente in Italia.<sup>9</sup>

Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- visita: accesso in ambulatorio di ciascun bambino, diverso dal bilancio di salute e che ha comportato la visita del bambino con descrizione finale del problema presentato;
- bilancio di salute: accesso in ambulatorio di ciascun bambino in modo programmato, secondo il Progetto Salute-Infanzia della Regione Sicilia,<sup>10</sup> implementato dal programma personale del pediatra (Tabella 1); questo schema è stato utilizzato nel secondo semestre del 2004, nel 2005 e nel 2006; nel primo semestre del 2004 non venivano ancora effettuati i due bilanci dei 10 e 12 anni, perché non previsti dall'accordo regionale siciliano;<sup>10</sup>
- bambini visitati: numero totale di bambini con almeno 1 accesso in ambulatorio;
- diagnosi: sono state analizzate le diagnosi finali di ciascun accesso, per visita, secondo la classificazione ICD9-CM97 contenuta nelle librerie del *software* utilizzato.

I parametri sono stati valutati annualmente su: a) totale bambini, b) bambini con patologia cronica; c) bambini suddivisi in 4 fasce di età: 0-2 anni, 3-6 anni, 7-9 anni, 10-16 anni.

I dati sono stati raccolti utilizzando i sistemi di reporting del software e analizzandone la frequenza; per qualche dato è stata effettuata l'analisi statistica utilizzando l'intervallo di confidenza (CI), il t di Student e l'Analisi della Varianza.

In questa indagine non sono riportati i dati dell'attività domiciliare e delle consultazioni telefoniche, perché entrambe queste prestazioni non si avvalgono, al momento, di una valutazione oggettiva.

Tabella 1. Schema di esecuzione dei bilanci di salute.

Bilancio	Età
1°	1 mese±20 giorni
2°	2 mesi±30 giorni
3°	3 mesi±30 giorni
4°	4 mesi±45 giorni
5°	5 mesi±45 giorni
6°	6 mesi±45 giorni
7°	8 mesi±45 giorni
8°	10 mesi±60 giorni
9°	12 mesi±60 giorni
10°	15 mesi±60 giorni
11°	18 mesi±90 giorni
12°	24 mesi±120 giorni
13°	36 mesi±180 giorni
14°	66 mesi±180 giorni
15°	10 anni±360 giorni
16°	12 anni±360 giorni

## Risultati

Nella Tabella 2 sono riassunti i dati generali dello studio riguardanti la casistica. Da questi si evince che le visite totali annue sono in media 3293±351 (3118 nel 2004, 3064 nel 2005 e 3698 nel 2006), rappresentando il 78% delle prestazioni totali; i bilanci di salute sono stati in media 952±60 (884 nel 2004, 974 nel 2005, 998 nel 2006) rappresentando il 22% delle prestazioni totali; il totale prestazioni annue è stato in media 4245±391 (4002 nel 2004, 4038 nel 2005, 4696 nel 2006) (Figura 1). La media delle prestazioni giornaliere (visite/giorni lavorativi effettivi) è stata: 4,5±0,3 bilanci di salute, 15,5±1,5 visite, per un totale di 20 prestazioni giornaliere in media. Negli anni si

Tabella 2. Dati generali dello studio.

Parametri	Media ± dev. stand	Anno					
		2004		2005		2006	
		n.	%	n.	%	n.	%
N. bambini inseriti nella lista (media annuale sui dati mensili della ASL)	847±17	832		845		865	
Giorni lavorativi	212±2	211	211	214			
Visite	3293±351	3118	78	3064	76	3698	79
Bilanci di salute	952±60	884	22	974	24	998	21
<b>Totale</b>	<b>4245±391</b>	<b>4002</b>	<b>100</b>	<b>4038</b>	<b>100</b>	<b>4696</b>	<b>100</b>
Bambini visitati nell'anno	777±36	747	90	768	91	817	94
Visite giornaliere medie	15,5±1,5	15		15		17	
Bilanci giornalieri medi	4,5±0,3	4		5		5	
Prestazioni annue a bambino	5,5±0,3	5,4		5,3		5,7	

Figura 1. Andamento delle prestazioni totali negli anni.

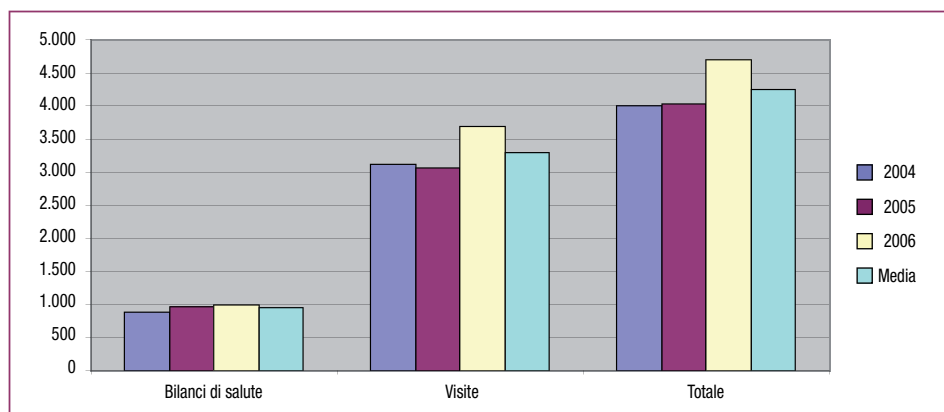
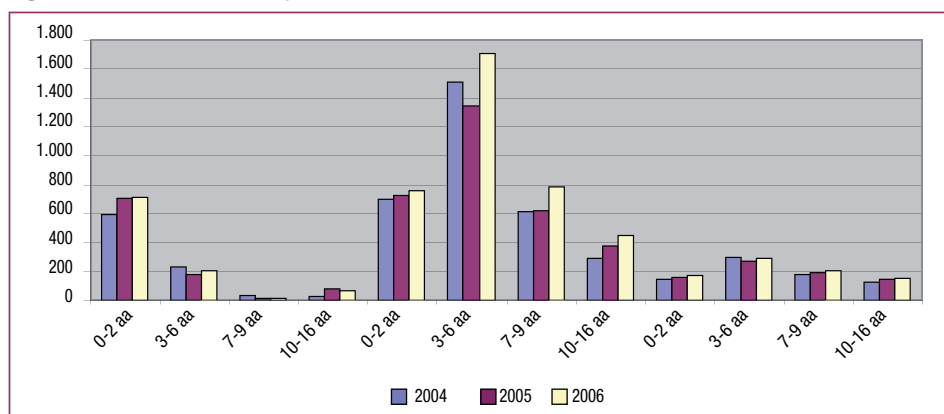


Figura 2. Andamento delle prestazioni nelle varie fasce di età.



è assistito a un incremento delle prestazioni, associato all'aumento dei bambini iscritti nella lista personale del pediatra, passati da 832 nel 2004 a 845 nel 2005 e a 865 nel 2006 (CI 95% 1,1) e a un sostanziale incremento dei bambini con almeno un accesso in ambulatorio, passati

da 747 nel 2004 a 768 nel 2005 e a 817 nel 2006 (CI 95% 2,5), che rappresentano rispettivamente il 90, 91 e 94% sul totale dei bambini in lista, tutto sommato poco corrispondente all'aumento del numero di assistiti (Figura 3).

Nella Tabella 3 sono riassunti i bambini

Tabella 3. Prospetto dei bambini con patologia cronica.

Diagnosi	Bambini
Malattia celiaca	11
Asma bronchiale	9
Obesità	8
Cardiopatia congenita	5
Malformazioni urogenitali	5
Ritardo psicomotorio	5
Dermatite atopica	3
Epilessia	3
Sindrome di Down	3
Fibrosi cistica	2
Favismo	2
Sordità neurosensoriale	2
Diabete mellito ID	1
Nanismo ipofisario	1
Palatoschisi	1
Piastrinopenia	1
Sferocitosi ereditaria	1
Sindrome cerebro-costomandibolare	1
Sindrome di De Giorni	1
Sindrome di Crozon	1
Sindrome di Sotos	1
Tumore	1
<b>TOTALE</b>	<b>68 (8%)</b>

con patologia cronica assistiti negli anni 2004-2006 e nella Tabella 4 i dati relativi. Da questi si evince che i bambini con patologia cronica in carico sono in totale 68, con una media di 60 annui, rappresentando l'8% di tutta la popolazione assistita; di questi sono stati visitati in media 52,7±1,5 bambini all'anno, che rappresentano l'88% e il 6,2% del totale generale. Le prestazioni effettuate sul bambino cronico sono più frequentemente visite, che sono state in media 311±62, con un massimo di 357 nel 2006; i bilanci di salute, invece, sono stati in media 35±4. La media delle prestazioni effettuate sul bambino con patologia cronica è stata di 6,6±1,0, con un massimo di 7,2 nel 2006.

Figura 3. Prestazioni annue sul totale e per fascia di età.

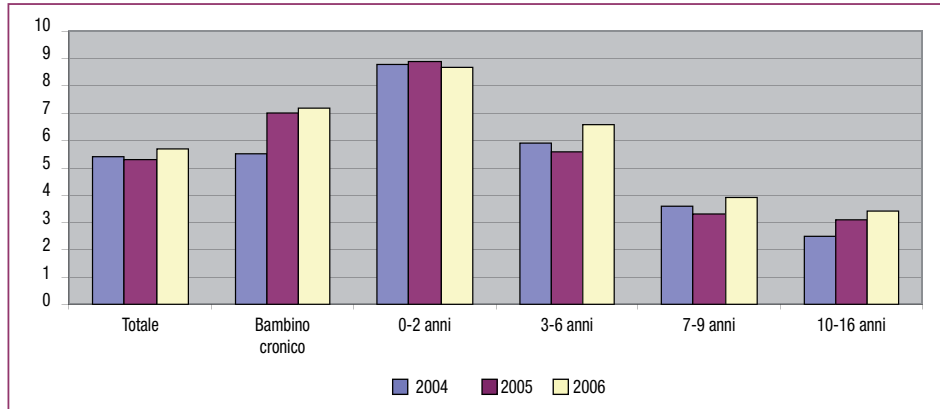
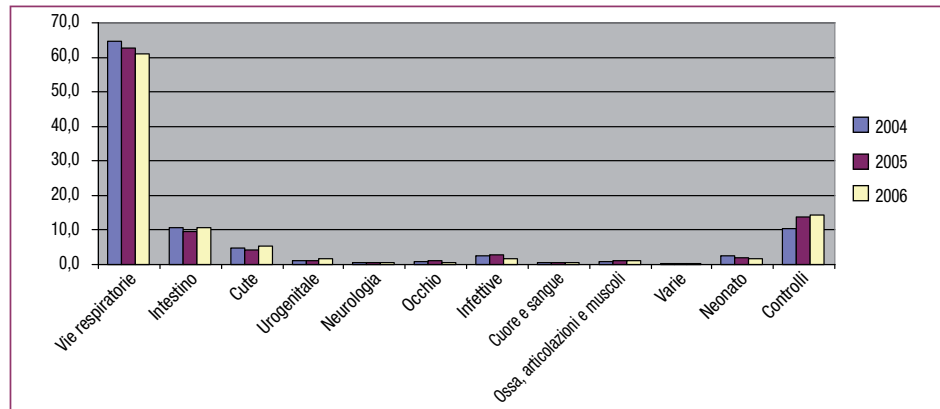


Tabella 4. Dati dell'attività sul bambino cronico.

Parametri	Media ± dev. stand	Anno								
		2004			2005			2006		
		n.	%	% sul tot	n.	%	% sul tot	n.	%	% sul tot
Bambini visitati nell'anno	847±17	51	85	7	53	88	7	54	90	7
Visite	212±2	240	86	7,7	336	90	11	357	92	9,6
Bilanci di salute	3293±351	38	14	4,3	37	10	3,8	30	8	3
<b>Totale</b>	<b>952±60</b>	<b>278</b>	<b>100</b>	<b>6,9</b>	<b>373</b>	<b>100</b>	<b>9,2</b>	<b>387</b>	<b>100</b>	<b>8,2</b>
Prestazioni annue a bambino	4245±391		5,5		7,0		7,2			

Figura 4. Diagnosi totali.



Nella Tabella 5 sono riassunti i dati generali dello studio riguardanti la casistica, scorporati per fasce di età. Da questi si evince che nei bambini da 0 a 2 anni le visite totali annue sono state in media 727±30, con un massimo di 758 nel 2006, rappresentando circa il 52% sul totale delle prestazioni e il 17% sul totale delle visite in generale; i bilanci di salute sono stati in media 669±68, con un massimo di 711 nel 2006, rappresentando il

48% sul totale delle prestazioni e il 70% sul totale dei bilanci in generale; le prestazioni totali annue sono state in media 1396±94, con un massimo di 1469 nel 2006, rappresentando oltre il 33% di tutte le prestazioni; i bambini visitati sono stati 159±11; la media delle prestazioni effettuate è stata di 8,8±0,1. Nei bambini da 3 a 6 anni le visite totali annue sono state in media 1523±181, con un massimo di 1797 nel 2006, rappresentando circa

l'88% sul totale delle prestazioni e il 35% sul totale delle visite in generale; i bilanci di salute sono stati in media 206±28, con un massimo di 234 nel 2004, rappresentando il 12% sul totale delle prestazioni e il 25% sul totale dei bilanci in generale; le prestazioni totali annue sono state in media 1730±195, con un massimo di 1915 nel 2006, rappresentando il 42% di tutte le prestazioni; i bambini visitati sono stati 286±13; la media delle prestazioni effettuate è stata di 6,0±0,5. Nei bambini da 7 a 9 anni le visite totali annue sono state in media 672±91, con un massimo di 783 nel 2006, rappresentando circa il 96% sul totale delle prestazioni e il 15% sul totale delle visite in generale; i bilanci di salute sono stati in media 20±13, rappresentando il 3% sul totale delle prestazioni e il 2% sul totale dei bilanci in generale; le prestazioni totali annue sono state in media 692±91, con un massimo di 796 nel 2006, rappresentando il 15% di tutte le prestazioni; i bambini visitati sono stati 191±12; la media delle prestazioni effettuate è stata di 3,6±0,3. Nei bambini da 10 a 16 anni le visite totali annue sono state in media 371±79, con un massimo di 448 nel 2006, rappresentando circa l'87% sul totale delle prestazioni e il 9% sul totale delle visite in generale; i bilanci di salute sono stati in media 57±29, con un massimo di 68 nel 2006 rappresentando il 10% sul totale delle prestazioni e il 6% sul totale dei bilanci in generale; le prestazioni totali annue sono state in media 428±103, con un massimo di 516 nel 2006, rappresentando oltre il 10% di tutte le prestazioni; i bambini visitati sono stati 141±14; la media delle prestazioni effettuate è stata di 3,0±0,4.

Per quanto riguarda la diagnosi relativa alla fine della visita, le patologie delle vie respiratorie sia alte sia basse, hanno registrato la frequenza di gran lunga più alta, con una media di 2067±173 visite, pressoché costante, rappresentando, sempre, oltre il 60% delle visite; seguite dall'apparato digerente, che ha fatto registrare una media di 340±52 visite (10%) e la cute con 158±35 visite (4,5%).

Figura 5. Diagnosi per fasce di età.

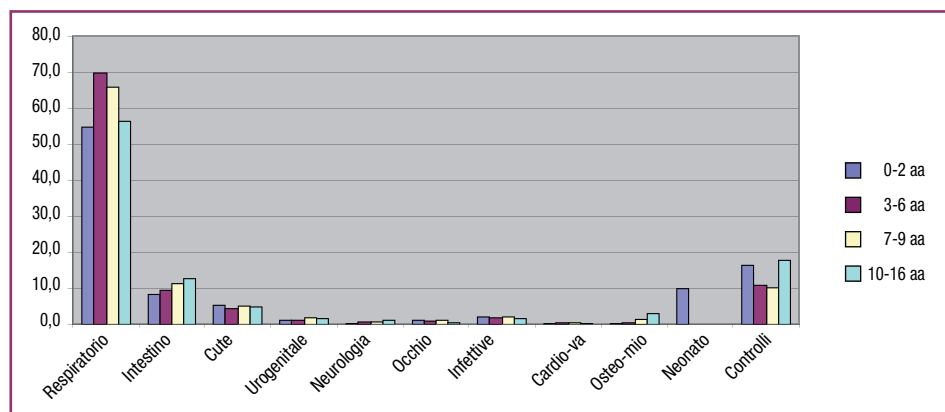


Tabella 5. Dati dell'attività suddivisi per età.

Parametri	Media ± dev. stand	Anno								
		2004			2005			2006		
		n.	%	% sul tot	n.	%	% sul tot	n.	%	% sul tot
0-2 anni										
Bambini visitati nell'anno	159±11	147		20	161		21	169		21
Visite	727±30	699	54	17	725	51	18	758	52	16
Bilanci di salute	669±68	591	46	67	705	49	72	711	48	71
<b>TOTALE</b>	<b>1396±94</b>	<b>1290</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>1430</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>1469</b>	<b>100</b>	<b>31</b>
Prestazioni annue a bambino	8,8±0,1	8,8			8,9			8,7		
3-6 anni										
Bambini visitati nell'anno	286±13	295		39	272		35	292		36
Visite	1523±181	1513	87	38	1348	88	33	1797	89	36
Bilanci di salute	206±28	234	13	33	179	12	18	206	11	21
<b>TOTALE</b>	<b>1730±195</b>	<b>1747</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>1527</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>1915</b>	<b>100</b>	<b>41</b>
Prestazioni annue a bambino	6,0±0,5	5,9			5,6			6,6		
7-9 anni										
Bambini visitati nell'anno	191±12	180		24	190		25	204		25
Visite	672±91	615	95	15	617	98	15	783	98	17
Bilanci di salute	20±13	35	5	4	12	2	1	13	2	1
<b>TOTALE</b>	<b>692±91</b>	<b>650</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>629</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>796</b>	<b>100</b>	<b>17</b>
Prestazioni annue a bambino	3,6±0,3	3,6			3,3			3,9		
10-16 anni										
Bambini visitati nell'anno	141±14	125		17	145		19	152		19
Visite	371±79	291	92	7	374	83	9	448	87	10
Bilanci di salute	57±29	24	8	3	78	17	8	68	13	7
<b>TOTALE</b>	<b>428±103</b>	<b>315</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>452</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>516</b>	<b>100</b>	<b>11</b>
Prestazioni annue a bambino	3,0±0,4	2,5			3,1			3,4		

Tutte le altre patologie hanno fatto registrare frequenze intorno all'1% e medie inferiori alle 50 visite. Interessante notare che una discreta percentuale delle visite sono state dedicate a bambini o neonati

normali, le visite di controllo sono state in media 426±103 e i problemi neonatali 70±6 (Tabella 6 e Figura 4). Le frequenze cambiano poco se si scorporano i dati per fascia di età, mantenendosi le per-

centuali pressoché costantemente fissate sull'alta frequenza delle affezioni delle vie respiratorie; l'unica differenza sono le problematiche neonatali riferite alla fascia di età 0-2 anni (Figura 5).

Fra le diagnosi più frequenti, rinite e faringotonsillite sono quelle predominanti, con una media rispettivamente di 701±209 e di 569±67 visite, superando insieme il 40% di tutte le diagnosi; è interessante notare inoltre che fra le dieci patologie più frequenti, a eccezione della gastroenterite, tutte le altre sono patologie delle vie respiratorie (Tabella 7).

## Discussione

Questa indagine porta alla luce con estrema precisione qual è, in dettaglio il lavoro di un PdF inserito nel SSN italiano. Dai dati emerge che un pediatra, con una media di 850 assistiti, effettua oltre 4000 prestazioni all'anno, di cui circa un quarto sono bilanci di salute e una media giornaliera di circa 20 prestazioni, di cui 5 rappresentate dai bilanci di salute.

Questo dato dei bilanci di salute è estremamente caratterizzante dell'attività di un PdF, perché con essi ogni singolo professionista si propone attivamente per eseguire una prestazione che agisce sulla prevenzione. Per far questo egli deve spiegare ai genitori il razionale dell'intervento, illustrando scopi e timing. Per una corretta esecuzione dei bilanci è necessaria, inoltre, una precisa organizzazione sia dell'ambulatorio, con strumenti idonei, sia del lavoro, con tempi e spazi dedicati, nonché la sollecitazione al puntuale rispetto delle scadenze previste.

L'introduzione dei bilanci di salute che si deve all'Accordo Collettivo Nazionale del 1996,<sup>8</sup> sulla scorta di quanto proposto dall'*American Academy of Pediatrics* fin dal 1967 e attuato nel 1981,<sup>11,12</sup> in risposta ai cambiamenti dei bisogni di salute del bambino, ha rappresentato un momento per effettuare, direttamente sulla famiglia, interventi di educazione sanitaria volti non solamente ad aumentare

Tabella 6. Frequenza delle patologie registrate suddivise in gruppi.

Gruppi di patologie	Media ± dev. stand	Anno					
		2004		2005		2006	
		n.	%	n.	%	n.	%
Vie respiratorie	2067±173	2017	64,7	1924	62,8	2259	61,1
Intestino	340±52	332	10,6	292	9,5	395	10,7
Cute	158±35	151	4,8	126	4,1	196	5,3
Problemi neonatali	70±6	77	2,5	65	2,1	67	1,8
Apparato urogenitale	46±18	37	1,2	34	1,1	67	1,8
Ossa, articolazioni e muscoli	31±6	25	0,8	31	1,0	37	1,0
Occhio	29±6	29	0,9	35	1,1	24	0,6
Sistema nervoso	19±1	19	0,6	20	0,7	19	0,5
Apparato cardiovascolare	18±6	15	0,5	14	0,5	25	0,7
Altri	10±2	10	0,3	8	0,3	12	0,3
Visite di controllo	426±103	324	10,4	425	13,9	530	14,3

Tabella 7. Frequenza delle prime dieci patologie.

Gruppi di patologie	Media ± dev. stand	Anno					
		2004		2005		2006	
		n.	%	n.	%	n.	%
Rinite	701±209	632	20,3	536	17,5	936	25,3
Faringotonsillite	569±67	646	20,7	529	17,3	532	14,4
Gastroenterite	219±33	227	7,3	183	6,0	248	6,7
Tracheite	171±11	177	5,7	158	5,2	178	4,8
Bronchite asmatica	108±12	118	3,8	95	3,1	110	3,0
Otite media acuta	100±14	113	3,6	86	2,8	101	2,7
Rinosinusite	99±36	82	2,6	75	2,4	141	3,8
Influenza	66±27	77	2,5	86	2,8	36	1,0
Laringite	66±6	59	1,9	71	2,3	69	1,9
Basse vie respiratorie	47±17	42	1,3	32	1,0	66	1,8

il livello di salute del singolo, ma anche all'utilizzo razionale e appropriato dei servizi sanitari (riduzione degli accessi impropri, risparmio dell'uso di farmaci, ecc.). Il bilancio di salute, che si configura come elemento essenziale per la lettura dello stato di salute di tutta la popolazione, non significa solo pesare e misurare il bambino, ma è una presa in carico globale del soggetto e della famiglia, che presuppone un approccio sistematico e un tempo congruo.<sup>13</sup> Infatti i tempi programmati per i bilanci sono diversi da quelli delle visite per patologia, essi

vengono eseguiti esclusivamente per appuntamento, evitando di fare occasionalmente il bilancio di salute durante una visita per patologia. Questo ha comportato però una lievitazione degli orari di lavoro ambulatoriale, di circa 2 ore al giorno, in considerazione della media di 5 bilanci al giorno, per svolgere i quali sono necessari dai 20 ai 30 minuti. Data la loro peculiarità, i bilanci di salute vengono effettuati in massima parte entro i due anni di vita, età questa che comprende ben 12 bilanci sui 16 totali presi in considerazione; è interessante notare

però che, nella fascia di età 10-16 anni, è stata importante l'introduzione di due bilanci di salute nell'accordo regionale,<sup>10</sup> perché la presa in carico dell'adolescente diventasse una realtà e non rimanesse una buona intenzione, lasciata all'improvvisazione del singolo o alla sensibilità dei genitori.

Un altro dato che riveste grande interesse è l'attività sul bambino con patologia cronica. Fino a oggi questo dato è sempre passato in secondo piano, anche per l'esiguo numero e soprattutto per il tipo di approccio con le strutture di II e III livello. Fino a qualche anno fa il bambino con patologia cronica veniva totalmente gestito dal centro di riferimento, anche per la routine quotidiana, oggi, invece, come sarebbe nella logica dell'assistenza sul territorio, è il PdF che si occupa della routine del bambino con patologia cronica, lasciando al centro di riferimento gli interventi più specialistici. Possiamo notare innanzitutto che un PdF ha in carico circa 60 bambini con patologia cronica (8%), che al 90% vede regolarmente e su cui effettua una media di 6,6 visite annue, più alta, in modo statisticamente significativo ( $p=0,08$ ), della media di visite annue effettuate sui bambini sani. Anche qui, come per l'adolescente, è stato necessario inserire nell'accordo regionale la possibilità dell'assistenza al bambino cronico, per vedere sviluppare quest'attività.

Continuando con l'analisi dei dati generali è interessante rilevare che oltre il 90% (con una punta del 94% nel 2006) dei bambini inseriti nell'elenco assistiti vengono visitati almeno una volta, con una media di prestazioni annue di 5,5 visite. Questo significa che il pediatra di famiglia si è talmente inserito nel contesto della famiglia, che viene giustamente considerato il referente per la salute del bambino, il medico a cui rivolgersi in prima istanza, piuttosto che alle strutture ospedaliere.

Ovviamente il numero delle prestazioni annue è diverso in base all'età, più alto nei primi due anni di vita (8,8 vi-

site/anno), per poi scendere fino alle 3 visite/anno del periodo dell'adolescenza, che, comunque, rimangono un numero elevato di prestazioni (Figura 5). Se passiamo all'analisi delle patologie osservate, quelle di gran lunga più frequenti e che coprono oltre il 60% delle diagnosi sono le affezioni delle vie respiratorie nel loro complesso, seguite dalle patologie gastrointestinali, con circa il 10% delle diagnosi. Tutte le altre patologie hanno una bassissima frequenza, tanto da non superare spesso l'1% dei casi. Questo comportamento cambia poco con l'età, le percentuali si modificano leggermente, ma le patologie delle vie respiratorie rimangono, a tutte le età, anche se con una più alta frequenza nella fascia 3-6 anni, quelle più rappresentate. Questo dato emerge ancora di più se consideriamo le prime dieci patologie: fra queste ben 9 sono appunto patologie

respiratorie, con la sola eccezione della gastroenterite acuta. A eccezione del 2004 dove ha prevalso leggermente, per poche unità, la faringotonsillite, la rinite è la patologia più frequente in assoluto, con la punta di circa 1000 casi, il 25% sul totale nel 2006.

È invece interessante notare come circa il 10% delle visite siano dedicate alle visite di controllo, prestazioni effettuate su bambini normali, perché presentano piccoli sintomi o altro da preoccupare i genitori, o si tratta di bambini da sottoporre a vaccinazione, o per semplice opera di prevenzione. Inoltre il 2% di tutte le prestazioni riguardano neonati. Se accoppiamo questi dati ai bilanci di salute ne risulta che circa il 36% di tutta l'attività di un PdF è dedicata alla valutazione dello stato di salute, più che all'individuazione di una patologia.

Da tutti i dati raccolti si può concludere

che il PdF è un medico del territorio che svolge la maggior parte della sua attività a promuovere salute, operando essenzialmente sulla prevenzione, di cui i bilanci di salute rappresentano lo strumento più importante. Il resto dell'attività è rivolta alle malattie acute, soprattutto infezioni delle vie respiratorie, che si risolvono nel giro di pochi giorni.

È auspicabile che questo sforzo possa rappresentare un punto di partenza per dare una esatta valutazione, nonché la base per una corretta autovalutazione e una verifica qualitativa del nostro lavoro, a dimostrazione dell'importanza della figura del PdF sul territorio.

Indagini come queste dovrebbero essere periodicamente condotte su tutto il territorio per tracciare una mappa precisa del lavoro del PdF in rapporto alle esigenze del territorio e della popolazione in cui opera.

## Bibliografia

1. Legge dello Stato Italiano 23/12/78 n. 833, Art 48.
2. Murcio GC. La pediatria di libera scelta. Riv Ital Pediatr 1995;21(suppl):44-54.
3. del Torso S, Bussi R, DeWitt TG. Primary Care Pediatrics in Italy: Eighteen Years of Clinical Care, Research, and Teaching Under a National Health Service System. Pediatrics 1997;99(1):E8.
4. MacFarlane A. Organizzazione e ricerca nei servizi pediatrici di base. Medico e Bambino 1986;5(10):14.
5. Buzzetti R, Venturelli L. Pediatria di base a Bergamo. Analisi quantitativa delle principali prestazioni. Medico e Bambino 1988;7(10):30.
6. Malmusi L, Marchi C. Osservazioni nello studio pediatrico. Una ricerca in provincia di Modena. Il Medico Pediatra 1992;1:14.
7. Bottaro G, Bucchieri R, De Luca P et al. Indagine sull'attività ambulatoriale dei pediatri di base della provincia di Catania. Il Medico Pediatra 1995;4:25.
8. Accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici specialisti pediatri di libera scelta. Decreto del Presidente della Repubblica 21 ottobre 1996, n. 613. Gazzetta Ufficiale n. 285 del 5-12-1996, Suppl. Ordinario n. 213.
9. Decreto Legislativo dello Stato Italiano del 30/06/2003, n. 196.
10. Accordo regionale di pediatria. Decreto 9 luglio 2004. Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n. 34 del 13-08-2004.
11. Strain JE. AAP Periodicity Guidelines: A Framework for Educating Patients. Pediatrics 1984;74:924-7.
12. Committee on Practice and Ambulatory Medicine: Recommendations for Preventive Pediatric Health Care Pediatrics 2000;105:645-6.
13. Becherucci P, Biancalani L, Bussi R et al. I bilanci di salute: uno strumento di medicina preventiva. Area Pediatrica 2004;5:3-21.



## Neonati a rischio per emoglobinopatie: diagnosi precoce mediante screening mirato a Novara

Castagno M, Rolla R\*, Grigollo B\*, Savastio S, Zaffaroni M, Dellora C\*, Bellomo G\*, Bona G.

Clinica Pediatrica e \*Laboratorio Analisi - Sezione di Ematologia e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

### Parole chiave

Emoglobinopatie, cromatografia a scambio ionico, *screening* neonatale

### Key words

Hemoglobinopathies, ion exchange chromatography, neonatal screening

## Introduzione

**L**e emoglobinopatie, e in particolare le sindromi drepanocitiche (SCD), rappresentano un problema emergente per la politica sanitaria globale.<sup>1</sup>

Le ultime stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che, nel mondo, sono circa 330.000 i nuovi nati affetti da forme gravi di emoglobinopatie (83% SCD, 17% talassemia), responsabili del 3,4% delle morti nei bambini con meno di 5 anni (6,4% in Africa). Patologie in passato caratteristiche di alcune aree endemiche oggi sono in crescente aumento anche in Italia: infatti, oltre ai casi di SCD già presenti, si aggiungono flussi migratori, adozioni internazionali e un maggiore dinamismo delle popolazioni tale per cui anche in Italia il numero di emoglobinopatie è in costante aumento. Inoltre il 5,2% della popolazione mondiale (7% delle donne gravide) è portatore di varianti dell'emoglobina e l'1% delle coppie è a rischio di avere un figlio malato.<sup>2</sup>

Nell'aprile del 1987 il *National Institute of Health* indiceva una *Consensus Conference* che stabiliva che ogni bambino doveva essere sottoposto a *screening* per emoglobinopatie, per prevenire le complicanze della SCD (potenzialmente fatali) durante l'infanzia.<sup>3</sup>

Alla fine degli anni '80 il *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) dimostrò che l'identificazione precoce della malattia, parallelamente a un attento programma di follow-up e profilassi delle malattie infettive, era efficace nella riduzione delle complicanze e della mortalità.<sup>4</sup>

Dopo la pubblicazione di questi dati e in considerazione del cambiamento dei flussi migratori delle popolazioni, lo *screening* neonatale per le emoglobinopatie è stato pianificato in un numero sempre maggiore di nazioni europee. Anche alcuni stati africani, nonostante le scarse risorse economiche e le difficoltà logistiche, hanno programmato piani di *screening* neonatale per le emoglobinopatie.<sup>5</sup>

In un contesto economico nel quale la crisi economica e il debito pubblico impon-

gono una razionalizzazione dei costi e un taglio alle spese, anche l'aspetto economico degli *screening* è fondamentale. Nell'analisi di Karnon, di confronto tra i costi della SCD a diagnosi tardiva rispetto a SCD a diagnosi precoce (come ad esempio attraverso uno *screening* neonatale), si è stimato un risparmio di £15.588 (\$24.421) per paziente per tutta la vita.<sup>6</sup> Dal 2003 è attivo a Udine un programma di *screening* mirato alle categorie a rischio e dal novembre 2009 è stato ampliato a tutta la regione Friuli-Venezia Giulia, coordinato dal Centro Immunotrasfusionale di Pordenone. A gennaio 2012 sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio di *screening* per emoglobinopatie condotto a Modena su madri e neonati di questa provincia.

A eccezione di alcune esperienze isolate (come nel Friuli-Venezia Giulia), in Piemonte e nella maggior parte delle regioni d'Italia non sono previsti programmi di *screening* neonatale per le emoglobinopatie. Le diagnosi sono per lo più cliniche e spesso tardive, conseguenti ad accertamenti riguardanti complicanze acute della malattia sottostante misconosciuta. Il Piemonte ha da sempre subito la for-

te influenza dei flussi migratori e questo ha portato a un aumento dei casi di emoglobinopatie, precedentemente abbastanza rari: negli anni '60-'70 si registravano prevalentemente casi affetti da microdrepanocitosi, originari del Sud-Italia, in particolare Sicilia e Calabria. Successivamente, in seguito ai flussi di immigrazione provenienti dagli altri continenti, si sono iniziati a osservare i primi casi di drepanocitosi omozigote, con incremento netto dopo il 2000. Anche in Piemonte può essere quindi giustificato uno *screening* alla nascita per i difetti dell'emoglobina.

### Scopo dello studio

Scopo del nostro studio è stato quello di identificare precocemente i bambini omozigoti affetti da emoglobinopatie e riconoscere i soggetti eterozigoti portatori di anomalie dell'emoglobina.

Scopo secondario è stato stimare la prevalenza alla nascita delle emoglobinopatie nei nati da genitori provenienti da aree endemiche e nei nati da coppie italiane con rischio anamnestico.

### Soggetti e metodi

Lo studio è stato condotto presso il Punto Nascita dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara dal 1° Dicembre 2012 al 30 Settembre 2013. L'ospedale ha un bacino di utenza di circa 500.000 persone, con una media di 2.100 parti all'anno.

Criteri di inclusione dei neonati erano: origine etnica di almeno uno dei genitori da aree definite "ad alto rischio di emoglobinopatie" (delta del Po e Sardegna, paesi del bacino del Mediterraneo, Africa subsahariana, sud America e Asia) o anamnesi familiare positiva per emoglobinopatie in almeno uno dei genitori (Figura 1).

I neonati a rischio erano stati sottoposti a prelievo ematico di 400 µl in provetta micro-metodo da emocromo a 48-96 ore di vita, in concomitanza con lo *screening* endocrino-metabolico, previo consenso informato (tradotto nelle principali lingue dei migranti che afferiscono al nostro Ospedale) firmato da almeno un genitore e somministrazione di un questionario strutturato per la raccolta delle informazioni socio-demografiche e dell'anamnesi familiare.

#### Riassunto

Le emoglobinopatie, in particolare sindromi talassemiche e drepanocitosi, hanno assunto in Italia un'importanza sempre più rilevante negli ultimi anni, per effetto dei flussi migratori di persone provenienti da aree endemiche. Scopo dello studio è stato quello di identificare precocemente i bambini omozigoti affetti da emoglobinopatie e riconoscere i soggetti eterozigoti portatori di anomalie dell'emoglobina.

Dal 1° Dicembre 2012 al 30 Settembre 2013 presso il Punto Nascita di Novara i neonati a rischio sono stati sottoposti a prelievo ematico, in concomitanza con lo *screening* endocrino-metabolico, previo consenso informato (tradotto in diverse lingue) e somministrazione di un questionario strutturato per la raccolta delle informazioni socio-demografiche e dell'anamnesi familiare. I campioni, inviati al Laboratorio Analisi di Novara, sono stati analizzati mediante cromatografia a scambio ionico.

Nel periodo di studio sono stati arruolati 227 neonati a rischio (14,0% su 1624 nuovi nati). Sono risultati nella norma 143 (63,0%) *screening*. È stata effettuata diagnosi di emoglobinopatia in 56 (24,6%) neonati: 43 (18,9%) con sospetto *trait* talassemico (HbA0 <15%) e 13 (5,7%) con eterozigoti HbS. Il test non è riuscito in 28 (12,4%) casi per motivi tecnici (campione coagulato). La possibilità di uno *screening* neonatale mirato, di facile esecuzione e a basso costo permette la diagnosi precoce delle emoglobinopatie nelle popolazioni a rischio e si è visto un test valido ed applicabile anche nella nostra realtà.

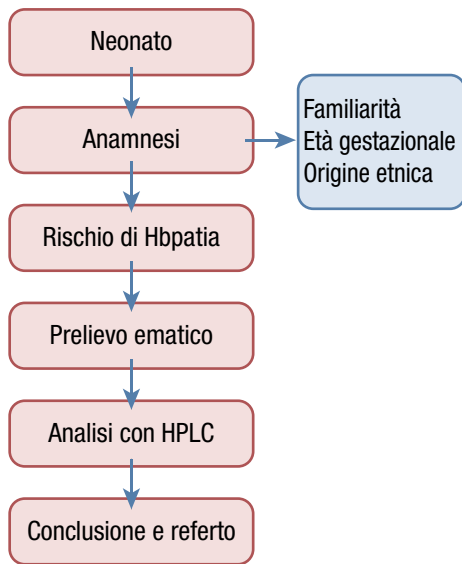
#### Abstract

**Hemoglobinopathies, in particular thalassemia syndromes and sickle-cell anaemia, have taken on an increasingly significant importance during the last years due to the migration of people from endemic areas. Aim of the study was to precociously identify children with homozygous hemoglobinopathies and to recognize individuals who were heterozygous carriers of hemoglobin abnormalities.**

**From the 1st of December 2012 until the 30th of September 2013, neonates at risk were subjected to blood sampling at the Birth Place of Novara, in conjunction with endocrine-metabolic screening previous informed consent (translated into several languages) and administration of a structured questionnaire in order to collect socio-demographic informations and family history. Blood samples then were sent to Analyses Laboratory of Novara and they were analyzed by ion exchange chromatography.**

**During the period of the study 227 infants at risk were enrolled (14.0% of 1624 newborns). 143 screening were normal. Hemoglobinopathia was diagnosed in 56 (24.6%) children: 43 (18.9%) with suspected thalassemia trait (HbA0 <15%) and 13 (5.7%) with heterozygous HbS. The test was not successful in 28 subjects (12.4%) for technical reasons (clotted sample). The possibility of a neonatal, targeted, easy to perform and low cost screening allows hemoglobinopathies' early diagnosis in subjects at risk and it could be a valid and applicable test even in our reality.**

Figura 1. Diagramma di flusso decisionale



I campioni sono stati inviati al Laboratorio Analisi dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara e sono stati analizzati mediante cromatografia a scambio ionico (CE-HPLC VARIANT™ II System; BioRad Laboratories, Hercules, CA), il metodo gold-standard che permette di identificare le percentuali di emoglobina fetale (HbF), emoglobina adulta (HbA) ed emoglobina HbA2, oltre che le principali varianti anomale dell'emoglobina.

In particolare consente una diagnosi presuntiva nel caso di eterozigosi per alfa talassemia (Bart's >2%) ed eterozigosi per beta talassemia (HbF >85% e HbA <15% con altre frazioni emoglobiniche assenti); permette inoltre una diagnosi certa nel caso di beta talassemia omozigote (HbA <2%), eterozigosi per HbS (presenza di HbS e HbA) e omozigosi per HbS (sickling test positivo e HbA=0%). Infine CE-HPLC VARIANT™ II System consente la diagnosi della varianti HbC, HbE, Hb Lepore, HbD, Hb delta variante, Hb J Cape Town, Hb O Arab, Hb Hasharon, Hb Camperdown e Hb G San José.

I soggetti con un risultato non normale del test sono stati contattati, mediante lettera chiusa ai genitori, per pianificare ulteriori accertamenti. Un risultato normale, ma con percentuale di HbA<sub>0</sub> ≤15% veniva considerato meritevole di ulteriori accertamenti a distanza di 6 mesi.

## Risultati

Nel periodo considerato, presso l'AOU "Maggiore della Carità" di Novara sono nati 1624 bambini, dei quali 483 (29,7%) avevano almeno un genitore straniero. I neonati inclusi nello studio sono stati 227, pari al 14,0% del totale dei nati e al 47,0% dei neonati con almeno un genitore straniero.

Non vi erano differenze di sesso (maschi 112, 49,3%; femmine 115, 50,7%).

211 soggetti (93,0%) sono stati inclusi in quanto almeno un genitore aveva origine etnica da Paesi a rischio per emoglobinopatie; la restante parte (16, 7,0%) è stata inclusa per familiarità positiva per emoglobinopatie.

L'area geografica di provenienza dei genitori era così distribuita (Figura 2): Unione Europea 18 (7,9%, dei quali 17 soggetti provenienti dall'Italia e 1 soggetto dalla Spagna), est Europa 10 (4,4%), Asia 50 (22,3%), nord Africa 78 (34,2%), Africa sub-Sahariana 53 (23,3%), America latina 18 (7,9%).

L'età gestazionale era mediamente 39,2±1,2 settimane e il peso alla nascita 3339,0±444,5 grammi. L'età media della madre era 29,6±6,0 anni, quella del padre 35,6±7,0.

Dall'analisi dell'emoglobina mediante HPLC si sono ottenuti i seguenti valori

medi: HbA 27,4±22,0%, HbF 68,6±21,7%, HbA2 0,1±0,2%. Sono stati classificati come normali 143 soggetti (63,1%) e in 43 soggetti (18,9%) l'elettroforesi ha escluso varianti emoglobiniche, ma ha posto il sospetto di *trait* talassemico, per cui è stato consigliato un controllo a 6 mesi. È stata formulata una diagnosi di HbS eterozigosi in 13 (5,7%), ai quali è stata consigliata comunque l'analisi molecolare del gene della beta globina. In 28 casi (12,3%) il campione non è risultato idoneo all'analisi poiché coagulato o insufficiente.

Dei 16 casi di neonati con familiarità per emoglobinopatie, lo *screening* ha permesso di escludere forme omozigoti di talassemia in tutti i casi e ha posto diagnosi di normalità in 13 casi; in 1 caso si è fatta diagnosi di HbS in eterozigosi e in 2 casi è stata data indicazione alla ripetizione dell'esame a 6 mesi per verificare la presenza di un *trait* talassemico.

In accordo con la Letteratura, quando i risultati vengono suddivisi in base all'origine etnica dei genitori, si può osservare come la diagnosi di sospetta HbS sia più frequente nel continente africano (12 casi su 13, 92,3%) mentre si è segnalato un solo caso nell'America latina; non si sono segnalati casi di HbS nelle altre aree geografiche (Tabella 1).

Figura 2. Regioni geografiche di provenienza

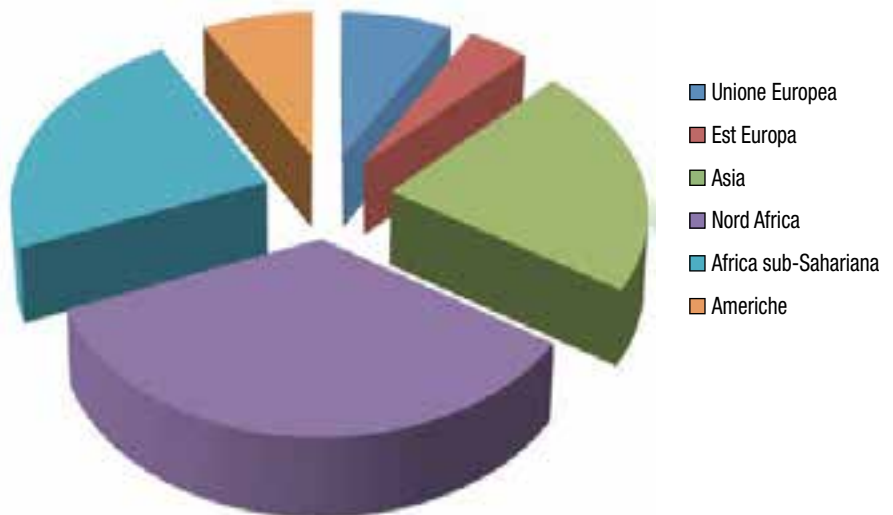


Tabella 1. Risultati dello studio.

Regione	UE	Est Europa	Asia	Nord Africa	Sub-sahara	Americhe
<b>N. screening IC</b>	17 (7,5%) IC 0,00-0,20	10 (4,4%) IC 0,00-0,17	46 (20,3%) IC 0,11-0,34	77 (33,9%) IC 0,24-0,45	53 (23,3%) IC 0,12-0,35	18 (7,9%) IC 0,00-0,20
<b>Controlli 6m</b>	2 (11,8%)	3 (30,0%)	12 (26,1%)	14 (18,2%)	9 (17,0%)	3 (16,7%)
<b>N. HbS eterozigoti</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	10 (18,9%)	1 (5,6%)
<b>HbA (%)</b>	18,5±6,6	38,3±9,7	25,4±19,4	29,3±23,9	28,9±24,6	23,9±19,3
<b>HbF (%)</b>	78,6±6,7	58,0±28,7	72,2±18,8	67,1±23,5	65,4±24,4	72,3±19,0
<b>HbA2 (%)</b>	0,1±0,2	0,1±0,1	0,1±0,2	0,1±0,2	0,1±0,3	0,1±0,1

Legenda: UE: Unione Europea; IC: intervallo di confidenza; 6m: 6 mesi. I dati sono espressi come valore assoluto e sua percentuale o come media ± deviazione standard.

## Discussione e conclusione

Da quanto emerge dalle analisi più recenti della Letteratura, le emoglobinopatie rappresentano un problema emergente per la politica sanitaria globale.<sup>1</sup>

Anche in Piemonte, come conseguenza dei flussi migratori degli ultimi decenni, si stanno osservando sempre più casi di anemia falciforme e altre emoglobinopatie, e questo dato apre la strada a una possibilità allo *screening* neonatale come già avviene in altre nazioni.

A Novara, su 1624 nascite da dicembre 2012 a settembre 2013, sono stati sottoposti a *screening* per emoglobinopatie 227 neonati che rispondevano ai criteri di inclusione. Nel periodo considerato non si sono osservati casi di talassemia omozigote, anemia falciforme o altre emoglobinopatie gravi. Sono invece stati identificati 56 neonati (28,1% dei casi correttamente analizzati) con emoglobinopatia (13 HbS eterozigoti e 43 sospetti *trait* talassemici per i quali è stato consigliato un controllo a 6 mesi). Nei neonati da genitori con emoglobinopatia si è potuta formulare una diagnosi di normalità in 13 casi (81,2%) e

di condizione eterozigote nei restanti 3 casi, escludendo così forme gravi di emoglobinopatie.

Pertanto, uno *screening* neonatale mirato, di facile esecuzione e a basso costo, permette la diagnosi precoce delle emoglobinopatie nelle popolazioni a rischio e si è visto essere un test valido e applicabile anche nella nostra realtà. In Piemonte viene attualmente raccomandato e finanziato da parte del servizio sanitario regionale lo *screening* delle emoglobinopatie a tutte le donne che intendono iniziare una gravidanza e a quelle in stato di gravidanza che non l'hanno effettuato precedentemente; l'indagine viene estesa al partner se la donna risulta portatrice sana di emoglobinopatie (come previsto dal DRG n. 38-11960 del 4 agosto 2009 e revisioni successive DRG n. 35-5283 del 29 gennaio 2013 e DD n. 100 del 14 febbraio 2013).

Questa indagine è sicuramente una possibile fonte di criticità dello studio in corso. L'utilità dello *screening* alle future mamme è stato messo in discussione, sia perché non sempre è possibile valutare il contributo paterno e sia perché la gravidanza è un momento della vita femminile nel quale fisiologi-

camente i livelli di emoglobina tendono a diminuire, rendendo meno attendibile l'analisi.

È quindi nostro obiettivo futuro quello di confrontare i dati emocromocitometrici e dell'elettroforesi emoglobinica del neonato e della madre (se possibile anche del padre), così da poter individuare una strategia che sia efficace, sicura ed economicamente sostenibile per la diagnosi precoce di emoglobinopatie nei neonati a rischio.

## Bibliografia

1. Weatherall DJ. Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1202:17-23.
2. Roberts DMM. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenge for hematologists in Europe. *Haematologica* 2007;92(7):865-71.
3. Consensus Conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987;285:1205-9.
4. Leikin GD, Kinney TR, Sloane D et al. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* 1989;84:500-8.
5. Bain B. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. *J Clin Pathology* 2009;62:53-8.
6. Karnon ZD, Ades AE, Efimba W et al. The effects of neonatal screening of sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. *J Publ Health Med* 2000;22:500-11.



# I test tiroidei in pediatria: quando richiederli e come interpretarli

De Luca F, Catena MA, Corica D, Dottore A, Mignosa C, Scuderi V, Vadalà R, Zoccali G.

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Messina

## Parole chiave

Ormoni tiroidei, anticorpi anti-tiroide, tireoglobulina, ecografia tiroidea, scintigrafia tiroidea, agoaspirato tiroideo

## Key words

Thyroid hormones, anti-thyroid autoantibodies, thyroglobulin, ultrasonography, scintiscan, thyroid biopsy

## Riassunto

I test tiroidei costituiscono, fra le indagini endocrinologiche, quelle nettamente più impiegate nella pratica pediatrica, essendo inseriti nei protocolli diagnostici di condizioni assai disparate e non solo di pertinenza endocrinologica. Un così largo impiego di questi test nella pratica clinica pediatrica impone una messa a punto sulla loro indicazione e sulla loro corretta interpretazione per prevenire un eccessivo appesantimento, anche in termini economici, del *work-up* diagnostico. Scopo di questo articolo di approfondimento è mettere ordine in questa problematica fissando alcuni paletti entro i quali il pediatra dovrebbe muoversi.

## Abstract

**Among the endocrinological investigations, thyroid tests are those that are most frequently employed in pediatric practice, due to the fact that they are included in several diagnostic protocols. Considering their wide use, it is necessary to establish the criteria and clinical indications for their correct prescription and interpretation. Aim of this article is to give to the pediatricians some suggestions which might be taken into account in the evaluation of thyroid test results, in order to simplify work-up of thyroid diseases or dysfunctions.**

## Introduzione

**N**ella diagnostica pediatrica i test tiroidei sono usati assai frequentemente, giacché la determinazione del TSH e degli ormoni tiroidei rientra nei protocolli diagnostici di condizioni assai disparate, non solo di pertinenza endocrinologica: bassa statura, obesità, magrezza, tachicardia, bradicardia e altre aritmie, ipertensione, perdita di peso, cefalea, orticaria cronica, malattie autoimmunitarie, ritardo psichico, iperattività e altri disturbi del comportamento, alopecia, stipsi.

Un così largo impiego di questi test nella pratica clinica pediatrica impone una messa a punto sulla loro indicazione e sulla loro corretta interpretazione, per prevenire un eccessivo appesantimento, anche in termini economici, del *work-up* diagnostico.

## Test diagnostici di laboratorio

### Test ormonali

Vanno interpretati nel loro complesso e non limitandosi a una valutazione dei singoli risultati, per la stretta interrelazione che esiste in fisiopatologia fra valori del TSH e dell'FT4, a causa del *feed-back* negativo che lega questi due ormoni.

Pertanto, una diagnosi di ipotiroidismo primario non può prescindere dal contemporaneo abbassamento dell'FT4 e aumento del TSH, mentre una diagnosi di ipertiroidismo primario deve basarsi sul contemporaneo riscontro di valori elevati dell'FT4 e molto bassi (soppressi) del TSH. Un valore basso dell'FT4 non accompagnato da innalzamento del TSH deve piuttosto fare pensare a un ipotiroidismo centrale, in cui la ghiandola a essere primitivamente compromessa è l'ipofisi e solo secondariamente si registra una riduzione dell'FT4. Un aumento isolato del TSH, non accompagnato da un abbassamento dell'FT4, deve far pensare a un ipotiroidismo

subclinico, condizione non gravemente patologica e di frequente riscontro nella pratica clinica, particolarmente nei bambini obesi.

Il valore dell'FT3 assume un ruolo assai meno importante nell'interpretazione dei test tiroidei, essendo questo ormone di origine prevalentemente periferica (>90%) e non essendo pertanto il suo livello nel siero uno specchio sempre fedele della funzionalità tiroidea. Ne consegue che la sua determinazione potrebbe essere esclusa dalla diagnostica routinaria delle patologie tiroidee.

### **Anticorpi anti-tiroidei**

Quelli anti-perossidasi (TPO) rivestono grande valore nella diagnosi di tiroidite di Hashimoto (HT), avendo un elevato grado di sensibilità e specificità, mentre quelli anti-tireoglobulina (TG) sono meno sensibili e specifici ai fini di questa diagnosi.

Gli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAB) si trovano solo molto raramente nei bambini non tireopatici e anche in quelli con HT, mentre sono molto specifici della malattia di Graves (GD), in cui si possono trovare aspecificamente e più raramente anche gli anti-TPO e gli anti-TG.

In definitiva, nel sospetto di HT, richiedere gli anti-TPO e, nel sospetto di GD, richiedere i TRAB. Gli anti-TG sono meno specifici di entrambe le tireopatie autoimmuni.

### **Tireoglobulina**

La determinazione del livello sierico di questa proteina, di esclusiva sintesi tiroidea, non ha nessun ruolo nella maggior parte dei casi di patologia tiroidea, ma ne assume uno fondamentale nel *follow-up* del paziente con carcinoma tiroideotomizzato, perché permette di avere informazioni sull'eventuale persistenza di cellule tiroidee metastatiche e sulla conseguente necessità di sottoporre il paziente a terapia radiometabolica.

La persistenza nel tempo di valori non dosabili rassicura sull'assenza nell'or-

ganismo di cellule tiroidee capaci di produrre questa proteina e quindi, nel caso di un soggetto tiroideotomizzato, sull'assenza di metastasi.

Al di fuori di questa specifica indicazione, non vi è nessun motivo per richiedere quest'indagine.

## **Test diagnostici strumentali**

### **Ecografia**

Nella diagnostica per immagini è l'indagine nettamente più importante, perché riveste un ruolo fondamentale nella diagnostica dei noduli tiroidei e delle tireopatie autoimmuni.

Nel caso dei noduli l'ecografia consente di definire alcuni dei fattori prognostici relativi alla loro possibile malignità, attraverso la definizione delle dimensioni, della composizione e della regolarità dei margini e, soprattutto, attraverso la caratterizzazione dell'omogeneità dei linfonodi satelliti (semplici linfonodi reattivi o, piuttosto, metastatici?). Per di più l'ecografia ha un ruolo fondamentale nel follow-up dei noduli e un ruolo guida nell'esecuzione dell'agoaspirato, qualora questo sia indicato.

Nelle tireopatie autoimmuni vi sono dei criteri ecografici standard universalmente accettati ai fini della diagnosi, che consentono anche la stadiazione del processo infiammatorio.<sup>1</sup>

### **Scintigrafia**

Ha perso molto del valore che aveva in era pre-ecografica e le sue indicazioni sono ormai molto limitate.

Può essere molto utile nel neonato risultato positivo allo *screening* neonatale per l'ipotiroidismo congenito, perché supporta nella diagnosi differenziale fra le varie cause: agenesia, ectopia, ipoplasia e disormonogenesi.

Inoltre ha ancora un ruolo importante nella diagnostica dei noduli, consentendo di discriminare fra quelli freddi (non funzionanti) e quelli caldi (iperfun-

zionanti). Nella patologia nodulare ha anche un ruolo importante nella fase post-tiroideotomia, perché permette di individuare eventuali metastasi attraverso la dimostrazione di una captazione del radionuclide da parte di organi (linfoghiandole, polmoni) nei quali non dovrebbero essere presenti cellule tiroidee, almeno quando non vi siano metastasi.

### **Agoaspirato**

Si tratta di un'indagine di terzo livello da prendere in considerazione soltanto nei bambini con noduli sospetti di malignità, da utilizzare quando siano soddisfatti determinati criteri clinici ed ecografici.<sup>2,3</sup>

Fra le indicazioni principali all'esecuzione dell'agoaspirato il riscontro di linfonodi satelliti non semplicemente a carattere reattivo, una progressiva crescita nel tempo del nodulo sospetto, e/o segni di compressione sulle strutture contigue (disfagia, disfonia, tosse cronica, raucedine).<sup>2,3</sup>

La valutazione del quadro citologico permette in questi casi di acquisire un ulteriore elemento importante nella cernita dei casi da sottoporre a tiroideotomia.<sup>2,3</sup>

## **Bibliografia**

1. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991;14:115-21.
2. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory and imaging approaches. *JCEM* 2001;86:4644-8.
3. Corrias A, Mussa A, Baronio F et al. Diagnostic features of thyroid nodules in Pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:714-9.

## Quando la febbre diventa ricorrente: descrizione di un caso di Sindrome da Iper IgD

Gicchino MF, Granato C, Olivieri AN

Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica. Seconda Università degli Studi di Napoli

### Caso clinico

Un bambino di 18 mesi giunge alla nostra osservazione per la presenza di febbre (con puntate di 39°C) accompagnata da brividi, dolori addominali, rash. L'esame obiettivo al ricovero evidenzia: peso 10,750 kg (25° percentile), altezza 75,9 cm (25° percentile), iperemia congiuntivale, faringe iperemico, tumefazione linfonodale laterocervicale bilaterale dura, mobile, ricoperta da cute calda e arrossata, rash eritematoso al viso e al tronco (Figura 1), epatosplenomegalia. Gli esami ematochimici rivelano un aumento dei leucociti 20.400/mm<sup>3</sup> (formula leucocitaria: linfociti 44%, neutrofilo 42%, monociti 12%, eosinofili 2%), conta piastrinica di 587.000/mm<sup>3</sup>, LDH 221 U/l, ALP 143 U/l, riduzione della sideremia 15 µg/dl, aumento di VES (100 mm/h), PCR (90 mg/l), e di IgA (1070 mg/dl). Vengono eseguiti alcuni esami infettivologici includenti indagini sierologiche per: Borrelia, Toxoplasma-Gondii, Epstein Barr, Cytomegalovirus, parotite, rosolia, Herpes virus, Widal-Wright, Bartonella, risultati negativi. Si eseguono inoltre urino-cultura, coprocultura, calprotectina fecale, intradermoreazione di Mantoux, tampone faringeo per SBEGA ed emocultura, che risulteranno successivamente negativi. Tra gli esami strumentali effettuati l'ecografia dell'addome mostra epatosplenomegalia, l'ecografia del collo rivela la presenza bilaterale di multipli linfonodi ipoecogeni riuniti in pacchetto. Il radiogramma del torace e l'ecocardiogramma risultano negativi. In prima giornata, nel sospetto di un focolaio infettivo, viene intrapresa terapia con ceftriaxone (50 mg/kg/die) e paracetamolo. Dopo 3 giorni di degenza si assiste a un progressivo miglioramento delle condizioni generali, con scomparsa della febbre. Il piccolo viene dimesso in settima giornata in buone condizioni cliniche, con persistenza della linfadenomegalia e dell'aumento degli indici di flogosi (VES 92 mm/h, PCR 80 mg/dl). Nei mesi successivi, per la presenza

Figura 1. Manifestazioni cutanee in Sindrome da Iper IgD durante l'attacco febbrile.



di ulteriori episodi febbrili ricorrenti (circa ogni 15 giorni) della durata di 3-6 giorni, accompagnati da linfadenite laterocervicale, dolore addominale, diarrea, rash ed elevazione degli indici di flogosi, si decide di effettuare un altro ricovero per praticare agoaspirato midollare e la raccolta dell'acido vanilmandelico nelle urine delle 24/h (entrambi negativi). Nel sospetto clinico di febbre periodica su base genetica trattiamo l'episodio febbrile con prednisone (1 mg/kg/die), ottenendo pronta risposta a una singola dose, e calcoliamo lo score diagnostico (Tabella 1) per valutare il rischio di es-

Tabella 1. Score diagnostico\*.

Età di comparsa delle manifestazioni cliniche (mesi)	
<b>Dolore addominale</b>	mai=0 - qualche volta o spesso=2 - sempre=3
<b>Afte</b>	mai=0 - qualche volta o spesso=1 - sempre=2
<b>Dolore toracico</b>	assente=0 - presente=1
<b>Diarrea</b>	mai=0 - qualche volta o spesso=1 - sempre=2
<b>Storia familiare</b>	sì=1 - no=0

Score diagnostico  
 $-(0,067 \times \text{età}) + (1,494 \times \text{dolore addominale})$   
 $-(1,504 \times \text{aftosi}) + (1,958 \times \text{dolore toracico})$   
 $+ (0,901 \times \text{diarrea}) + (1,503 \times \text{familiarità})$ .

\* Lo score diagnostico determina per ciascun paziente la possibilità di risultare positivo al test genetico ed è consultabile al sito [www.printo.it/periodicfever](http://www.printo.it/periodicfever).

### Parole chiave

Sindromi autoinfiammatorie, febbre periodica, sindrome da iperimmunoglobulina D

### Key words

Autoinflammatory syndromes, periodic fever, hyperimmunoglobulin D syndrome

sere portatore di mutazione a carico di uno dei tre geni responsabili di febbri periodiche ereditarie (MEFV o pirina/marenostrina, MVK o mevalonato chinasi, TNFRSF1A o recettore p55 del TNF). Il risultato dello score è di 3,74 e il grado di rischio è di 66,8 (alta probabilità per il bambino di essere portatore di una mutazione genetica). Successivamente ci siamo serviti di una *flow-chart* diagnostica<sup>1</sup> per orientarci sul gene da sottoporre a indagine molecolare. Inviemo quindi un campione di DNA del piccolo paziente presso il laboratorio di genetica molecolare dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, dove viene eseguito il sequenziamento diretto del gene MVK (mevalonato chinasi) che evidenzia due mutazioni missenso in eterozigosi: una a carico dell'esone 8 (c.795 T >G), responsabile della sostituzione della lisina in posizione 265 con una arginina, e l'altra a carico dell'esone 10 (c.1129 G >A), responsabile della sostituzione della valina in posizione 377 con una isoleucina, che confermano la diagnosi di sindrome da Iper IgD. Attualmente le condizioni cliniche del piccolo sono buone, la crescita è nella norma, continua a presentare episodi febbrili ricorrenti della durata di 3-7 giorni, accompagnati da diversi sintomi, che regrediscono prontamente dopo somministrazione di prednisone (1 mg/kg/die e 0,5 mg/kg/die nei due giorni successivi).

## Discussione

La febbre periodica o ricorrente è una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di 6 mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro.<sup>2</sup> Tale condizione può essere sostenuta da patologie di origine infettiva, onco-ematologica, immunologica, reumatologica, genetica<sup>3</sup> (Tabella 2). Le febbri ricorrenti su base genetica rientrano nel gruppo delle "Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche"<sup>4</sup> condizioni caratterizzate da episodi ricorrenti di flogosi sistemica non riconducibili alla presenza di autoanticorpi o di linfociti T autoreattivi,<sup>5</sup> ma dovute a un'alterazione a carico del sistema immunitario innato a cui segue una mancata regolazione della produzione delle cito-

Tabella 2. Principali cause di febbre periodica.

### Forme infettive e organo-sistemiche

Infezioni vie urinarie, broncopneumonie, osteomielite, endocardite, ascesso peritonillare, meningite, ascesso addominale, sinusite, infezione da EBV, tubercolosi, Bartonellosi, salmonellosi, malaria

### Forme infiammatorie

AIG, Malattia di Kawasaki, Malattia di Crohn, Lupus Eritematoso Sistemico, Malattia di Behçet.

### Difetti immunitari congeniti

Immunodeficienze primitive, neutropenia ciclica

### Malattie autoinfiammatorie ereditarie

Febbre Mediterranea Familiare, Deficit parziale di mevalonato-chinasi (Iper IgD), Sindrome TRAPS, Sindrome di Muckle-Wells

### Neoplasie

Linfoma, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta, neuroblastoma

### Forme idiopatiche

Sindrome PFAPA

chine pro-infiammatorie (TNF e IL1).<sup>6</sup> Appartengono a questo gruppo sia disordini multifattoriali, come l'artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico o la malattia di Behçet's, sia disordini ereditari monogenici quali: febbri periodiche (Febbre Familiare Mediterranea, Sindrome da Iper IgD, Sindrome TRAPS), criopirinopatie, malattie granulomatose, disordini piogenici. Nella diagnostica differenziale rientra anche la PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite) che è l'unica febbre periodica non di origine genetica. Le Sindromi autoinfiammatorie monogeniche (Tabella 3) sono causate da mutazioni a carico di geni coinvolti nella risposta infiammatoria, caratterizzate da episodi di flogosi autoindotta che si presentano con febbre, manifestazioni cliniche variabili e aumento degli indici biomorali di flogosi.<sup>7</sup> Nei periodi intercritici i pazienti non presentano alcuna sintomatologia, gli indici di flogosi generalmente si negativizzano, l'accrescimento staturale non è compromesso. La Sindrome da Iper IgD o HIDS (definita anche febbre periodica da difetto di mevalonato chinasi) è una malattia rara, con una prevalenza stimata intorno a 1:100.000<sup>8</sup> trasmessa con modalità autosomica recessiva, secondaria a mutazioni del gene MVK, posto sul braccio lungo del cromosoma 12, che codifica per l'enzima mevalonato chinasi (MK), coinvolto nella regolazione della biosintesi del colesterolo e degli isoprenoidi.<sup>9</sup> Nella HIDS il difetto a carico dell'enzima MK provoca un aumento dei livelli di mevalonato che si correlano a un incremento dei livelli dell'IL1 $\beta$ .

L'attività enzimatica residua della MK è associata alla gravità della malattia. I pazienti affetti da HIDS presentano una riduzione dell'attività di tale enzima, non una completa deficienza,<sup>10</sup> condizione più rara denominata mevalonico aciduria, caratterizzata da ritardo mentale di grado severo, atassia, ritardo di crescita, miopia, cataratta, in aggiunta a sintomi infiammatori. La HIDS, che si manifesta solitamente nella prima decade di vita, spesso in seguito al primo richiamo vaccinic, è caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti (>38,5° C) della durata di 3-7giorni<sup>11</sup> ai quali si possono associare altri sintomi clinici come dolori addominali, artralgia o artrite oligoarticolare, linfadenopatia, splenomegalia, rash, aftosi del cavo orale, aumento degli indici di flogosi<sup>12,13</sup> e dei valori di IgA e IgD.<sup>14</sup> Gli episodi febbrili possono essere scatenati da infezioni, traumi, interventi chirurgici. In caso di sospetto di HIDS, la diagnosi si basa sul dosaggio dell'acido mevalonico nelle urine durante la crisi e sull'analisi di sequenza del gene MVK.<sup>15</sup> Sono state descritte circa 130 mutazioni a carico del gene MVK,<sup>16</sup> ma le più frequenti sono: V377I, I268T, P167L, responsabili di circa il 70% dei casi di HIDS.<sup>17</sup> Non esistono linee guida per il trattamento di questa patologia. Le strategie terapeutiche disponibili sono principalmente mirate a controllare i sintomi autoinfiammatori. Nella maggior parte dei pazienti gli attacchi febbrili presentano una pronta risposta alla somministrazione di steroidi (prednisone 1 mg/kg/die; betametasona

Tabella 3. Sindromi Autoinfiammatorie Monogeniche.

	<b>Malattia</b>	<b>Gene coinvolto</b>	<b>Proteina</b>	<b>Trasmissione</b>	<b>Clinica</b>
<b>Febbri periodiche</b>	FMF	MEFV 16p13.3	Pirina	AR	Episodi febbrili di breve durata (24-48 ore), dolore addominale e/o toracico, rash, artrite, risposta alla colchicina
	MKD	MVK 12q24	Mevalonato-chinasi	AR	Esordio precoce <12 mesi, episodi febbrili della durata di 4-5 gg, dolore addominale, splenomegalia, linfadenite, rash
	TRAPS	TNFRSF1A 12p13	Recettore TNF	AD	Episodi febbrili della durata di 1-3 settimane, edema periorbitale, amiloidosi renale nel 15%-25%
<b>Criopirinopatie</b>	FCAS, MWS, CINCA	CIAS1/NALP3 1q44	Criopirina	AD	FCAS: febbre, rash, artralgia dopo esposizione al freddo MWS: ricorrenti lesioni similorticarioidi, amiloidosi CINCA: MWS+ ritardo mentale, meningite cronica asettica, deformazioni ossee
	Febbre periodica associata a NALP12	NALP12 14p35	NALP12	AD	Febbre periodica dopo esposizione al freddo
<b>Disordini granulomatosi</b>	Sindrome di Blau	CARD15/NOD2 16q12	CARD15	AD	Esordio <5 anni, artrite granulomatosa poliarticolare, uveite, rash
<b>Disordini piogenici</b>	Sindrome PAPA	PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	AD	Artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso
	Sindrome di Majeed	LPIN2 18p	LPIN2	AR	Osteomielite multifocale, anemia diseritropoietica congenita, dermatosi
	DIRA	IL1RN 2q	Antagonista recettoriale IL-1	AR	Osteomielite multifocale neonatale, periostite, pustole

0,1 mg/kg).<sup>18</sup> Nei pazienti con fenotipo clinico più severo può essere necessaria una terapia steroidea continuativa o l'uso di farmaci biologici inibitori dell'IL-1<sup>19</sup> come l'Anakinra e il Canakinumab.<sup>20,21</sup> La prognosi di questa malattia in genere è buona: nella maggior parte dei casi gli episodi febbrili tendono a diventare meno frequenti e intensi dopo l'età adolescenziale. Sono stati descritti rari casi di progressione della malattia verso un decorso cronico, con l'insorgenza di amiloidosi renale.<sup>22</sup>

## Conclusioni

L'approccio al bambino con Sindrome da Iper IgD è complesso in quanto i sintomi presenti possono mimare condizioni reumatologiche, onco-ematologiche, gastroenterologiche, infettive. È opportuno prendere in considerazione tale sindrome in bambini in buon accrescimento staturo-ponderale che presentano attacchi febbrili ricorrenti, autolimitanti, accompagnati da diversi sintomi, dopo aver escluso neoplasie e infezioni. La diagnosi precoce è necessaria per limitare al piccolo paziente indagini di laboratorio inutili e trattamenti inadeguati.

## Bibliografia

- Gattorno M, Sormani MP, D'Ossola A et al. A diagnostic score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:1823-32.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Hereditary autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol* 2009;27:621-68.
- John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
- Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A et al. Autoinflammatory Syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1 Suppl 40):S79-85.
- Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:61.
- Montealegre Sanchez GA, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:701-34.
- Gattorno M, La Regina M, Martini A, Manna R. An update on autoinflammatory diseases. *New concepts for new and old diseases. Clin Exp Rheumatol* 2009;27:354-65.
- Houten SM, Van Woerden CS, Wijburg FA et al. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2003;11:196-200.
- Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
- Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993;91:915-21.
- Medrano San Ildefonso M, Bruscas Izu C. Hypergammaglobulinemia D syndrome. *An Med Interna* 2000;17:213-6.
- Frenkel J, Houten SM, Waterham HR et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia. *D Rheumatol Oxf* 2001;40:579-84.
- D'Ossola A, Picco P, Caroli F et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *Eur J Hum Genet* 2005;13:314-20.
- Bader-Meunier B, Florin B, Sibilia J et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128:e152-9.
- Cuisset L, Drenth JP, Simon A et al. Molecular analysis of MKV mutation and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9: 260-6.
- Touitou I, Lesage S, McDermott M et al. Infefers: An evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human Mutation* 2004;24:194-8.
- van der Hilst JC, Frenkel J. Hyperimmunoglobulin D Syndrome in Childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:101-7.
- Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr* 2011;100:21-5.
- Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndrome. *Autoimm Rev* 2012;12:81-6.
- Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155-8.
- De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory disease: concept and clinical manifestation. *Clin Immunol* 2013;147:155-74.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 2006;54:2010-4.

# Il pediatra nella gestione del bambino emofilico

Giordano P, Corallo PC, Praitano M, Valente F, Amoruso A, Valente M, Lassandro G.

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro",  
U.O. Ematologia Pediatrica "F. Vecchio"



## Parole chiave

Emofilia, deficit fattori della coagulazione, bambino che sanguina

## Key words

Haemophilia, clotting factor deficiency, bleeding children

## Riassunto

L'emofilia è la più comune patologia emorragica a trasmissione monogenica ereditaria (*x-linked*). Le criticità nella gestione del bambino emofilico sono differenti da quelle dell'adulto e, se non ben gestite, conducono a disabilità permanenti. La profilassi è l'approccio terapeutico ottimale per prevenire le disabilità croniche. Una delle complicanze più gravi dovute alla terapia è lo sviluppo dell'anticorpo inibitore che inattiva il fattore sostitutivo somministrato. Garantire una buona qualità di vita non significa solo infondere il fattore mancante, ma attivare percorsi di assistenza globale e multidisciplinare (psicoterapia, fisioterapia, rete di relazioni).

## Abstract

Haemophilia is the most common *x-linked* inherited bleeding disorder. The issues in children are different from that in adults and, if not properly managed, can lead to lifelong disabilities. Prophylaxis is the optimal preventive therapeutic approach. The development of inhibitor antibodies against the factor given in replacement for therapy is the most severe complication. Quality of life has become, in the Western countries, the primary objective of the process of providing care: therefore all strategies (psychotherapy, physiotherapy, community life), not the just infusion of the missing factor, should be activated for the patient and his family, to give them the perception of being healthy.

## Introduzione e definizione

L'emofilia è una rara patologia, la cui caratteristica è il deficit del Fattore VIII (emofilia A) o del Fattore IX (emofilia B) della coagulazione. La carenza di questi fattori è in grado di determinare sanguinamenti a livello di muscoli e strutture articolari, sebbene le emorragie possano verificarsi in qualsiasi altro distretto corporeo. Il difetto è *x-linked* recessivo, cioè segue le leggi mendeliane di trasmissione legate ai cromosomi sessuali. Una classificazione "laboratoristica", che trova ampia corrispondenza con il quadro clinico diversificato di tale patologia, distingue tre gradi di emofilia a seconda della percentuale di fattore deficitario. Se il paziente presenta un fattore non dosabile (<1%), la sua malattia viene classificata come "grave" perché espone a sanguinamenti anche spontanei (non dovuti a trauma), mentre soggetti con livelli di fattore >5% hanno una sintomatologia meno severa (sanguinano solo in seguito a traumi o durante procedure chirurgiche) e la loro patologia è classificata come "lieve". I "moderati" si trovano a cavallo delle due forme, sia per quel che concerne il quantitativo di fattore circolante sia per quel che attiene alla storia clinica.<sup>1</sup> Grazie ai notevoli passi in avanti nella conoscenza di questa patologia, l'emofilia è passata dall'essere una malattia in grado di mettere in pericolo la vita dei pazienti affetti, a disordine della coagulazione per cui sono disponibili terapie efficaci e sicure.<sup>2</sup>

## Profilassi e terapia

Prima ancora che si manifestino le complicanze emorragiche, tra cui l'artropatia emofilica (caratterizzata da danno muscolare, riduzione della motilità, dolore cronico, carenza qualità di vita), nei Paesi occidentali viene infatti instaurato un protocollo di profilassi primaria che ha enorme-

mente migliorato la qualità di vita dei soggetti affetti. La profilassi primaria è definita come il trattamento regolare, continuato per almeno 45 settimane all'anno, instaurato in assenza di un documentato danno osseo (evidenziabile tramite esame clinico e/o indagini strumentali) e prima di un secondo sanguinamento a livello articolare. Al contrario, la profilassi secondaria è quel trattamento che inizia dopo due o più emorragie a livello articolare e sempre in assenza di danno osseo dimostrabile, e si continua per almeno 45 settimane all'anno. Infine, la profilassi terziaria è il trattamento che inizia dopo che si sia instaurato un danno osseo dimostrabile.<sup>3</sup> Una nuova definizione di profilassi primaria, fornita dal PEDNET (*European Paediatric Network for Haemophilia Management*), è invece la seguente:

- **emofilia A**

Trattamento regolare e continuo, iniziato prima dei 2 anni di vita e dopo il primo sanguinamento articolare;

- **emofilia B**

Trattamento regolare e continuo, iniziato prima dei 2 anni di vita e senza precedenti sanguinamenti articolari.<sup>4</sup>

I protocolli di profilassi, a causa del costo dei farmaci di nuova generazione, indubbiamente sono, nell'immediato, dispendiosi in termini di risorse economiche, ma diversi studi ormai hanno accertato che la spesa viene ripagata da una sostenibilità a lungo termine (meno ricoveri ospedalieri, meno ricorso a interventi di chirurgia ortopedica e meno sussidi per l'assistenza della cronicità).<sup>5</sup> Nonostante la sicurezza dei fattori plasma-derivati sia enormemente migliorata negli ultimi decenni, la paura di una possibile trasmissione di agenti patogeni emergenti ha spinto a preferire, per i casi di nuova diagnosi, i fattori ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante. Anche questi ultimi sono migliorati nel tempo, grazie a processi di purificazione sempre più accurati e all'aggiunta di tecniche di inattivazione virale.<sup>1,2</sup>

## Complicanze

Al momento attuale, la complicanza più rilevante del trattamento sostitutivo per l'emofilia è costituita dalla comparsa dell'inibitore, un anticorpo (anti Fattore VIII o Fattore IX) che neutralizza il fattore esogeno sostitutivo, rendendo inefficace la terapia. È quindi previsto uno screening dell'inibitore, una volta ogni cinque giorni di esposizione, fino alla ventesima esposizione, ogni dieci esposizioni tra la ventunesima e la cinquantesima esposizione, e almeno due volte all'anno fino alla centocinquantesima esposizione. L'inibitore andrebbe anche dosato in tutti i pazienti che ricevono un trattamento intensivo per più di cinque giorni, entro le quattro settimane dall'ultima infusione.<sup>6</sup>

L'introduzione di agenti by-passanti, come i concentrati di complesso protrombinico attivato o il fattore VII ricombinante attivato, hanno migliorato il management dei pazienti che sviluppano l'inibitore.<sup>7</sup> Se da un lato questi progressi hanno determinato un notevole passo in avanti per quanto riguarda le prospettive di vita dei soggetti emofilici, dall'altro non bisogna dimenticare che un grande limite della terapia profilattica (ormai sicura per quanto riguarda il rischio infettivo) è costituito dalla modalità di somministrazione del farmaco. La somministrazione del fattore carente, infatti, deve essere eseguita tramite infusione venosa, procedura non particolarmente agevole e che spesso viene vissuta come invasiva e limitante da parte del paziente e della sua famiglia. Nei bambini più piccoli, con accesso venoso difficoltoso, può essere utilizzato un catetere venoso centrale. Ai non tunnelizzati sono da preferire quelli totalmente impiantabili perché si associano a un minor tasso di complicanze (trombosi, infezioni, dislocazione).<sup>8</sup>

## Aspetti psicologici

Se si associano queste difficoltà tecniche a quelle insite in ogni patologia cronica (curabile, ma non guaribile) quale è l'emofilia, capiamo quanto possa essere impegnativo, per i piccoli pazienti e per le loro famiglie, gestire la malattia senza esserne sopraffatti. In aggiunta, dal momento che si tratta di una patologia a trasmissione ereditaria, se da un lato la presenza di una storia familiare di emofilia può "confortare" i genitori, facendoli trovare più preparati e meno spaventati al momento della diagnosi, dall'altro nelle madri viene spesso a instaurarsi il gravoso "senso di colpa" di aver trasmesso il difetto genico al proprio bambino. Al contrario, i genitori di bambini "caso indice" (ovvero senza storia familiare e portatori di un difetto *ex novo*), non conoscono affatto la malattia e questo li porta a ricercarne notizie e informazioni da ogni fonte, anche scientificamente non attendibile, nutrendosi di pregiudizi e false verità che conducono a un atteggiamento iperprotettivo nei confronti del figlio. Il bambino viene metaforicamente rinchiuso sotto una "campana di vetro" che gli impedisce di acquisire i processi spazio-temporali fondamentali per la sua crescita. È quindi fondamentale che l'intero nucleo familiare venga seguito in ogni tappa evolutiva del bambino, non solo per quanto riguarda il management della malattia e della sua profilassi, bensì anche nella gestione del carico emotivo che queste comportano. Durante l'infanzia l'attenzione è volta ai genitori che, accuratamente istruiti sulla malattia, devono imparare a riconoscere i sanguinamenti e a far capo al medico di riferimento per chiarire ogni dubbio. Inoltre, il comprensibile atteggiamento di pro-

tezione dei genitori nei confronti del bambino non deve impedirgli di conoscere gradualmente il mondo esterno. In età prescolare si deve provvedere affinché i genitori imparino a vivere con sempre maggiore serenità le infusioni: veder pungere ripetutamente un bambino, che risponde col pianto all'iniezione del farmaco, crea infatti inevitabilmente uno stress. Questo aumenta se l'accesso venoso è difficoltoso e viene accentuato dalla routinarietà delle infusioni, che vengono viste non solo come spiacevoli, ma come una vera e propria prigionia. In età scolare in genere la situazione migliora: i bambini, divenuti più grandi, sono più consapevoli, e anche i genitori vivono più serenamente la malattia. È importante che la famiglia riconosca l'importanza dello sport che, se controllato e non di contatto, favorisce l'accrescimento muscolare, fattore che protegge dai traumi e dalle emorragie. Durante l'adolescenza, le inevitabili contraddizioni dei teenager si acquiscono nei soggetti con malattie croniche, potendo sfociare in rifiuto del farmaco, della malattia, del proprio corpo e della propria famiglia, oltre che in frustrazione per la condizione vissuta. Rabbia e rifiuto possono determinare noncuranza nei confronti delle situazioni di rischio ed evitamento di una terapia adeguata. È importante che i genitori approvino la graduale indipendenza del figlio, e che questi riconosca che tale indipendenza comporta delle responsabilità: la profilassi richiede infatti puntualità, abilità e capacità di organizzazione, doti che spesso sono in contraddizione con l'irrequietezza adolescenziale.<sup>9</sup> È stato dimostrato che la compliance al trattamento aumenta con il supporto familiare (sempre presente ma non opprimente) e con il porsi degli obiettivi a breve termine (attività fisiche e sociali) che incoraggino il mantenimento della terapia.<sup>10</sup> Allo scopo di migliorare il rapporto di tutta la famiglia con la malattia e

le conseguenze da questa derivate, si potrebbero organizzare gruppi esperienziali basati sulla discussione periodica di un caso concreto, della vita quotidiana, con l'obiettivo di rendere l'episodio personale esperienza comune e di aiutare le altre famiglie qualora dovessero trovarsi ad affrontare un problema simile. Ancora, dal momento che la modalità di profilassi è particolarmente impegnativa (infusioni bi- trisettimanali del farmaco), la famiglia si vede costretta a porre questo evento, indispensabile e improcrastinabile, al centro delle proprie giornate, facendo ruotare ogni altra attività intorno a esso. Risultano quindi utili tutti quegli interventi volti a favorire l'autonomia dei genitori prima, e del bambino più grande poi, nelle infusioni.

### Suggerimenti per migliorare l'assistenza

A questo scopo, sarebbe auspicabile che ogni Regione mettesse a disposizione della famiglia non solo infermieri professionali in grado di fornire assistenza domiciliare, ma anche dei corsi di auto-infusione, per svincolare gradualmente il nucleo familiare dall'onere di ricorrere alla struttura ospedaliera. Un miglioramento dei fattori sostitutivi utilizzati: minori volumi di infusione richiesti, tecniche di somministrazione più agevoli, ma soprattutto l'introduzione di prodotti con più lunga emivita (mediante tecniche di pegilazione o fusione con l'albumina) potrebbe facilitare la regolare somministrazione del fattore carente.<sup>11,12</sup> In conclusione, se si riconoscono tutte le difficoltà connesse alla presenza di una patologia cronica, quale l'emofilia, si deve prendere atto che, nonostante tanti obiettivi siano stati raggiunti con successo, altri possono ancora essere conquistati. Guarire dall'emofilia non è una prospettiva irrealizzabile, grazie ai progressi nella terapia genica.<sup>13,14</sup>

### Bibliografia

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-9.
2. Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. *Blood Transf* 2011;9:366-70.
3. Giordano P, Franchini M, Lassandro G et al. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr* 2013;39:24.
4. Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006;12:124-7.
5. Farruggia A, Cassar J, Kimber MC et al. Treatment for life for severe haemophilia A - A cost utility model for prophylaxis vs on demand treatment. *Haemophilia* 2013;19:e228-38.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-e47.
7. Maclean PS, Richards M, Williams M et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:282-7.
8. Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia* 2010;16:20-4.
9. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18:27-32.
10. Di Minno G, Cerbone AM, Coppola A et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia* 2006;12:47-51.
11. Metzner HJ, Weimer T, Kronthaler U et al. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *Thromb Haemost* 2009;102:634-44.
12. Di Minno G, Cerbone AM, Coppola A et al. Longer-acting factor VIII to overcome limitations in haemophilia management: the Pegylated liposomes formulation issue. *Haemophilia* 2010;16:2-6.
13. Ponder KP: Merry Christmas for patients with haemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2424-5.
14. Nathawani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in haemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2357-65.

# Vaccino antinfluenzale e OM-85 somministrati a breve distanza di tempo sono efficaci, sicuri e ben tollerati

Di Mauro G.

Pediatra di famiglia, Campania

Presidente Società Italiana Preventiva e Sociale (SIPPS)



## Parole chiave

Estratto batterico, vaccino antinfluenzale, OM-85, infezioni ricorrenti del tratto respiratorio

## Key words

Bacterial extract, flu vaccine, OM-85, recurrent upper respiratory tract infections

## Riassunto

Nei bambini i vaccini antinfluenzali inattivati (IIV), presentano un'immunogenicità e un'efficacia non del tutto soddisfacenti. Questo studio prospettico<sup>1</sup>, randomizzato, in singolo cieco, ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e la risposta immunitaria indotta da un IIV (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgio), somministrato a 68 bambini (36-59 mesi d'età) affetti da infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (RRTI), trattati (n=33) oppure no (n=35) con l'estratto batterico immunostimolante OM-85 (Vifor Pharma, Ginevra, Svizzera). OM-85 non ha prodotto effetti sui tassi di sierconversione o di sieroprotezione, sulla media geometrica del titolo, né sulle cellule dendritiche, parametri risultati non significativamente differenti nei due gruppi. Inoltre, OM-85 non ha incrementato in misura significativa i linfociti B della memoria, che producono gli anticorpi IgG e IgM contro gli antigeni del virus influenzale. Tuttavia, la morbilità respiratoria è risultata significativamente inferiore nei bambini trattati con l'estratto batterico ( $p < 0,05$ ), confermando l'effetto positivo del farmaco sull'incidenza delle RTI. Tra i due gruppi non è emersa alcuna differenza nell'incidenza degli eventi avversi. Lo studio ha evidenziato come la risposta immunitaria al vaccino antinfluenzale non sia significativamente condizionata dalla somministrazione di OM-85. Tuttavia, l'utilizzo dell'immunostimolante, prima e in concomitanza con l'IIV, sembra ridurre la morbilità respiratoria, in condizioni di sicurezza e buona tollerabilità.

## Abstract

Immunogenicity and efficacy of conventional inactivated influenza vaccines (IIVs) are not completely satisfactory in children. This prospective, randomised, single-blind study was to compare the immune response to, and the effectiveness and safety of, an IIV (Glaxo SmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) administered to 68 children aged 36-59 months affected by recurrent respiratory tract infections (RRTIs) who were vaccinated with (n=33) or without (n=35) the mixed bacterial extract OM-85 (Vifor Pharma, Geneva, Switzerland). OM-85 had no effect on seroconversion or seroprotection rates, geometric mean titres, or dendritic cells, which were not significantly different between the two groups. Moreover, OM-85 did not significantly increase the pool of the memory B cells that produce IgG and IgM antibodies against the influenza antigens. However, respiratory morbidity was significantly lower in children treated with OM-85 ( $p < 0.05$ ), thus confirming its positive effect on the incidence of RRTIs. There was no difference in the incidence of adverse events between the two groups. These findings show that the immune response of children to influenza vaccine is not significantly influenced by the administration of OM-85. However, the use of OM-85 before and at the same time as IIV seems to reduce respiratory morbidity, and seems to be safe and well tolerated.

## Le infezioni del tratto respiratorio: la pandemia dimenticata

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito le infezioni respiratorie una *pandemia dimenticata* che rappresenta, nei Paesi in via di sviluppo, la principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai cinque anni<sup>2</sup> mentre, nei Paesi sviluppati, è la più frequente causa di malattia. Nei Paesi occidentali, le RTI sono responsabili del 20% delle visite mediche e del 75% delle prescrizioni di antibiotici.<sup>3</sup>

L'elevata frequenza delle infezioni del tratto respiratorio è determinata dall'immaturità del sistema immunitario infantile e anche da fattori ambientali e sociali, quali il frequentare un asilo, l'inquinamento atmosferico, le dimensioni della famiglia e il tabagismo dei genitori.<sup>4</sup>

Oltre al rilevante impatto medico, familiare e socioeconomico, la ricorrenza degli episodi infettivi a livello delle vie respiratorie rende i pazienti maggiormente suscettibili nei confronti di patologie più gravi.

Nei bambini, infatti, le RTI sono frequentemente associate all'otite media acuta, che comporta costi rilevanti per i servizi sanitari e può condurre alla perdita dell'udito. Inoltre, le infezioni ripetute delle vie aeree inferiori, nei primi tre anni di vita, si sono rivelate positivamente associate a episodi di wheezing fino ai sette anni d'età.<sup>5,6</sup>

L'impiego di vaccini "tradizionali" e di sostanze che stimolino il sistema immunitario contribuisce a ridurre l'incidenza delle RTI e il carico di malattia a queste associate.

## OM-85: un immunostimolante efficace nella prevenzione delle RTI

L'immunostimolante OM-85 è l'estratto batterico maggiormente utilizzato per la prevenzione delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (*Respiratory Tract Infections, RTI*) e più studiato in letteratura. Le indicazioni d'uso, presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, raccomandano un intervallo di quattro settimane tra la fine di un trattamento con OM-85 e la somministrazione di un vaccino. Un recente studio italiano ha riscontrato, però, come l'impiego concomitante dell'estratto batterico e del vaccino antinfluenzale non solo sia sicuro e ben tollerato, ma addirittura riduca la morbilità respiratoria.<sup>1</sup> L'estratto è ottenuto mediante proteolisi alcalina dei lisati batterici dei più comuni patogeni delle vie respiratorie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*,

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*).<sup>7</sup> Privo di lipopolisaccaridi tossici (LPS), l'attività protettiva dell'estratto batterico si basa sulla stimolazione di diversi meccanismi di difesa immunitaria, sia umorale sia cellulare. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato un aumento dell'espressione delle citochine IL-1 alfa, IL-6, IL-8 e del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>8-11</sup>

In pazienti trattati con OM-85 si è riscontrato un incremento della risposta immunitaria cellulare, delle IgA secretorie, delle IgA, IgG e IgM sieriche, oltre all'attivazione delle cellule fagocitiche.<sup>12-18</sup>

Numerosi, ormai, sono gli studi clinici che hanno confermato l'efficacia di OM-85 nel diminuire l'incidenza delle RTI delle vie aeree superiori nei pazienti pediatrici, riducendo significativamente l'incidenza delle RTI delle vie aeree superiori,<sup>19</sup> la necessità di somministrazione di antibiotici e il numero effettivo di giorni di malattia.<sup>20</sup> Inoltre, grazie a un trentennio di esperienza post-marketing, OM-85 è considerato sicuro e ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi molto bassa (3 casi ogni 100.000 pazienti trattati). Gli effetti collaterali sono solitamente lievi e transitori.<sup>21</sup>

## Immunostimolanti e vaccinazioni: un'associazione possibile?

La somministrazione di vaccini antinfluenzali inattivati è raccomandata nei soggetti a rischio di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, tuttavia la loro efficacia non è completamente soddisfacente nei bambini più piccoli.<sup>22</sup>

Recentemente uno studio randomizzato a singolo cieco condotto in Italia ha valutato se l'effetto immunogenico del vaccino antinfluenzale (Fluarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgio) potesse essere aumentato dalla somministrazione ravvicinata di OM-85.<sup>1</sup> Il trial ha valutato il possibile effetto dell'estratto batterico sull'immunogenicità del vaccino, confrontando le risposte immunitarie umorali, cellulari e cliniche in bambini trattati, o non trattati, con OM-85, e ha verificato la sicurezza e la tollerabilità del vaccino stesso.

Gli autori hanno selezionato 70 bambini di 36-59 mesi d'età, con una storia di RTI ricorrenti e almeno una precedente vaccinazione antinfluenzale. Entro i primi quindici giorni di ottobre 2013 i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per l'assunzione di OM-85, alla dose di 3,5 mg/die per dieci giorni, per tre mesi consecutivi. Tra il 15 ottobre e il 15 novembre tutti i bambini sono stati sottoposti alla vaccinazione antinfluenzale. Per valutare l'immunogenicità sono stati eseguiti dei prelievi prima di somministrare la dose di vaccino, quattro settimane

dopo la vaccinazione e due dopo il secondo ciclo di OM-85, e, infine, tre mesi dopo la vaccinazione e sei settimane dopo il terzo ciclo di estratto batterico. La valutazione dell'immunità umorale non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di sierconversione, di sieroprotezione o di media geometrica del titolo (GMT).

Per quanto riguarda l'immunità cellulare, l'analisi non ha riscontrato alcuna differenza significativa tra i due gruppi né nel numero di cellule dendritiche (DC), né per la presenza di DC plasmacitoidi. Si è osservato un incremento di pari entità dei linfociti B della memoria, produttori delle IgG specifiche per gli antigeni influenzali presenti nel vaccino. Diversamente, le cellule B della memoria secerenti IgM sono aumentate significativamente solo nel gruppo non trattato con l'estratto batterico.

I dati probabilmente più interessanti sono, però, quelli relativi alla morbilità respiratoria. Nel gruppo trattato con OM-85 si è osservata una riduzione significativa del numero di bambini con almeno un episodio di RTI delle vie aeree superiori (*upper* RTI, URTI), del numero medio degli episodi di URTI, del numero di bambini con almeno un episodio di RTI del tratto respiratorio inferiore (*lower* RTI, LRTI), del numero medio di episodi di LRTI. È risultato significativamente diminuito anche il numero medio di cicli antibiotici e dei giorni di assenza da scuola ( $p < 0,05$ ) (Tabella 1).

Nessun paziente ha manifestato eventi avversi gravi. L'incidenza di effetti collaterali di lieve entità non è risultata significativamente differente tra i due gruppi.

## Conclusioni

La somministrazione concomitante di OM-85 e vaccino antinfluenzale ha ridotto significativamente il numero di infezioni respiratorie rispetto al trattamento con solo IIV. Come in lavori precedenti, anche in questo studio OM-85 si è rivelato in grado di ridurre l'incidenza delle infezioni respiratorie in bambini con una storia di RTI, alleviando anche il carico clinico e socioeconomico della malattia. È degno di nota che in questo trial la somministrazione del vaccino antinfluenzale è avvenuta dopo il primo ciclo di terapia con OM-85, ed è pertanto possibile che una somministrazione successiva possa determinare una risposta immunitaria ancora migliore.

In Italia, il foglietto illustrativo dell'estratto batterico raccomanda di somministrare una vaccinazione solo dopo almeno quattro settimane dopo la sospensione di OM-85.<sup>21</sup> In questo studio, però, la somministrazione a breve distanza di tempo dell'immunostimolante e del vaccino

antinfluenzale è apparsa sicura e ben tollerata. Tali evidenze potrebbero supportare, in futuro, l'uso concomitante delle due preparazioni.

Alla dose utilizzata in questo trial, OM-85, per quanto riduca il numero di episodi di infezioni respiratorie, non sembra incrementare la risposta umorale o cellulomediata al vaccino antinfluenzale. Solo ulteriori studi permetteranno di giungere a conclusioni più certe sul meccanismo sinergico.

Tabella 1. Morbilità respiratoria dopo somministrazione del vaccino antinfluenzale inattivato (IIV) in bambini trattati con OM-85 e nei controlli non trattati.

	Trattati con OM-85 e vaccinati con IIV (n=33)	Solo vaccinati con IIV (n=35)
<b>N. pz con almeno 1 URTI (%)</b>	20 (60,6)*	31 (88,6)
<b>N. medio di URTI±DS</b>	0,73±0,49*	2,19±0,73
<b>N. pz con almeno 1 LRTI (%)</b>	5 (15,2)*	15 (42,9)
<b>N. medio di LRTI±DS</b>	0,28±0,16	0,68±0,44
<b>N. pz con influenza (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>N. pz con almeno 1 ospedalizzazione (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>N. medio di cicli di antibiotici per U/LRTI±DS</b>	0,49±1,06*	1,76±0,63
<b>N. medio di assenze scolastiche±DS</b>	3,16±2,10*	6,55±2,34

\* $p < 0,05$  vs controlli non trattati. DS, deviazione standard. U/LRTI, infezioni delle alte/basse vie respiratorie.

## Bibliografia

1. Esposito S, Marchisio P, Prada E et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine* 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055>.
2. World Health Organization. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. *Bull WHO* 1998;76:101-3.
3. Bell DM, Gleiber DW, Mercer AA et al. Illness associated with child day care: a study of incidence and cost. *Am J Public Health* 1989;79:479-84.
4. Decreasing the burden of recurrent respiratory tract infections in children. Innovation update session at the 31st annual meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Milan, Italy, 29th May 2013. Treatment Strategies - Paediatrics - Volume 4 Issue 1.
5. Haskins R, Kotch J. Day care and illness: evidence, costs, and public policy. *Pediatrics* 1986;77:951-82.
6. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
7. Bessler WG, Sedelmeir E. Biological activity of bacterial cell wall components. *Arzneim-Forsch/Drug-Res* 1993;43:502-7.
8. Keul R, Roth M, Papakonstantinou E et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by broncho-vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax* 1996;51:150-4.
9. Roth M, Keul R, Papakonstantinou E et al. Characterization of intracellular signaling transduction and transcription factors involved in broncho-vaxom (OM-85 BV)-induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. *Eur Respir Rev* 1996;6:171-5.
10. Broug-Holub E, Persoons JH, Schornagel K, Kraal G. Changes in cytokine and nitric oxide secretion by rat alveolar macrophages after oral administration of bacterial extracts. *Clin Exp Immunol* 1995;101:302-7.
11. Broug-Holub E, Kraal G. Cytokine production by alveolar macrophages after oral administration of OM-85 BV in a rat model. *Eur Respir Rev* 1996;6:163-5.
12. Girard JP, Fleury S. Analyse comparative du Lévamisole et d'un lysat bactérien sur la réponse lymphocytaire in vitro. *Méd Hyg* 1979;37:2519-26.
13. Maestroni GJ, Losa GA. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. *Int J Immunopharmac* 1984;6:111-7.
14. Puigdollers JM, Serna GR, Hernández del Rey I et al. Immunoglobulin production in man stimulated by orally administered bacterial lysate. *Respiration* 1980;40:142-9.
15. Emmerich B, Emslander HP, Pachmann K et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration* 1990;57:90-9.
16. Lusuardi M, Capelli A, Carli S et al. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest* 1993;103:1783-91.
17. Cvoriscec B, Ustar M, Pardon R et al. Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo-controlled multicentre study. *Respiration* 1989;55:129-35.
18. Djuric O, Mihailovic-Vucinic V, Stojcic V. Effect of Broncho-Vaxom on clinical and immunological parameters in patients with chronic obstructive bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Int J Immunotherapy* 1989;V:139-43.
19. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H et al. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042-9.
20. Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119:1742-8.
21. Broncho-Munal. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.
22. Esposito S, Tagliabue C, Tagliaferri L et al. Preventing influenza in younger children. *Clin Microbiol Infect* 2012 Suppl 5:42-9.

# Gaetano Salvioli, uomo, medico, scienziato: un testimone del tempo

Farnetani I.

Giornalista e pediatra

## Introduzione

**C**entoventi anni fa, il 19 ottobre 1894, nasceva a Modena Gaetano Salvioli,<sup>1-3</sup> da Giuseppe (1857-1928), modenese, fondatore della Storia del Diritto Italiano, di cui fu professore ordinario a Camerino, Palermo e Napoli (ove fu anche preside), e Maria Orlando, in un ambiente familiare e sociale di estrema tranquillità. Lo zio paterno, Gaetano, era un illustre patologo all'università di Genova, scopritore dello pneumococco denominato Pneumococco di Franklin-Salvioli, morto prematuramente per un'infezione contratta in

sala settoria. Lo zio Ignazio era patologo generale a Padova. La vita di Gaetano fu movimentata, come quella di molti suoi coetanei, ma i grandi eventi storici che visse lo condizionarono anche nelle scelte professionali.

Il Salvioli partecipò alla Grande guerra, prima come sottufficiale, poi come aspirante e infine in qualità di ufficiale medico (Figura 1) in reparti sanitari presso unità di fanteria in prima linea. Alla fine del conflitto il Salvioli aveva 24 anni, cioè un'età che oggi viene considerata ancora adolescenziale.

Figura 1. Gaetano Salvioli sottotenente medico.



### Parole chiave

Gaetano Salvioli, pediatria, tubercolosi, poliomielite, neonatologia

### Key words

Gaetano Salvioli, children care, tuberculosis, poliomyelitis, neonatology

### Riassunto

Viene presentata in questo breve articolo la storia di uno dei luminari italiani della pediatria. Grazie al suo contributo umano, scientifico e clinico questa disciplina è stata infatti in grado di progredire notevolmente. La biografia del Salvioli è inoltre interessante perché si intreccia con un periodo storico molto particolare, quello delle due guerre mondiali, ricco di rivoluzioni e profonde modifiche della società e degli equilibri, in Italia e nel mondo. Scorrendo la sua biografia è possibile, infine, ripercorrere sessant'anni di storia italiana.

### Abstract

This review describes the life of Gaetano Salvioli, one of the most important Italian pediatricians. Thanks to his humanity, scientific precision and clinic competence this branch of knowledge could develop consistently. Salvioli's biography is moreover interesting because it mingles with two historical landmarks: the Great War and WWII, two periods full of profound society alterations in the whole world. Remembering Salvioli's life gives us, all in all, the chance of re-experiencing 60 years of Italian history.

## L'importanza della batteriologia

Dopo la fine della guerra fu addetto al laboratorio batteriologico del Fisicato civico di Trieste. In questo periodo si occupò della profilassi di varie malattie infettive (difterite, meningite epidemica, dermatifo) frequentando "l'ospedale d'isolamento", a dimostrazione dell'importanza dell'emergenza infettiva che si era determinata in tutte le guerre fin dall'antichità.

Il Salvioli partecipò all'impresa fiumana, in modo convinto, come lo era gran parte della popolazione italiana. I presupposti andavano ricercati nello scontento che serpeggiava fra i militari e fra la popolazione civile, sia per il dissesto so-

cioeconomico che aveva determinato la guerra, sia perché gli italiani ritenevano di essere stati penalizzati nelle acquisizioni territoriali che erano state decise con il trattato di Versailles. Il malcontento e il dissenso erano stati cavalcati da Gabriele D'Annunzio (1863-1938), che aveva parlato di *vittoria dimezzata*. In questo clima, il 12 settembre 1919 D'Annunzio, alla testa di 2.500 persone, in maggioranza militari o ex militari che furono chiamati *legionari*, entrò a Fiume e prese possesso della città. Pochi giorni dopo, il 24 settembre, Salvioli ottenne dal "Comando Corpo d'Occupazione della Città di Fiume" un permesso permanente in cui veniva «...autorizzato a entrare e uscire dalla Città a qualunque ora». Due mesi dopo, il 20 novembre, il Salvioli ebbe «l'autorizzazione a fregiarsi del nastrino commemorativo istituito dal Comando della Città di Fiume addì 20 settembre 1919 e ciò per le benemerenze acquistate dalla S.V. Ill.ma stessa [Gaetano Salvioli] per l'opera valida e continuata data alla causa di Fiume».

È interessante notare che i riferimenti all'impresa fiumana vengono omessi nelle biografie<sup>4</sup> del Salvioli durante il ventennio fascista, a dimostrazione della competitività fra D'Annunzio e Mussolini: infatti, con la caduta del regime, ritroviamo i riferimenti della partecipazione del Salvioli all'impresa fiumana. Il livello dell'attività scientifica del Salvioli è dimostrata anche dal fatto che Alessandro Lustig (1857-1937), ordinario di patologia generale presso l'Università di Firenze, al quale era affidata l'alta consulenza dei servizi di sanità dell'esercito durante la guerra, chiamò il Salvioli in qualità di assistente di ruolo presso il proprio istituto nell'ateneo fiorentino. Da questo momento il Salvioli iniziò una brillante carriera universitaria che lo portò a raggiungere la cattedra di pediatria presso l'Università di Bologna. Anche le scelte scientifiche, oltre alle vicende personali, furono influenzate, ma anche determinate, dagli avvenimenti storici che visse il Salvioli. Ve-

diamo perché.

La pratica della batteriologia durante il periodo bellico era uno dei settori più importanti della sanità militare, perché permetteva un importante controllo epidemiologico; per questo attrassero il giovane Gaetano.

Arrivato a Padova ci sono due ulteriori elementi che sono indicatori del tempo: da una parte il Salvioli coltivò la patologia esotica, di cui fu docente nell'Ateneo patavino, espressione del rinnovato interesse, dopo la guerra di Libia, dell'Italia verso il continente africano che si intendeva colonizzare. Nello stesso tempo, forte di conoscenze patologiche e batteriologiche ritenute allora imprescindibili materie mediche di base, si orientò verso la clinica pediatrica che allora era diretta da Guido Berghezzi, che era stato il suo insegnante di pediatria all'Università castrense di San Giorgio di Nogaro e che, dopo la morte dell'ordinario di Padova, Vitale Tedeschi (1854-1919), aveva assunto la direzione della cattedra di Padova.<sup>5</sup>

Da Padova il Salvioli si trasferì a Siena per assumere, dall'anno accademico 1928-29, la direzione della cattedra di Clinica pediatrica.<sup>6</sup> A Siena organizzò il XV congresso nazionale di pediatria<sup>7</sup> che si tenne dal 19 al 22 settembre 1934. È interessante analizzare lo spirito presente fra i partecipanti e la tipologia delle relazioni. È un vero documento storico che esprime lo spirito del tempo, quando il regime fascista era impegnato nella promozione dell'attività fisica e nella realizzazione di strutture socioassistenziali. Ben diverso lo spirito presente nel successivo congresso, tenutosi a Genova quattro anni dopo, dal 15 al 18 settembre 1938, quando il regime, esaltato dalla conquista dell'Etiopia, si era trasformato in modo autocelebrativo.

## Lotta antitubercolare

Negli anni Trenta si occupò della tubercolosi: infatti, in quegli anni, il governo aveva instaurato un'importante cam-

pagna di prevenzione e cura di questa malattia che, dopo la fine della Grande guerra, si era diffusa enormemente.

L'impegno del Salvioli nella lotta antitubercolare fu riportato anche nella pubblicazione della Società Italiana di Pediatria: *La Pediatria in Italia*, ove si legge:

*Al Prof. Salvioli dobbiamo anche la ripresa attiva della vaccinazione antitubercolare nell'uomo, già preconizzata in Italia da Maragliano, la quale viene ora attuata su larga scala nei bambini a mezzo della anatubercolina Petragnani.<sup>8</sup>*

Il Salvioli realizzò pregevoli ricerche sulle reazioni dell'organismo col primo incontro con il bacillo di Koch, ma perfezionò anche un vaccino importante nel campo dei vaccini antitubercolari uccisi che prese il nome di VDS, Vaccino Difondente antitubercolare del Salvioli.

Nel 1938 il Salvioli si trasferì a Parma, ove restò solo per un anno, quando passò all'Università di Bologna<sup>9,10</sup> perché, in seguito alle assurde e folli leggi razziali, si era resa vacante la cattedra, per l'allontanamento dell'ordinario bolognese Maurizio Pincherle (1879-1949) che era di razza ebraica.

L'allontanamento del Pincherle dalla cattedra di Bologna è un ulteriore contributo alla storia d'Italia perché dimostra che le leggi razziali colpirono anche gli iscritti al partito fascista, come Maurizio Pincherle (Figura 2), figlio di Salvatore (1853-1935), uno dei maggiori matematici italiani del XX secolo, l'unico matematico a sottoscrivere, nel 1925, il "manifesto degli intellettuali fascisti", conosciuto anche come "manifesto Gentile".

Nel 1946 il Pincherle fu reintegrato nell'insegnamento realizzando lo sdoppiamento della cattedra e della clinica pediatrica. Non si trattò di un fenomeno isolato perché era una prassi burocratica attuata anche in casi analoghi, pur se con motivazioni politiche diverse: la stessa prassi venne infatti attuata

per reintegrare un antifascista, Giuseppe Caronia (1884-1977),<sup>11,12</sup> nella cattedra di Roma, che aveva ricoperto fino al 1927, quando era stato allontanato perché si era rifiutato di richiedere la tessera del Partito nazionale fascista oppure, dal versante politico avverso, nel caso di ordinari fascisti, prima epurati e poi reintegrati, come Salvatore Maggiore (1879-1949),<sup>13</sup> nella cattedra di Palermo, che fu sdoppiata e affidata al Maggiore e a Michele Gerbasi (1900-1994). Se si seguono gli interessi scientifici del Salvioli, si può ricostruire la storia medica ed epidemiologica d'Italia.

## Meningite tubercolare, poliomielite e neonatologia

Dopo la scoperta degli antibiotici il Salvioli (Figura 3) si dedicò al trattamento della meningite tubercolare con la streptomina e alla cura e riabilitazione della poliomielite (Figura 4), malattia che in Italia, come nel resto d'Europa e fino ai primi anni del XX secolo, determinava un numero limitato di casi, ma dopo la prima grande epidemia, quella del 1939, si era presentata in successive ondate epidemiche. Fu nel 1939 che Salvioli realizzò il Centro Antipoliomielitico del Gozzadini, presso il quale furono

no assistiti oltre 8.000 pazienti non solo di età pediatrica, ma anche adulti. Dall'analisi dell'attività del Salvioli nel dopoguerra si ricostruisce in particolare la storia della medicina dagli anni Cinquanta agli anni Ottanta del Novecento, caratterizzata da un progressivo sviluppo della pediatria ospedaliera e dalla formazione delle specialità pediatriche, con la necessità di istituire centri specialistici dedicati, ma, nello stesso tempo, di poter migliorare l'accoglienza dei genitori in ospedale. Un'altra importante realizzazione fu l'istituzione della Scuola per i bambini ricoverati dalle elementari alle medie.

Anche i progressi nella cura del neonato e nella terapia intensiva neonatale, con l'assistenza a quelli definiti allora "immaturi", determinarono l'impegno del Salvioli nell'attrezzare la clinica bolognese di un idoneo reparto chiamato "Reparto materno-immaturi", fondato nel 1954, aprendo il reparto alla presenza dei genitori come negli altri reparti di degenza.

Le incubatrici furono donate dall'UNICEF, che è un'agenzia delle Nazioni Unite fondata l'11 dicembre 1946 per aiutare i bambini vittime della seconda guerra mondiale. Anche questo è un ulteriore segno dei tempi che dimostra come il Salvioli fosse passato attraverso tutta la storia d'Italia, dalla prima guerra

mondiale, sino alle strutture per la ricostruzione dopo il secondo conflitto.<sup>14</sup> L'assistenza a immaturi o prematuri era un tema studiato pochissimo: infatti, fino al termine del secondo conflitto mondiale, in Italia c'era solo qualche ricerca, mentre gli studi più approfonditi erano stati condotti a Parigi, Helsinki o negli Stati Uniti.

A distanza di vent'anni, il Salvioli organizzò un altro congresso nazionale di pediatria, questa volta a Bologna. A dimostrazione dell'attenzione ai segni dei tempi, dedicò una delle tre relazioni generali del XXIII Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria, svoltosi a Bologna dal 19 al 21 settembre 1954, ai *Problemi dell'assistenza clinica e sociale agli immaturi*.<sup>15</sup>

Il Salvioli morì a Bologna nel 1982.

## Conclusioni

Gaetano Salvioli è ancora oggi un esempio per i giovani, perché nella sua vita ha sempre compiuto interamente il suo dovere di cittadino, senza mai condizionare, influenzare o limitare i doveri di medico. Ha avuto un'adolescenza turbolenta e difficile, perché ha coinciso con il primo conflitto mondiale, una guerra distruttiva per la nazione. Ha partecipato alla prima guerra mondiale ritenendo che fosse nell'interesse della nazione, come pure ha partecipato a quella grande epopea collettiva che è stata l'impresa fiammista che ha coinvolto una grande parte di popolazione italiana. Attraverso questo coinvolgimento si nota l'impegno di uomo e di cittadino del Salvioli, che però non ha mai influenzato l'atteggiamento di medico e, ripercorrendo il suo impegno scientifico, si nota come i suoi studi siano sempre stati condizionati dalle esigenze epidemiologiche e sanitarie della nazione: questo è il legame indissolubile dell'uomo, del medico e dello scienziato.

Anche i suoi studi sono un esempio di impegno civile perché sono una risposta ai bisogni assistenziali del Paese:

Figura 2. Congresso di pediatria: Maurizio Pincherle è il primo a sinistra in divisa fascista.



Figura 3. Lavori del V congresso nazionale di nipiologia e prime giornate internazionali nipiologiche svoltesi a Rapallo dal 14 al 16 maggio 1949. Eugenio Schwarz Tiene (il primo da sinistra), in seguito direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Milano, insieme a Ernesto Cacace, fondatore della nipiologia, Gaetano Salvioli, direttore della clinica pediatrica di Bologna, e Giovanni De Toni, di quella di Genova.



Figura 4. Gaetano Salvioli, il primo a destra, con Guido Fanconi, (al centro), Ordinario di pediatria presso l'Università di Zurigo, ma nato nella Svizzera di lingua italiana, a Poschiavo, nel Cantone dei Grigioni; Mario Cotellessa, (a sinistra), primario di pediatria di Chieti e, dal 1948 al 1953, Alto commissario all'igiene e alla sanità pubblica, l'equivalente dell'attuale ministro della Salute. La foto si riferisce al IV Simposio Europeo dell'Associazione Europea contro la Poliomielite, di cui Salvioli era Vice-Presidente, organizzato nel 1956 a Bologna. Al convegno intervenne anche Albert Sabin.



infatti furono condizionati prima dalle grandi emergenze epidemiologiche della nazione, determinate dalla Grande guerra, poi dall'impegno nella lotta antitubercolare, basandosi anche sulle risorse terapeutiche offerte dalla scienza, e, in seguito, nel contrastare il dilagare della poliomielite, la "nuova malattia", fino a dedicarsi alla terapia intensiva ne-

onatale che era espressione del nuovo scenario sanitario determinato, da un lato, dal possibile controllo delle malattie infettive grazie agli antibiotici e, dall'altro, dalle nuove possibilità scientifiche e tecnologiche di assistenza ai neonati a rischio. In ogni sua attività la didattica, la ricerca e l'assistenza non sono mai state separate.

Questo atteggiamento sobrio, in cui la centralità si dà al malato e al bambino, senza mai disattendere il proprio impegno di cittadino, è il grande insegnamento che il Salvioli ci ha lasciato ed è così che lo vogliamo ricordare nel 120° anniversario della nascita.

## Bibliografia

- Salvioli Gaetano, Enciclopedia Motta. Milano: Federico Motta Editore; 1990. vol. 15°, p. 39.
- Salvioli Gaetano, Panorama biografico degli italiani di oggi. Roma: Curcio; 1956. vol. 2, p. 1370.
- Scritti in onore del prof. Gaetano Salvioli nel XXX anno d'insegnamento. Parma: Scuola Tipografica Benedettina; 1964.
- Curriculum vitae, elenco e riassunto delle pubblicazioni, elenco dei titoli del dott. Gaetano Salvioli, Padova: Tip. Del Messaggero; [1025?].
- Farnetani I. Storia della pediatria italiana - le origini, 1802-1920. Afragola (Napoli): Etica Grafica; 2008.
- Latronico N. Storia della pediatria. Torino: Ediz; 1977, pp. 672,674.
- Allaria GB, Lucca A, editors. Atti del XV Congresso italiano di pediatria; 19-22 settembre 1934; Siena. Torino: Società editrice torinese; 1934.
- Allaria GB. La Pediatria in Italia. Milano: Ufficio Stampa Medica Italiana; 1937, p. 352.
- Salvioli GP. Bologna, in: Rivista italiana di pediatria. La Pediatria Italiana fra cronaca e storia. 1993; Suppl 19/s, pp. 2-4.
- Salvioli GP. La pediatria a Bologna, in: Grand'Angolo di Edit Symposia - pediatria e neonatologia [VIII] 2001; pp.55-58.
- Burgio GR. Caronia: lo scienziato rettore visto da un maestro. In: Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica. A cura di Italo Farnetani. Bologna: Editeam; 2006. p. 24-6.
- Andreotti G. Caronia visto da vicino da Andreotti. In: Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica. A cura di Italo Farnetani. Bologna, Editeam; 2006. p. 27-8.
- Farnetani I. Maggiore Salvatore. In: Dizionario Biografico degli Italiani. Roma: Istituto dell'Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 2006. vol. 67, pp. 396-399.
- Salvioli GP, Faldella G. I progressi della medicina e chirurgia: Sant'Orsola - Malpighi. Neonatologia. Bollettino delle Scienze Mediche 2007;174: 115-24.
- Salvioli G, Salmi L, editors. Atti del XXIII Congresso nazionale di pediatria. Fidenza: Tipografia Tito Mattioli; 1954.

# Allergia alle proteine del latte vaccino: intervento dietetico

Martelli A,<sup>1</sup> Serradori L,<sup>1</sup> Traina G,<sup>1</sup> Landi M,<sup>2</sup> Fiocchi A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ospedale Santa Corona, Divisione di Pediatria, Garbagnate Milanese.  
Azienda Ospedaliera G. Salvini

<sup>2</sup> Pediatra di libera scelta, Torino

<sup>3</sup> Responsabile UOC Allergologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

## Introduzione

Il bambino con allergia alle proteine del latte vaccino confermata (APLV) richiede, da subito, una serie di provvedimenti dietetici che devono essere analizzati dal Pediatra in base a molte variabili quali il differente fenotipo allergico, la presenza di forme IgE o non IgE-mediate, l'età, la disponibilità in commercio di un certo alimento nella situazione geografica in cui si opera

e la situazione sociale della famiglia. Questo per ricordare solo i principali parametri da analizzare.

La dietoterapia del bambino con APLV si è giovata, nell'ultima decade, sia dell'ingresso in commercio di nuove tipologie di alimenti sostitutivi, primo fra tutti l'alimento con proteine idrolizzate di riso, sia di nuove formule speciali sempre più mirate all'ipoal-

lergenicità da un lato e alla possibilità, dall'altro, di fornire un supporto nutrizionale al bambino in una fase molto delicata della sua crescita. Per fare ordine fra tutti i numerosi alimenti del commercio volti alla terapia sostitutiva dell'APLV, bisogna ricorrere alla letteratura di settore che risulta però essere sterminata. Non è facile districarsi in questo dedalo di lavori, di osservazioni e di conclusioni. Fortunatamente esistono, già da alcuni anni, alcuni strumenti che consentono di discriminare la letteratura sapendo scegliere le osservazioni più veritiere, quelle ottenute da disegni di studio il più possibile controllati e minuziosi, ma che nello stesso tempo rispondano a domande cliniche che, nella prassi, i Pediatri e gli Allergologi si pongono quasi ogni giorno. Fra i sistemi più precisi e sofisticati per quest'analisi esiste il *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system*, altrimenti detto GRADE. Le Linee Guida DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*), utilizzando il sistema GRADE, sono state pianificate per fornire ai Pediatri di tutto il mondo gli strumenti per occuparsi dell'APLV dal sospetto diagnostico, non pertinente alla nostra trattazione odierna, alla terapia.<sup>1</sup>

### Parole chiave

Allergia alle proteine del latte vaccino, linee guida, latte in formula

### Key words

Cow milk allergy, guidelines, infant formulae

### Riassunto

È stata recentemente realizzata una linea guida della *World Allergy Organization* (WAO) relativa alla diagnosi e terapia dell'allergia IgE-mediata alle proteine del latte vaccino utilizzando il sistema GRADE di analisi della letteratura (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*, DRACMA). In un campo tradizionalmente aperto a varie interpretazioni, come l'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV), le linee guida (DRACMA) hanno definito le varie scelte della formula più appropriata. L'applicazione delle raccomandazioni DRACMA alla realtà italiana dovrebbe favorire la diffusione di scelte corrette di dietoterapia. Se applicate correttamente potrebbero anche modificare la composizione del mercato delle formula speciali sostitutive.

### Abstract

A *World Allergy Organization* (WAO) global guideline for IgE-mediated Cow's Milk Allergy (CMA), from diagnosis to treatment, was developed using the GRADE approach (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*, DRACMA). In a field traditionally open to various interpretations, as CMA, DRACMA guidelines draw a definitive borderline between diagnostic possibilities, and a clear indication in the choice of the appropriate formula. The application of DRACMA recommendations to the Italian reality should favour the diffusion of the correct therapeutic practices. If correctly applied, they should also modify the composition of the special formulae market.

## Il GRADE e la sua applicazione nella terapia dell'APLV

L'APLV presenta numerosissimi aspetti clinico/terapeutici che richiedono continuamente un approccio pratico decisionale non sempre di univoca interpretazione.

Il sistema GRADE ha, come sua caratteristica, la possibilità di valutare la qualità dell'evidenza in relazione agli outcome specifici relativi ai quesiti clinici sensibili formulati dagli specialisti del settore.

Per prendere decisioni nell'APLV è necessario conoscere quali possono essere i vantaggi e gli svantaggi, i benefici e i rischi di ogni comportamento e di ogni singola scelta di dietoterapia. In breve il metodo GRADE si caratterizza per un percorso a più tappe che parte dalla definizione del quesito clinico specifico, sul quale deve essere formulata la raccomandazione. Si prosegue con l'individuazione di un intervento medico da valutare in confronto a un intervento di controllo, la definizione della popolazione di soggetti da sottoporre a esso e la scelta degli outcome che vengono valutati per eseguire la comparazione.

Questi ultimi vengono individuati e valutati in funzione della loro importanza relativa e rilevanza per lo specifico quesito clinico. Viene percorsa l'intera letteratura biomedica per individuare tutti gli effetti, favorevoli e non, determinati dall'intervento in questione.

L'approccio GRADE suggerisce che, allo scopo di valutare la qualità dell'evidenza e la forza di ogni singola raccomandazione, si debba identificare, in primo luogo, le più recenti e correttamente strutturate revisioni sistematiche che rispondano alle domande cliniche rilevanti. Qualora esse non siano disponibili, l'analisi va estesa ai singoli trial clinici ed eventualmente agli studi osservazionali, per stabilire una stima complessiva d'effetto per l'intervento in questione, nel nostro caso la dietoterapia dell'APLV. Tale approccio va integra-

to da una dettagliata e critica valutazione qualitativa delle prove scientifiche e delle loro eventuali limitazioni, che rappresenta un caposaldo del modello GRADE e la base per formulare un giudizio di attendibilità delle stime rinvenute. La metodologia GRADE è pertanto utilissima per definire le questioni terapeutiche dell'APLV.<sup>2-6</sup>

Il metodo GRADE è stato applicato a questo percorso al fine di preparare un sommario esaustivo e trasparente che ha consentito a esperti del settore di stilare le linee guida DRACMA per l'APLV.<sup>1</sup>

### **La dietoterapia dell'APLV secondo DRACMA: considerazioni generali**

La chiave principale nella terapia dell'APLV è l'eliminazione del latte dalla dieta.

Durante l'allattamento al seno, e in bambini di età superiore ai due anni, può non essere necessario trovare un latte in formula sostitutivo.

In bambini in cui l'allattamento al seno sia deficitario o nei più piccoli di due anni, trovare un latte in formula sostitutivo è obbligatorio.

In questo caso la scelta deve tenere in conto una serie di considerazioni.

- La dieta di eliminazione deve essere effettiva e completa. Tale scelta deve tener conto anche della frequente impossibilità di poter considerare, come alternativa, la desensibilizzazione orale per PLV.
- La cross reattività tra latte e carne bovina non è una regola, e deve essere valutata caso per caso: mentre chi è allergico alla carne bovina è praticamente sempre allergico al latte, non è vero il contrario.<sup>7</sup> Un test di provocazione orale (Tpo) eseguito per carne bovina nel bambino con APLV consente di poter introdurre la carne bovina 8-9 volte su 10.<sup>7</sup>
- Dovrebbero essere evitati anche l'inalazione e il contatto con PLV.
- Le informazioni per i consumatori riguardo agli ingredienti e agli allergeni presenti dovrebbero essere

riassunti in un'adeguata etichetta legislativa al fine di evitare ingestioni accidentali.

- Tutte le diete di eliminazione dovrebbero essere sicure dal punto di vista nutrizionale, in particolare nel primo e secondo semestre di vita.
- La compliance verso la dieta alternativa consigliata deve essere valutata durante la fase terapeutica; in alcune realtà culturali l'aderenza non sempre è probabile e strategie alternative, in bambini con difficoltà a escludere completamente l'alimento, nascono proprio da questa osservazione.
- Quando il Tpo diagnostico suggerisce che il bambino tollera piccole dosi di latte, non è necessaria una dieta stretta, ma deve essere presa in considerazione la quotidiana introduzione di PLV, benché non sia standardizzata la procedura per la prosecuzione domiciliare.
- Nel bambino con APLV è utile un Tpo con PLV cotte a forno perché molti bambini con APLV tollerano tali PLV trattate a elevate temperature, come già descritto anche in particolari fenotipi di APLV.<sup>8</sup> Questo non solo consente subito di allargare la dieta ma potrebbe anche determinare una più rapida acquisizione di tolleranza per le PLV crude.<sup>9,10</sup>
- Non tutti i tipi di latte in formula sostitutivo sono presenti nei mercati mondiali e quindi il problema della disponibilità della formula può essere cruciale.
- Rivalutazioni periodiche dovrebbero essere fatte con Tpo diagnostici, per evitare inutili e prolungate diete di eliminazione, purtroppo ancora troppo frequenti.

### **Scelta del latte formulato sostitutivo**

Le linee guida correnti definiscono un latte in formula terapeutico solo se esso è ben tollerato da almeno il 90% dei bambini.<sup>11</sup>

Questi criteri sono soddisfatti da alcune formule altamente idrolizzate sia di

siero proteine, sia di caseina del latte di mucca, di soia, di riso e formule a base di aminoacidi.

Per ottimizzare la certezza della diagnosi nella fase dell'eliminazione dovrebbe essere proposto il latte maggiormente sicuro. I bambini possono reagire a residui allergenici anche nelle formule altamente idrolizzate. I residui allergenici possono portare al fallimento della terapia in questa fase e più facilmente producono sintomi gastrointestinali e altre manifestazioni non IgE-mediate, soprattutto se comparati con le formule a base di aminoacidi. Possono inoltre dare anche reazioni IgE-mediate.

È evidente che, oltre alla sicurezza della formula, è necessario che le proteine del latte siano eliminate anche dagli altri alimenti assunti dal bambino: in questo contesto è necessaria la collaborazione tra società scientifiche, dietologi, operatori sanitari e industria alimentare.

Dal punto di vista terapeutico abbiamo a disposizione i seguenti tipi di latte in formula:

- aminoacidi (AAF)
- proteine del latte di mucca altamente idrolizzate (eHF)
- soia (SF)
- proteine di riso altamente idrolizzate (RHF)
- proteine della soia altamente idrolizzate (SHE)
- latte di altri mammiferi.

Le formule parzialmente idrolizzate, definite HA, non trovano mai spazio nella terapia dell'APLV dimostrata, in virtù del residuo peptidico troppo ampio ancora capace di indurre reattività clinica.

Il documento DRACMA ha cercato di dare risposte, il più possibile suffragate da dati della letteratura recente, alla seguente domanda:

*“Le formule a base di aminoacidi, di proteine di latte vaccino altamente idrolizzate, di soia, di riso possono essere usate nei bambini affetti da allergia IgE-mediata alle proteine di latte vaccino?”*

Sono state emesse delle raccomandazioni specifiche per i differenti quesiti presenti nella domanda, riportate di seguito.

### **Raccomandazione 1**

In bambini con alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule a base di aminoacidi, a meno che non stiano già utilizzando formule altamente idrolizzate.

#### Valori e preferenze.

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al rischio di una reazione anafilattica e un valore relativamente basso al costo delle formule a base di aminoacidi.

*Commento: in ambienti controllati si può considerare appropriato un pasto di prova con formula altamente idrolizzata.*

### **Raccomandazione 2**

In bambini con basso rischio di reazione anafilattica (nessuna storia precedente di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate.

#### Valori e preferenze.

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al costo delle formule a base di aminoacidi in situazioni dove il costo è elevato. In situazioni in cui il costo degli aminoacidi è basso, entrambi possono essere usati.

*Commento: si sottolinea inoltre che ogni nuova formula di idrolisati debba essere testata in studi clinici prima di essere usata. Se si introduce una nuova formula si deve accuratamente monitorare l'evenienza di una qualsiasi forma di reazione dopo la prima somministrazione.*

### **Raccomandazione 3**

In bambini con allergia IgE mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che formule di soia.

#### Valori e preferenze.

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'evitare reazioni avverse alle proteine della soia e un valore relativamente basso all'accettazione e al costo dell'idrolisato. In situazioni in cui questo non sia un problema la scelta può essere ragionevolmente equivalente.

*Commento: la soia non dovrebbe essere usata prima dei sei mesi per rischi nutrizionali e per la comparsa di frequente sensibilizzazione nei lattanti con disturbi gastrointestinali.*





#### **Raccomandazione 4**

In bambini con allergia IgE-mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che formule altamente idrolizzate di riso.

#### Valori e preferenze.

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'ampia disponibilità nel mondo degli idrolisati estensivi in confronto all'idrolisato di riso.

#### **Raccomandazione 5**

Si suggerisce che si eseguano trial randomizzati, correttamente progettati ed eseguiti per comparare la soia e gli idrolisati di riso, nei pazienti affetti da APLV.

*Commento: vi è una modesta evidenza che l'uso di idrolisati estensivi di riso sia vantaggiosa rispetto alla soia, ma queste osservazioni devono essere confermate da ulteriori ricerche.*

In conclusione, si può ipotizzare un latte per ogni fenotipo di APLV?

Dalla domanda su quale latte possa essere scelto come sostituto abbiamo visto che emergono 5 raccomandazioni, di cui 2 possono essere applicate a fenotipi diversi.

**Fenotipo A:** alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi che non abbia ancora fatto uso di

eHF) si consiglia uso di formula a base di aminoacidi.

**Fenotipo B:** basso rischio di reazione anafilattica (non storia di anafilassi o già in terapia con eHF). Si suggerisce l'uso di eHF.

Un elenco più dettagliato dei vari fenotipi di APLV e le rispettive successive scelte di dietoterapia sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. La scelta del latte sostitutivo nei diversi fenotipi clinici di APLV

<b>Fenotipi di APLV</b>	<b>I scelta</b>	<b>II scelta</b>	<b>III scelta</b>
Anafilassi	AAF	eHF	SF
Orticaria acuta e angioedema	eHF	AAF/SF	
Dermatite atopica	eHF	AAF/SF	
Allergia gastrointestinale IgE-mediata	eHF	AAF/SF	
Esofagite eosinofila	AAF		
Malattia da reflusso gastro-esofageo	eHF	AAF	
Enteropatia indotta da PLV	eHF	AAF	
Enterocolite indotta da proteine alimentari	eHF	AAF	
Gastroenterite e proctocolite indotta da PLV	eHF	AAF	
Coliche gassose	eHF	AAF	
Stipsi	eHF	AAF	Latte di asina
Sindrome di Heiner	AAF	eHF	SF

## Conclusioni

Le linee guida DRACMA hanno indubbiamente contribuito a portare chiarezza in un capitolo molto controverso dell'allergologia pediatrica come l'APLV. Tale chiarezza è frutto della sintesi dei lavori più importanti della letteratura internazionale nelle sezioni narrative e dell'analisi sistematica della letteratura con metodologia GRADE per le raccomandazioni sulla dietoterapia sostitutiva.

Non sempre siamo in grado di poter proporre un latte sostitutivo per le caratteristiche specifiche di ogni bambino allergico alle PLV.

Al momento siamo viceversa in grado di indicare le circostanze in cui

un certo tipo di latte sostitutivo non andrebbe prescritto in base a fattori di costo, palatabilità ecc. Inoltre le formule a base di idrolisati proteici parziali non garantiscono una sufficiente ipoallergenicità e pertanto non dovrebbero essere impiegate nella terapia dell'APLV.<sup>12</sup>

Siamo ancora molto lontani dal poter pensare che il latte prodotto da altri mammiferi, come asina<sup>13</sup> e cammella,<sup>14</sup> possano essere utilizzati nella dieta del bambino con APLV, sia per le carenze nutrizionali che potrebbero indurre sia per gli elevati costi. Sono senz'altro incoraggianti gli sforzi che le Aziende del settore stanno profon-

dendo per cercare alimenti altamente idrolisati, anche di proteine di riso,<sup>15</sup> e nuove metodologie per modificare le PLV, come la  $\beta$ -lattoglobulina, non più attraverso sistemi enzimatici, ma con l'ipotetico ausilio di ultrasuoni ad alta intensità.<sup>16</sup>

Ogni Pediatra dovrà pertanto "modellare" la sua scelta nella realtà locale, valutando il fenotipo allergico, la disponibilità dei vari preparati commerciali, i costi, specie in relazione ai primi due anni di vita,<sup>17</sup> le condizioni socio-economiche e tutti gli altri fattori che possano adeguare la prescrizione della dietoterapia alla realtà della singola situazione.

## Bibliografia

1. Fiocchi A, Schunemann H, Bahna SL et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy. The WAO DRACMA guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 Suppl 21:1-125.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
3. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
5. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669-77.
6. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy* 2009;64:1109-16.
7. Martelli A, De Chiara A, Corvo et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):38-43.
8. Leung J, Hundal NV, Katz AJ et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1215-6.
9. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.
10. Netting M, Makrides M, Gold M, Quinn P, Penttila I. Heated allergens and induction of tolerance in food allergic children. *Nutrients* 2013;5:2028-46.
11. Muraro A, Dreborg S, Halcken S et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:103-11.
12. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G et al. Global Standard for the composition of Infant Formula of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:584-99.
13. Monti G, Viola S, Baro C et al. Tolerability of donkey's milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(3 Suppl):75-82.
14. Ehlayel MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F, Bener A. Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:255-8.
15. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Paradise Study Group. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child* 2014 Jun.
16. Stanic-Vucinic D, Stojadinovic M, Atanaskovic-Markovic M et al. Structural changes and allergenic properties of  $\beta$ -lactoglobulin upon exposure to high-intensity ultrasound. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1894-905.
17. Alanne S, Maskunitty A, Nermes M et al. Costs of allergic diseases from birth to two years in Finland. *Public Health* 2012;126:866-72.



Segreteria Organizzativa



iDea congress  
P.zza Giovanni Randaccio, 1 00195 Roma  
Tel. 06 36381573  
Fax 06 36307682  
E-mail: info@ideacpa.com  
www.ideacpa.com



Società Affiliata alla SIP



Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di n° 15 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) per la categoria di Medico Chirurgo. Rif. n° 555 101577

XXVI Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

# SEMINARE SALUTE

Verona, 27 - 29 Novembre 2014 - Roseo Hotel Leon D'Oro

Presidenti del Congresso  
Giuseppe Di Mauro, Claudio Maffeis

## CONSIGLIO DIRETTIVO SIPPS

Presidente  
Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti  
Sergio Bernasconi, Gianni Bona

Consiglieri  
Salvatore Barberi, Claudio Maffeis,

Vito Leonardo Miniello,  
Anna Maria Castellazzi

Segretario  
Giuseppe Varrasi

Tesoriere  
Emanuele Miraglia del Giudice

Revisori dei Conti  
Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni

Revisione dei Conti Supplente  
Elvira Verduci

Direttore Responsabile RIPPS  
Guido Brusoni

Responsabile Rapporti con Enti  
e Istituzioni  
Franco Locatelli

Responsabili di Educazione alla Salute  
e Comunicazione  
Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli



## GIOVEDÌ 27 NOVEMBRE

### PER... CORSI

14.30 - 17.00

SALA A

#### LA DERMATOLOGIA PER IL PEDIATRA

Presidente: Massimo Bellettato

Moderatori: Giovanni Cavagni, Vito D'Amanti

- Dermatite atopica *Diego Peroni*
- Infezioni cutanee *Fabio Arcangeli*
- Nevi ed angiomi *Fabio Arcangeli*
- Segni cutanei di malattie sistemiche *Diego Peroni*

Discussant: Giuseppe Varrasi

SALA B

#### IL PEDIATRA E LO SPECIALISTA

Presidente: Liviana Da Dalt

Moderatori: Alberto Dall'Agnola, Franco Raimo

- Fibroendoscopia del cavo rinofaringeo *Attilio Varricchio*
- Crescere dritti! *Marco Carbone*
- I problemi oculari da ben gestire *Paolo Nucci*
- Mamma ho mal di testa *Bernardo Dalla Bernardina,*

*Elena Fontana*

Discussant: Luigi Greco

17.00

SALA PLENARIA

#### INAUGURAZIONE

Introducono: Claudio Maffei, Franco Pisetta

PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO E SALUTO  
DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

Onorevole Beatrice Lorenzin - Ministro della Salute

Giampietro Chiamenti - Presidente FIMP

Giovanni Corsello - Presidente SIP

17.30

#### Relazione del Presidente SIPPS

*Giuseppe Di Mauro*

18.30

#### LETTURE MAGISTRALI

Presiedono: Armido Rubino, Alberto G. Ugazio

- SEMINARE SALUTE: LE ORIGINI FETALI DELLA SALUTE  
E DELLA MALATTIA *Attilio Boner*
- IL RUOLO DELL'ALLATTAMENTO AL SENO NELLA  
PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

*Alberto Vierucci*

- IL CERVELLO: UNO SPECCHIO TRA L'ANIMA  
E L'AMBIENTE *Giovanni Biggio*

20.30

Cena di Benvenuto

## VENERDÌ 28 NOVEMBRE

08.00 - 09.00

#### COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: *Andrea Pession*

Moderatori: *Giuseppe Parisi, Leandra Silvestro*

09.00 - 11.00

#### I SESSIONE

#### ALLERGIE: PREVENZIONE & AZIONE

#### CONSENSUS SIPPS-SIAIP 2014: UNO STRUMENTO PER LA PRATICA

Presidenti: *Roberto Bernardini, Marcello Giovannini*

Moderatori: *Gian Luigi De Angelis, Lucilla Ricottini*

- Epidemiologia e definizione *Iride Dello Iacono*
- Alimentazione *Elvira Verduci*
- Ambiente *Gian Luigi Marseglia*
- Integratori *Luigi Terracciano*
- I passi ragionati per il pediatra *Maurizio de Martino*

Discussant: *Massimo Landi*

11.00 - 13.30

#### II SESSIONE

#### IL PEDIATRA E L'ADOLESCENTE:

#### IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

Presidente: *Luca Bernardo*

Moderatori: *Giuseppe Giancola, Romano Marabelli*

- Vecchie e nuove dipendenze *Giovanni Serpelloni*
- Il fumo di sigaretta *Salvatore Barberi*
- Il riconoscimento precoce dei disturbi alimentari  
*Riccardo Dalle Grave*
- La salute andrologica dal bambino all'adulto  
*Andrea Lenzi, Giuseppe Saggese*
- Infezioni sessualmente trasmesse e contraccezione  
*Alessandra Graziottin*
- La cyber-generation: il reale dal mondo virtuale  
*Maurizio Tucci*

Discussant: *Vito Console*

13.30

Pausa pranzo

14.30 - 16.30

### III SESSIONE

## **DISTURBI GASTRO-INTESTINALI "MINORI" NEL BAMBINO... OLTRE I FARMACI**

*Presidente: Mauro Cinquetti*

*Moderatori: Giacomo Biasucci, Maurizio Vanelli*

- Identificazione clinica *Antonio Deganello*
- Intervento dietetico *Claudio Maffei*
- I probiotici *Ruggiero Francavilla*
- Vecchi e nuovi rimedi *TBD*

*Discussant: Mario Fama*

16.30 - 18.30

### IV SESSIONE

## **VACCINAZIONI: NON FACCIAMO PASSI INDIETRO**

*Presidente: Franco Locatelli*

*Moderatori: Giorgio Perilongo, Alberto Villani*

- Pneumococco e patologie croniche *Susanna Esposito*
- Meningococco B *Gianni Bona*
- HPV tra Adamo ed Eva *Chiara Azzari*
- Coperture vaccinali e rischio di epidemie

*Caterina Rizzo*

*Discussant: Giorgio Conforti, Luciana Nicolosi*

18.30

Assemblea dei Soci SIPPS

## SABATO 29 NOVEMBRE

08.00 - 09.00

### COMUNICAZIONI ORALI

*Presidente: Giorgio Rondini*

*Moderatori: Antonio Correrà, Roberto Liguori*

09.00 - 11.30

### V SESSIONE INTERATTIVA

## **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (I PARTE)**

*Presidente: Francesco Tancredi*

*Moderatori: Annamaria Castellazzi, Giorgio Piacentini*

### AGGIORNAMENTI IN TEMA DI:

- Linee guida ed infezioni delle alte vie respiratorie: conoscere la teoria per gestire meglio la pratica

*Paola Marchisio*

- I biomodulatori del microbiota intestinale: nuovi orizzonti di prevenzione

*Vito L. Miniello*

- Infezioni respiratorie ricorrenti: modificatori dell'attività biologica dalla ricerca alla clinica

*Gian Vincenzo Zuccotti*

- A volte ritornano: la malattia tubercolare

*Elena Chiappini*

- Il dolore nel bambino *Egidio Barbi*

- Proposte innovative in allergologia: la low dose

*Sergio Bernasconi*

- Allattamento al seno: novità in tema di galattagoghi

*TBD*

- La rinite tra allergia e virus: esiste un link?

*Michele Miraglia del Giudice*

*Discussant: Valter Spanevello*

11.30 - 14.00

### VI SESSIONE INTERATTIVA

## **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (II PARTE)**

*Presidente: Manuel A. Castello*

*Moderatori: Mattia Doria, Marzia Duse*

### AGGIORNAMENTI IN TEMA DI:

- I disturbi del sonno: ci piace sognare *Paolo Brambilla*

- Supportare i genitori spot by spot *Leo Venturelli*

- La salute orale comincia dalla nascita *TBD*

- Vitamina D: nuove prospettive *Daniele Ghiglioni*

- APLV: intervento dietetico *Alberto Martelli*

- Obesità infantile: meglio prevenire che curare

*Emanuele Miraglia del Giudice*

- Le origini precoci delle malattie respiratorie croniche pediatriche

*Eugenio Baraldi*

- IRR e rischio di malattie respiratorie croniche dell'adulto

*Mario La Rosa*

- La pediatria preventiva e sociale attraverso il pensiero di Roberto G. Burgio *Italo Farnetani*

*Discussant: Antonio Campa*

14.00 - 14.30

Verifica di apprendimento mediante questionario E.C.M

## INFORMAZIONI GENERALI

### Sede del Congresso

Roseo Hotel Leon D'Oro  
Viale Piave, 5 - 37135 Verona - Tel: 045 8445140

### Periodo

27 - 29 Novembre 2014

### Come raggiungere la sede

La struttura Roseo Hotel Leon D'Oro è situata in una posizione strategica, vicino al centro della città di Verona, a due passi dalla principale stazione ferroviaria di Verona Porta Nuova e comodissimo alla zona fiera.

### Casello autostradale uscita di Verona Sud

Uscita Verona Sud, seguire le indicazioni per il Centro e proseguire sempre dritto. Superata la Fiera di Verona, dopo il cavalcavia a destra si trova l'ingresso dell'Hotel.

### Aeroporto

Si imbecca la tangenziale seguendo le indicazioni per Verona centro, fino ad incrociare la circonvallazione, girare a destra e seguire le indicazioni per l'Hotel Leon d'Oro.

### Quota di Iscrizione entro il 17/11/2014\*

Soci SIPPS	€ 350,00 + 22% IVA di legge
Non Soci SIPPS	€ 400,00 + 22% IVA di legge
Infermieri	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Specializzandi**	Gratuita

\* Dopo tale data sarà possibile iscriversi solamente in sede congressuale

\*\*È necessario esibire un certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione

### L'iscrizione dà diritto a:

- Partecipazione ai lavori congressuali - Kit congressuale
- Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M.\*\*\* - 1 colazione di lavoro (28 novembre)
- Angolo ristoro - Evento Sociale - Cena sociale

\*\*Gli attestati riportanti i crediti E.C.M., dopo attenta verifica della partecipazione e dell'apprendimento, saranno disponibili on-line 60 giorni dopo la chiusura dell'evento, previa attribuzione da parte del Ministero della Salute dei Crediti Formativi. Il partecipante potrà ottenere l'attestato con i crediti conseguiti collegandosi al sito internet [www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com) e seguendo le semplici procedure ivi indicate.

Il Congresso seguirà le nuove procedure per l'attribuzione, presso il Ministero della Salute, dei Crediti Formativi di "Educazione Continua in Medicina" (E.C.M.) per la professione di Medico Chirurgo

### Modalità di Pagamento Iscrizione

Bonifico Bancario alla BNL GRUPPO BNP PARIBAS  
IBAN:IT42N010050321600000023553 SWIFT BIC: BNLIITRR intestato a iDea congress S.r.l. (specificare la causale del versamento). Assegno Bancario non trasferibile intestato a iDea congress S.r.l. P.zza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma

### Annullamento per l'iscrizione

In caso di annullamento è previsto un rimborso del:  
- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro il 10/10/2014  
- Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data  
La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna iscrizione

## INFORMAZIONI ALBERGHIERE

Pacchetto per n° 2 notti dal 27 al 29 novembre 2014 con trattamento di pernottamento e prima colazione

### Hotel\*\*\*\*

Doppia uso singola	€ 220,00
Doppia	€ 260,00

Spese di prenotazione alberghiera per camera € 22,00

Si comunica che nel caso in cui venga richiesto il pagamento della city tax questo dovrà essere effettuato direttamente dal cliente in hotel al momento del check-out

Prima di procedere al pagamento attendere riconferma della prenotazione e del costo dei pernottamenti da parte della Segreteria Organizzativa.

### NOTTE SUPPLEMENTARE SU RICHIESTA

### Modalità di Pagamento

Bonifico Bancario alla BNL - Ag.16 Roma - IBAN IT14 D010 0503 2160 0000 0019 069 - SWIFT BIC: BNLIITRR intestato a CpA S.r.l. (specificare la causale del versamento). Assegno Bancario non trasferibile intestato a CpA S.r.l. da spedire in P.zza Giovanni Randaccio 1 - 00195 Roma

### Annullamento per la prenotazione alberghiera

In caso di annullamento è previsto un rimborso del:  
- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro il 10/10/2014  
- Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data  
- La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna prenotazione alberghiera

## COMUNICAZIONI

Per coinvolgere i colleghi più giovani sono state organizzate due Sessioni di Comunicazioni Orali in cui potranno presentare le loro esperienze più innovative. I lavori dovranno essere inviati entro il 06/10/2014 compilando l'apposito form disponibile sul sito: [www.ideacpa.com/2014/sipps](http://www.ideacpa.com/2014/sipps). Le decisioni della Segreteria Scientifica in merito all'accettazione (per la presentazione o la sola stampa) saranno comunicate agli Autori entro il 31/10/2014. Tutti i lavori scientifici accettati verranno pubblicati sul libro degli Atti. Per ogni lavoro accettato è necessario che almeno uno degli Autori sia regolarmente iscritto al Congresso. Nel caso in cui il primo autore risulti essere coinvolto in qualità di Moderatore/Relatore nel programma scientifico, si fa obbligo di scrivere almeno il secondo autore. I migliori lavori saranno presentati nelle sessioni "Comunicazioni Orali" come previsto da programma. Gli Autori saranno tempestivamente avvisati dalla Segreteria Organizzativa. Saranno premiate la migliori comunicazioni. Per qualunque chiarimento si prega di contattare la Segreteria Organizzativa iDea congress.