



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Prebiotici: evidenze
e orizzonti**

**Vitamine del gruppo B nella pratica
clinica del Pediatra**

**Congiuntiviti allergiche nei bambini:
dalla diagnosi al trattamento**

Editoriale



Cari Soci e amici,
è ormai davvero alle porte il nostro Congresso Nazionale, **"Rotte sicure per orizzonti di salute"**, i cui lavori si apriranno a Como il prossimo 24 ottobre.

Potete prendere visione del programma scientifico definitivo e completo dell'evento all'interno di questo numero.

Vorrei ricordare ai partecipanti che riceveranno in formato cartaceo tutti i documenti a cui abbiamo lavorato in questi mesi; nel libro degli Atti infatti saranno incluse le Consensus intersocietarie che verranno presentate e discusse durante il Congresso: **"Alimentazione Complementare, strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali"** e **"L'uso dei corticosteroidi inalatori in età evolutiva"**. Sarete inoltre omaggiati della **"Guida pratica di odontoiatria pediatrica, riconoscere per prevenire i principali quadri di patologia orale. Promozione della corretta salute orale"**, redatta in collaborazione con le più importanti società scientifiche dell'area odontoiatrica e pediatrica, e della versione aggiornata del **Position Paper sulle diete vega-vegetariane**, presentato a Venezia nel 2017 le cui raccomandazioni hanno avuto un'eco davvero importante su tutto il territorio nazionale per maggiore divulgazione, stiamo inoltre lavorando a una versione in inglese.

Riguardo ai nostri documenti in fase di ultimazione, un'intera sessione sarà dedicata a una terza Consensus, **"Il bambino e l'adolescente che praticano sport"**. Sono stato contattato personalmente dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, il professor Silvio Brusaferrò, che ha dimostrato grande interesse per questa Consensus. Dal punto di vista del Presidente Brusaferrò queste indicazioni si inseriscono armoniosamente nel tessuto comunicativo dell'Istituto, che intende promuovere e sostenere stili di vita sani, fin dall'infanzia, per tutelare la salute presente e futura dell'intera cittadinanza.

Sono sinceramente entusiasta di questa ulteriore conferma dell'ottimo lavoro che facciamo, abbracciando tematiche sempre diverse, ma che ci riportano, infine, a un unico, grande obiettivo: il miglior sviluppo psicofisico dei nostri piccoli pazienti, dando loro le basi per essere, un domani, adulti in salute.

Sono quindi curiosissimo di vedere di persona, insieme a voi, i risultati di questo ennesimo grande successo della SIPPS.

Prima di chiudere vorrei **ringraziare di cuore le centinaia di esperti che hanno collaborato e collaborano per produrre i documenti scientifici che abbiamo l'onore di divulgare ogni anno**: la passione, la dedizione e il loro nobile scopo, che altro non è se non quello di mettere a disposizione di tutti evidenze scientifiche accuratamente selezionate e vagliate per migliorare la pratica clinica quotidiana della collettività pediatrica, sono davvero di grande esempio per tutti noi. Non posso nominarli tutti, ma a loro, tutti e indistintamente, va la mia totale e profonda riconoscenza.

In attesa di incontrarvi numerosi al Congresso per godere tutti dei frutti di questo immenso lavoro, vi lascio alla lettura di un numero particolarmente ricco e interessante, cui hanno contribuito tra le migliori penne della nostra Società scientifica.

Con stima,

Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS





SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi, Simonetta Bellone,
Elena Chiappini, Salvatore Grosso,
Attilio Varricchio

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Emanuele Miraglia del Giudice

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi, Luca Bernardo,
Sergio Bernasconi, Gianni Bona,
Annamaria Castellazzi,
Elena Chiappini, Giuseppe Di Mauro,
Lucia Diaferio, Pietro Falco,
Ruggiero Francavilla,
Daniele Ghiglioni, Paola Giordano,
Lorenzo Mariniello,
Gianluigi Marseglia,
Vito Leonardo Miniello,
Emanuele Miraglia del Giudice,
Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza,
Attilio Varricchio, Leo Venturelli,
Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Sede SIPPS

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

Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ 4

REVIEW

Prebiotici: evidenze e orizzonti

Miniello VL, Diaferio L

Colaïanni R, Ficele L, Palladino V, Palmieri VV, Pisani A, Skublewska A, Trovè L

8

PILLOLE DI EBM

Osserva molte cose... scarta quelle insicure e comportati con molta cautela nei confronti di quelle rimanenti. Avrai così minore probabilità di sbagliare (*Confucio*) - Parte seconda

Buzzetti R, Verga MC

27

ESPERIENZE

Vitamine del gruppo B nella pratica clinica del Pediatra

Bona G

36

APPROFONDIMENTI

Congiuntiviti allergiche nei bambini: dalla diagnosi al trattamento

Lembo A

43

DOCUMENTI

I problemi della Pediatria nel mondo: diversi nei due emisferi, ma ovunque servono i vaccini

Delgado Rubio A

50

DOCUMENTI

Il triage telefonico: macchie diffuse sulla pelle

Venturelli L

55

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14

20124 Milano - Italia

Bambini e bevande: dalla SIPPS utili raccomandazioni

Durante la stagione estiva tutti hanno un desiderio di bere istintivo e spesso irresistibile, soprattutto quando si tratta di qualcosa di fresco.

Per il bambino, però, non è proprio così. La sua "soglia" di sensibilità è infatti più alta e tardiva rispetto a quella di un adulto: quando un bambino avverte lo stimolo della sete si è già innescata una fase iniziale di disidratazione, la cui percezione è meno pronta ed efficace e il cui aggravamento può diventare una vera e propria emergenza sul piano clinico. Partendo da questa considerazione gli esperti della **Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale** si rivolgono ai genitori dando loro **utili consigli in merito a una corretta idratazione e all'importanza di scegliere frutta e verdura, in particolare in estate**. I suggerimenti rientrano nella collaborazione tra SIPPS e Nestlé nell'ambito del progetto Nutripiatto, lo strumento di educazione nutrizionale sviluppato da Nestlé e rivolto ai bambini dai 4 ai 12 anni al fine di promuovere i principi di un'alimentazione sana e bilanciata ma anche di una corretta idratazione e attività fisica.

Primo aspetto: a ogni età il suo fabbisogno idrico

"Bisogna proporre al proprio figlio di bere acqua più volte al giorno nell'arco della giornata, a maggior ragione se pratica attività all'aperto o, in generale, svolge attività ludiche o motorie che possono ulteriormente distogliere la sua attenzione o attenuare il suo bisogno" afferma il **dottor Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS**. "Ricordiamo che **il fabbisogno idrico giornaliero di base va da 1,4 litri a 4-6**

anni a 1,8 litri a 7-10, salendo a 2 litri nella prima adolescenza e aumenta in proporzione alle perdite dovute all'esercizio fisico, alle condizioni ambientali e all'eventuale presenza di disturbi o patologie, per esempio vomito, diarrea e malattie febbrili".

Un altro aspetto riguarda il tipo di bevande consigliato

"**La strategia migliore** – prosegue il dott. Di Mauro – **è certamente l'acqua, possibilmente fresca e non ghiacciata**, in quanto consente di ripristinare immediatamente le perdite dell'organismo. **In questi mesi dell'anno poi è bene privilegiare ancora maggiormente il consumo di frutta e verdura**, sia includendole singolarmente o in associazione ad altri ingredienti nel menu giornaliero (per esempio passato, minestrone, insalata di pasta o riso, macedonia, gelato) sia utilizzandole per succhi, frappe o frullati, utili anche per l'apporto di preziosi sali minerali.

In generale, va sottolineato che le preparazioni domestiche, se da un lato consentono uno stretto controllo dei componenti, come per esempio la quantità di zucchero, dall'altro impongono il rispetto scrupoloso delle norme igieniche e della corretta modalità di conservazione. I prodotti industriali, per contro, offrono il vantaggio della pronta disponibilità e della sicurezza delle materie prime, ma è sempre utile leggere l'etichetta in modo da conoscere l'apporto calorico: per esempio, 100 ml di succo di frutta, a seconda della tipologia, possono apportare dalle 45 alle 60 calorie, per cui è preferibile ricorrere ai brick monodose piuttosto che alle confezioni formato famiglia, di cui è

facile assumere, quasi senza rendersene conto, quantitativi elevati".

"Questa considerazione – aggiunge il **dott. Piercarlo Salari, pediatra responsabile del Gruppo di lavoro per il sostegno alla genitorialità della SIPPS** – vale anche e soprattutto per le bevande dolci e gassate, il cui consumo dovrebbe essere evitato o quanto meno limitato e controllato".

Al di fuori del perimetro di Nutripiatto, un discorso a parte meritano gli adolescenti, per i quali occorre prestare **attenzione alle bibite energizzanti e soprattutto agli alcolici**.

"Le prime – osserva il dott. Salari – contengono sostanze stimolanti come caffeina, taurina, guaranà, ginseng e niacina e vengono assunte tra l'altro anche dai bambini, come documentato tempo fa da un rapporto dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (Efsa) con l'obiettivo fittizio di annientare la sensazione di stanchezza e potenziare la propria forza e resistenza.

Quando poi vengono mescolate a quelle alcoliche contribuiscono a promuovere gli effetti di disinibizione comportamentale.

Relativamente all'assunzione di bevande alcoliche, è fondamentale ricordare il ruolo determinante della famiglia e della responsabilizzazione dei giovanissimi: si dovrebbe spiegare loro che sono insidiose e altamente dannose, per il loro impatto sia sul comportamento sia, in termini di tossicità, sull'organismo. Inoltre, promuovendo vasodilatazione, amplificano ulteriormente le perdite di acqua con i rischi correlati, con la sensazione illusoria e paradossale di essersi idratati adeguatamente".

La bellezza, una vitamina per il cervello

Esporre i bambini alla **bellezza** è da considerarsi un allenamento per le menti in via di maturazione. **Pittura, scultura, scienza e tecnologia** sono considerate terapie preventive per gli adulti di domani. Parola di Pediatri SIPPS.

Ma perché la cultura è così benefica per i più piccoli?

Perché con essa si nutre l'anima, ma non solo, visto che emozioni, impressioni e immaginazione si imprimono nei percorsi neurali dei piccoli al punto che una visita al museo ha maggiori benefici sui bambini che sugli adulti. È un fatto di neurosviluppo, che crea

valore aggiunto. La più efficace modalità è, naturalmente, che l'esperienza sia quanto più possibile interattiva perché è nella partecipazione, nella consapevolezza e nella rielaborazione che il bambino riesce davvero ad apprendere e interiorizzare quanto vede. Si stimolano la memoria, la capacità di fare collegamenti, l'elasticità del ragionamento e il senso critico. Questo è stato osservato sia per il tempo libero passato al museo con la famiglia, sia per quanto riguarda le visite di istruzione alla scuola primaria così come alla secondaria inferiore.

Per quanto riguarda la fascia prescola-

re, invece, sebbene passare del tempo in un museo sia infinitamente meglio che farlo in un centro commerciale, potrebbero ancora non essere sufficientemente sviluppate le strutture cognitive idonee a trarre gli opportuni benefici.

Perché queste raccomandazioni dai Pediatri?

Perché si tratta di prevenzione e promozione di corretti stili di vita: oltre al cibo sano, al movimento e alle giuste ore di sonno, i pediatri e la SIPPS raccomandano l'educazione al bello.

La SIPPS dà il benvenuto al Congresso Nazionale

Si apriranno a breve i lavori del Congresso Nazionale SIPPS, in programma a Como dal 24 al 27 ottobre. I relatori stanno finendo di preparare i loro talk e i gruppi di lavoro per le iniziative editoriali stanno apportando le ultimissime modifiche ai documenti che verranno presentati. Siamo in fervida attesa di poter consultare la **Consensus intersocietaria sull'uso dei corticosteroidi per via inalatoria e la Consensus sull'Alimentazione Complementare**: strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali; frutto dell'instancabile lavoro di esperti appartenenti

alle più importanti società scientifiche del settore, siamo sicuri che diventeranno un punto di riferimento scientifico di importanza fondamentale nelle rispettive aree di interesse.

Attendiamo inoltre con curiosità la **Guida pratica di Odontoiatria Pediatrica**, su iniziativa del dott. Michele Fiore e a cura del professor Alberto Laino, una summa delle nozioni più aggiornate riguardanti questo argomento declinate sul bambino, preziosa fonte di informazioni per tutti i Pediatri italiani, scritta in collaborazione con le più importanti Società scientifiche del settore. Su proposta del dott. Domeni-

co Meleleo, inoltre, la **Consensus su Il bambino e l'adolescente che pratica sport**, che ha destato l'interesse anche del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, professor Silvio Brusaferrò, per incoraggiare con ogni strumento possibile l'attività fisica e lo sport nei bambini e negli adolescenti, in quanto fattori protettivi per la salute, senza tuttavia dimenticare l'importanza di valutare le condizioni di salute del giovane che viene avviato all'attività sportiva di tipo agonistico.

Il programma completo del Congresso è visionabile all'interno di questo numero.



Prebiotici: evidenze e orizzonti

Miniello VL, Diaferio L

Colaiani R, Ficele L, Palladino V, Palmieri VV,
Pisani A, Skublewska A, Trovè L

Unità Operativa di Nutrizione- UOC di Pediatria Generale e Specialistica
"Bruno Trambusti" -Università di Bari – Ospedale Pediatrico "Giovanni XXII"

Parole chiave

Microbiota Intestinale, Eubiosi, Disbiosi, Prebiotici, Oligosaccaridi del latte materno, Latte formula

Key words

Gut Microbiota, Eubiosis, Dysbiosis, Prebiotics, Human Milk Oligosaccharides (HMOs), Infant formulas

Riassunto

Il tratto gastro-intestinale umano ospita complesse e dinamiche popolazioni di microrganismi (microbiota intestinale). Una bilanciata colonizzazione intestinale postnatale risulta determinante per lo sviluppo di fisiologici pathway metabolici e immunitari (*programming*). Pertanto, è ipotizzabile che alterazioni compositive (disbiosi) comportino ricadute sulla omeostasi e sulla salute.

I fattori ambientali predominano sul background genetico nel condizionare la composizione del microbiota intestinale. In considerazione del ruolo chiave della biomassa microbica, l'interesse per interventi dietetici che possano modularne la composizione e di conseguenza le interazioni con l'ospite è aumentato vertiginosamente.

I prebiotici sono substrati selettivamente utilizzati dall'organismo ospite in grado di conferire benefici per la salute. Il latte materno contiene oligosaccaridi (HMOs, Human Milk Oligosaccharides) ad azione prebiotica che contribuiscono alla maturazione dei sistemi immunitario e metabolico, oltre a contrastare lo sviluppo di batteri patogeni per esclusione competitiva. Data l'impossibilità di riprodurre la complessa miscela degli HMOs, la supplementazione con prebiotici nei lattini formula (in caso di indisponibilità del latte materno) rappresenta un affascinante step nel garantire un 'correlato funzionale'.

Abstract

The human gastrointestinal tract harbours complex and dynamic populations of microorganisms (gut microbiota). A well-balanced microbial intestinal colonization in early postnatal life is necessary for the development of appropriate metabolic and immune responses (programming). Therefore, it is conceivable that alterations in gut microbial composition (dysbiosis) may lead to altered homeostatic processes and disease. Environmental factors dominate over genetics in determining gut microbiota. As the importance of the gut microbiota is increasingly recognized interest in dietary interventions that can modulate the microbiota and its interactions with its host has soared. Prebiotics are defined substrates that are selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit. Human milk oligosaccharides (HMOs) are believed to act as prebiotics and contribute to the maturation of the immune and metabolic systems and competitive exclusion of pathogens. Since the complex mixture of HMOs cannot be reproduced in infant formulas, the addition of prebiotics represents an intriguing step to approach HMOs benefits in infant formulas.

**“Meravigliarsi di tutto
è il primo passo della ragione
verso la scoperta.”**

Louis Pasteur

L'organo fragile

Siamo umani al 100%? La domanda, apparentemente paradossale, è in realtà legittima. Da un punto di vista etico, non sempre e non tutti. Se invece consideriamo la composizione corporea, la risposta è inconfutabile: nessuno! Difatti, nel corso del suo lungo viaggio evuzionistico l'Uomo ha convissuto con microrganismi prevalentemente batterici, un *non self* commensale divenuto parte integrante del *self*. Studi comparativi hanno dimostrato che alcune delle principali divisioni batteriche (*phyla*) presenti nel tratto gastro-intestinale di scimmie selvatiche e individui umani (Africa ed emisfero boreale) si sono evolute da antenati comuni per più di 15 milioni di anni.¹

Il corpo umano viene considerato un “superorganismo” (olobionte) costituito dalle proprie cellule eucariote e da una moltitudine di microrganismi (procarioti). Il termine *homo bacteriens*, coniato da Henderson e Wilson, rende più di altri il concetto di reciproco mutualismo.²

In realtà la sensibile preponderanza delle cellule batteriche su quelle eucariotiche umane, spesso riportata in letteratura,³ è stata recentemente revisionata e ridimensionata:⁴ un 'reference man' (individuo di 20-30 anni con peso 70 kg e altezza 170 cm) ospiterebbe un numero totale di batteri (3.8×10^{13}) complessiva-

mente sovrapponibile a quello delle proprie cellule eucariotiche (3×10^{13}), quando si considerino anche le cellule ematiche. In ogni caso, i risultati del certosino lavoro, approvato all'aggiornamento del rapporto batteri/cellule umane da 10:1 a 1:1, non pregiudica la valenza biologica dei nostri preziosi 'old friends'.

A partire dalla nascita un numero esorbitante di microrganismi colonizza con distribuzione sito-specifica vari distretti del corpo umano: cute, cavità orale, faringe, vie aeree, tratto urogenitale e soprattutto il canale alimentare. In seguito alla colonizzazione post-natale vengono a costituirsi specifici e autoctoni ecosistemi microbici (**microbiota**) in grado di 'comunicare' attraverso metaboliti e citochine (*cross-talk*) non solo nell'ambito del proprio microhabitat.^{5,6} La loro specificità distrettuale si traduce in elevati standard di connotazione individuale, simili a quelli garantiti dalle impronte digitali. In medicina legale l'identificazione forense potrebbe avvalersi dell'analisi metagenomica delle differenti comunità batteriche.

La ricchezza del patrimonio metabolico codificata dal **microbioma** (genoma collettivo microbico) estende la flessibilità biochimica dell'organismo ospite grazie a una vasta gamma di substrati in grado di favorire la maturazione post-natale dell'omeostasi immunitaria e metabolica.⁷

Una mole di evidenze scientifiche attribuisce al microbiota intestinale il ruolo di un “organo batterico”, capace di interagire con l'organismo ospite e garantire vantaggiose funzioni locali e sistemiche: protezione verso patogeni (esclusione competitiva per nutrienti e recettori), regolazione di pathway metabolici, parziale recupero di energia dalle fibre alimentari, modulazione delle risposte immunitarie, maturazione delle strutture intestinali (Tab. 1).^{8,9}

Tabella 1. Funzioni del microbiota intestinale.

PROTETTIVA	<ul style="list-style-type: none"> - Contrasto alla colonizzazione e traslocazione di microrganismi patogeni e patobionti (produzione sostanze antimicrobiche, competizione per nutrienti e siti recettoriali) - Sintesi di enzimi capaci di trasformare e neutralizzare sostanze xenobiotiche (farmaci e in particolare antibiotici, contaminanti naturali e ambientali, composti largamente utilizzati in agricoltura e zootecnia) - Attivazione della immunità innata e adattativa - Produzione di citochine anti-infiammatorie
TROFICA METABOLICA STRUTTURALE	<ul style="list-style-type: none"> - Degradazione dei composti alimentari - Produzione di vitamine (gruppo B, vit. K, biotina, acido folico) - Biosintesi di aminoacidi - Biotrasformazione degli acidi biliari - Regolazione dei depositi di grasso - Assorbimento di acqua e minerali (Fe^{++}, Mg^{++}, Ca^{++}) - Promozione dell'angiogenesi - Produzione di composti a funzione trofica per l'enterocita (acidi grassi a catena corta, aminoacidi, poliamine, fattori di crescita) - Differenziazione e crescita delle cellule epiteliali - Recupero energetico - Fermentazione dei substrati non digeribili e del muco - Sviluppo di cripte e villi intestinali - Consolidamento della funzione di barriera mucosale - Modulazione della densità di massa ossea - Ottimizzazione delle performance neuro-cognitive - Modulazione dell'umore

Componenti microbici (DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, PAMPs-Pathogen Associated Molecular Patterns) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta, indolo) regolano sofisticati meccanismi tolerogeni attraverso effetti non immunitari (integrità della barriera epiteliale, produzione di muco, regolazione della permeabilità intestinale) e immunitari (produzione di citochine e chemiochine anti-infiammatorie, induzione di cellule dendritiche, differenziazione e proliferazione di linfociti T regolatori, inibizione di risposte T helper (Th)-2, produzione di IgA secretorie).^{10,11}

Nel corso di una vita media transitano attraverso il tubo digerente circa 60 tonnellate di alimenti, insieme a un'enorme quantità di microrganismi (batteri, virus, funghi, *archaea*). Un terzo di tale biomassa è comune alla maggior parte degli individui, mentre la parte predominante è strettamente individuo-specifica.

I batteri sono tassonomicamente classificati in *phyla* (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteri* e *Verrucomicrobia*), classi, ordini, famiglie, generi e specie. *Firmicutes* e *Bacteroidetes* sono dominanti, rappresentando il 90% dell'intero microbiota intestinale.

Nonostante la presenza di un *core* capace di garantire un set basale di attività trofico-metaboliche ('stabilità di funzione'), la composizione si modifica a seguito di fattori fisiologici (regime alimentare, habitat) e patologici (parto cesareo, antibiotico-terapia, radiazioni, stress fisico e psichico, obesità, malattie).

Un microbiota 'sano' potrebbe essere definito dalla stabilità ecologica (capacità di resistere a cambiamenti della comunità microbica o di ripristinarne la composizione), dalla presenza di specifici pattern batterici (verosimilmente associati alla salute) o da vantaggiosi profili funzionali dell'ospite indotti dai microrganismi (trofici, metabolici, immunitari, ecc.).¹²

Benché a tutt'oggi non vi siano specifici parametri compositivi per connotare un microbiota intestinale 'normal healthy', quello di un lattante sano, nato a termine da parto naturale ed esclusivamente allattato al seno, rappresenta il *gold standard* post-natale (*eubiosi*).

Nelle prime epoche della vita la composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori:^{13,14}

- età gestazionale;
- antibioticoterapia in epoca perinatale;
- modalità del parto (vaginale o cesareo);
- sede del parto (nosocomiale o domiciliare);
- modalità dell'allattamento (materno, artificiale o misto);
- alimentazione complementare (*timing*, composizione);
- pattern degli oligosaccaridi del latte materno (presenza o meno di uno *status secretor* e/o Lewis della nutrice);
- atopia;
- indice di massa corporea e incremento ponderale materno durante la gravidanza;
- *pet keeping*.

Per *disbiosi* si intende l'alterazione della composizione del consorzio microbico intestinale. Tale condizione comporta modificazioni dell'attività metabolica batterica e/o lo shift nella distribuzione locale delle comunità.^{15,16} Alla disbiosi sono state associate patologie del tratto gastro-intestinale, di altri organi e distretti (apparato cardio-vascolare, respiratorio, cute, articolazioni, occhi, sistemi metabolico, immunitario e nervoso centrale).¹⁷⁻¹⁹

Il microbiota intestinale è pertanto un prezioso 'organo batterico' che presenta inconfutabili vulnerabilità già a partire dalla nascita.

Si fa presto a dire... 'prebiotici'

L'idea di poter 'manipolare' vantaggiosamente la composizione microbica intestinale deve la paternità scientifica a Il'ja Mečnikov che, all'inizio del secolo scorso, associò la longevità delle popolazioni balcaniche al largo consumo di prodotti lattiero caseari fermentati.

Nel suo "Essais Optimistic", successivamente tradotto nella più nota ma anche distorta e criticata edizione inglese ("The prolongation of life: optimistic studies"),²⁰ il ricercatore ucraino ipotizzava la possibilità di ottimizzare il microhabitat intestinale assumendo lattobacilli: "... poiché la fermentazione del latte è un processo utile nell'arrestare i fenomeni putrefattivi, perché non utilizzarla allo stesso scopo nel tratto digerente? Coloro che non conoscono questi problemi potrebbero essere sorpresi dalla raccomandazione di assumere grandi quantità di batteri, data la comune convinzione che siano dannosi... Vi sono, tuttavia, numerosi microrganismi utili e fra questi i lattobacilli rivestono un ruolo determinante".

Nonostante le comprensive limitazioni culturali dell'epoca, la geniale intuizione del Nobel ucraino rappresenta a tutt'oggi il razionale preventivo e terapeutico nell'adozione dei cosiddetti '**biomodulatori del microbiota intestinale**':²¹ probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici (Tab. 2).

Tabella 2. Biomodulatori del microbiota intestinale.

PROBIOTICI	Microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute
PREBIOTICI	Substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute
SIMBIOTICI	Associazione di prebiotici e probiotici
POSTBIOTICI	Prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici dotati di attività biologica per l'ospite

Il termine '**prebiotico**' fu coniato da Glenn Gibson e Marcel Roberfroid nel 1995 ("componente alimentare non digeribile in grado di favorire l'organismo ospite stimolando nel colon la crescita e/o l'attività di un batterio o di un numero limitato di batteri, e di migliorare lo stato di salute).²² Nel 2008 il *technical meeting* dell'Agenzia internazionale FAO (*Food and Agriculture Organization*) definiva prebiotico "un componente alimentare non vitale che conferisce benefici alla salute mediante la modulazione del microbiota".²³

Il termine 'componente alimentare' è stato recentemente sostituito da 'substrato', inteso come sostanza dalla quale un microrganismo ricava nutrimento per la propria crescita. Difatti, il recente Consensus Statement 2018 dell'ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) considera prebiotici "substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute".²⁴

Il documento precisa che gli obiettivi dei prebiotici non si limitano alla stimolazione di bifidobatteri e lattobacilli ma si estendono ad altri *taxa* batterici (*Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* spp), i cui vantaggi sono riconducibili alla produzione di metaboliti derivati dalla fermentazione di fibre alimentari non digeribili.²⁵ Tra questi rivestono particolare rilevanza gli acidi grassi a catena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*) quali butirrato, acetato e propionato, induttori di effetti epigenetici. L'acido butirrico in particolare rinforza la barriera intestinale grazie alla capacità di modulare l'espressione delle proteine costituenti le *tight junction* e di up-regolare quella delle mucine, con vantaggiosa azione anti-infiammatoria e protettiva.²⁶ Pertanto, specie produttrici di butirrato

(*Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Akkermansia muciniphila*) sono considerate a pieno titolo nuovi target per prebiotici.

Considerando che circa il 70-80% dei microrganismi simbiotici non è coltivabile, l'avvento delle scienze meta-omiche ha sostituito la precedente 'strumentazione di bordo' (metodiche colturali), utilizzata fino a pochi anni fa per scrutare l'universo microbico intestinale. Tale innovazione ha garantito la connotazione batterica nell'ambito di *phyla*, generi, specie e ceppi e, di conseguenza, una preziosa rivalutazione dell'effetto prebiotico. Gli oligosaccaridi del latte materno, indicati con l'acronimo anglosassone **HMOs** (*Human Milk Oligosaccharides*), sono legittimamente considerati composti ad attività prebiotica (Tab. 3). Nonostante siano state attribuite tali proprietà a numerosi carboidrati di origine vegetale e animale, solo **FOS** (frutto-oligosaccaridi), **inulina** (polimero del fruttosio) e **GOS** (galatto-oligosaccaridi) rimangono i composti più ampiamente documentati dalla letteratura scientifica.

Risulta rilevante ricordare che l'*expert panel* dell'ISAPP estende la potenziale valenza prebiotica ad altri composti di natura non glucidica.²⁴ (Tab. 3)

Pole position per il lattante alimentato al seno

La recente interpretazione di un genoma dinamico e interattivo con l'ambiente (epigenetica) ha rivoluzionato il nostro approccio culturale verso lo sviluppo di numerose patologie, allargando un panorama scientifico limitato sino a un passato recente al fatalistico 'database' genetico.

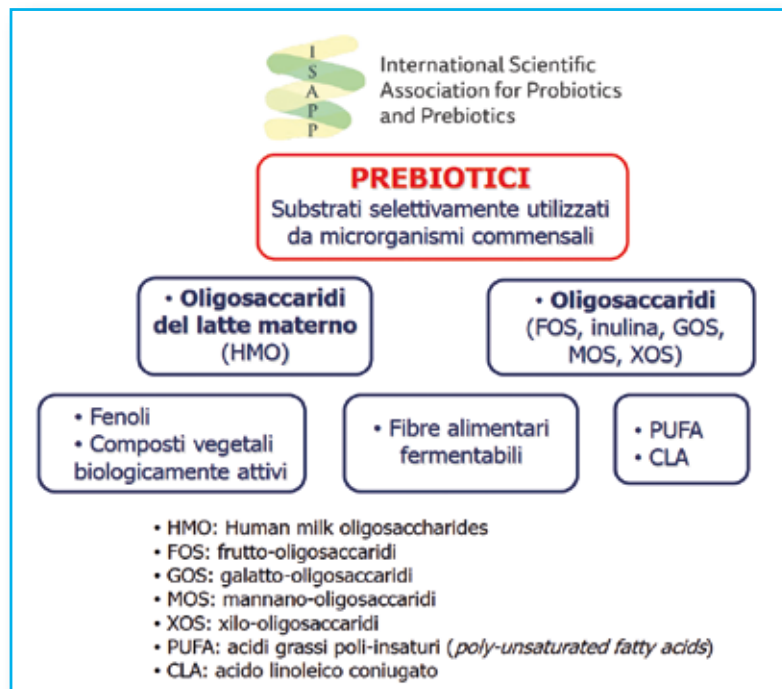
Le prime fasi della vita (compresa quella intrauterina) rappresentano finestre temporali di opportunità, ma anche di estrema vulnerabilità in ragione della plasticità epigenetica dell'organismo. Nel corso dei cosiddetti "primi 1.000 giorni di vita" (intercorrenti dal concepimento al compimento del secondo anno) si costituiscono e consolidano i principali meccanismi omeostatici.

La tipologia dell'allattamento (materno o artificiale), il *timing* dell'alimentazione complementare ed eventuali carenze nutrizionali risultano determinanti per le funzioni regolatrici.

Noxae ambientali inducono in tessuti e organi in via di sviluppo processi di adattamento che ipotecano, a medio e lungo termine, patologie dismetaboliche, immunitarie e cardiovascolari. L'adeguato apporto di fattori alimentari calorici e non (funzionali) riveste pertanto un ruolo cruciale nel 'programmare' lo sviluppo ottimale di organi e apparati.

La capacità di produrre latte è la straordinaria prerogativa biologica dei mammiferi che ne connota la classe (*Mammalia* - Carl Nilsson Linnaeus, 1758), costituita da 5500 specie.

Tabella 3. Prebiotici.



Il latte materno, la cui composizione è influenzata da fattori genetici e ambientali, costituisce l'alimento ideale per il neonato/lattante. Il latte di donna, evolutosi attraverso milioni di anni, non è 'solo' un alimento specie-specifico, ma rappresenta un complesso sistema biologico dinamico e inimitabile. L'elevata biodisponibilità dei suoi macro e micro-nutrienti, la presenza di microrganismi probiotici e di cellule mammarie ed extra (comprese quelle staminali che hanno la capacità di integrarsi nei tessuti del neonato e di differenziarsi in cellule mature), il sofisticato network di fattori bioattivi con funzioni trofiche, metaboliche, ormonali, digestive e immuno-modulanti conferiscono alla sua composizione dignità di *gold standard*.^{27,28}

In considerazione degli inconfutabili benefici (crescita, sviluppo somatico, cognitivo, affettivo e relazionale, metabolismo e immunità), la WHO (*World Health Organization*) raccomanda l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre e proponibile oltre il primo anno.

Tra i composti bioattivi del latte umano meritano una menzione particolare gli oltre 200 oligosaccaridi (HMOs), terza componente più abbondante dopo lattosio e lipidi (20-24 g/L nel colostro e 7-14 g/L nel latte maturo).^{29,30} Grazie alla presenza di batteri probiotici e di oligosaccaridi non digeribili (prebiotici) l'allattamento al seno ottimizza la composizione del microbiota del lattante, favorendone la diversità.³¹

Oltre a conferire protezione da patogeni intestinali, gli oligosaccaridi del latte materno (HMOs) incrementano indirettamente la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) tramite i bifidobatteri (effetto prebiotico).

Considerati per decenni composti metabolicamente 'inerti' per l'esiguo valore nutrizionale, gli HMOs hanno recentemente polarizzato l'attenzione della comunità scientifica in considerazione della valenza biologica che si articola in numerose funzioni:^{30,32-37}

- prebiotica (incremento di bifidobatteri e *Bacteroidetes*);
- orchestrazione dello sviluppo del microbica intestinale;
- anti-infettiva (fungono da *decoy receptors*, trappole molecolari che competono con recettori batterici per i siti di adesione alle cellule epiteliali intestinali);
- battericida;
- cross-talk cellulare (*cell signaling* e riconoscimento *cell-to-cell*);
- anti-infiammatoria (inibizione dei geni che codificano per citochine pro-infiammatorie);
- strutturale (consolidamento della funzione di barriera epiteliale intestinale);
- metabolica;
- immuno-modulante (circa il 70% delle cellule immunitarie risiede nel tratto digerente);
- antiallergica;
- trofica per i tessuti nervosi (studi su modelli murini).

Gli HMOs agiscono da prebiotici promuovendo la crescita di specifici generi batterici (*Bifidobacterium* e *Bacteroidetes* spp), predominanti nei primi mesi di vita, con modalità strettamente specie-specifiche (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*).³⁸ Ogni nutrice presenta un pattern di HMOs strettamente individuale che varia per quantità e struttura nel corso delle fasi dell'allattamento.³⁹ Risulta singolare, ma carico di motivazione filogenetica, che il latte di altri mammiferi (mucca, capra, pecora) sia quasi privo di oligosaccaridi.⁴⁰

Se regalassimo a una scolaresca la medesima confezione di Lego ogni bimbo realizzerebbe una costruzione originale, non sovrapponibile a un'altra. Nel latte materno le possibilità di assemblaggio risultano numerosissime, nonostante le 'tessere' degli HMOs siano solo 5 (Fig. 1):

1. **glucosio** (Glc)
2. **galattosio** (Gal)
3. **N-acetil glucosammina** (GlcNAc)
4. **fucosio** (Fuc)
5. **acido sialico** o acido N-acetilneuramminico (Sia).

Nel latte di donna la 'fantasia' compositiva delle tessere viene affidata al corredo di enzimi mammarie (glicosil-transferasi), codificati da un pool di geni (Tab. 4).

I bioglicani del latte umano possono essere semplici trisaccaridi

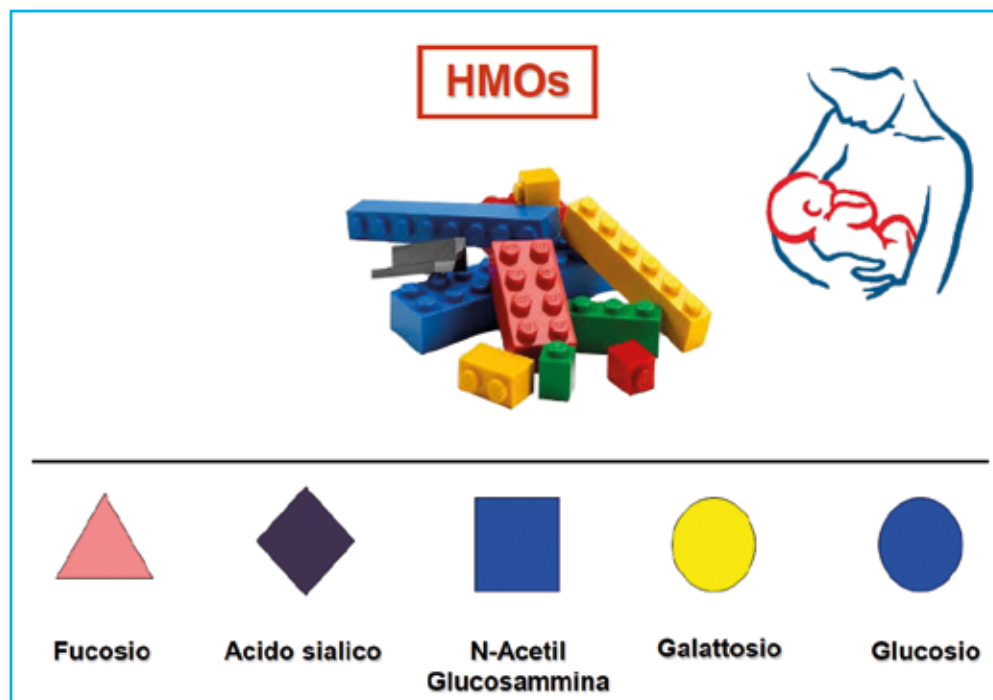


Figura 1.

Tabella 4. Lattotipi.

Lattotipi	Genotipi		Fenotipi		Produzione di enzimi FUT2 e FUT3 (fucosil-transferasi)
	Secretor	Lewis	Secretor	Lewis	
1	Se/-	Le/-	Secretor	Positivo	FUT2 e FUT3
2	se/se	Le/-	Non-secretor	Positivo	FUT3
3	Se/-	le/le	Secretor	Negativo	FUT2
4	se/se	le/le	Non-secretor	Negativo	Assenti

(fucosil-lattosio, sialil-lattosio) o complessi composti a elevato peso molecolare. Sono stati descritti HMOs con più di 15 unità di disaccaridi.

L'ampia variazione interindividuale della composizione degli HMOs è indotta geneticamente (Tab. 4). La capacità di aggan-

ciare molecole di fucosio alla struttura (fucosilazione) è infatti determinata dalla presenza di due geni: *secretor* (Se) che codifica per l'enzima α 1-2-fucosil-transferasi (FUT2) e Lewis (gruppo sanguigno) che codifica per l' α 1-3/4-fucosil-transferasi (FUT3). Il latte di nutrici *secretors* (con il *locus* Se attivo) è particolarmente abbondante di 2'-fucosil-lattosio (2'-FL), costituendo quasi il 30% di tutti gli HMOs.

In base al genotipo, si possono classificare 4 differenti categorie (*lattotipi*) (Tab. 4).

Il 70% delle nutrici risulta essere *secretor* Lewis-positivo (Se+Le+), mentre il 5-10% è *secretor* Lewis-negativo.⁴¹

Rispetto al *non-secretor*, un latte *secretor* (con elevato tasso di fucosil-lattosio e di altri HMOs fucosilati) garantirebbe maggiori vantaggi per il lattante in quanto promuove un microbiota dominato da bifidobatteri⁴² e protegge contro specifiche patologie diarroiche.⁴³ Inoltre, lattanti nati da parto cesareo che assumono HMOs da mamme *secretor* (FUT2-dipendenti) presentano un minor rischio di sviluppare dermatite atopica (IgE-mediata).³⁷

Per saperne di più

Tutti gli HMOs condividono la presenza di una molecola di lattosio all'estremità riducente (Fig. 2). Tale disaccaride viene allungato dall'addizione di N-acetil-lattosammina (Gal β 1-4GlcNAc) e di lacto-N-biosio (Gal β 1-3GlcNAc), entrambi costituiti da N-acetil glucosammina e galattosio, ma con differenti legami. Questi permettono di classificare gli HMOs in:

- tipo I (predomina nel latte umano). La struttura cen-

trale è costituita da lacto-N-biosio;

- tipo II. La struttura centrale è costituita da N-acetil-lattosammina (Fig. 2).

Allo 'scheletro base' si aggiungono molecole di fucosio (legami α 1-2, α 1-3 e α 1-4) e di acido sialico o N-acetil neuraminico (legami α 2-3 e α 2-6), grazie a processi di fucosilazione e sialilazione.⁴⁴ (Fig. 3).

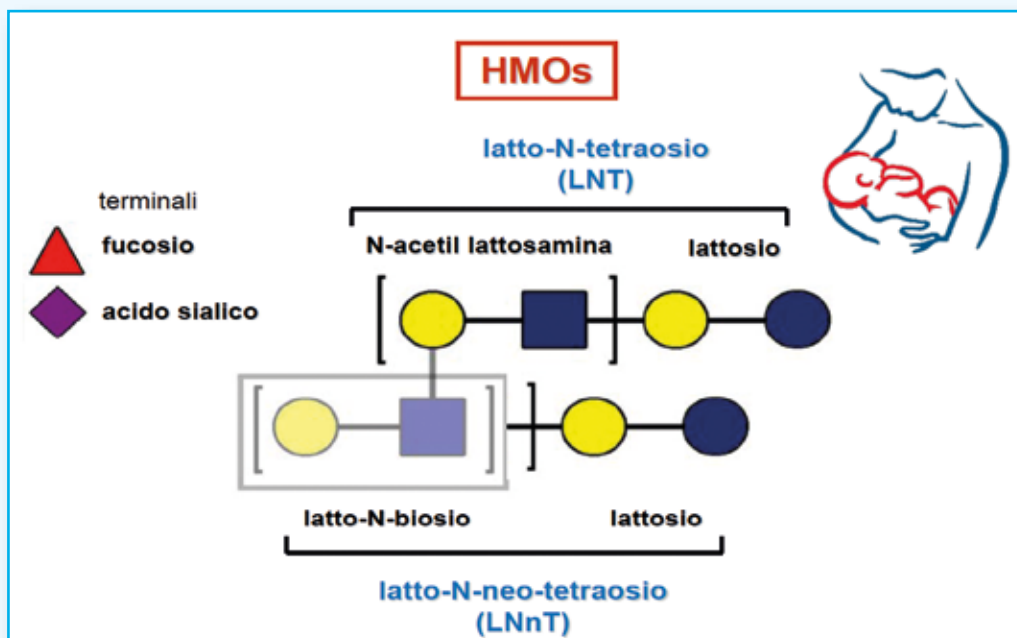


Figura 2.

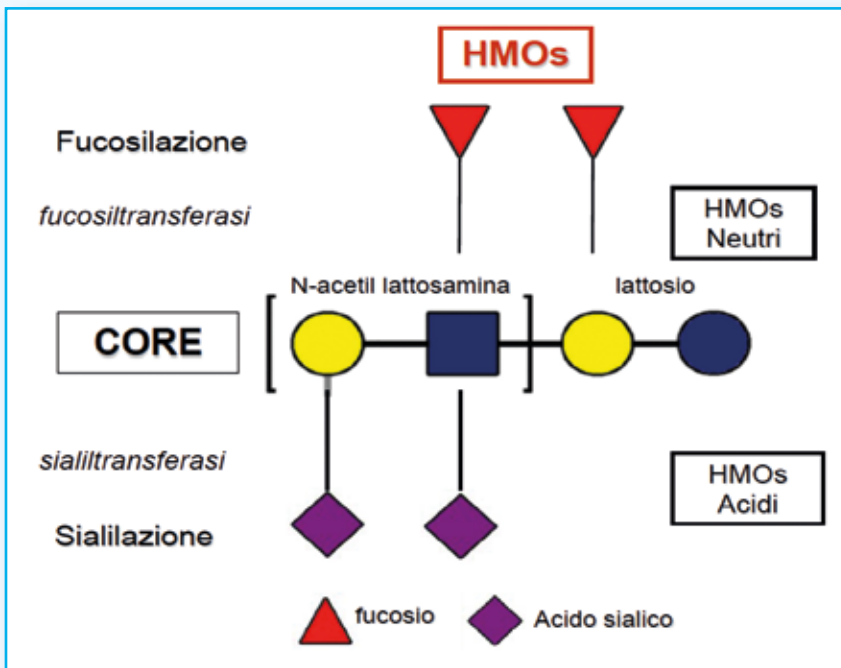


Figura 3.

Gli oligosaccaridi del latte umano sono distinti in 3 categorie:

1. fucosilati (35-50%), con fucosio in posizione terminale, tra i quali il 2'-fucosil-lattosio (2'FL);
2. neutri non fucosilati (42-55%), con N-acetil glucosammina in posizione terminale, tra i quali latto-N-neotetraosio (LNnT);
3. acidi sialilati (12-14%), tra i quali 3'-sialil-lattosio (3'-SL) e 6'-sialil-lattosio, (6'-SL), con acido sialico in posizione terminale.

Gli HMOs neutri risultano essere prevalenti (>75%).

La variabilità di combinazioni e di legami comporta un pattern strutturalmente complesso di molecole oligosaccaridiche lineari e ramificate.

Gli HMOs contenenti acido sialico (acidi) non dipendono dagli status 'secretore' e Lewis.

La comprensione del destino metabolico degli HMOs ingeriti è fondamentale per valutarne i ruoli biologici. In qualità di carboidrati non digeribili giungono inalterati nel colon, dove vengono utilizzati da bifidobatteri, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, streptomiceti. Oltre che fungere da prebiotici, inducono specifici effetti distrettuali: azione trofico-energetica per l'epitelio, stimolazione del flusso ematico, regolazione dell'assorbimento di acqua e sodio. L'esigua componente assorbita raggiunge attraverso il circolo ematico, tessuti e organi ed in parte eliminata con le urine. Tale 'itinerario' comporta indubbi vantaggi strutturali (HMOs sialilati per i tessuti nervosi) e funzionali a livello locale e sistemico (azione immuno-modulante, anti-infiammatoria, anti-infettiva).⁴⁵

Formule supplementate con prebiotici: alla ricerca del correlato funzionale

Nonostante gli inconfutabili progressi della scienza nutrizionistica e delle tecnologie alimentari, la composizione dei 'latte' formula rimane ancora distante dal *gold standard* rappresentato dal latte materno.

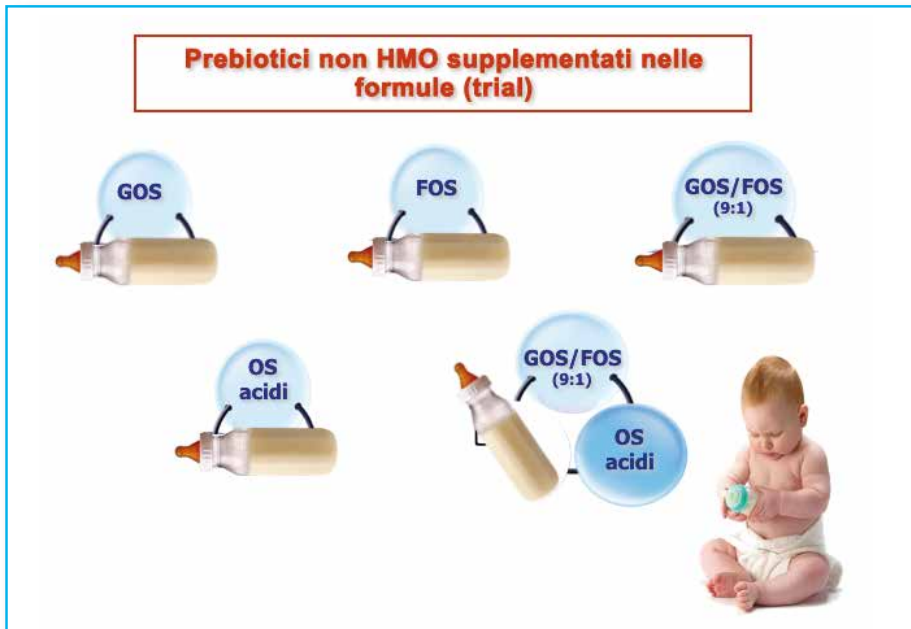
Un semplice stornello e un notturno di Chopin sono entrambi costituiti da solo sette note. Ma è la loro sequenza, articolata da pause e ritmo, che ne determina il risultato.

In caso di indisponibilità del latte materno gli 'alimenti per lattanti' (formule 1) rappresentano l'unica alternativa nutrizionalmente adeguata a soddisfare i fabbisogni di lattanti nei primi mesi di vita. Tali alimenti rappresentano il risultato

di una sfida affrontata da decenni con impegno, ma risolta solo in parte. Impossibilitati a imitare la composizione del latte di donna, l'obiettivo è riprodurre le funzioni biologiche nonché di indurre le relative risposte metaboliche, immunitarie e protettive (*correlato funzionale*).

Gli oligosaccaridi non digeribili (NDO, *non-digestible oligosaccharides*) utilizzati nei latte formula sono strutturalmente diversi da quelli presenti nel latte umano (HMOs).⁴⁶ La loro valenza funzionale è stata affidata a numerosi trial con outcome clinici (tollerabilità, alvo, disordini funzionali gastro-intestinali, infezioni respiratorie, frequenza di ricorso ad antibiotici, manifestazioni allergiche) e non clinici (ottimizzazione del microbiota intestinale, riduzione del pH fecale, incrementata produzione di SCFA, biomarkers immunitari e antiflogogeni). Nel 2011, la *Committee on Nutrition* dell'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) ha pubblicato una revisione sistematica di studi sugli effetti di formule supplementate con probiotici e prebiotici vs quelle standard.⁴⁷ Pur escludendo problematiche di crescita ed effetti collaterali (la *safety* è un outcome primario), l'expert panel "*did not support the routine use of prebiotic-supplemented formulas in infants*".

Più recentemente (2018), una revisione sistematica ne ha rivalutato l'efficacia prendendo in considerazione precedenti e nuovi trial clinici controllati randomizzati (RCT, *randomised controlled trials*), eseguiti su lattanti sani nati a termine alimentati con formule di partenza o di proseguimento, supplementate con prebiotici.⁴⁸ Nella review sono stati esclusi trial



che utilizzavano formule prebiotiche fermentate, parzialmente o estensivamente idrolizzate e quelle supplementate con oligosaccaridi del latte di donna.

I numerosi lavori esaminati hanno adottato differenti tipologie di prebiotici (Fig. 4):

- **GOS** (galatto-oligosaccaridi);
- **FOS** (frutto-oligosaccaridi);
- miscela di galatto-oligosaccaridi a catena corta (scGOS) e frutto-oligosaccaridi a catena lunga (lcFOS). Ad oggi tale mix (**GOS/FOS**, con rapporto 9:1) è il prebiotico più indagato;
- **oligosaccaridi acidi** derivati dalla pectina (AOS, *acidic oligosaccharides*);
- **GOS/FOS/AOS** (Fig. 4).

Figura 4.

Per saperne di più

I **frutto-oligosaccaridi** e l'inulina (fruttani) sono costituiti da catene di fruttosio di lunghezza variabile, con una molecola di glucosio terminale. Le unità di fruttosio sono congiunte da legami β (1 \rightarrow 2) mentre il glucosio da un legame α (1 \rightarrow 1), analogo a quello presente nel saccarosio. Dal punto di vista chimico FOS e inulina differiscono per il grado di polimerizzazione (DP): da 3 a 10 per i FOS, fino a 60 per l'inulina (polimero). Pertanto, il termine **inulina** identifica un gruppo eterogeneo di polisaccaridi idrosolubili caratterizzati dalla presenza di unità fruttosiliche. I legami molecolari presenti in fruttani e galattani (GOS) permettono agli enzimi dei bifidobatteri (β -fruttanosidasi e β -galattosidasi) di metabolizzarli, favorendone la crescita.

I FOS si ottengono mediante idrolisi controllata dell'inulina, glucide con funzione di riserva largamente presente nei tuberi di piante appartenenti alla famiglia delle Composite (*Asteraceae* in particolare). Possono essere prodotti anche a partire dal saccarosio mediante fruttosil-transferasi che genera oligomeri di lunghezza crescente (chestosio, nistosio e fruttosil-nistosio). Inevitabilmente la miscela di fruttani generata dall'idrolisi dell'inulina contiene oligomeri privi del glucosio terminale.

L'inulina viene solitamente estratta dalla radice della cicoria (*Cichorium intybus*) di cui ne è particolarmente ricca, sebbene sia presente anche in altri vegetali (topinambur, cipolla, porro, aglio, indivia belga, asparago, carciofo, banana, segale e frumento).

I **galatto-oligosaccaridi** (GOS), oligomeri costituiti da unità di galattosio legati a una molecola di glucosio terminale, sono sintetizzati per via enzimatica a partire dal lattosio. La reazione enzimatica porta a una miscela di oligosaccaridi, definiti *trans*-galatto-oligosaccaridi (TOS), con un grado di polimerizzazione variabile tra 3 e 6.

Il legame tra le unità di galattosio può essere di tipo β (1 \rightarrow 4) o β (1 \rightarrow 6), mentre il galattosio terminale è unito al glucosio mediante legame β (1 \rightarrow 4). In presenza di un'alta concentrazione di lattosio, la β -galattosidasi che solitamente ne idrolizza i legami, agisce da galattosil-transferasi, trasferendo una molecola di galattosio al gruppo ossidrile di un altro galattosio o di un glucosio. Tale reazione è favorita da alte temperature (60°C), condizione termica che incrementa la solubilità del lattosio.

I **malto-oligosaccaridi** (MOS) sono miscele di oligomeri del glucosio variamente ramificati con diverso grado di polimerizzazione e costituiti prevalentemente da isomaltosio e panosio, con legami glicosidici α (1 \rightarrow 4) e α (1 \rightarrow 6). Sono prodotti attraverso l'idrolisi enzimatica dell'amido o la sintesi mediante destrano-sucrase a partire dal saccarosio.

Gli **xilo-oligosaccaridi** (XOS) sono oligomeri formati da 3-6 unità di xilosio unite da legami β (1 \rightarrow 4). Vengono prodotti per idrolisi dello xilano, polisaccaride di origine vegetale appartenente al gruppo delle emicellulose, costituito da unità di xilosio con legami β (1 \rightarrow 4) ad elevato grado di polimerizzazione (70-200). Gli enzimi endo-xilanasi idrolizzano lo xilano in catene più corte (XOS).

Gli effetti prebiotici sono stati valutati su diversi apparati, organi e distretti, oltre che nella risposta immunitaria ai vaccini²⁴ (Fig. 5).

In un decennio l'enorme interesse scientifico suscitato dalle potenzialità degli ecosistemi microbici del nostro organismo ha allungato la lista dei target, a tutt'oggi lungi dall'essere chiusa. Attualmente include benefici per il tratto gastro-intestinale (ottimizzazione compositiva del microbiota, inibizione di patogeni, modulazione di pathway metabolici e immunitari), vie respiratorie, apparato cardiovascolare (riduzione del tasso lipidico ematico, contrasto all'insulino-resistenza), ossa (biodisponibilità dei minerali), vagina e cervello (performance neuro-cognitive).

Pertanto, nonostante la maggior parte dei prebiotici disponibili sul mercato abbiano come target l'intestino, recenti indicazioni ne prevedono applicazioni locali su altri siti colonizzati dai rispettivi microbiota (cute, vagina).

La vaginosi batterica (condizione non infettiva) è associata a marcate alterazioni del relativo microbiota:⁴⁹ perdita o riduzione di lattobacilli e concomitante incremento di numerose specie batteriche patogene (principalmente *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, ma anche anaerobi quali *Prevotella* spp.). Per la contiguità anatomica tra ano e vulva, alcuni microrganismi in grado di utilizzare prebiotici nell'intestino (bifidobatteri e lattobacilli) sono presenti anche in vagina.⁵⁰ Il lattulosio può incrementare i livelli di acido lattico, vantaggioso per l'ecosistema microbico vaginale e in particolare per lo sviluppo di *Lactobacillus acidophilus* (precedentemente definito bacillo di Döderlein).

Un substrato prebiotico può essere correlato a un unico specifico sito target. Lo xilitolo, ad esempio, funge da prebiotico solo nel cavo orale, non essendoci evidenze per altri distretti.⁵¹

È doveroso ricordare che l'efficacia di qualunque intervento viene condizionato da numerosi fattori ambientali (area geografica, alimentazione) e soprattutto individuali (predisposizione genetica a patologie, polimorfismi specifici dei pathway microbici che possano influenzare la colonizzazione e gli effetti biologici).⁵²

L'utilizzazione microbica del prebiotico può realizzarsi soltanto quando appropriate comunità batteriche fan-

no parte del microbiota dell'ospite. Tale condizione potrebbe spiegare i differenti risultati dei trial clinici.

Formule supplementate con prebiotici: outcome clinici

La forza della recente revisione sistematica⁴⁸ deriva dall'adozione di una rigorosa metodologia Cochrane. Sono stati valutati 41 trial, di cui 36 con formule di partenza e solo 5 con latti di proseguimento.⁵³⁻⁵⁷

In linea con la Committee ESPGHAN⁴⁷ viene confermata la sicurezza delle formule supplementate. La loro somministrazione non pregiudica i parametri auxologici, garantisce buona tollerabilità (assenza di maggior frequenza del pianto, coliche, flatulenza, meteorismo, rigurgito e vomito), non incrementa l'incidenza di infezioni gastro-intestinali e la frequenza di evacuazioni. Viene invece descritta la ridotta consistenza delle feci, prerogativa da considerarsi vantaggiosa per lattanti con stipsi, spesso indotta dall'assunzione di formule standard.

Tra gli outcome clinici dei numerosi trial è stata valutata l'efficacia preventiva delle formule prebiotiche in alcune patologie.

Infezioni respiratorie

Cinque RCT hanno analizzato la valenza prebiotica nella prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie.

Rispetto al gruppo controllo, la supplementazione con GOS in formule di partenza e di proseguimento non ne riduceva

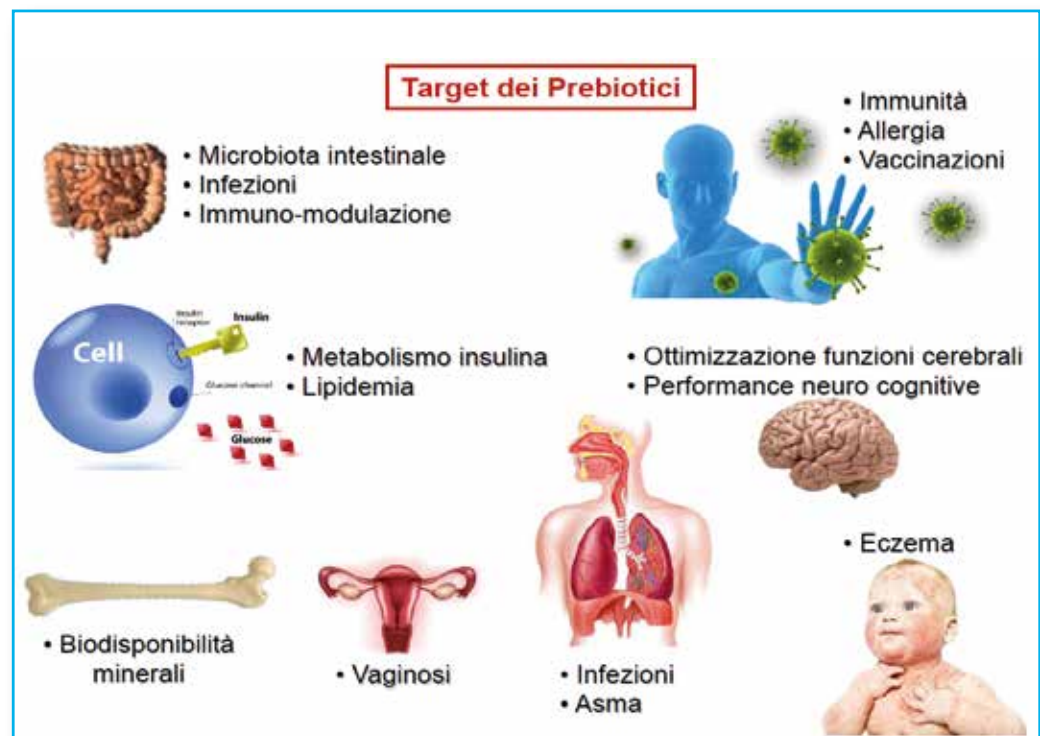


Figura 5.

l'incidenza (studio multicentrico),⁵⁵ come del resto la somministrazione di formula integrata con GOS/FOS e oligosaccaridi acidi derivati dalla pectina (FOS/GOS/AOS) non modificava la frequenza di episodi febbrili, in due studi multicentrici.^{56,57} Anche i trial di Bruzzese (GOS/FOS)⁵⁸ e di Closa-Monasterolo (FOS e inulina)⁵⁹ approdano agli stessi risultati: nessuna differenza significativa tra gruppo attivo e quello controllo.

Nello studio di Ivakhnenko e Nyankovsky⁶⁰ la miscela di GOS/FOS a 0,8 g/100 ml ha mostrato risultati indubbiamente interessanti ma che vanno analizzati con rigore scientifico. Difatti, nonostante gli Autori riportino una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie in lattanti di 18 mesi, precedentemente alimentati con formula attiva (GOS/FOS) vs gruppo controllo (formula standard), l'ampiezza degli intervalli di confidenza (MD -2,97; 95% CI -3,26, -2,68) ha indotto i revisori a suggerire di interpretare i risultati con "caution".

Infezioni gastro-intestinali/diarrea

La revisione del gruppo polacco⁴⁸ ha preso in considerazione 6 RCT sull'efficacia preventiva relativi a episodi di diarrea/infezioni gastro-intestinali. La fortificazione con FOS,⁶¹ GOS⁵⁵ e GOS/FOS/AOS^{56,57} non ha presentato alcun beneficio a tal proposito. Solo la formula con il mix GOS/FOS (9:1) ha mostrato, rispetto a quella non supplementata, riduzione significativa dell'incidenza di infezioni gastro-intestinali a 18 mesi (episodi/bambino 0,28 vs 0,78), (95% CI -0,53, -0,47; P<0,001);⁶⁰ di episodi diarroici (3 o più feci liquide/die per almeno 3 giorni) a 12 mesi (0,12 vs 0,29; 95% CI -0,18, -0,16)⁵⁸ e del numero di bambini con almeno un episodio di diarrea acuta (10/96 vs 26/109; 95% CI 0,17, 0,82).⁵⁸

L'ampiezza degli intervalli di confidenza e la modesta dimensione dell'effetto condiziona i revisori a concludere che "these results should be interpreted with caution".⁴⁸

Trattamento antibiotico

Cinque RCT hanno incluso negli outcome la frequenza di ricorso a terapia antibiotica. Tra questi, 4 riportano l'assenza di differenze significative tra formule standard e quelle supplementate con FOS a catena corta,⁶² GOS⁵⁵ e GOS/FOS/AOS.^{56,57} Anche per tale outcome solo lo studio che ha adottato la miscela GOS/FOS presenta risultati favorevoli:⁵⁸ rispetto alla formula standard, quella prebiotica determinava una significativa riduzione di episodi febbrili che richiedevano cicli antibiotici (1,48 vs 1,03; 95% CI -0,49, -0,4, P=0,038) e del numero di bambini sottoposti a più di due cicli/anno (43/65 vs 24/60; 95% CI 0,42, 0,86). Ciononostante, "the effects of prebiotic supplementation of infant formulae on antibiotic use were inconclusive".⁴⁸

Manifestazioni allergiche

Il microbiota intestinale 'dialoga' con il sistema immunitario locale (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue), rappresentando

nel periodo post-natale un pilastro fondamentale nel processo del *programming*.^{63,64} Tale biomassa comporta, difatti, un efficace e fisiologico carico antigenico determinante nell'attivare meccanismi regolatori che garantiscano un profilo immunitario non atopico e l'acquisizione della tolleranza orale. Attraverso un sofisticato cross-talk con l'enterocita e il GALT, il microbiota invia segnali che favoriscono la maturazione del sistema immunitario e, in ultima analisi, i suoi processi omeostatici.

Nella multifattoriale eziologia dell'espansione epidemiologica allergica sarebbero coinvolti pattern microbici alterati (disbiosi). Pertanto, riveste notevole rilevanza funzionale l'equilibrio nella pluralità di nicchie ecologiche batteriche, in particolare durante i primi mesi di vita, quando alterazioni compositive del microhabitat intestinale (disbiosi) comportano disregolazione dello sviluppo del sistema immunitario e di conseguenza patologiche risposte a medio e lungo termine (allergie, malattie autoimmuni).⁶⁵

In questo ambito, la favorevole manipolazione dietetica del microbiota intestinale di lattanti non gratificati dal seno materno costituirebbe il razionale dell'utilizzo dei prebiotici nella prevenzione primaria delle patologie allergiche.

La somministrazione dei biomodulatori intestinali²¹ potrebbe garantire o ripristinare una condizione di eubiosi in neonati con alterata colonizzazione post-natale (nati pretermine o da parto cesareo, soggetti sottoposti ad antibiotico-terapia) e lattanti 'ad alto rischio di sviluppare allergopatie'. Si definiscono tali i soggetti con un consanguineo di primo grado (genitori, fratelli) affetti da patologia atopica (eczema, allergia alimentare, rino-congiuntivite o asma bronchiale).

Sulla valenza preventiva dei prebiotici si sono espressi gli expert panel Cochrane (2013)⁶⁶ e WAO (*World Allergy Organization*) nel 2016.⁶⁷

Benché ci sia "some evidence that a prebiotic supplement added to infant feeds may prevent eczema", i revisori Cochrane concludono che "further research is needed before routine use of prebiotics can be recommended for prevention of allergy in formula fed infants".⁶⁶ La cautela deriva da valori elevati di *drop-out* (pazienti arruolati persi al follow-up) e del *number needed to treat*, vale a dire il numero di soggetti da trattare perché uno ne tragga beneficio (è necessario supplementare 25 lattanti per prevenire un singolo caso di dermatite). Tra l'altro, non è chiaro se l'uso dei prebiotici dovrebbe essere ristretto a lattanti ad alto rischio o possa sortire effetti sulla popolazione generale (lattanti alimentati artificialmente).

Gli estensori delle *Guidelines for Allergic Disease Prevention* (GLAD-P) della WAO⁶⁷ suggeriscono la "prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants, both at high and at low risk for developing allergy). Adottando la metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*), la raccomandazione risulta essere *conditional* con *low certainty of evidence*.⁶⁷ In una successiva metanalisi⁶⁸ gli stessi Autori

hanno concluso che “currently available evidence on prebiotic supplementation to reduce the risk of developing allergies is very uncertain”.

Lo studio PATCH (multicentrico, internazionale, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo)⁶⁹ non ha dimostrato alcuna differenza significativa nell'incidenza di eczema atopico a 18 mesi, somministrando a lattanti con familiarità atopica una formula a idrolisi proteica parziale (HA) supplementata con la miscela GOS/FOS/AOS, rispetto al gruppo controllo (formula standard). Va comunque segnalato che a 5 anni il sottogruppo di lattanti con corretta introduzione dell'alimentazione complementare (>18 settimane) ha presentato riduzione (14%) dell'incidenza cumulativa di malattie allergiche.

A fronte di tali evidenze, intriganti ma non ancora conclusive, il gruppo polacco della recente revisione⁴⁸ dichiara che “there is still too much uncertainty to draw reliable conclusions from the available data”.

Formule supplementate con prebiotici: outcome non clinici

Per ottimizzare la conoscenza sulla reale valenza funzionale dei biomodulatori del microbiota intestinale²¹ è necessario che gli studi comprendano, oltre agli outcome clinici, anche quelli non clinici (valutazione dei vari biomarker). A tal proposito si è già espresso l'expert panel ILSI (*International Life Sciences Institute*) sui probiotici: “it is essential that more probiotic studies incorporate both clinical outcomes and measurement of biomarkers.”⁷⁰

Risultano rilevanti gli effetti di formule supplementate con prebiotici vs formule standard che mostrano significative differenze relative a parametri metabolici, immunitari e soprattutto compositivi del microbiota intestinale, in lattanti nati a termine^{71,72} e pretermine.⁷³

Un recente RCT ha dimostrato che la somministrazione di una formula acidificata contenente galatto-oligosaccaridi (GOS) e β -palmitato era in grado di incrementare i bifidobatteri in lattanti sani nati a termine.⁷⁴

L'incremento di bifidi e lattobacilli riscontrato nelle feci di lattanti che assumono formula addizionata con il mix GOS/FOS (rapporto 9:1, inserito nella Direttiva 2006/141/CE della Comunità Europea) rappresenta un prezioso correlato funzionale, considerando la preponderanza di tali generi batterici negli allattati al seno.⁷⁵⁻⁷⁷ Vantaggi di tale miscela, simili a quelli indotti dal latte materno, sono considerati la riduzione di batteri patogeni o patobionti (*Clostridia*, *E.coli*)⁷⁸ e del pH fecale,^{79,80} nonché la maggiore produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*).⁸⁰

Considerando che la concentrazione di bifidobatteri diminuisce nel corso dell'alimentazione complementare (divezzo), la somministrazione di formule supplementate con oligosac-

caridi bifidogeni risulta vantaggiosa durante questa preziosa finestra temporale in quanto comporta favorevole immunomodulazione, consolidamento della barriera mucosale produzione di SCFA e vitamine.⁸¹

Vanno sempre più rafforzandosi le ipotesi sull'associazione tra disbiosi 'early life' (aberranti pattern microbici intestinali) e allergie,⁸²⁻⁸⁴ disordini metabolici,⁸⁵ alterazioni del neuro-sviluppo,⁸⁶ malattie croniche non trasmissibili (NCDs, *noncommunicable diseases*).⁸⁷

L'inadeguata colonizzazione post-natale indotta da parto cesareo e l'esposizione precoce ad antibiotici rendono 'fragile' il prezioso organo batterico. La disbiosi difatti costituisce il *primum movens* di eventi concatenati: ritardo nella maturazione della barriera intestinale (*gut closure*), alterata permeabilità, passaggio di antigeni batterici e alimentari, disregolazione immunitaria e metabolica, flogosi locale *low grade*.

Recentemente è stata presa in considerazione l'ipotesi che la disbiosi possa rappresentare una concausa per l'obesità. L'osservazione che ha dato l'avvio a questo filone di ricerca è partita da un lavoro pubblicato su *Nature* nel 2006 in cui si dimostra l'associazione con alterazioni compositive nell'ambito di *phyla* batterici (prevalenza di *Firmicutes* e riduzione di *Bacteroidetes*).⁸⁸

Il ruolo degli acidi grassi a catena corta (SCFA) risulta cruciale per il metabolismo energetico.^{89,90} Legandosi ai recettori GPR (*G protein-coupled receptors*) 41 e 43 degli enterociti, tali molecole di segnale (modulatori metabolici) incrementano la secrezione del peptide YY (PYY) e del peptide *glucagon-like 1* (GLP-1),⁹¹ ormoni coinvolti nella percezione di sazietà e pertanto nella multifattoriale eziologia dell'obesità.

La produzione di SCFA è influenzata dalla disponibilità di carboidrati complessi fermentabili, velocità del transito gastrico e soprattutto dalla composizione del microbiota.⁹² L'acido butirrico viene prevalentemente utilizzato quale fonte energetica dai colonociti, mentre acetato e propionato costituiscono substrati per lipogenesi e gluconeogenesi, a livello epatico e periferico.

Gli SCFA sono anche protagonisti nel processo della tolleranza orale. L'interazione con il GPR43 induce la produzione di interleuchina (IL)-18 che promuove l'integrità della barriera epiteliale (*tight junctions*) e l'omeostasi intestinale,⁹³ fattori determinanti nella prevenzione dell'allergia. Butirrato e propionato ridurrebbero la secrezione di citochine pro-infiammatorie contrastando l'infiltrazione locale dei macrofagi.

L'aumentata secrezione fecale di immunoglobuline secretorie della classe A (sIgA), riscontrata in lattanti che assumevano formula di proseguimento supplementata con prebiotici (FOS a catena corta) risulta funzionale considerando il ruolo di tali anticorpi per l'immunità mucosale.⁶²

La produzione di anticorpi è accompagnata da un lieve eccesso della sintesi di catene leggere libere delle immunoglo-

buline (Ig-fLC, *immunoglobulin free light-chain*) e dal riscontro di Ig-fLC policlonali in circolo. Le catene leggere kappa (k) e lambda (λ) sono oggetto di interesse scientifico per il loro coinvolgimento in patologie allergiche e immunitarie.

Un trial randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha dimostrato che la somministrazione per 6 mesi di una formula ipoallergenica supplementata con 8 g/l di GOS/FOS in lattanti con alto rischio di sviluppare allergia riduce significativamente ($P < 0,05$) le concentrazioni plasmatiche delle catene k e λ , rispetto al gruppo controllo (maltodestrine).⁹⁴ È interessante ricordare che le concentrazioni di λ Ig-fLC erano positivamente correlate col tasso di IgE totali e che livelli plasmatici di k e λ risultano più elevati in lattanti affetti da dermatite atopica.

Rimanendo nell'ambito dei marker immunitari, vanno infine menzionati i risultati dello studio PATCH. La somministrazione di una formula a idrolisi proteica parziale (HA), supplementata con la miscela GOS/FOS e una piccola quota di oligosaccaridi acidi (sialilati), ha indotto una riduzione significativa ($P < 0,0001$) di IgG1 specifiche per latte vaccino (marker di sensibilizzazione), l'incremento di cellule T regolatorie e dendritiche tollerogene.⁶⁹

Formule supplementate con oligosaccaridi del latte materno

Recentemente sono stati eseguiti studi clinici sugli effetti di formule supplementate con alcuni oligosaccaridi del latte materno, strutturalmente simili, sintetizzati chimicamente o derivati da processi batterici (postbiotici):

- **2'fucosil-lattosio** (2'-FL)
- **3'galattosil-lattosio** (3'-GL)
- **latto-N-neo-tetraosio** (LNnT).

Sul mercato nazionale sono attualmente disponibili formule addizionate con **2'-FL** o con le miscele **GOS/FOS/3'-GL** e **GOS/FOS/3'-GL/2'-FL** (Fig. 6).

Nella maggior parte delle nutrici l'HMO più abbondante è il 2'-fucosil-lattosio (2'-FL), trisaccaride composto da glucosio, galattosio e fucosio. Le nutrici *secretor* (locus Se attivo) producono cospicue quantità di 2'-FL e di al-

tri oligosaccaridi α 1-2 fucosilati. Donne *non-secretor*, carenti dell'enzima FUT2, non presentano nel latte HMOs fucosilati. Nell'ambito degli HMOs, il 2'-fucosil-lattosio presenta molteplici funzioni: prebiotica,⁹⁵ protettiva,^{96,97} immunomodulante^{98,99} e strutturale per tessuti nervosi.¹⁰⁰

Il 3'galattosil-lattosio (3'-GL) si ottiene dall'azione di enzimi (β -galattosidasi) di *Streptococcus thermophilus* 065 e *Bifidobacterium breve* C50 che, oltre a idrolizzare il lattosio in galattosio e glucosio, sono in grado di trasferire il galattosio su molecole di lattosio (trans-galattosilazione). Recenti studi in vitro eseguiti su colture di cellule umane (CACO2) hanno dimostrato che tra i vari galattosil-lattosio (3'-GL, 4'-GL, 6'-GL) solo il 3'-GL preserva l'integrità della barriera intestinale dai danni indotti sperimentalmente dal desossivalenolo (ESPGHAN 2019). È opportuno ricordare che latte-N-tetraosio (LNT) e latte-N-neo-tetraosio (LNnT) rappresentano le molecole strutturali (core) degli HMOs (Fig. 2), rispettivamente di Tipo I e di Tipo II.

Nei lavori che hanno valutato l'efficacia della supplementazione di tali oligosaccaridi materni non sono stati registrati eventi avversi (buona tollerabilità) o alterazioni dei parametri auxologici (outcome primari).¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Le citochine sono molecole di segnale cellulare che orchestrano le risposte immunitarie sia innate che adattative e orientano differenziazione e sviluppo del sistema immunitario, polarizzandone sin dai primi giorni di vita verso profili T helper (Th)-1 o Th-2.



Figura 6.

Il pattern citochinico di lattanti alimentati al seno è sensibilmente differente da quello di bambini che assumono latte formula.¹⁰⁶

In un sottogruppo di lattanti arruolati precedentemente nello studio della Marriage (tollerabilità della formula addizionata con 2'-FL),¹⁰¹ la Goehring ha investigato alcuni biomarker immunitari (outcome cosiddetti 'surrogati').¹⁰² In questo RCT bambini alimentati con formula contenente 0,2 g/l di 2'-FL e GOS (gruppo attivo) presentavano concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie (IL-1ra, IL-1a, IL-1β, IL-6, *tumor necrosis factor* TNF-α) sensibilmente più basse (29-83%) di quelle riscontrate nel gruppo controllo (solo GOS). È decisamente interessante notare che non vi erano differenze sostanziali tra pattern citochinici del gruppo attivo e dei lattanti alimentati al seno.¹⁰² Tale riscontro legittima la supplementazione con 2'-FL quale 'correlato funzionale'.

I risultati di un RCT multicentrico internazionale mostrano che la somministrazione di una formula addizionata con 1 g/l di 2'fucosil-lattosio (2'-FL) e 0,5g/l di latto-N-neo-tetraosio (LNnT), in lattanti sani nati a termine (da ≤14 giorni a 6 mesi), riduce l'incidenza di bronchiti (a 4, 6 e 12 mesi) e di infezioni delle basse vie respiratorie (per tutto il primo anno), il ricorso ad antipiretici (primi 4 mesi) e ad antibiotici (6 e 12 mesi), con protezione che perdurava dopo il periodo di intervento.¹⁰³

I dati clinici, seppur intriganti, necessitano di essere confermati da ulteriori trial, considerando che il lavoro non è scevro da bias (assenza di un *breast-fed reference group*, sintomatologia gastro-intestinale e respiratoria riportata dai *caregivers*).

Bibliografia

- Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjunga D, et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science* 2016;352:380-2.
- Henderson B, Wilson M. Homo bacteriens and a network of surprises. *J Med Microbiol* 1996;45:393-4.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-2.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.
- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352:539-44.
- Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab* 2013;2:58-15.
- Rowland I, Gibson G, Heinken A. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018;57:1-24.
- Maynard CL, Elson CO, Hattori RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012;489:231-41.
- Prescott SL, Logan AC, Millstein RA, et al. Biodiversity, the human microbiome and mental health: moving toward a new clinical ecology for the 21st Century? *Int J Biodiversity* 2016; 2718275.
- Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol* 2019;10:191.
- Miniello VL, Brunetti L, Tesse R, et al. Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:573-6.

Conclusioni

Il latte materno rappresenta l'alimento ideale per il neonato/lattante.

Nello scrigno dei suoi fattori bioattivi la presenza di numerosi oligosaccaridi, definiti con l'acronimo anglosassone HMOs (*Human Milk Oligosaccharides*), garantisce effetti prebiotici, protettivi, trofici, immuno-modulanti e, indirettamente, metabolici.

In caso di indisponibilità parziale o totale dell'allattamento al seno, i 'latti' formula rappresentano l'unica alternativa nutrizionalmente adeguata a soddisfare i fabbisogni nelle prime epoche di vita.

Per indurre un correlato funzionale con il latte naturale (*gold standard*) alcune formule sono state supplementate con oligosaccaridi di origine vegetale e animale (frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi, miscela di entrambi), strutturalmente differenti da quelli materni e, più recentemente da alcuni HMOs (2'fucosil-lattosio, 3'galattosil-lattosio, latto-N-neo-tetraosio).

I risultati dei numerosi trial eseguiti con outcome clinici e non (biomarker) risultano essere decisamente interessanti, anche se richiedono ulteriori investigazioni per approdare a raccomandazioni conclusive.

Ottimizzando o ripristinando la composizione microbica intestinale nei primi mesi di vita, (preziosa finestra temporale per il *programming*), è indubbio che la supplementazione delle formule con specifici oligosaccaridi prebiotici rappresenti uno step determinante nel processo di 'avvicinamento' al più prezioso e inimitabile alimento di Madre Natura.

- Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microb* 2012;12:611-22.
- Miniello VL, Diaferio L, Lassandro C, et al. The Importance of Being Eubiotic. *J Prob Health* 2017;5:1-9.
- Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, et al. Mothers' Secretor Status Affects Development of Children's Microbiota Composition and Function: A Pilot Study. *PLoS One* 2016;11:e0161211.
- Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: A review. *Altern Med Rev* 2004;9:180-97.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immun* 2017;17:219-32.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes CM, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
- Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1420:5-25.
- Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2017;152:327-9.
- Il'ja Il'ič Mečnikov. The prolongation of life: optimistic studies. Putman & Sons; London, 1908.
- Miniello VL, Diaferio L, Cristofori F, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta* 2015;451:88-96.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.

23. Pineiro M, Asp NG, Reid G, et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:S156-9.
24. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502.
25. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017;23:107-13.
26. Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev* 2013;14:950-9.
27. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49-74.
28. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir* 2017;39:155.
29. Kunz C, Rudloff S. Compositional Analysis and Metabolism of Human Milk Oligosaccharides in Infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:137-47.
30. Holscher HD, Bode L, Tappenden KA. Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:296-301.
31. Le Doare K, Holder B, Bassett A. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol* 2018;9:361.
32. Bode L. Human Milk Oligosaccharides at the Interface of Maternal-Infant Health. *Breastfeed Med* 2018;13:57-8.
33. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Human Milk Oligosaccharides and Associations With Immune-Mediated Disease and Infection in Childhood: A Systematic Review. *Front Pediatr* 2018;20:6:91.
34. Le Doare K, Holder B, Bassett A, et al. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol* 2018;9:361.
35. Seppo AE, Autran CA, Bode L, et al. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:708-11.
36. Plaza-Diaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients* 2018;10, pii:E1038.
37. Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr* 2017;56:1293-301.
38. James K, Metherway MO, Bottacini F, et al. Bifidobacterium breve UCC2003 metabolises the human milk oligosaccharides lacto-N-tetraose and lacto-N-neo-tetraose through overlapping, yet distinct pathways. *Sci Rep* 2016;6:38560.
39. Erney RM, Malone WT, Skelding MB, et al. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:181-92.
40. Urashima T, Taufik E, Fukuda K, et al. Recent advances in studies on milk oligosaccharides of cows and other domestic farm animals. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013;77:455-66.
41. Sprenger N, Lee LY, De Castro CA, et al. Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. *PLoS ONE* 2017;12, e0171814.
42. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 2015;3:13.
43. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharide blood group epitopes and innate immune protection against *Campylobacter* and calicivirus diarrhea in breastfed infants. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:443-6.
44. Sprenger GA, Baumgärtner F, Albermann C. Production of human milk oligosaccharides by enzymatic and whole-cell microbial biotransformations. *J Biotechnol* 2017;258:79-91.
45. Triantis V, Bode L, van Neerven RJJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr* 2018;6:190.
46. Jovanovic-Malinovska R, Kuzmanova, S, Winkelhausen E. Oligosaccharide Profile in Fruits and Vegetables as Sources of Prebiotics and Functional Foods. *International Journal of Food Properties* 2014;17:949-65.
47. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-50.
48. Skórka A, Pieścik-Lech M1, Kołodziej M, et al. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr* 2018;119: 810-25.
49. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:3270-6.
50. Albert AY, Chaban B, Wagner EC, et al. A study of the vaginal microbiome in healthy Canadian women utilizing cpn60-based molecular profiling reveals distinct Gardnerella subgroup community state types. *PLoS ONE* 2015:e0135620.
51. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104:S1-S63.
52. Matsuki T, Yahagi K, Mori H, et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016;7:11939.
53. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:368-76.
54. Fanaro S, Marten B, Bagna R, et al. Galactooligosaccharides are bifidogenic and safe at weaning: a double-blind randomized multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:82-8.
55. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2015;54:89-99.
56. van Stuijvenberg M, Stam J, Grüber C, et al. Similar occurrence of febrile episodes reported in non-atopic children at three to five years of age after prebiotics supplemented infant formula. *PLoS ONE* 2015;10:e0129927.
57. van Stuijvenberg M, Eisses AM, Grüber C, et al. Do prebiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2011;106:1740-8.
58. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr* 2009;28:156-61.
59. Closa-Monasterolo R, Gispert-Llaurado M, Luque V, et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013;32:918-27.
60. Ivakhnenko OS, Nyankovskyy SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatrics Polska* 2013;88:398-404.
61. Paineau D, Respondek F, Menet V, et al. Effects of short-chain fructooligosaccharides on faecal bifidobacteria and specific immune response in formula-fed term infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutri Sci Vitaminol* 2014; 60:167-75.
62. Ripoll C, Chappui E, Respondek F, et al. ScFOS supplemented follow-on formula in healthy infants: Impact on vaccine specific faecal secretory IGA response, faecal bifidobacteria, growth and digestive tolerance. *Bioact Carbohydrates Diet Fibre* 2015; 5:169-78.
63. Ventura M, O'Toole PW, de Vos WM, et al. Selected aspects of the human gut microbiota. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2018;75:81-2.
64. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol* 2018;9:1830.
65. Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol* 2015;36:684-96.
66. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD006474.
67. Cuello-Garcia, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J* 2016;9:1-10.
68. Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, et al. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1468-77.
69. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71:701-10.

70. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance to substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics:current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010;140:S671-6.
71. Vandenplas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula:more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr* 2015;113:1339e44.
72. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes* 2014;5:681-7.
73. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates:updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2013;32:958-65.
74. Civardi E, Garofoli F, Longo S, et al. Safety, growth, and support to healthy gut microbiota by an infant formula enriched with functional compounds. *Clin Nutr* 2017;36:238-45.
75. Miniello VL, Moro GE, Armenio L. Prebiotics in infant milk formulas:new perspectives. *Acta Paediatr* 2003;91:68-76.
76. Moro GE, Mosca F, Miniello VL, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr* 2003;91:77-9.
77. Salvini F, Riva E, Salvatici E, et al. A specific prebiotic mixture added to starting infant formula has long-lasting bifidogenic effects. *J Nutr* 2011;141:1335-9.
78. Knol J, van der Linde EGM, Wells JCK. An infant formula containing prebiotics changes the intestinal microflora of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:566.
79. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae:effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:186-90.
80. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides:more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:36-42.
81. McKeen S, Young W, Mullaney J, et al. Infant Complementary Feeding of Prebiotics for the Microbiome and Immunity. *Nutrients* 2019;11:364.
82. Chernikova D, Yuan I, Shaker M, et al. Prevention of allergy with diverse and healthy microbiota:an update. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:418-25.
83. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, et al. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use:Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:22.
84. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy:the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-7.
85. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health:A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. *Obesity* 2018;26:792-800.
86. Sordillo JE, Korrick S, Laranjo N, et al. Association of the Infant Gut Microbiome With Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes:An Ancillary Study to the VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190905.
87. Miniello VL, Diaferio L, Verduci E. Malattie croniche non trasmissibili:complice il microbiota intestinale? *Pediatria Preventiva & Sociale*. 2016;2:36-49.
88. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
89. Pekmez CT, Dragsted LO, Brahe LK. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition - The role of short chain fatty acids. *Clin Nutr* 2019;38:615-30.
90. Riviere A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and Butyrate- Producing Colon Bacteria:importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 2016;7:979.
91. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577-91.
92. Tottey W, Feria-Gervasio D, Gaci N, et al. Colonic transit time is a driven force of the gut microbiota composition and metabolism:in vitro evidence. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:124e34.
93. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:984-97.
94. Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, et al. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:537-42.
95. Mezzoff EA, Hawkins JA, Ollberding N, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:427-38.
96. Weichert S, Koromyslova A, Singh BK, et al. Structural basis for norovirus inhibition by human milk oligosaccharides. *J Virol* 2016;90:4843-8.
97. Autran CA, Schoterman MHC, Jantscher-Krenn E, et al. Sialylated galacto-oligosaccharides and 2'-fucosyllactose reduce necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Br J Nutr* 2016;116:294-9.
98. He YY, Liu SB, Kling DE, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut* 2016;65:33-46.
99. Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, et al. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy* 2015;70:1091-102.
100. Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, et al. Dietary 2'-fucosyllactose enhances operant conditioning and long-term potentiation via gut-brain communication through the vagus nerve in rodents. *PLoS ONE* 2016;11:e0166070.
101. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:649-58.
102. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016;146:2559-66.
103. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity:A Randomized Multicenter Trial *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:624-31.
104. Kajzer J, Oliver J, Marriage B. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J* 2016;30:5671-4.
105. Storm HM, Julie Shepard JS, Czerkies LM, et al. 2'-Fucosyllactose Is Well Tolerated in a 100% Whey, Partially Hydrolyzed Infant Formula With Bifidobacterium lactis:A Randomized Controlled Trial. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19833995.
106. Kainonen E, Rautava S, Isolauri E. Immunological programming by breast milk creates an anti-inflammatory cytokine milieu in breast-fed infants compared to formula-fed infants. *Br J Nutr* 2013;109:1962-70.

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

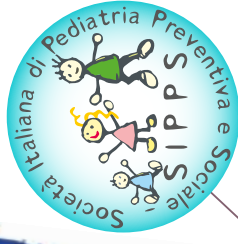
XXXII Congresso Nazionale

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Bambini dal mondo, bambini del mondo: le nuove sfide

17 - 20 Settembre 2020
Hotel Golden Tulip Plaza Caserta



Norme per gli autori

- 1. Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale** è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.
- I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.
- Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".
Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.
- Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 4 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare caratteri corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

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

Per libri:

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

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

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

- I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.
- I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:
 - su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
 - su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori
- Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).
- Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:
 - risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
 Le immagini vanno salvate come singolo file.
- Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.
- I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano

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

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Osserva molte cose...
scarta quelle insicure e comportati con molta cautela nei confronti di quelle rimanenti. Avrai così minore probabilità di sbagliare (Confucio)

Parte seconda

Buzzetti R¹, Verga MC²

¹Italian CF Research Foundation, Verona, Italy

²Pediatra di Famiglia, ASL Salerno



L'ACCURATEZZA DI UN TEST DIAGNOSTICO

Uno dei test diagnostici più diffusi, che ha cambiato la gestione pratica della patologia, è il test rapido per la ricerca dello streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA).

Come per ogni test, dobbiamo conoscerne le caratteristiche di validità, cioè sensibilità (sens), specificità (spec), Valore Predittivo Positivo (VPP), Valore Predittivo Negativo (VPN), Rapporto di Verosimiglianza positivo (RV+) e negativo (RV-).

Di questi sei parametri, sicuramente i primi 2, sensibilità e specificità, sono quelli con cui si ha maggiore dimestichezza, quelli che orientano maggiormente la scelta del test e che possiamo controllare sulla scheda tecnica dei vari kit in commercio.

La sensibilità è la proporzione di persone con la malattia che risulta positiva al test.

Per esempio, se un test ha una sensibilità = 97% vuol dire che, su 100 malati sottoposti al test, 97 risultano positivi e 3 risultano negativi (falsi negativi).

Minore è la sensibilità, maggiore è il numero di falsi negativi.

La specificità è la proporzione di persone senza la malattia che risultano negative al test.

Per esempio, se un test ha una specificità = 97% vuol dire che, su 100 persone sane, 97 risultano negative al test e 3 risultano positive (falsi positivi).

Minore è la specificità, maggiore è il numero di falsi positivi.

Sensibilità e specificità sono quindi parametri usati per indicare la *performance* del test.

La sensibilità parte dall'osservazione di un campione di malati* e su questi verifica quanti test risultano positivi e in che percentuale. Valuta la *performance* del test su pazienti che noi già sappiamo essere malati (Figura 1).

La specificità parte dall'osservazione di un campione di soggetti sani** e su questi verifica quanti test risultano negativi e in che percentuale. Valuta la *performance* del test su pazienti che noi già sappiamo essere sani.

Sempre? In tutti i pazienti? Può bastare?

Già sappiamo che, per lo stesso test, sensibilità e specificità possono variare, per esempio in base alla marca del kit che usiamo.

Quelli per il test rapido della ricerca dello streptococco (*Rapid Antigen Detection Test, RADT*) attualmente in commercio riportano valori di sens che variano dal 96,7% (Test X) al 96% (test Y), al 91,8% (test Z).

Allo stesso modo la specificità varia rispettivamente dal 94,7% (Test X) al 98% (test Y), al 96,6% (test Z).

In realtà gli studi di validazione di questi test riportano valori diversi, quindi, nella pratica clinica, non solo c'è differenza tra i diversi kit, ma anche l'accuratezza dello stesso kit può variare.^{1,2}

È molto meno noto, infatti, che anche lo stesso test, della stessa marca, non ha sempre la stessa accuratezza, ma sensibilità e specificità possono variare in base all'espressione clinica della malattia, cioè in base alla gravità dei sintomi.

In un paziente con sintomi più gravi il test risulterà più facilmente positivo, avrà cioè una maggiore sen-

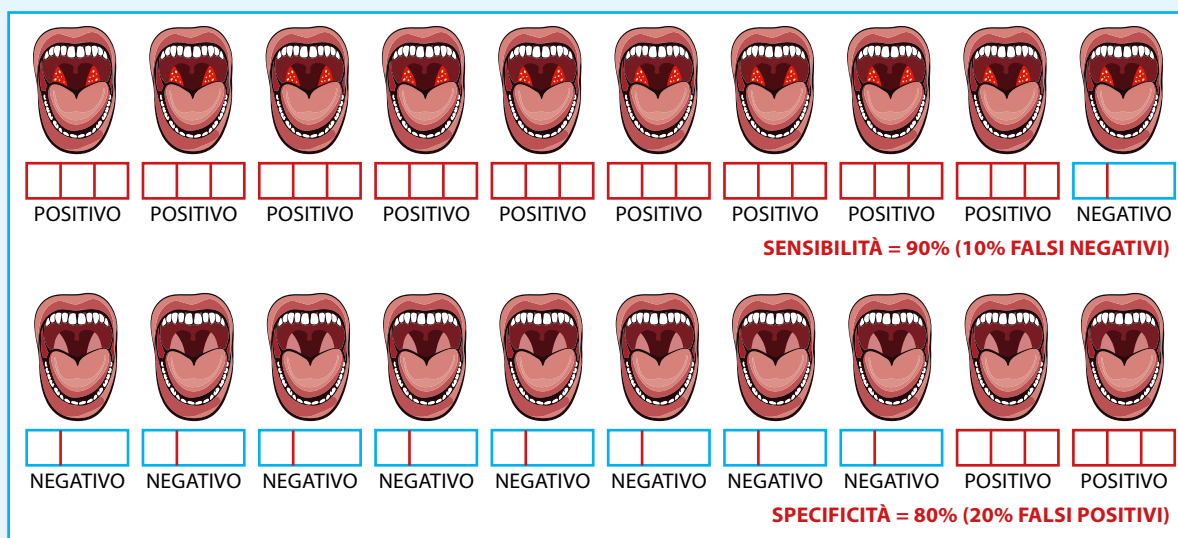


Figura 1. Sensibilità e specificità di un test diagnostico.

*per designare lo stato di malattia «con certezza» serve un metodo precedentemente già validato (problema del «gold standard» o «reference standard»).

** per «sano» si deve intendere qui un soggetto esente dalla malattia di cui ci stiamo occupando.

sibilità; al contrario, in un paziente con sintomi meno gravi, potrà risultare più facilmente negativo, sarà cioè meno sensibile.

Circa 20 anni fa Warren J. Mclsaac validò uno score clinico per la diagnosi di faringotonsillite da SBEGA e, contemporaneamente, valutò l'accuratezza del RADT confrontando i risultati con quelli dell'esame colturale, considerato *Reference Standard*.³

Lo score clinico è riportato nella Tabella 1. Maggiore è il numero di segni e sintomi che il paziente presenta, maggiore è il punteggio di *score*, maggiore è la probabilità di avere una tonsillite da SBEGA.

Tabella 1. Score di Mclsaac per la diagnosi di faringotonsillite da SBEGA

<i>Segno/sintomo e età</i>	<i>Punteggio</i>
Temperatura >38° C	1
Assenza di tosse	1
Linfoadenopatia satellite	1
Essudato o aumento di volume tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
Età 15-44 anni	0
Età >44 anni	-1

Per quanto riguarda il RADT, Mclsaac dimostrò che sensibilità e specificità variavano al variare dello *score*, con maggiore sensibilità e minore specificità nei pazienti con punteggio più alto (quindi meno falsi negativi, ma più falsi positivi):

Score 2-3	Sensibilità	=	0,819	(0,741 - 0,897)
	Specificità	=	0,993	(0,982 - 1,00)
Score 4-5	Sensibilità	=	0,918	(0,840 - 0,987)
	Specificità	=	0,966	(0,898 - 1,00)

Possiamo spiegare questi risultati in base al fatto che la quantità di colonie di SBEGA identificate con l'esame colturale sono considerate un *proxy* della carica batterica sul tampone.

In vitro, la soglia di positività dei RADT è compresa tra 105 e 107 CFU (Unità Formanti Colonie) per ml e la sensibilità del RADT era maggiore per i bambini con maggiore carica batterica rispetto a quelli con carica più bassa (95% vs. 40%, $p=0,001$).⁴

In conclusione, per ogni test non esistono valori unici di specificità e di sensibilità, come riportato nei foglietti illustrativi (che riportano le *performance* otte-

nute in condizioni «medie», così come i produttori di automobili indicano i consumi medi per ogni modello), ma questi possono variare in rapporto alla gravità della sintomatologia.

Per ciascuno di essi gli studi identificano un range, il cui valore minimo può essere anche molto inferiore a quello medio che noi prendiamo come riferimento.

continua...



Colture batteriche

Bibliografia

1. Llor C, Hernandez Anadon S, et al. Validacion de una tecnica antigenica rapida en el diagnostico de la faringitis por estreptococo betahemolitico del grupo A. *Aten Primaria* 2008;40:489-96.
2. Ruiz-Aragon J, Rodriguez Lopez R, Molina Linde JM. Evaluacion de los metodos rapidos para la deteccion de Streptococcus pyogenes. Revision sistematica y metaanálisis. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(6):391-402.
3. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587-95.
4. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, et al. Spectrum and Inoculum Size Effect of a Rapid Antigen Detection Test for Group A Streptococcus in Children with Pharyngitis. *PLoS ONE* 2012;7:e39085.

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: vergas@virgilio.it

XXXI

Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



Rotte Sicure per Orizzonti di Salute

• COMUNICAZIONI ORALI •

Per coinvolgere i colleghi più giovani sono state organizzate tre Sessioni di Comunicazioni Orali in cui potranno presentare le loro esperienze più innovative. Tutti i lavori scientifici accettati verranno pubblicati sul libro degli Atti. I migliori lavori saranno presentati nelle sessioni "Comunicazioni Orali" come previsto da programma. Le proposte di Comunicazioni Orali dovranno essere presentate sotto forma di Abstract. **Entro e non oltre il 23 Settembre 2019**, utilizzando il seguente link: <http://www.ideacpa.com/it/congressi/xxxi-congresso-nazionale-societa-italiana-di-pediatria-preventiva-e-sociale-c1911/form-abstract.html>

Gli Autori degli Abstract accettati dalla Segreteria Scientifica come Comunicazioni Orali saranno tempestivamente avvisati dalla Segreteria Organizzativa. Per qualunque chiarimento si prega di contattare la Segreteria Organizzativa iDea congress.



24-27 Ottobre 2019

Lago di Como • Sheraton Lake Hotel

Giovedì 24 Ottobre 2019

12.00 Registrazione dei partecipanti

•CORSI SATELLITI•

SALA PLENARIA • 14.30 - 17.30

Corso a numero chiuso

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA AMBULATORIALE ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSUTI

RELATORI

Dermatologo: **Arturo Galvan**

Pediatra: **Giuseppe Ruggiero**

OBIETTIVO:

Presentare le manifestazioni cliniche e i procedimenti diagnostici e terapeutici relativi alle principali patologie dermatologiche che afferiscono in ambulatorio pediatrico.

OBIETTIVI DIDATTICI:

I partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di sospettare, diagnosticare e monitorare:

- Uso dei cortisonici topici in età pediatrica: indicazioni, modalità, quali scegliere, effetti collaterali, aderenza, corticofobia.
- Dermatite atopica: le opzioni terapeutiche.
- Fisiopatologia del prurito: è uguale all'adulto?
- La prevalenza della malattia, cause rare.
- Lichen sclero-atrofico genitale.
- Metodologia clinica: presentazione frontale, svolgimento e discussione interattiva di casi clinici.

RAZIONALE: il corso si propone di presentare casi clinici vissuti in Ambulatorio e attraverso questi di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative a patologie dermatologiche tipiche dell'età pediatrica. Particolare interesse inoltre sarà dato all'indirizzo terapeutico delle varie patologie discusse con particolare riguardo all'uso dei cortisonici in età pediatrica. Il corso è indirizzato a pediatri e dermatologi.

SALA B • 14.30 - 17.30

Corso a numero chiuso

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

UNA VISITA OTORINO INSIEME: L'ORECCHIO

L'aggiornamento delle LG sull'OMA

Relatori: **Mattia Doria, Attilio Varricchio**

Conduttori: **Elena Chiappini, Maria Carmen Verga**

Obiettivo:

I partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di:

- Sospettare, diagnosticare e monitorare un'Otite Esterna (infiammatoria o infettiva), un'Otite Media Effusiva (infiammatoria) o un'Otite Media Acuta (infettiva)
- Condividere i criteri diagnostici per una diagnosi corretta di infiammazione e/o infezione dell'orecchio esterno e interno (Otite Esterna, Timpanite, Otite Media Acuta e Otite Media Effusiva).

Obiettivi didattici:

Alla fine della sessione i partecipanti dovranno essere in grado di:

- Sospettare, diagnosticare e monitorare una Otite Esterna (infiammatoria o infettiva) e una Otite Media (effusiva o acuta).
- Condividere i criteri diagnostici per una diagnosi corretta di Timpanite, OMA e OME
- Utilizzare in modo corretto le strategie terapeutiche disponibili (vigile attesa e antibiotici)

I partecipanti alla fine della sessione dovranno inoltre essere in grado di:

- Utilizzare correttamente l'otoscopio ottico con o senza sistema pneumatico;
- Valutare un audiogramma ed un timpanogramma
- Eseguire una toilette del condotto uditivo esterno e medicarlo con le diverse molecole farmaceutiche
- Eseguire una corretta terapia medica sistemica, antinfiammatoria ed anti-infettiva. Per ognuna di queste metodiche conoscerne in età pediatrica:
 - Indicazioni
 - Modalità
 - Effetti collaterali
 - Compliance

Metodologia:

Presentazione frontale, svolgimento e discussione interattiva di casi clinici.

Razionale:

Il corso si propone, attraverso la presentazione di alcuni casi clinici ambulatoriali, di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative alle principali patologie del distretto otologico in età pediatrica. Particolare interesse inoltre sarà dato alla condivisione dei criteri per una corretta definizione diagnostica di otite media acuta e alla definizione del corretto indirizzo terapeutico delle varie patologie trattate, con particolare riguardo alle nuove indicazioni emerse dalle linee guida sull'OMA 2019. Il corso è indirizzato a pediatri e otorinolaringoiatri che si occupano di patologie delle vie aeree superiori in età pediatrica.

SALA PLENARIA • 18.00 - 19.00

Inaugurazione, presentazione del Congresso e saluto dei Rappresentanti delle Istituzioni

Presidente SIP **Alberto Villani**

Presidente FIMP **Paolo Biasci**

Relazione del Presidente SIPPS

ROTTE SICURE PER ORIZZONTI DI SALUTE

Giuseppe Di Mauro

SALA PLENARIA • 19.00 - 20.30

LETTURE MAGISTRALI

Luca Bernardo, Gianni Bona, Armido Rubino

La valorizzazione della filiera agroalimentare italiana:

Prevenzione e sicurezza alimentare nella tavola del bambino

Alessandro Apolito

Prevenzione primaria dei disturbi del neurosviluppo e dello spettro autistico

Ernesto Burgio, Daniela Lucangeli

Venerdì 25 Ottobre 2019

•COMUNICAZIONI ORALI•

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

Presidente: **Roberto Bellù**

Moderatori: **Gianpaolo Mirri, Filomena Palma**

SALA PLENARIA • 09.00 - 11.00

I SESSIONE

CONSENSUS INTERSOCIETARIA

CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: **Gian Luigi Marseglia**

Moderatori: **Roberto Bernardini, Marzia Duse, Ahmad Kantar**

- I Corticosteroidi Inalatori: come li stiamo utilizzando
Giovanni Cerimoniale

- Rinite e rinosinusite
Attilio Varricchio

- Wheezing in età prescolare
Iride Dello Iacono

- Asma bronchiale
Mariangela Tosca

Discussant: **Dora Di Mauro, Francesca Santamaria**

Discussione

SALA PLENARIA • 11.00 - 13.00

II SESSIONE

GUIDA PRATICA DI ODONTOIATRIA PEDIATRICA

Riconoscere per prevenire i principali quadri di patologia orale. Promozione della corretta salute orale.

Presidente: **Alberto Laino**

Moderatori: **Michele Fiore, Antonio Gulino, Alberto Moscarello**

- L'Odontoiatria per il Pediatra nel terzo millennio
Antonella Polimeni

- Assunzione di zuccheri in eccesso: malattia cariosa nel bambino e implicazioni sistemiche nell'adulto. **Luigi Paglia**



- Malocclusioni dento-scheletriche
Ersilia Barbato
- Traumi dentali: cosa fare
Aniello Ingenito
- Carie dentaria e sua prevenzione
Maurizio Bossù
- I bambini con bisogni speciali
Gaetano Ierardo

Discussant: **Francesca Nucci, Rinaldina Saggese**
Discussione

13.00 Pausa

SALA PLENARIA • 14.00 - 16.00

III SESSIONE

CONSENSUS SULL'ATTIVITÀ SPORTIVA RELATIVA ALL'ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: **Antonio Paoli**
Moderatori: **Claudio Frattini, Marina Gerin, Domenico Meleleo**

- Sport per tutti: diffusione dello sport in Italia e benefici per la salute
Dario Colella
- Sport, crescita e malattie croniche: luci e ombre
Gianni Bona
- Troppo o troppo poco? Fabbisogni di macronutrienti ed acqua
Andrea Vania
- Integratori per i giovani sportivi: necessità e leggende metropolitane
Arrigo Cicero

Discussant: **Gabriella Pozzobon, Giovanni Simeone**
Discussione

SALA PLENARIA • 16.00 - 18.00

IV SESSIONE

CONSENSUS ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE

Strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali

Presidenti: **Raffaella Bucciardini, Francesco Tancredi**
Moderatori: **Simonetta Bellone, Adima Lamborghini, Ruggiero Piazzolla**

- Ad ogni lattante la sua Alimentazione Complementare
Margherita Caroli
- Alimenti industriali e casalinghi
Domenico Careddu
- Le Raccomandazioni della Consensus
Vito Leonardo Miniello

Discussant: **Marcello Bergamini, Valter Spanevella**
Discussione

18.00 Assemblea dei Soci SIPPS

Sabato 26 Ottobre 2019

• COMUNICAZIONI ORALI •

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

Presidente: **Daniele Merazzi**
Moderatori: **Alfredo Caminiti, Daniele Giovanni Ghiglioni**

• CORSO IN PARALLELO SIPPS-SIN •

SALA A • 10.00 - 13.00

Corso a numero chiuso

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

LA NEONATOLOGIA PER IL PEDIATRA: I PRIMI 100 GIORNI DI VITA

Il neonato... a casa: la famiglia e il pediatra di famiglia

Moderatori: **Mario Barbarini, Gianluca Lista**
Conduttori: **Fabio Mosca, Filomena Palma**

- Il neonato a termine dimesso che "non sta bene": non sarà infetto, metabolico o cardiopatico? **Francesca Castoldi**
- Il neonato a termine: latte materno e quale altro latte? **Maria Lorella Gianni**

- Il neonato late preterm: quali controlli e fabbisogni nel primo anno di vita?
Massimo Agosti
- Lo screening neonatale metabolico: ieri, oggi... e domani? **Carlo Corbetta**

Discussione

SALA PLENARIA • 09.00 - 11.00

V SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: **Gian Luigi de Angelis**
Moderatori: **Salvatore Barberi, Giuseppe Masera, Leandra Silvestro**

- Enuresi: le domande da porre e da porsi
Antonio D'Alessio
- Vitamina D: ieri, oggi e domani
Giuseppe Saggese
- Il pediatra italiano e la vitamina D: risultati del questionario
Giuseppe Di Mauro
- D-ventare grandi: la vitamina D nella seconda e terza infanzia
Francesco Vierucci
- Prevenire le infezioni respiratorie ricorrenti e possibili esiti: quale ruolo hanno i diversi lisati batterici?
Diego Peroni
- Bifido-genesi e microbiota del latte
Ilaria Cavecchia

Discussant: **Immacolata La Bella, Roberto Liguori**
Discussione

SALA PLENARIA • 11.00 - 11.30

LETTURA

Introduce: **Ignazio Barberi**

La vaccinazione Antimeningococco B: nuove opportunità per il calendario vaccinale della vita
Gianni Bona

SALA PLENARIA • 11.30 - 13.30

VI SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: **Alberto Chiara**
Moderatori: **Carlo Gilistro, Paola Giordano, Luigi Greco**

- Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: Multidisciplinary approach. Summary document of an Italian expert group. La gestione del prurito in dermatologia
Iride Dello Iacono, Cristiana De Ranieri, Simona Giancristoforo
- Effetti delle basse dosi di estrogeni nei quadri di amenorrea ipotalamica
Alessandro Genazzani
- I modificatori della reattività biologica: aspetti pratici di medicina traslazionale
Francesca Santamaria
- I probiotici: dalle linee guida alla pratica
Elvira Verduci

Discussant: **Angelo Milazzo, Teresa Rongai**
Discussione

13.30 Pausa

SALA PLENARIA • 14.30 - 15.30

VII SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PROGETTO "SHAPED" Per una corretta idratazione della cute

Presidente: **Francesco Tancredi**
Moderatori: **Rita Clementi, Vito Console, Lidia Decembrino**

- La pelle del neonato e del bambino, questa sconosciuta. Il punto di vista del neonatologo. La percezione del pediatra: risultati di una survey negli ambulatori
Massimo Agosti, Francesco Di Mauro, Diego Peroni

Sabato 26 Ottobre 2019

SALA PLENARIA • 15.30 - 17.30

VIII SESSIONE

PROGETTO "NUTRIPIATTO"

In cucina: l'alimentazione a misura di bambino.

Presidente: **Maurizio Vanelli**

Moderatori: **Laura De Gara, Daniele Merazzi, Francesco Morandi**

- Guida alle porzioni per gruppi di alimenti
Micaela Gentilucci
- Colazioni e merende
Lisa Mariotti
- Quante volte dobbiamo mangiare in un giorno
Martina Pirola

Discussant: **Yeganeh Manon Khazrai, Leo Venturelli**

Discussione

Domenica 27 Ottobre 2019

• COMUNICAZIONI ORALI •

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

Presidente: **Giovanni Maria Traina**

Moderatori: **Giovanna Tezza, Renato Turra**

SALA PLENARIA • 09.00 - 11.30

IX SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: **Emanuele Miraglia del Giudice**

Moderatori: **Teresa Cazzato, Lorella Rossi, Giuseppe Varrasi**

- Ogni vegan è bell'a mamma soia
Andrea Vania
- Disordini funzionali gastrointestinali del lattante
Ruggiero Francavilla
- La dietoterapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino: le nuove LG DRACMA
Alberto Martelli
- Anemia da carenza di ferro in bambini d'età 6-36 mesi: sondaggio nazionale con i pediatri di famiglia
Gian Vincenzo Zuccotti, Francesca Penagini
- Vitamine del gruppo B: i principali contesti di utilizzo
Gianni Bona
- Deve fare un intervento chirurgico, ma... è allergico
Lucia Diaferio

Discussant: **Maria Elena Lorenzetti**

Discussione

SALA PLENARIA • 11.30 - 14.00

X SESSIONE

Presidente: **Andrea Pession**

Moderatori: **Alessandro Ballestrazzi, Pietro Cantone, Giulio M. Barbero**

- Le punizioni corporali
Luigi Nigri
- Emangiomi infantili: quando trattare e quando non trattare
Teresa Oranges
- Febbre e dolore in età pediatrica: appropriatezza prescrittiva e compliance
Michele Miraglia del Giudice
- Benefici e limiti del succhietto: raccomandazioni per l'uso corretto
Luca Levrini
- La pediatria della disabilità: una nuova sfida per il pediatra
Angelo Selicorni
- Progetto tandem: diamo i numeri **Maria Grazia Cornelli, Leo Venturelli**

Discussant: **Gaetano Mariani**

14.00 - 14.30

Verifica dell'apprendimento mediante compilazione del Questionario E.C.M. e chiusura dei lavori

Informazioni Generali e Alberghiere

SEDE: SHERATON LAKE COMO HOTEL - Via per Cernobbio 41A, 22100 Como

PERIODO: 24/27 Ottobre 2019

QUOTA DI ISCRIZIONE AL CONGRESSO ENTRO IL 14/10/2019*

Medico Chirurgo	€ 500,00 + 22% IVA di legge
Infermieri	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Specializzandi**	Gratuita

* Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale

** è obbligatorio trasmettere al seguente numero di fax (06 36307682)

il certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali • Kit congressuale
- Cena Sociale del 24/10/2019 • Colazioni di lavoro del 25/10/2019 e 26/10/2019 • Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M.*** (agli aventi diritto).

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

QUOTA DI ISCRIZIONE AI CORSI ENTRO IL 14/10/2019*

(Corsi a numero chiuso, massimo 100 pax)

CORSO LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA AMBULATORIALE ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSUTI

Medico Socio SIPPS	Gratuita
Medico non Socio SIPPS	€ 100,00 + 22% IVA di legge

CORSO SIPPS-SIN LA NEONATOLOGIA PER IL PEDIATRA: I PRIMI 100 GIORNI DI VITA

Medico Socio SIPPS	Gratuita
Medico non Socio SIPPS	€ 100,00 + 22% IVA di legge

CORSO UNA VISITA OTORINO INSIEME: L'ORECCHIO

L'aggiornamento delle LG sull'OMA

Medico Socio SIPPS	Gratuita
Medico non Socio SIPPS	€ 100,00 + 22% IVA di legge

* Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali • Kit congressuale
- Attestato di partecipazione

QUOTA ACCOMPAGNATORE € 250,00 + 22% IVA di legge*

LA QUOTA DÀ DIRITTO A:

- Cena Sociale del 24/10/2019
- Colazioni di lavoro del 25/10/2019 e 26/10/2019
- Pernottamento (3 notti) con prima colazione in camera doppia con partecipante

PERNOTTAMENTO

3 notti a Como in occasione del XXXI Congresso Nazionale SIPPS dal 24 al 27 Ottobre 2019 con trattamento di prima colazione

Medico Chirurgo	€ 500,00
Accompagnatore	€ 250,00+ IVA 22% IVA di legge
Diritto di prenotazione alberghiera	€ 22,00

Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di N° 6 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.). Rif. N° 555 - 270666.

Vitamine del gruppo B nella pratica clinica del Pediatra



Bona G

Primario Emerito di Pediatria AOU Maggiore della Carità, Clinica pediatrica,
Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Riassunto

Le vitamine del gruppo B sono un gruppo di micronutrienti idrosolubili e termolabili che l'organismo non è in grado di sintetizzare in autonomia e che, pertanto, devono essere assunte attraverso l'alimentazione. Considerato il ruolo fondamentale che questi composti hanno nel metabolismo e in particolare nello sviluppo del sistema nervoso, essi rappresentano un argomento di grande interesse, soprattutto in Pediatria. Nel documento che segue sono presentati alcuni casi di comune riscontro nella pratica clinica del Pediatra, che potrebbero richiedere una supplementazione con le vitamine di questo gruppo e il relativo rationale alla base di questa scelta.

Abstract

B vitamins are a class of water-soluble, thermolabile nutrients, which cannot be independently synthesized by the body; therefore, the main source of these vitamins is unprocessed food. Since B vitamins display a fundamental role in metabolism and are deeply involved in nervous system development, they represent a very interesting topic, especially for Pediatricians. The following document presents some cases of common evidence in the pediatrician's clinical practice that could require supplementation with B vitamins and the relative rationale which supports this behavior.

Parole chiave

vitamine del gruppo B, disbiosi, obesità, infezioni, alimentazione sbilanciata, sport

Key words

B vitamins, dysbiosis, obesity, infections, unbalanced nutrition, sport

Introduzione

Il bambino non è un adulto in miniatura ma è un soggetto nei cui confronti vanno adottate misure nutrizionali che rispettino le sue caratteristiche: il suo accrescimento è in stretta correlazione con le sue necessità nutritive, che vanno rispettate, poiché i deficit nutrizionali derivanti da un'alimentazione non ottimale possono causare uno sviluppo incompleto e danni spesso irreversibili a organi e apparati. A tale proposito, un aspetto di sempre più evidente rilevanza è rappresentato dal ruolo esercitato dai micronutrienti, con particolare riferimento alle vitamine del gruppo B.

Il complesso vitaminico B comprende un gruppo di vitamine idrosolubili che – come gran parte delle vitamine – l'organismo non è in grado di sintetizzare autonomamente in quantità sufficienti e che devono pertanto es-

sere assunte con la dieta. È inoltre necessario tenere presente che, a eccezione della B12, l'organismo non è in grado di accumularle. Le loro caratteristiche di termolabilità e fotosensibilità, così come la concomitante somministrazione di alcune classi di farmaci (principalmente inibitori di pompa e anti-convulsivanti), ne riducono sensibilmente la biodisponibilità, rendendo particolarmente difficile l'effettivo assorbimento di queste sostanze, che sono però fondamentali per il fisiologico funzionamento del sistema nervoso e del metabolismo glicidico, lipidico e proteico.

In generale, un'alimentazione ricca di cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi assicura una dose sufficiente della maggior parte di queste vitamine, ma in alcuni casi specifici il solo apporto alimentare risulta insufficiente e, dunque, è necessario provvedere con una supplementazione esterna.

Situazioni in cui sono possibili deficit di questi preziosi micronutrienti si riscontrano frequentemente nella pratica clinica ambulatoriale. Si pensi al bambino che pratica sport ad elevato dispendio energetico, al bambino obeso, ai casi di infezioni ricorrenti, alle situazioni di disbiosi intestinali o al bambino che assume alcuni tipi di diete di esclusione. La conoscenza del ruolo e dell'importanza del gruppo vitaminico B è quindi un bagaglio culturale indispensabile per il pediatra, ma anche per i genitori e quanti si prendono cura di un individuo in crescita. Le quantità necessarie delle diverse vitamine del gruppo B varia in maniera sostanziale a seconda dell'età, nel periodo evolutivo: nei lattanti fino a 6 mesi queste vitamine vengono introdotte attraverso il latte, quindi il loro apporto dipende dalla quantità contenuta in questo alimento, sia esso di origine materna o formulato. Dopo i 6 mesi, invece, l'alimentazione

diventa il mezzo principale di approvvigionamento di questi micronutrienti e le quantità adeguate vengono determinate attraverso opportuni modelli di estrapolazione da altri stadi della vita, che prevedono correzioni per variabili definite, come il peso corporeo e la statura.

Bisogna considerare che **i bambini sono a maggior rischio di deficit di micronutrienti rispetto agli adulti, perché hanno minori riserve; eventuali carenze, inoltre, comportano conseguenze a livello fisico e cognitivo più gravi.**

Negli adolescenti, dopo il completamento della pubertà (14-17 anni) i livelli di assunzione di riferimento sono in generale sovrapponibili a quelli degli adulti (Tabella 1).

Promuovere uno stile di vita corretto per tutta la famiglia è uno degli obiettivi più importanti del Pediatra, perché rappresenta un investimento di cui i bambini potranno cogliere i frutti nel corso della loro vita. Non bisogna tuttavia dimenticare che, nel contesto della gestione ottimale della salute del bambino, il pediatra rappresenta solo uno dei tre attori in gioco, essendo gli altri due rappresentati dal bambino stesso e dai suoi genitori.

Diventa allora discriminante la capacità del clinico di interfacciarsi con gli altri attori in maniera empatica, non giudicante, autorevole ma non autoritaria, per potere identificare gli errori nutrizionali e motivare il paziente e la famiglia al cambiamento.

L'obiettivo è garantire oggi al bambino quella crescita armonica che gli permetterà di diventare domani un adulto sano.

La necessità di fare il punto sui benefici e sugli usi appropriati delle vitamine del gruppo B aveva d'altronde già spinto le Società Scientifiche che si occupano di pediatria (Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Società Italiana di Pediatria preventiva e sociale (SIPPS),

Tabella 1. LARN per le vitamine di gruppo B: fabbisogno medio (AI)

	Età	B1 (mg/die)	B2 (mg/die)	B3 (mg/die)	B5 (mg/die)	B6 (mg/die)	B7 (µg/die)	B9 (µg/die)	B12 (µg/die)
BAMBINI/ LATTANTI	6-12 mesi	0,3 (AI)	0,4 (AI)	5 (AI)	2 (AI)	0,4 (AI)	7 (AI)	110 (AI)	0,7 (AI)
	1-3 aa	0,3	0,4	5	2 (AI)	0,4	10 (AI)	110	0,7
	4-6 aa	0,4	0,5	6	2,5 (AI)	0,5	15 (AI)	140	0,9
	7-10 aa	0,6	0,7	9	3,5 (AI)	0,7	20 (AI)	210	1,3
ADOLESCENTI MASCHI	11-14 aa	0,9	1,1	13	4,5 (AI)	1	25 (AI)	290	1,8
	15-17 aa	1	1,3	14	5 (AI)	1,1	30 (AI)	320	2
ADOLESCENTI FEMMINE	11-14 aa	0,8	1	13	4,5 (AI)	1	25 (AI)	290	1,8
	14-17 aa	0,9	1,1	14	5 (AI)	1,1	30 (AI)	320	2

AI: assunzione adeguata

a pubblicare diversi documenti scientifici a supporto del Pediatra, nell'ottica di un miglioramento e aggiornamento delle conoscenze.

Del tutto recentemente è stato pubblicato, a cura di FIMP, un documento di sintesi per fissare alcuni concetti chiave utili al Pediatra nella sua pratica ambulatoriale, volto anche a semplificare il dialogo con i genitori per una gestione ottimale di alcuni casi specifici in cui l'integrazione delle vitamine del gruppo B risulta di beneficio e/o necessaria, e della quale riportiamo a seguire una breve sintesi.

Vitamine del gruppo B e alimentazione sbilanciata

Esistono diverse condizioni che possono comportare un'alimentazione non ottimale dal punto di vista nutrizionale: le allergie alimentari, ad esempio, rappresentano una potenziale causa di deficit. La dieta dei bambini allergici va pertanto seguita attentamente da un punto di vista medico: circa il 75% delle reazioni allergiche ad alimenti è verso allergeni contenuti in latte, uovo, soia, pesce, noci e cereali, cioè le fonti principali delle proteine a più elevato valore biologico e di elementi indispensabili per l'apporto di micronutrienti come le vitamine del gruppo B, i cui livelli di assunzione raccomandati per età potrebbero non essere soddisfatti in caso di diete di esclusione.

Il fenomeno delle pseudo-intolleranze alimentari, inoltre, espone ancor di più i bambini a deficit nutrizionali per diete incongrue, autogestite dalla famiglia. Anche i comuni rifiuti del bambino verso alcune categorie alimentari, come ad esempio frutta e verdura in generale, vanno *in primis* portati all'attenzione del Pediatra, che se ne deve fare carico, così come delle abitudini familiari legate a regimi alimentari come il vegetarianesimo e il veganesimo, soprattutto se non ben pianificati da un nutrizionista. Queste situazioni possono infatti comportare un mancato soddisfacimento dei livelli di assunzione raccomandati di macro- e micronutrienti e una dieta sbilanciata in termini di composizione di elementi nutrizionali e di apporto calorico ostacola una crescita ottimale dell'organismo, creando le condizioni per lo sviluppo di malattie croniche non trasmissibili.

È pertanto fondamentale, in questi casi, condurre un'accurata anamnesi alimentare che tenga conto della tipologia e delle quantità dei cibi solidi e dei liquidi introdotti, eventualmente ricorrendo a supplementazioni con vitamine del gruppo B, per reintegrare stati carenziali e migliorare la possibile inappetenza del bambino.

Il messaggio che emerge è dunque chiaro: l'integrazione di vitamine del gruppo B è importante per compensare le carenze da diete di esclusione legate ad allergie o intolleranze alimentari e all'adozione di regimi nutrizionali sbilanciati. Inoltre, è fondamentale verificare che la vitamina B12, in chiunque adotti un regime vegano, sia sempre integrata.

Vitamine del gruppo B e salute intestinale

La duplice funzione della barriera intestinale, di difesa e di assorbimento nei confronti di nutrienti, acqua ed elettroliti, è regolata da fini processi nei quali il ruolo del microbiota intestinale è di grande rilevanza. Il microbiota intestinale permette all'ospite di utilizzare diverse fonti energetiche, sintetizza vitamine, aminoacidi e acidi grassi a catena corta (SCFA) come acetato, butirato e propionato; produce inoltre sostanze antimicrobiche e promuove lo sviluppo e la modulazione del sistema immunitario. I batteri a prevalente metabolismo saccharolitico, come i bifidobatteri e i lactobacilli, producono infatti vitamine del gruppo B e SCFA che agiscono sull'omeostasi del sistema immunitario.

Qualunque variazione di uno stato di eubiosi può alterare, anche in maniera profonda, il dialogo tra il sistema immunitario e il microbiota, favorendo l'insorgenza di stati infiammatori e riducendo, nel contempo, la disponibilità di sostanze indispensabili per il corretto funzionamento del metabolismo cellulare, come le vitamine del complesso B. Le alterazioni del microbiota sono state correlate a differenti situazioni cliniche, tra le quali disordini legati alla nutrizione come, ad esempio, l'obesità, che, come spiegato più estensivamente a seguire, dovrebbe essere considerata a tutti gli effetti una forma di malnutrizione, in quanto basata su alimenti ad alto contenuto calorico, ma scarsi o addirittura privi di vitamine e minerali essenziali, esponendo il soggetto affetto a un maggiore rischio di deficit di micronutrienti, in particolar modo del complesso vitaminico B, la cui supplementazione potrebbe, al contrario, migliorare l'efficienza dei processi metabolici. Altri casi in cui la salute del microbiota intestinale risulta compromessa sono tutte le patologie specificamente legate all'intestino, come la colite ulcerosa o il morbo di Crohn, senza tuttavia dimenticare altre situazioni, più rare, ma più gravi, come il cancro.

L'ottimizzazione della salute intestinale passa, prima di tutto, attraverso una corretta e precoce colonizzazione del tratto digerente, grazie a una nutrizione adeguata, che contribuisce a garantire una buona salute nelle prime fasi della vita, ma anche a influenzare positivamente le condizioni di salute negli anni a venire. Qualora subentrassero fattori perturbativi, tra le varie misure specifiche da adottare, una supplementazione con vitamine del gruppo B potrebbe rivelarsi di valido aiuto, sia per reintegrare il pool di micronutrienti non adeguatamente prodotti a causa dell'alterata composizione del microbiota, sia per migliorare i sintomi correlati, tra i quali, ad esempio, alterazioni dell'alvo, inappetenza e astenia.

Vitamine del gruppo B e attività sportiva nei bambini

Un'intensa attività fisica richiede maggior dispendio energetico e, quindi, dovrebbe essere dedicata particolare attenzione

all'alimentazione dell'atleta, soprattutto se è un bambino o un ragazzo in fase di crescita continua. I più frequenti errori alimentari, in varie tipologie di atleti, sono rappresentati da uno scarso intake energetico e dall'eliminazione di uno o più gruppi alimentari, con conseguente assunzione di una dieta sbilanciata e con deficit sia di macro- sia di micronutrienti. I micronutrienti a maggior rischio di carenza sono il calcio, le vitamine del complesso B, la vitamina D, la vitamina C, il ferro, lo zinco, il magnesio e il selenio.

Dal momento che, come già ricordato, le vitamine del complesso B sono coinvolte nei processi di produzione energetica, esse hanno specifiche funzioni direttamente correlate all'esercizio fisico. È necessario dunque accertarsi che il soggetto ne assuma in quantità adeguate all'intensità dello sforzo.

La dieta del bambino sportivo deve essere orientata a un'equilibrata assunzione di macro- e micronutrienti per la crescita e la maturazione corporea, per garantire un adeguato intake energetico, ripristinare le scorte, combattere lo stress ossidativo da aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno prodotte nell'attività fisica e consentire la rigenerazione dei muscoli danneggiati.

Adeguati apporti di vitamine del complesso B sono necessari per l'esercizio fisico poiché questi micronutrienti intervengono nella produzione di energia, nella produzione di globuli rossi, nella sintesi proteica e nella riparazione tissutale.

Una dieta bilanciata e rapportata all'attività svolta è in genere in grado di coprire i fabbisogni e reintegrare le perdite, tuttavia l'utilizzo di integratori e/o vitamine nel bambino sportivo è molto diffuso, in alcuni casi promosso da medici sportivi e/o allenatori o deciso con criteri di autoprescrizione e spesso senza una indicazione reale o solo al fine di aumentare le prestazioni dell'atleta: nel bambino sportivo la supplementazione con vitamine/oligoelementi/nutrienti deve invece essere esclusivamente finalizzata a ristabilire un apporto nutrizionale corretto, sulla base della valutazione dell'attività fisica effettivamente svolta.

Vitamine del gruppo B e infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini

In Italia circa il 6% dei bambini soffre di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), con potenziale interessamento di tutto il distretto respiratorio, da naso, bocca, orecchio, fino al tratto respiratorio inferiore.

La prima risposta all'infezione è la produzione di citochine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa) che mettono in allerta il sistema immunitario e lo preparano ad affrontare la situazione. La presenza di patogeni aumenta pertanto in modo significativo la richiesta da parte del sistema di difesa di substrati e nutrienti capaci di fornire energia. Le cellule del sistema immunitario utilizzano infatti glucosio, aminoacidi e acidi grassi, attraverso una serie

di coenzimi di cui molti sono vitamine del gruppo B. Ciò può portare a deficit di nutrienti anche se il soggetto non ha, inizialmente, uno stato carenziale, oppure può rendere manifesti stati carenziali borderline.

Un ruolo di particolare rilievo inoltre è quello giocato dall'immunodepressione post-infettiva: un'infezione genera infatti una serie di alterazioni immunologiche che determinano uno stato di transitoria immunodepressione, favorendo una possibile reinfezione.

L'uso frequente ed eccessivo di antibiotici, specie se a largo spettro, può causare inoltre una disbiosi che può arrecare danno alla sintesi e all'assorbimento di alcune vitamine, in particolare del gruppo B. Va tenuto infine presente che l'infezione stessa può causare malassorbimento o perdita dei nutrienti, soprattutto se viene danneggiata la parete intestinale o in presenza di diarrea o vomito.

Ricordando che, ai fini di un'ottimale ripresa delle funzioni immunitarie è necessario garantire un periodo di convalescenza dopo ogni episodio infettivo di almeno 15 giorni, per combattere le infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini è importante aiutare il loro sistema immunitario con un adeguato supporto di nutrienti capaci di mantenere in salute il microbiota intestinale e di intervenire nella sintesi di elementi cellulari e umorali di difesa: l'integrazione con complesso vitaminico B rappresenta un sicuro aiuto in queste circostanze.

Vitamine del gruppo B e obesità/sovrappeso infantile

Come già accennato obesità e sovrappeso infantili, tradizionalmente associati al concetto di nutrizione eccessiva, sono oggi considerati una forma di malnutrizione basata su alimenti ad alto contenuto calorico, ma scarsi o addirittura privi di micronutrienti come vitamine e minerali essenziali. L'obesità infantile non è dunque solo associata a condizioni di rischio cardiovascolare, ma anche a deficit di micronutrienti che possono condurre ad altri problemi di salute.

È stato documentato che la maggior parte dei bambini di 10 anni di età con elevati valori di indice di massa corporea (BMI) non raggiunge il livello plasmatico minimo di vitamine (in particolare, A, B2, B6) e calcio, magnesio, fosforo, zinco e ferro. Inoltre, bambini e adolescenti con obesità hanno concentrazioni plasmatiche di vitamina B12 significativamente inferiori rispetto ai coetanei normopeso e il 10% dei soggetti obesi ha concentrazioni di vitamina B12 insufficienti.

Anche i livelli di acido folico e cianocobalamina sono risultati inversamente correlati con il BMI. La vitamina B12, insieme all'acido folico e alla vitamina B6, sono inversamente correlate non solo al BMI, ma anche al Fat Mass Index (FMI) e all'insulino-sensibilità (o resistenza), senza differenza di genere.

Deve essere sfatata la credenza secondo cui le vitamine del

gruppo B non vadano utilizzate nei bambini con obesità per un ipotetico rischio di aumento dell'appetito: la realtà è che i soggetti con obesità sono a maggiore rischio di deficit di mi-

cronutrienti, in particolar modo del complesso vitaminico B, la cui supplementazione può migliorare in maniera significativa l'efficienza dei processi metabolici.

Bibliografia essenziale

- AAVV. HELP – Human Early Life Prevention. Consensus 2016. Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2016;Anno XI, Numero 3(Suppl):153-391.
- AAVV. Diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva. Position Paper 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017;Anno XII, numero 3(Suppl):120-93.
- AAVV. Vitamine Integratori Supplementi. Consensus 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017;Anno XII, numero 3(Suppl):195-378.
- Calder C. Feeding the immune system. Proceedings of the Nutr Soc 2013;72:299-309.
- De Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 Suppl 18:13-8.
- Doria M, Careddu D. B TOP FIVE: i primi cinque contesti di possibile utilizzo delle vitamine del complesso B. *Il Medico Pediatra* 2019;28(1):28-33.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C. et al. Complementary feeding: a Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64:119-32.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36:305-12.
- Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update. *World J Gastroenterol* 2016;22:186-202.
- Giovannini M, D'Auria E, Verduci E, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr* 2014;40:1.
- Gunanti IR, Marks GC, AlMamun A, Long KZ. Low serum vitamin B12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J Nutr* 2014;144(12):2027-33.
- Hobbes C, Skinner AC, Burks W, et al. Food Allergies Affect Growth in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):133-34.
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146(6):1449-58.
- Iglesia I, Gonzales-Gross M, Huybrechts I, et al. Associations between insulin resistance and three B-vitamins in European adolescents: the HELENA study. *Nutr Hosp* 2017;34(3):568-77.
- Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* 2016;32(6):620-7.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-85.
- LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione - 2014.
- Le Blanc Jg, Chain F, Martin R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact* 2017;16:79.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11070-75.
- Le vitamine di gruppo B nell'ambulatorio del pediatra. *Il Medico Pediatra* 2017;3(Suppl):1-38.
- Mac Farlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B12 and Homocysteine status in a folate-replete population: Results from the Canadian health measures survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1079-87.
- Mac Farlane GT, Mac Farlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int* 2012;95(1):50-60.
- McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TCG, et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *PNAS* 2013;110(9):3229-36.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330-9.
- Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes* 2010;1(4):367-82.
- Meleleo D, Pecorella C, Orlandi C. Nutrizione e attività fisica in età scolare: linee guida. Rivista della Società italiana di Medicina Generale. *Prevenzione e stili di vita*, 2011.
- Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte derived dendritic cells. *Scientific Reports* 2015;5:16148.
- Parnell JA, Wiens KP, Erdman KA. Dietary intakes and supplement use in pre-adolescent and adolescent Canadian athletes. *Nutrients* 2016;8(9):526.
- Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, et al. Obese Children and Adolescents A Risk Group for Low Vitamin B12 Concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:933-6.
- Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. *J Am Diet Assoc* 2009;109:1266-82.
- Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:21.
- Purcell LK. Canadian Paediatric Society, Paediatric Sports and Exercise Medicine Section. Sport Nutrition for young athletes. *Paediatric Child Health* 2013;18(4):200-5.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):638-46.
- Schüpbach R, Wegmüller R, Berguerand C, et al. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur J Nutr* 2017;56:283-93.
- Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20(43):16079-94.
- Smith JW, Holmes ME, McAlister MJ. Nutritional consideration for performance in young athletes. *J Sports Med* 2015;2015:734649.
- Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Italian Journal of Pediatrics* 2014;40:1.
- Timmons BW, Bar-Or O, Riddell MC. Oxidation rate of exogenous carbohydrate during exercise is higher in boys than in men. *J Appl Physiol*, 2003;94:278-84.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242-9.
- Savastio S, Donis M, Grasso N, et al. Vitamin B12, folate and homocysteine status in obese and atopic children: a preliminary study. *Minerva Pediatr* 2018 Apr;70(2):201-2.
- Vitamine del gruppo B nell'ambulatorio del Pediatra: tra certezze e nuove frontiere. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2018;Anno XIII, numero 2:32-37.

Per contattare il prof. **Gianni Bona**: gianni.bona@maggioreosp.novara.it

Congiuntiviti allergiche nei bambini: dalla diagnosi al trattamento

Lembo A

Clinica Oculistica Universitaria Ospedale San Giuseppe
Via San Vittore, 12 – Milano

Parole chiave

allergia, atopia, congiuntivi allergiche, congiuntiviti stagionali, cheratocongiuntivite vernal

Key words

allergy, atopy, allergic conjunctivitis, seasonal conjunctivitis, vernal conjunctivitis

Riassunto

La congiuntivite allergica (Allergic conjunctivitis, AC), uno dei più comuni disturbi oculari del bambino, viene spesso trascurata e misdiagnosticata, tanto da sottostimare la reale incidenza. Il nostro articolo fornisce una guida pratica per i pediatri, spiegando quali siano le differenti forme di AC, quali segni siano utili a distinguerle e come eseguire un esame obiettivo corretto per arrivare a rapida diagnosi. Qualche breve cenno sui trattamenti ottimali completa il quadro, in cui i colleghi oculisti e allergologi possono rivelarsi un valido supporto.

Abstract

Allergic conjunctivitis (AC), although one of the most common eye disorders in pediatric patients, is often overlooked, misdiagnosed, and underestimated. Our article provides a step-by-step guide for pediatric health professionals, including the recognition of the clinical features of the different forms of AC, establishing a comprehensive medical history and the execution of a complete physical examination to ensure a correct diagnosis and hypothesize an optimal treatment, referral to an eye care specialist or allergist when required.

Introduzione

Il termine “congiuntivite allergica” (*allergic conjunctivitis* AC), definisce una risposta immunitaria a livello congiuntivale nei confronti di allergeni quali pollini, pelo di animale o altri tipi di allergeni ambientali.¹ Tale alterazione inizia dall’esposizione dell’antigene, che stimola la degranolazione dei mastociti, il rilascio di istamina, fino all’attivazione della cascata infiammatoria.² Si tratta senza dubbio della malattia oculare di più comune riscontro tra i pediatri, con un picco di incidenza nella tarda infanzia e nella prima fase dell’adolescenza.³ Un’altra causa comune di flogosi congiuntivale sono le congiuntiviti infettive, che possono avere un’etiologia virale, anche se più frequentemente riconoscono una natura batterica: in questo caso

la corretta diagnosi differenziale è fondamentale per poter individuare il trattamento più corretto. Le AC, a dispetto di una larga diffusione nella popolazione generale, sono spesso mi-sdiagnosticate, motivo per cui si tarda a prescrivere il corretto trattamento: questo avviene soprattutto nei bambini, che sottostimano i sintomi, mantenendo tipici atteggiamenti che valuteremo in questo articolo. Inoltre, molte AC spesso non sono accompagnate da altre manifestazioni atopiche, quali asma o rinite, che aiuterebbero a formulare una diagnosi più precoce.⁴

Definizioni, sintomatologia e riconoscimento

“Congiuntivite allergica” è un termine generico che include una serie di differenti condizioni, quali:

- congiuntivite allergica stagionale (SAC);
- congiuntivite allergica perenne (PAC);
- cheratocongiuntivite vernal (VKC);
- cheratocongiuntivite atopica (AKC);
- congiuntivite gigantopapillare (GPC).

SAC e PAC sono associate a una reazione di ipersensibilità IgE-mediata, VKC e AKC hanno una componente prevalentemente eosinofila. Queste ultime due condizioni, a causa del potenziale interessamento della cornea (tra i tessuti più innervati del nostro organismo), hanno di certo una sintomatologia più dolorosa e tipica da riconoscere e possono portare a severe complicanze visive.

I più comuni *triggers* per le SAC sono gli allergeni aerei, quali graminacee, erba e pollini e hanno un picco di presentazione in primavera; le PAC sono invece scatenate più comunemente da acari della polvere o pelo di animale.⁵ Sia VKC sia AKC sono meno frequenti e interessano una popolazione più definita, ma hanno un quadro complessivo più severo e possono portare come complicanza a una irreversibile compromissione visiva.⁶ Ma quali sono i sintomi più comuni delle AC nei bambini? Analizziamo insieme i singoli quadri per imparare a riconoscerli. In generale, le AC hanno un ampio spettro di presentazione, che varia da una clinica modesta fino a segni evidenti quali gonfiore delle palpebre, iperemia della congiuntiva (occhio rosso), lacrimazione abbondante e sensazione di prurito. Le forme più comuni sono indubbiamente quelle stagionali, ad andamento cronico e ricorrente e caratterizzate da periodi di acuzie, alternati a remissione.

Il bambino ammicca molto frequentemente gli occhi per il prurito, localizzato in particolare sul lato nasale.⁷ La regione sottopalpebrale appare spesso più scura, come a mimare delle caratteristiche “occhiaie”, frutto della congestione del tessuto congiuntivale che traspare al di sotto del sottile strato di cute perioculare.

I sintomi dei cinque differenti quadri sopra elencati spesso si sovrappongono, pur con piccole ma fondamentali differenze, che ci aiutano nella diagnosi differenziale.

1) SAC

È indubbiamente la forma più comune, rappresentando più del 50% dei casi.

Interessa talvolta l'età pediatrica, anche se il picco di presentazione si manifesta nella tarda adolescenza. L'andamento è stagionale, la comparsa è legata alla presenza di allergeni come pollini delle graminacee e parietaria; spesso si associa a rinite, con secrezioni continue e limpide. Il sintomo caratteristico è il prurito, accompagnato da bruciore, eccessiva lacrimazione, talvolta fastidio alla luce e annebbiamento visivo. I segni clinici sono rappresentati da iperemia congiuntivale e ipertrofia papillare della congiuntiva tarsale. Alla base è stata riconosciuta una reazione di ipersensibilità IgE-mediata dove gli allergeni, legandosi con IgE specifiche presenti sui mastociti congiuntivali, determinano degranulazione mastocitaria con rilascio di mediatori vasoattivi.

2) PAC

Può essere considerata una variante della SAC, ma è in atto durante tutto l'anno e si associa spesso a rinite cronica. In questo caso, gli allergeni coinvolti sono la polvere e il pelo degli animali, talvolta anche le spore fungine. La sintomatologia può apparire meno acuta rispetto alla SAC, caratterizzata da prurito e sensazione di corpo estraneo negli occhi. Anche in questo caso il meccanismo infiammatorio è IgE-mediato.

3) VKC

La cheratocongiuntivite vernal colpisce principalmente la seconda infanzia, nel 70-80% dei casi si manifesta, infatti, nei bambini tra i 3 e gli 8 anni, fino all'adolescenza.⁸ La pubertà spesso rappresenta un periodo spartiacque, in cui la sintomatologia acuta tende ad attenuarsi. Per quanto la VKC venga annoverata tra le AC, il meccanismo alla base è un po' diverso: si tratta di una malattia infiammatoria cronico-stagionale dall'origine ancora ignota, spesso diagnosticata tardivamente. La fase acuta è esacerbata dall'esposizione ai raggi ultravioletti del sole.

Il sintomo più marcato è indubbiamente la fotofobia, tanto che il bambino si presenta spesso alla visita con occhiali da sole e cappellino e diventa aggressivo nel momento in cui si tenta di visitarlo. La fase del risveglio può essere critica, accompagnata da abbondanti secrezioni mucose, che rendono difficile l'apertura palpebrale. In questo caso, l'applicazione di impacchi freddi può attenuare momentaneamente i sintomi. Il motivo di tale acuzie è legato al frequente coinvolgimento corneale, con il rischio di pregiudicare la funzionalità visiva. La valutazione oculistica è quindi indispensabile, quando si pone il sospetto di VKC. Oltre al fastidio nei confronti della luce, che isola spesso i bambini, la VKC manifesta i più comuni arrossamento, prurito, bruciore, lacrimazione e sensazione di “corpo estraneo”. Tra i prodromi caratteristici ricordiamo i noduli di Trantas, accumuli di materiale infiammatorio localizzati come palline sporgenti

al limbus corneale, macroscopicamente visibili al confine tra iride e sclera, e la reazione gigantopapillare, evidenziabile all'eversione della palpebra superiore, con aspetto ad "acciottolato romano".

4) AKC

La cheratocongiuntivite atopica è una malattia infiammatoria cronica più rara, che può coinvolgere il tessuto corneale e congiuntivale, e interessa uno spettro anagrafico più ampio. Fa generalmente il suo esordio in età giovanile (di solito nel periodo compreso tra i 16 e i 19 anni di età) e può persistere fino ai 50 anni.⁹









È caratterizzata da una forte sensazione di prurito e bruciore, con iniezione congiuntivale, fotofobia e gonfiore e, nei casi gravi, può accompagnarsi alla formazione di ulcera corneale. Di norma la sintomatologia si presenta in modo più severo rispetto a quanto accade nella SAC e, solitamente, è presente per tutto il corso dell'anno, con esacerbazioni stagionali. Nei soggetti colpiti è spesso presente una storia

familiare di atopia (eczema atopico o asma) e può associarsi dermatite atopica.

5) GPC

È una forma di AC caratterizzata da infiammazione della congiuntiva tarsale. Spesso si associa all'utilizzo di lenti a contatto. Le cause patogenetiche non sono del tutto note, alcuni autori hanno ipotizzato l'associazione tra il trauma meccanico indotto dalle lenti a contatto e la reazione di ipersensibilità a proteine antigeniche trattenute sulla superficie delle lenti.¹⁰ Si verifica soprattutto in giovani adulti che abusano delle lenti a contatto, o che utilizzano dispositivi con un diametro troppo elevato o danneggiate. La corretta manutenzione igienica in questo caso diventa un momento fondamentale. I sintomi e i segni della GPC sono prurito oculare, offuscamento visivo, secchezza oculare e la presenza di papille tarsali superiori e sul bordo delle palpebre.

La tabella schematizza la diagnosi differenziale tra le varie congiuntiviti.⁴

	<i>Congiuntivite</i>	<i>Sintomi</i>	<i>Secrezioni</i>	<i>Segni</i>	<i>Linfoadenopatia pre-auricolare</i>
	PAC SAC	Prurito, bruciore, gonfiore palpebrale	Limpide	Lieve iperemia congiuntivale (occhio roseo)	No
	VKC	Dolore intenso, fotofobia marcata, sensazione CE, lacrimazione	Sottili, bianche, filamentose	Macropapille congiuntivali ad acciottolato romano, noduli di Trantas	No
	AKC	Dolore intenso, bruciore, lacrimazione, eczema palpebrale, blefarite cronica	Mucose	Iperemia congiuntivale, cicatrici palpebrali	No
	GPC	Dolore modesto, sensazione CE, irritazione	Talora mucose	Iperetropia papillare di circa 3 mm al tarso	No
	Batteriche acute	Irritazione, gonfiore palpebrale, apertura delle palpebre serrata al mattino	Purulente o mucopurulente	Iperemia congiuntivale marcata (occhio rosso), papille congiuntivali	Solo nelle forme molto acute
	Batteriche croniche	Dolore modesto, bruciore, sensazione CE	Mucopurulente	Margini palpebre e ciglia irregolari, croste alla base delle palpebre	No
	Virali adenovirali	Bruciore, lacrimazione, irritazione, palpebre gonfie e rosse	Limpide, acquose	Lieve iperemia congiuntivale, reazione follicolare	Spesso
	Virali <i>Herpes simplex</i>	Dolore modesto, irritazione, fotofobia	Talora mucose o limpide	Ulcere dendritiche, vescicole palpebrali	Occasionali

Immagini riprodotte con il permesso dell'American Academy of Ophthalmologists: <https://www.aao.org/>

Trattamento

L'obiettivo primario del trattamento delle AC è migliorare la qualità di vita dei pazienti, attenuandone i sintomi. Curare una AC vuol dire dunque ridurre al minimo il prurito, l'arrossamento, la lacrimazione e l'edema delle palpebre. Gli approcci terapeutici nel bambino sono simili a quelli utilizzati negli adulti.¹¹ Innanzi tutto, bisogna pensare che il trattamento non farmacologico passa dall'allontanamento dagli allergeni, momento fondamentale e spesso sottovalutato.

Il miglior algoritmo di gestione delle AC, soprattutto nei bambini, ha dunque due cardini: la prevenzione ambientale e la terapia farmacologica.

In termini pratici, si parla di allontanare il contatto con i pollini, raccomandare l'utilizzo di occhiali da sole in ambienti esterni e bonificare l'abitazione per ridurre i livelli di acari della polvere. Sappiamo bene, però, che nel concreto non è possibile eliminare completamente tutti gli allergeni *indoor* e *outdoor*.¹² Agenti lubrificanti superficiali topici (compresa soluzione salina e lacrime artificiali) possono essere utilizzati per diluire e rimuovere antigeni e mediatori infiammatori dalla superficie e per lenire l'irritazione.¹³ Tuttavia, tali rimedi non possono contrastare la risposta allergica né modificare il grado di infiammazione, pertanto sono adatti solo nelle forme lievi di AC. Tra i consigli utili che i pediatri e gli oculisti possono fornire ai genitori c'è anche quello di minimizzare lo sfregamento degli occhi, poiché l'azione meccanica esacerba l'irritazione oculare, oltre ad essere un veicolo ulteriore per autoinoculare allergeni. Alcuni clinici consigliano anche di lavare i capelli prima di andare a dormire, per limitare ulteriormente la contaminazione con allergeni. Insomma, la prevenzione ambientale passa anche da una corretta educazione del nucleo familiare.

La terapia farmacologica diventa necessaria quando, nonostante la prevenzione ambientale, i sintomi irritativi continuano a minare la serenità del bambino. La terapia prevede l'uso di farmaci antistaminici, stabilizzanti di membrana e steroidi. Tutti questi farmaci sono preferenzialmente impiegati a livello topico (colliri), ma non dobbiamo dimenticare che, nelle forme particolarmente severe, può essere utile ricorrere a farmaci antistaminici o steroidei per via sistemica, dopo un consulto col medico allergologo.

Poiché la clinica delle AC non dipende dal tipo di allergene, ma dall'esposizione a esso, il trattamento deve essere concepito in base alla durata e all'intensità dei sintomi, indipendentemente dal fatto che si tratti di un'esposizione di tipo stagionale o perenne.

Trattare le AC significa prevenire o alleviare i sintomi il più rapidamente possibile con il minor numero di farmaci. L'obiettivo secondario è identificare gli allergeni specifici (se non già noti) e considerare l'immunoterapia per i pazienti con più grave malattia atopica.

In generale, le diverse classi di farmaci indicate nel trattamento delle AC in pazienti pediatriche includono decongestionanti topici (non approvati per bambini minori di 2 anni), antistaminici sistemici, antistaminici topici (non approvati per i bambini minori di 2 anni), stabilizzatori dei mastociti combinati con antistaminici. Nel caso più dolorosi, può essere utile ricorrere ad antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi topici.¹⁴ I FANS non sono specifici antiallergici, ma possono agire sulla cascata infiammatoria avviata nelle AC e possono dunque essere presi in considerazione in casi selezionati. I corticosteroidi dovrebbero essere prescritti solo dopo aver consultato l'oculista e solo dopo un'attenta valutazione specialistica, quando i primi approcci farmacologici si rivelano fallimentari. Inoltre, i corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati solo dopo aver compiuto un'attenta diagnosi differenziale con infezioni da Herpes o *Pseudomonas* e tenendo in considerazione la possibile comparsa di cataratta o l'aumento della pressione intraoculare. In questo contesto vale la pena ricordare che, nei pazienti pediatriche, vi è una maggior propensione all'acuto innalzamento della pressione intraoculare dopo l'uso di corticosteroidi topici (questi pazienti sono definiti appunto "cortico responder").¹⁵ I sintomi delle AC non rispondono spesso a terapie sistemiche (ad esempio antistaminici o steroidi orali) perché difficilmente raggiungono un livello terapeutico sufficiente a livello locale: gli studi di popolazione al riguardo sono dunque ancora a vantaggio della scelta di colliri topici. Infine, le VKC rispondono poco alla classica terapia antistaminica. Di prassi la terapia principale consiste quindi nella protezione dai raggi UV con occhiali da sole e nel trattamento locale con immunosoppressori. In questo caso lo specialista può prendere in considerazione l'utilizzo di preparazioni topiche a base di ciclosporina o tacrolimus. Si tratta di immunosoppressori a bassissime dosi che tengono a bada la malattia, riducendo il rischio di ulcere corneali ed evitando l'insorgenza di glaucoma e cataratta, tipici effetti del cortisone. Negli ultimi anni sono in fase di commercializzazione preparati atti alla gestione delle VKC, in quanto ciclosporina e tacrolimus fino a poco tempo fa erano disponibili soltanto in formulazione galenica.

Per pazienti pediatriche i cui sintomi non sono adeguatamente controllati con le comuni terapie farmacologiche sopra elencate, l'immunoterapia specifica per allergeni può essere un'opzione.¹⁶ La SLIT (immunoterapia sublinguale) è in uso da anni, ma ricordiamo che l'AIT (immunoterapia allergene-specifica) è tanto efficace per manifestazioni allergiche sistemiche (rinite, prurito generalizzato) quanto poco efficace nel caso di congiuntivite. Il massimo beneficio, in caso di AIT, si ottiene per trattamenti continuati di almeno 3-5 anni.

Dopo la diagnosi di AC e l'inizio di uno schema terapeutico, il follow-up costante è fondamentale. La frequenza delle rivalutazioni dovrebbe inizialmente avere cadenza settimanale, soprattutto per indagare l'aderenza al trattamento e la risposta

terapeutica. A completo inquadramento, i controlli possono dilazionarsi nel tempo, fino a diventare un paio di incontri l'anno in pazienti che evidenziano un perfetto controllo dei sintomi. Questo non vale per le forme più aggressive di VKC e AKC, dove il monitoraggio deve essere più stretto e soprattutto finalizzato a scongiurare eventuali complicanze corneali.

In conclusione, una volta compreso di fronte a quale forma di AC ci si trovi, la gestione della malattia deve essere multidisciplinare, con momenti di confronto con i genitori del bambino e di aggiornamento periodico tra pediatra, oculista e allergologo.¹⁷

Un grazie sentito al Prof. Paolo Nucci



Bibliografia

1. Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: Guide to therapy. *Acta Ophthalmol* 2012;90: 399-407.
2. Wingard JB, Mah FS. Critical appraisal of bepotastine in the treatment of ocular itching associated with allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:201-7.
3. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: A comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* 2013;39:18.
4. Berger WE, Granet DB, Kabat AG. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis in pediatric patients. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(1):16-27.
5. Biagtan M, Viswanathan R, Bush RK. Immunotherapy for house dust mite sensitivity: where are the knowledge gaps? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(12):482.
6. Nucci P, Sacchi M, Pichi F, et al. Pediatric Conjunctivitis and Air Pollution Exposure: A Prospective Observational Study. *Semin Ophthalmol* 2017;32(4):407-11.
7. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:565-74.
8. Villani E, Strologo MD, Pichi F, et al. Dry Eye in Vernal Keratoconjunctivitis: A Cross-Sectional Comparative Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(42).
9. Brémond-Gignac D, Nischal KK, Mortemousque B, et al. Atopic Keratoconjunctivitis in Children: Clinical Features and Diagnosis. *Ophthalmology* 2016;123(2):435-7.
10. Forister JF, Forister EF, Yeung KK, et al. Prevalence of contact lens-related complications: UCLA contact lens study. *Eye Contact Lens* 2009;35(4):176-80.
11. Villani E, Rabbio G, Nucci P. Ocular allergy as a risk factor for dry eye in adults and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(5):398-403.
12. Ridolo E, Montagni M, Caminati M, et al. Emerging drugs for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19:291-302.
13. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, et al. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:408-20.
14. Miraldi Utz V, Kaufman AR. Allergic eye disease. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:607-20.
15. Kaur S, Dhiman I, Kaushik S, et al. Outcome of ocular steroid hypertensive response in children. *J Glaucoma* 2015;25:343-7.
16. Lierl MB. Allergen immunotherapy: Shots for asthma, wheezing, and bee sting. *Pediatr Ann* 2011;40:192-9.
17. AAVV. Oculistica in età evolutiva. Prevenzione, screening e principali patologie di interesse ambulatoriale, Sintesi InfoMedica edizioni, 2018.

Per contattare l'autore **Andrea Lembo**: andreambo1984@hotmail.com

I problemi della Pediatria nel mondo: diversi nei due emisferi, ma ovunque servono i vaccini

Riassunto

Dall'analisi dei problemi della Pediatria attuale emerge il grave squilibrio esistente fra i due emisferi. Nel nord del mondo sovrappeso e obesità sono la grande epidemia del XXI secolo, definita "la madre di tutte le malattie". La patologia cronica è uno dei problemi più importanti per la pediatria del XXI secolo.

Nei Paesi in via di sviluppo i problemi sono legati a povertà, malnutrizione, malattie infettive, scarsa igiene e carenza dei servizi igienico-sanitari (disponibilità di acqua potabile, sovraffollamento, mancanza di vaccinazioni, ecc.), rese ancora più critiche dalla coesistente malnutrizione. Essenziale è mettere a disposizione di tutti i bambini del mondo l'assistenza pediatrica basata sui più moderni progressi diagnostici e terapeutici. I vaccini, sempre più sicuri ed efficaci, hanno determinato l'eradicazione e la spettacolare diminuzione delle malattie infettive, che fino a qualche anno fa erano una causa molto importante di morbilità e mortalità infantile.

Abstract

The analysis of the problems of current pediatrics shows the serious imbalance existing between the two hemispheres. In the northern world, overweight and obesity are the great epidemic of the 21st century, defined as "the mother of all diseases". Chronic illness is one of the most important problems for pediatrics in the 21st century.

In developing countries the problems are linked to poverty, malnutrition, infectious diseases, poor hygiene and lack of sanitation (availability of drinking water, overcrowding, lack of vaccinations, etc.), made even more critical by the coexistent malnutrition.

Essential is to make pediatric assistance available to all children in the world, based on the most modern diagnostic and therapeutic advances. The increasingly safe and effective vaccines have determined the eradication and the spectacular decrease of infectious diseases, which until a few years ago were a very important cause of infant morbidity and mortality.

Parole chiave

malattie croniche, trapianto d'organo, vaccini, povertà, malnutrizione

Key words

chronic diseases, organ transplantation, vaccines, poverty, malnutrition

Delgado Rubio A

Professore Ordinario di Pediatria e Puericultura, Università CEU San Pablo, Madrid

Direttore del Dipartimento di Pediatria, HM Hospitales, Madrid

Traduzione di: Farnetani I

Professore Ordinario di Pediatria, Libera Università degli Studi di Scienze Umane e Tecnologiche, Malta

Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana

Introduzione

Prima di analizzare le problematiche della Pediatria di oggi, dobbiamo ricordare come si è evoluta la popolazione mondiale.

Si stima che, all'inizio della nostra era, ci fossero sul pianeta circa 260 milioni di abitanti e che, fino all'anno 1000, la popolazione sia rimasta piuttosto stabile.

Verso il 1500 sono stati raggiunti i 430 milioni di abitanti, arrivando a un miliardo e 670 milioni all'inizio del XX secolo. Da allora, l'aumento è stato cospicuo, rompendo il traguardo dei sei miliardi nel 2000. Si tratta di stime imprecise poiché in molti Paesi del terzo mondo non ci sono dati attendibili su nascite e morti. In particolare, un'elevata percentuale di neonati nei Paesi in via di sviluppo non è registrata.

Le previsioni della popolazione mondiale indicano che quella europea rimarrà stabile e addirittura diminuirà, anche se ciò dipenderà dai movimenti migratori. Il Nord America presenterà un incremento moderato che, al contrario, sarà notevole nell'America Latina. In Africa e in Asia l'aumento della popolazione sarà particolarmente accentuato, mentre in Australia la popolazione rimarrà relativamente stabile.

Il basso tasso di natalità in Paesi come

Italia e Spagna determina cambiamenti demografici di enorme importanza. Come negli altri Paesi europei, il calo delle nascite è responsabile di un bilancio demografico negativo, perché il numero dei morti è superiore a quello dei nati; determina, inoltre, la marcata distorsione della piramide della popolazione autoctona, rispetto a quella straniera, con il risultato che la popolazione oltre i 65 anni è presente maggiormente nei Paesi sviluppati, in modo che entro il 2050 il 30% della popolazione europea avrà più di 65 anni.

Le diversità fra i due emisferi

Si ritiene che, attualmente, la popolazione aumenti di un miliardo ogni 13 anni; in tal modo, entro il 2050 raggiungeremo i dieci miliardi di abitanti, ma il problema è che quasi 900 milioni soffrono di malnutrizione cronica; 34.000 bambini muoiono ogni giorno a causa della fame. Al contrario un miliardo e 200 milioni sono sovrappeso; un miliardo non può usufruire di acqua potabile e un numero analogo è analfabeta.

È diverso anche il ruolo e l'importanza delle donne nei Paesi sviluppati rispetto a quelli a basso reddito, ove l'aspettativa

di vita, la mortalità materna, la scolarizzazione e la presenza di donne deputate al Parlamento mostrano un marcato divario.

La Pediatria nei Paesi sviluppati

L'aspettativa di vita rappresenta un chiaro indicatore delle divergenti opportunità: è significativamente maggiore nei Paesi sviluppati, con il Giappone che è il Paese con la più alta aspettativa di vita (84 anni), seguito dalla Svizzera (83,7 anni) e dalla Spagna (83,4 anni). Gli Stati Uniti, al primo posto negli anni '60, si

collocano attualmente al 29° (78,6 anni). Secondo la rivista *The Lancet*, che ha elaborato una graduatoria degli Stati del mondo in base alla qualità del sistema sanitario, la Spagna è all'ottavo posto, prima di Francia, Germania e Regno Unito. I punti di forza dell'assistenza sanitaria spagnola sono quattro: 1) la qualità del personale sanitario; 2) un sistema sanitario a disposizione di tutti; 3) la leadership nei trapianti d'organo; 4) la buona formazione dei medici.

La mortalità infantile è diminuita drasticamente nei Paesi sviluppati e, più specificamente, nei Paesi europei, ma le malformazioni congenite e i problemi

legati alla prematurità continuano a essere una delle cause più importanti che influenzano la mortalità infantile.

Devono essere promosse tutte le iniziative disponibili volte a prevenire l'azione di agenti teratogeni e a garantire a tutti la somministrazione di acido folico, iniziando già pochi mesi prima della gravidanza e durante il primo trimestre, nonché lo sviluppo della diagnosi prenatale, da eseguire in tutte le situazioni a rischio

La patologia cronica, che racchiude malattie e sindromi molto diverse (Figure 1-4) è uno dei problemi più importanti per l'odierna Pediatria.



Figura 1.
Fibrosi cistica.
(Osservazione personale dell'autore).



Figura 2. Paziente affetto da diabete mellito che si autosomministra l'insulina.
(Osservazione personale dell'autore).



Figura 3. Cirrosi epatica secondaria a epatite B.
(Osservazione personale dell'autore).



Figura 4. Paziente affetto da tetralogia di Fallot.
(Osservazione personale dell'autore).

La madre di tutte le malattie

Sovrappeso e obesità sono la grande epidemia del XXI secolo, con gravi ripercussioni a tutti i livelli, tanto che possiamo affermare che è “la madre di tutte le malattie”.

Gli incidenti, in particolare quelli stradali, con il coinvolgimento soprattutto degli adolescenti, sono un'altra importante causa di morbilità e mortalità. Sebbene il numero dei morti, in rapporto ai milioni di automobili, sia diminuito negli ultimi anni, in Spagna ogni anno muoiono ancora 1.160 persone, di cui una percentuale significativa è costituita da bambini e adolescenti.

Un altro problema degli adolescenti è rappresentato dai disturbi delle condotte alimentari, e più specificamente dall'anoressia e dalla bulimia che sta diventando più frequente, soprattutto fra le femmine, e con un esordio più precoce rispetto al passato.

Alcol, tabacco e droghe

L'uso sempre più diffuso fra i giovani di alcol, fumo di tabacco e sostanze stupefacenti rappresenta un'altra seria preoccupazione. Il consumo di bevande alcoliche da parte degli adolescenti è intimamente legato al loro tempo libero e al divertimento. Inizia molto presto ed è sempre più precoce, perché avviene a soli 13,4 anni. A 16 anni il 10% consuma alcolici ogni giorno, mentre il 25,6% si è ubriacato almeno una volta nell'ultimo mese.

Il tabagismo è frequente anche nei giovani, infatti, da un'indagine, risulta che il 30% ha fumato ogni giorno nell'arco dell'ultimo mese.

Il consumo di sostanze stupefacenti è ancora più allarmante. La prevalenza del consumo di cannabis continua ad aumentare, perché c'è una grande disponibilità della sostanza, per cui è molto facile procurarsela, ed è ancora più grave che fra i giovani ci sia scarsa percezione del rischio dell'assunzione.

Tra i ragazzi di 14-18 anni di età, il 7,2 % ha utilizzato cocaina nell'ultimo anno, con un'età media di inizio che si colloca a 15,6 anni. Anche il consumo di ecstasy è molto preoccupante.

Sesso sempre più precoce

Le indagini svolte per rilevare l'età in cui gli adolescenti iniziano l'attività sessuale mostrano che a 15 anni il 25% dei maschi e il 18,6% delle femmine ha già avuto il primo rapporto sessuale completo. Questo dato è strettamente correlato alle malattie sessualmente trasmesse, alle gravidanze indesiderate, agli aborti indotti nelle femmine adolescenti e alle ripercussioni mediche, psicologiche e sociali che queste situazioni comportano.

Questa realtà può spiegare i risultati di un sondaggio condotto nel Regno Unito, tra gli adolescenti. È stato chiesto di indicare quali modelli e stili di vita fossero da seguire e imitare. I più votati sono risultati David Beckham e Brad Pitt, in contrasto con quelli meno votati che sono stati George Bush e Gesù Cristo. Sarete d'accordo con me che il risultato di questo sondaggio è davvero desolante.

Suicidio, maltrattamento e abusi

Il suicidio, dopo gli incidenti, è la principale causa di morte negli adolescenti. Le statistiche mostrano per la Spagna un aumento negli ultimi anni e, sebbene tali valori siano al di sotto della media mondiale, questi dati non sono sempre affidabili perché sono spesso “inventati” e lontani dalla realtà.

Il maltrattamento e gli abusi su minori, la Sindrome di Münchhausen per procura, la violenza fra coetanei, l'uso improprio di internet e delle reti *social*, il bullismo e il cyberbullismo sono altre situazioni di rischio, che colpiscono spesso i nostri bambini e adolescenti con gravissime conseguenze fisiche, psicologiche, sociali ed etiche, causate da queste azioni.

Trapianto risolutivo per le malattie croniche

L'intervento risolutivo per le malattie croniche irreversibili è il trapianto d'organo. In questo settore la Spagna è un punto di riferimento per il mondo intero. È stato battuto un record: ottenere 94 trapianti in 24 ore; il record precedente era di 36 trapianti in 24 ore. Nel 2017 sono stati eseguiti 5.261 trapianti di vari organi, grazie alla presenza di infrastrutture modello e di un numero di donatori che è il più alto del mondo. Il trapianto rende possibile cambiare radicalmente la qualità della vita dei malati cronici, basta pensare che i pazienti sottoposti a trapianto di polmone possono scalare montagne di oltre 4.000 metri.

Vaccinare, vaccinare e ancora vaccinare

Il mantenimento di un'elevata copertura vaccinale, l'introduzione di nuovi vaccini e la difesa dei bambini dai gruppi anti-vaccini, in Italia gli ormai noti “no-vax”, rappresentano altri problemi. Grazie ai vaccini attualmente disponibili, ogni giorno più sicuri e più efficaci, abbiamo assistito all'eradicazione e alla spettacolare diminuzione delle malattie infettive, che fino a qualche anno fa era una causa molto importante di morbilità e mortalità infantile.

La sfida dell'assistenza pediatrica per tutti

Un'altra sfida a cui dedicarsi è quella di mettere a disposizione di tutti i bambini l'assistenza pediatrica, basata sui più moderni progressi diagnostici e terapeutici, sia per la popolazione autoctona sia per quella immigrata. Spagna e Italia condividono gli stessi problemi legati alla popolazione straniera, che è aumentata significativamente negli ultimi decenni. Nel 2009 la percentuale della popolazione straniera in Spagna era del 13% , passando da poco più di 600.000 nel 1998 a 5.650.968 nel 2009,

diventando la Spagna, dopo la Germania, il secondo Paese con la più grande popolazione straniera d'Europa. Indubbiamente, l'assistenza medica e sociale a questa popolazione è un altro problema non solo sanitario, ma anche sociale, politico ed economico.

L'educazione alla salute

Prima di terminare l'analisi dei problemi esistenti nei Paesi sviluppati, è indispensabile ribadire l'assoluta necessità di promuovere abitudini sane.

Va tenuto presente che la salute è definita come "uno stato di completo benessere fisico, psicologico, sociale e morale" e non semplicemente "assenza di malattia". Garantire la salute è un dovere dello Stato e dovrebbe essere mantenuta sia per l'aspetto quantitativo sia qualitativo, con una dieta equilibrata basata sulla piramide alimentare e fedele alla dieta mediterranea. Nello stesso tempo si deve promuovere l'attività fisica quotidiana che era già raccomandata in Spagna, come riportano alcune cinquecentine, cioè libri pubblicati nel sedicesimo secolo. Si dimostra in tal modo che una simile

impostazione era nota fin dall'antichità. Dobbiamo anche parlare di benessere psicologico e morale, attraverso la promozione dei valori dell'individuo. I bambini devono essere educati ai principi della solidarietà, dell'amore per il lavoro, della coesistenza sociale, del rispetto delle norme morali, dal vivere insieme al rispetto per i genitori, i parenti, gli insegnanti, gli anziani e nello spirito della promozione umana e dell'abnegazione verso la persona, non disgiunta dall'attenzione per l'ambiente. Tutti questi sono comportamenti sani nel corpo e nello spirito, poiché solo in questo modo sarà possibile raggiungere una società più giusta e solidale, più armoniosa e felice.

La pediatria nel cerchio della povertà

Nei Paesi in via di sviluppo i problemi specifici sono legati a povertà, malnutrizione, malattie infettive, scarsa igiene e carenza dei servizi igienico-sanitari (disponibilità di acqua potabile, sovrappollamento, mancanza di vaccinazioni,

ecc.), le condizioni che determinano il "cerchio infernale di povertà", che si trova in alcune aree geografiche dell'Africa, dell'America e dell'Asia. Le principali cause di mortalità in questi Paesi sono le malattie infettive e parassitarie, rese ancora più critiche dalla coesistente malnutrizione.

Questa situazione richiede, in modo impellente, l'attuazione di campagne di vaccinazione (Figura 5) e la promozione di progetti di cooperazione internazionali. È necessario investire risorse per il miglioramento delle condizioni sociali e di igiene di queste popolazioni attraverso la purificazione dell'acqua, la prevenzione dell'AIDS, il potenziamento e lo sviluppo dell'assistenza sanitaria, la lotta alla medicina parascientifica, la disponibilità di farmaci affidabili, l'abolizione del lavoro minorile e la promozione dell'istruzione.

Conclusione

Credo che la responsabilità della drammatica situazione e del grave squilibrio in cui viviamo sia di tutti noi e che pertanto dobbiamo fare autocritica.



Figura 5. Campagne annuali di vaccinazione infantile in Costa d'Avorio.

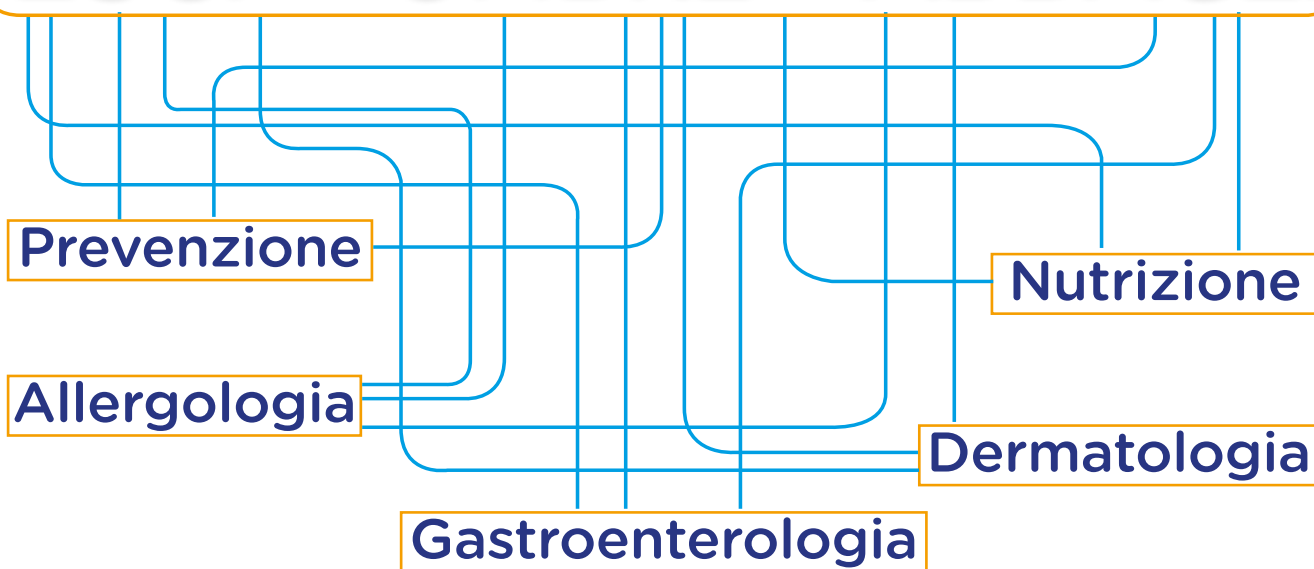
Nella foto a sinistra il professor Alfonso Delgado Rubio

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI



1/3 MAGGIO 2020
Hotel Royal Continental, Napoli

Il triage telefonico: macchie diffuse sulla pelle

Venturelli L

Pediatra, Bergamo

Riassunto

Le eruzioni cutanee localizzate o generalizzate nel bambino possono essere causate da virus, batteri, farmaci o essere associate a malattie sistemiche. La maggior parte delle manifestazioni cutanee viene inizialmente diagnosticata e trattata dai pediatri, quindi è importante che siano in grado di riconoscere prontamente queste malattie.

Abstract

Childhood cutaneous eruptions, localized or generalized, can be caused by virus, bacteria, drugs, or be associated to systemic diseases. Most manifestations are initially diagnosed and treated by pediatricians, therefore it's important that they can recognize promptly these diseases.

Parole chiave

eruzioni cutanee, esantemi, triage

Key words

cutaneous eruptions, exanthems, triage

Introduzione

L'eruzione cutanea, o rash, è un disturbo frequente, soprattutto durante l'infanzia. La maggior parte delle eruzioni cutanee non è grave, ma, dal momento che possono sottendere patologie di maggiore gravità, è importante saperle riconoscere. Nel numero precedente sono state prese in considerazione le eruzioni localizzate, ora invece verranno prese in considerazione quelle diffuse.

Definizione

Si caratterizza come un esantema di tipo maculoso (non sporge sulla pelle), oppure papuloso (leggermente sporgente), di colorito rosso o rosa, diffuso su più parti del corpo. L'esantema può presentarsi con o senza prurito associato.

Domande iniziali

- **Aspetto:** come si presenta l'eruzione?
- **Localizzazione:** in quali parti del corpo è visibile?
- **Numero:** quante macchie (o puntini) ci sono?
- **Dimensione:** quanto sono grandi mediamente le macchie (o i puntini) in centimetri? Le macchie sono staccate una dall'altra o confluiscono?
- **Storia clinica:** quando è iniziata l'eruzione?
- **Fattori scatenanti possibili:** l'eruzione è iniziata a seguito di qualcosa? Il bambino in questi giorni sta prendendo dei farmaci?
- **Prurito:** l'eruzione è pruriginosa? Quanto è pruriginosa?
- **Febbre:** è presente febbre, quale valore? Ha coinciso con l'esantema o si è manifestata con un timing diverso (prima o dopo)?

Visita urgente se:

- l'eruzione è associata a difficoltà a respirare o a deglutire, il bambino ha la lingua gonfia; **(1)**
- l'eruzione è cominciata subito dopo aver preso una medicina o dopo una puntura d'insetto; **(1)**
- l'eruzione sembra emorragica, non scompare con la pressione, è di colore viola; **(2)**
- l'eruzione è color rosso vivo ed è molle al tatto; **(3)**
- dall'eruzione si diramano delle strisce rosse, come se si stesse diffondendo; **(3)**
- l'eruzione sembra un'ustione; **(4)**
- il neonato ha meno di 1 mese di vita e presenta eruzioni di tipo vescicoloso; **(5)**
- il bambino sembra stare molto male, o è così debole da non riuscire né a stare in piedi, né a stare seduto, né a camminare; **(6,7)**
- la febbre è presente da 5 o più giorni; **(8)**
- il bambino è stato esposto al sole e ha febbre molto alta o condizioni generali compromesse (confusione mentale, perdita di sensi); **(9)**

Visita in giornata se:

- il bambino accusa prurito e fastidio; **(10)**
- l'eruzione sembra infetta; **(11)**
- il bambino ha febbre associata all'eritema; **(12)**
- c'è mal di gola o la gola è arrossata; **(13)**
- il bambino è stato esposto al sole e presenta un eritema esteso, vescicolare o tale da non consentire la gestione domiciliare attraverso consigli telefonici; **(9)**
- l'eruzione si è presentata nel corso di una terapia farmacologica, ma non in modo improvviso o acuto; **(14)**
- il rash è presente da più di 48 ore;
- il genitore del bambino appare fortemente preoccupato.

Consigli telefonici e trattamento a domicilio se:

- l'eruzione è modesta, le condizioni cliniche del bambino non destano preoccupazione, non c'è febbre associata e i genitori concordano nel seguire l'evoluzione a domicilio. Può trattarsi di sudamina da calore, di un iniziale esantema virale: oltre a non coprire troppo il bambino, i genitori possono fare bagni rinfrescanti, usare magliette di cotone sulla pelle, osservare l'evoluzione dell'esantema o la comparsa di altri disturbi;
- l'esantema si presenta dopo 7-14 giorni dalla vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia **(15)**: non si devono prendere provvedimenti, ma attendere 2-3 giorni per verificare la scomparsa dell'esantema;
- l'eruzione appare identica a una situazione che il bambino ha già avuto o che ha in modo ricorrente e per la quale i genitori hanno già ricevuto indicazioni dal medico sul comportamento da tenere; questo può accadere per l'orticaria, per la dermatite atopica, ma anche per malattie che un fratello in casa ha appena superato, come la varicella.

Richiamare se:

- l'esantema diventa di colore viola o emorragico;
- al bambino viene la febbre;
- le macchie si diffondono ulteriormente;
- l'esantema determina dolore;
- si associa prurito sempre più intenso;
- l'esantema persiste per più di 48 ore;
- le condizioni generali del bambino peggiorano.

Considerazioni e commenti

- (1) Anafilassi:** inizia di solito nei primi 30' dopo l'esposizione a un allergene (puntura d'insetto, farmaci e cibi assunti poco prima). Quasi sempre si hanno orticaria o eritema diffuso che esordiscono all'improvviso. C'è spesso angioedema e rigonfiamento, soprattutto a

livello del viso. Una vera reazione anafilattica dà anche difficoltà a respirare, a deglutire, e segni di collasso cardiocircolatorio (ipotensione e tachicardia marcata).

- (2) Petecchie/porpora:** macchie o puntini di color violetto o rosso porpora che non scompaiono alla pressione. Se associate a febbre, può esserci una sepsi (es. meningococcemia) che richiede l'invio immediato in ospedale. Se senza febbre, possono indicare un disordine della coagulazione, (es. vasculite, porpora di Henoch-Schönlein)
- (3) Cellulite/Linfangite:** la pelle appare di colore rosso vivo, calda, molle al tatto. Di solito è presente febbre.
- (4) Epidermolisi bollosa da stafilococchi:** il bambino presenta un eritema del viso, del collo e del corpo simile ad un'ustione. La pelle è molto dolorabile, il bambino non vuole essere toccato o tenuto in braccio. La febbre è spesso presente.
- (5) Herpes simplex nel neonato:** piccole vescicole o pustole che iniziano nei primi 30 giorni di vita. Spesso il contagio avviene al momento del passaggio attraverso il canale del parto per un'infezione genitale erpetica della madre; il neonato può avere gravi complicazioni neurologiche, di tipo encefalico per le scarse difese immunitarie.
- (6) Sepsì:** in generale il bambino appare molto debole ed è presente febbre alta.
- (7) Sindrome da shock tossico da stafilococco:** un'eruzione eritematosa generalizzata di tipo scarlattiniforme che si associa a ipotensione, vomito e diarrea fulminanti, e confusione (delirio).
- (8) Sindrome di Kawasaki:** è da considerare in tutti i bambini che abbiano un rash e una febbre che dura da almeno 5 giorni. Deve essere comunque sospettata, anche prima dei 5 giorni di febbre, in tutti i bambini che abbiano, oltre a un rash polimorfo diffuso, occhi rossi, palmi delle mani e piante dei piedi arrossati, ed edema di mani e piedi. È di primaria importanza iniziare il trattamento il prima possibile.
- (9) L'eritema solare** è di solito intuibile dall'anamnesi. È evidente nelle aree della cute esposte al sole.

- (10) Se la lesione determina **prurito** pensare a:
- **dermatite atopica**: si manifesta con eritema simmetrico molto pruriginoso con pelle secca. È particolarmente presente in corrispondenza delle pieghe delle articolazioni (cubiti, popliti, polsi);
 - **varicella**: caratterizzata da maculo-papule diffuse su tutto il corpo, che si trasformano in vescicole, poi in croste;
 - **orticaria**: si presenta con pomfi (chiazze rilevate) di colore rosso-rosato, molto pruriginosi, a margini irregolari di forma molto variabile e di aspetto che tende a modificarsi nel tempo;
 - **strofulo (ipersensibilità a punture di insetto)**: pomfi diffusi, a margini regolari, rossi, spesso con area biancastra e vescicolosa al centro.
- (11) **Impetigine**: le papule rosse si trasformano in vescicole contenenti liquido torbido.
- (12) **Esantemi virali dell'infanzia**: molti esantemi virali dell'infanzia sono caratterizzati dalla presenza di un rash diffuso spesso associato a febbre. Per l'orientamento diagnostico è importante conoscere anche l'andamento epidemico locale degli esantemi infantili:
- il **morbillo**, raro da quando la maggior parte dei bambini è vaccinata, si caratterizza da macchie rosse, che partono da dietro le orecchie e poi scendono su tutto il corpo, tendendo a confluire. C'è febbre progressivamente alta, tosse, arrossamento oculare, raffreddore con abbondante muco.
 - La **mononucleosi infettiva** da EBV si presenta nel 10-15% dei casi con un esantema di tipo morbilliforme, generalizzato. Si associano astenia importante, mal di gola intenso, linfonodi ingrossati soprattutto a livello cervicale e occipitale.
 - La **rosolia** si manifesta con papule color rosa non confluenti, prima al viso e poi al corpo.
 - L'**esantema critico (sesta malattia)**, tipico del lattante, si caratterizza da un rash a macchioline rosa non pruriginoso, soprattutto al tronco, che compare allo sfebbramento dopo 3-4 giorni di febbre molto alta (fino ai 40 °C).
 - Il **megaloeritema infettivo (quinta malattia)** si manifesta di solito senza febbre con un rash che è innanzitutto a livello del viso con chiazze molto rosse alle guance (come se fossero schiaffeggiate). Dopo 1-3 giorni l'eruzione si estende in modo simmetrico ai quattro arti, soprattutto a livello di cosce, natiche, parte superiore delle braccia, con macchie rosa pallido che confluiscono a formare disegni (eritema figurato).
- **Esantemi virali minori** possono comportare eruzioni cutanee varie, soprattutto di aspetto morbilliforme, associate a febbre.
- (13) La **scarlattina**, causata dallo Streptococco Beta emolitico di gruppo A, è caratterizzata da un eritema diffuso con micropapule tendenti a confluire, localizzate prima alle pieghe (inguine, ascelle), poi su tutto il corpo, tranne che alla zona periorale. Può presentare successiva desquamazione. Oltre a faringodinia e tonsillite, può esserci febbre anche alta, lingua prima biancastra, poi a "fragola".
- (14) L'**eruzione in corso di terapia con farmaci** è un evento molto comune che solo in pochissimi casi è indice di una vera allergia al farmaco, tale da doverlo sospendere. L'amoxicillina è l'antibiotico che più frequentemente (5-10% dei bambini) determina reazioni cutanee: piccole macchie rosa o rosse al tronco e al viso, non pruriginose, che insorgono da 1 giorno a 2 settimane (in media in quinta-sesta giornata) dopo l'inizio della terapia. Il bambino può continuare ad assumere il farmaco, e potrà assumerlo anche in futuro.
- (15) L'**esantema** da vaccinazione antimorbillosa si presenta in circa il 10% dei bambini vaccinati, a distanza di 7-14 giorni dal vaccino; talvolta si associa febbre.

Bibliografia essenziale

- Schmitt, BD. Pediatric Telephone Protocols. 14th Edition. Publisher: American Academy of Pediatrics, 2012.
- Pediatric rash. Visto in <https://www.migrantclinician.org/toolsource/clinical-guidelines/pediatric-telephone-triage-guidelines.html>.
- Mancini AJ, Krowchuk DP. Dermatologia Pediatrica, Antonio Delfino Editore, 2018.
- Da Dalt L. Comuni esantemi infantili. Visto in: <https://www.sdb.unipd.it/sites/sdb.unipd.it/files/Esantemi.pdf>.

Per contattare l'autore **Leo Venturelli**: leoventu@libero.it