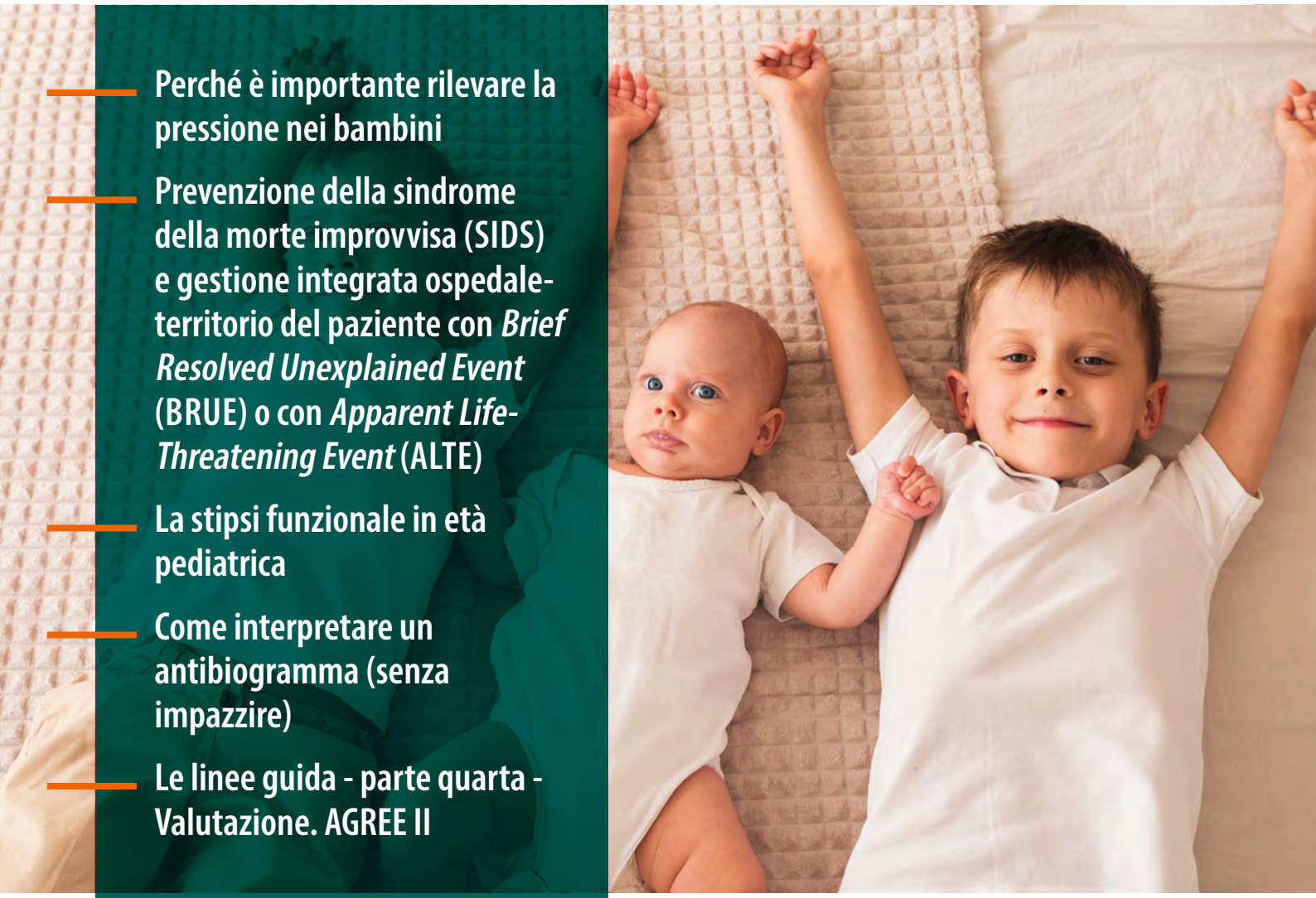
ANNO **XVII** - Numero **2** - 2022 - ISSN 1970-8165

Poste Italiane s.p.a.- Spedizione in Abbonamento Postale- 70% - LO/MI

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



- Perché è importante rilevare la pressione nei bambini
- Prevenzione della sindrome della morte improvvisa (SIDS) e gestione integrata ospedale-territorio del paziente con *Brief Resolved Unexplained Event* (BRUE) o con *Apparent Life-Threatening Event* (ALTE)
- La stipsi funzionale in età pediatrica
- Come interpretare un antibiogramma (senza impazzire)
- Le linee guida - parte quarta - Valutazione. AGREE II

società italiana di pediatria preventiva e sociale - SIPPS

2022

Editoriale

Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

Cari soci e amici,
dopo il bagno di soddisfazioni di "Napule è... Pediatria preventiva e sociale. Luci, ombre, abbagli" e con ancora in mente le parole del professor Tancredi, che ha riconosciuto alla SIPPS il valore di aver riunito e di aver reso unica la pediatria in Italia, attendo con ansia i pochi mesi che ci separano dal nostro ***Congresso Nazionale SIPPS che si terrà a Torino presso il Centro Congressi Unione Industriali, dal 22 al 25 settembre****. Potrete visionare l'agenda della nostra 3 giorni inquadrando il QR code o consultando il link sulla locandina che annuncia l'evento, nelle prossime pagine di questo numero.*
Il congresso di quest'anno avrà un tema a noi molto caro, quello dagli albori della vita, quindi da prima della nascita, in un percorso da compiere insieme, pediatri e famiglie. Ci occuperemo del bambino e dell'adolescente tornando indietro, a partire dalla gravidanza, dai primi mesi di vita, ai primi anni, con tutte le figure professionali, ginecologi, neonatologi e pediatri: tutti insieme per creare le migliori opportunità per quel bambino. Perché il nostro ruolo è proprio quello di ricevere un bimbo sano e di mantenerlo in salute il più possibile. Sarà inoltre un'occasione speciale per presentare alcuni dei documenti ai quali i nostri Autori stanno lavorando in questi mesi, di cui potrete leggere nelle pagine di Agorà. Vi aspetto dunque numerosi a questo immancabile appuntamento targato SIPPS.

Il lavoro instancabile del nostro Direttore responsabile ha portato all'uscita di questo nuovo numero che contiene preziosi contributi, a partire dalle videointerviste che sono state molto apprezzate: parleremo di nutrizione infantile con il Prof. ***Agostoni****, uno dei massimi esperti italiani nel campo, e con il Prof.* ***Varricchio****, otorino pediatrico, di russamento nel bambino.*
Il gruppo di lavoro del Prof. ***Bona*** *ci fornirà poi diversi preziosi suggerimenti su come misurare e monitorare correttamente la pressione arteriosa nei nostri pazienti, mentre il team della Prof.* ***Esposito*** *approfondirà la tematica della prevenzione della morte improvvisa del neonato. Seguiranno poi due dissertazioni altrettanto importanti sulla gestione della* ***stipsi in età pediatrica****, a cura di due specializzande dell'Università di Milano-Bicocca, e un articolo su come interpretare correttamente un antibiogramma, a cura della Prof.ssa* ***Chiappini****.*
Vi ricordo inoltre le nostre ***rubriche****: quella a cura del Prof. Principi, che analizza i più recenti lavori di letteratura pubblicati, il triage telefonico e le nostre pillole di EBM.*

Ringrazio sentitamente tutti coloro che hanno collaborato e vi esorto a sottoporre i vostri lavori al comitato editoriale: cliccando sul link o inquadrando il QR code qui a fianco troverete le norme editoriali da rispettare.

Con stima e affetto
Giuseppe Di Mauro

Vuoi pubblicare un contributo sulla rivista SIPPS?
Consulta le norme editoriali

2022

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

ANNO **XVII** - Numero **2** - 2022
ISSN 1970-8165

AGORÀ 4

Perché è importante rilevare la pressione nei bambini
Bona G, Brambilla P, Giussani M, Maringhini S, Savastio S 10

Prevenzione della sindrome della morte improvvisa (SIDS) e gestione integrata ospedale-territorio del paziente con *Brief Resolved Unexplained Event* (BRUE) o con *Apparent Life-Threatening Event* (ALTE)
Prezioso G, Perrone S, Biasucci G, et al. 18

La stipsi funzionale in età pediatrica
Calia M, Lattuada M 28

Come interpretare un antibiogramma (senza impazzire)
Morelli S, Galli L, Chiappini E 32

DALLA LETTERATURA
A cura di Principi N 40

IL TRIAGE TELEFONICO
A cura di Venturelli L 44

Le linee guida - parte quarta - Valutazione. AGREE II
Simeone G, Verga MC 46

INTERVISTE — **GUARDA I VIDEO**

Il russamento del bambino: quando e come approfondire?
Intervista al professore
Attilio Varricchio

Nutrizione infantile: tra salute e sostenibilità.
Intervista al professore
Carlo Agostoni

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE
Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI
Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI
Elena Chiappini, Maria Elisabetta Di Cosimo, Lucia Leonardi, Andrea Pession, Attilio Varricchio

SEGRETARIO
Maria Carmen Verga

TESORIERE
Luigi Terracciano

REVISORI DEI CONTI
Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

RESPONSABILE RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI
Luca Bernardo

RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE
Michele Fiore, Leo Venturelli

RESPONSABILE DEI RAPPORTI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DELL'AREA PEDIATRICA
Giuseppe Saggese

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE
Nicola Principi

DIRETTORE
Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE
Luca Bernardo, Gianni Bona, Elena Chiappini, Maria Elisabetta Di Cosimo, Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio, Michele Fiore, Ruggiero Francavilla, Daniele Ghiglioni, Paola Giordano, Valentina Lanzara, Lucia Leonardi, Gianluigi Marseglia, Vito Leonardo Miniello, Andrea Pession, Giuseppe Saggese, Luigi Terracciano, 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

Editore - Sintesi InfoMedica S.r.l.
Redazione - redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it
Marketing e vendite
Marika Calò - m.calo@sintesiinfomedica.it
Stampa
Arti Grafiche Turati srl - Via Lavoratori Autobianchi 1/A
20832 Desio (MB).

© 2022 Sintesi InfoMedica S.r.l.

LE INIZIATIVE EDITORIALI DELLA SIPPS PER UN AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO DI VALORE

Aggiornamento della Guida pratica di ginecologia

Al Congresso Napule è… Pediatria Preventiva e Sociale è stato presentato un importante aggiornamento della **Guida pratica sulla prevenzione e sulle problematiche ginecologiche nei bilanci di salute**; pubblicato in prima edizione nel 2018, questa revisione mantiene lo spirito della precedente: non un testo di ginecologia ma un documento di rapida consultazione per il pediatra, colui che per primo deve affrontare i vari problemi. Realizzata **in collaborazione con la FIMP e con la Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SIGIA)**, la Guida tratta di un argomento importantissimo, a metà strada tra pediatria e ginecologia. La ginecologia comincia infatti già dall'infanzia, con la diagnosi di un problema che può essere congenito, ma, dal momento che il pediatra assiste i suoi pazienti fino ai 16 anni, man mano che ci si avvicina all'età dell'adolescenza, è fondamentale affrontare con la ragazza argomenti importanti come la sessualità e le malattie sessualmente trasmissibili, il menarca e la regolarità del flusso mestruale, le vaccinazioni anti-papilloma virus e la prevenzione di gravidanze indesiderate, così come la preservazione della fertilità.

I documenti in pubblicazione nel 2022

Al Congresso nazionale di Torino vedranno la luce alcuni importanti documenti che sono in lavorazione da diversi mesi. Sarà innanzitutto portata a termine la Consensus "**Il bambino e l'adolescente che praticano sport**", un'idea del dottor **Domenico Meleleo** per incoraggiare con ogni strumento possibile l'attività fisica e lo sport nei bambini e negli adolescenti, in quanto fattori protettivi per la salute. Insieme alla SIPPS, alla stesura del testo hanno preso parte SISMES, FIMP, SITOP, SIPEC, SIMA, SIAIP, SINut, SIMPE, oltre agli Psicologi dello sport. La Consensus ha destato l'interesse del **Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, il professor Silvio Brusaferro**, per il quale 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.

Saranno inoltre completate due Guide pratiche intersocietarie:

- la Guida pratica SIPPS, FIMP, SIMEUP per la **Prevenzione degli incidenti in età pediatrica**, dal titolo MAMMA, PAPÀ… MI PROTEGGETE? GUIDA ALLA PREVENZIONE DEGLI INCIDENTI E MANOVRE SALVAVITA. Il documento intende illustrare in modo chiaro ed esaustivo tutto ciò che è possibile fare per prevenire gli incidenti in età evolutiva. Ai testi saranno associati anche video esplicativi, per aiutare pediatri e genitori a intervenire correttamente in caso di imprevisti. La stesura impegnerà più di 20 autori, coordinati da **Michele Fiore, Maria Carmen Verga e Francesco Pastore**;

- la Guida pratica SIPPS, FIMP per **Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del Pediatra, a cura di Michele Fiore, Maria Elisabetta Di Cosimo e Maria Carmen Verga**.

“Includendo 360”, ad Ancona SIPPS presenta la guida alla disabilità per le famiglie

“Includendo 360” è l’importante appuntamento che venerdì 27 e sabato 28 maggio ha visto ad Ancona, presso la Mole Vanvitelliana, illustri relatori confrontarsi in una due giorni di studi a carattere nazionale. L’evento è stato promosso dalla Società Italiana Pediatria Preventiva Sociale e sostenuto dalla Società Italiana di Pediatria. La prima giornata è stata dedicata alla presentazione di una guida che rappresenta per le famiglie e il medico di riferimento un valido strumento per la prevenzione e la tutela della disabilità mentre il giorno seguente si è approfondito il percorso della patologia neuromuscolare.

“Per la prima volta – sottolinea **Michele Caporossi, Direttore Generale dell’Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona** - in Italia il tema dell'inclusione dei soggetti disabili è divenuto l'oggetto di un poderoso sforzo prestato dai medici, a supporto delle famiglie. Includendo 360 è una guida accattivante, di oltre 300 pagine, scaricabile on line e pronta ad essere aggiornata alla bisogna in ogni sua parte. Essa suggella il ruolo dei medici come agenti sociali oltre che di professionisti della salute. È un salto di paradigma epocale che abbiamo l'onore di presentare a livello nazionale nella nostra città e con il coinvolgimento diretto della nostra azienda.”

Per **Mauro Silvestrini, Preside della Facoltà di Medicina dell’Università Politecnica delle Marche**, l'evento del 27 maggio ha avuto una valenza molto importante perché si è rivolto al problema della disabilità da diversi punti di vista, mettendo però sempre al centro il paziente con tutti i suoi bisogni. Una cosa, questa, fondamentale perché la medicina moderna non può limitare le sue scelte soltanto agli aspetti diagnostici e terapeutici ma deve prendersi cura totalmente, globalmente, del paziente considerando anche gli aspetti sociali del problema.

Carlo Catassi, Direttore della Clinica Pediatrica Azienda Universitaria Ospedali Riuniti, sottolinea l’importanza di questo evento che tratta patologie o problemi che riguardano la salute del bambino, non sempre affrontati come sarebbe invece necessario. Un tema tanto complesso perché la disabilità da un punto di vista medico pediatrico può essere vista sotto vari profili: quello neurologico, nutrizionale, intellettivo, ortopedico e così via. Occorre perciò avere un'esperienza particolare che possa portare a sintesi le molteplici problematiche. Nel caso della disabilità è necessario avere un'attenzione maggiore alla qualità di vita perché molto spesso si tratta di problematiche alle quali non è possibile fornire una soluzione ottimale. Io non posso risolvere il problema di un bambino non vedente ma posso certamente mettere in atto una serie di interventi che migliorino moltissimo la qualità di vita di questo bambino e della sua famiglia.

Per **Giuseppe Di Mauro, Presidente della Società Italiana di Pediatria e Preventiva Sociale, oggi per le famiglie avere un bambino con disabilità in famiglia è un peso enorme. La Società Italiana di Pediatria preventiva e sociale** insieme alla Società Italiana di Pediatria e all’Associazione Includendo ha realizzato una guida pratica per quelle persone, per i medici, per i pediatri, per le famiglie e per tutti i professionisti che girano intorno alla famiglia in questa problematica per cercare di dare un aiuto in particolar modo a quelle famiglie che non sanno a chi potersi rivolgere. È una guida con diversi professionisti, non solo medici, non solo pediatri, ma responsabili di patronati, dell’INPS, assicuratori, legali, commercialisti per dare le risposte necessarie. Poi nella seconda giornata un punto fondamentale era l’inclusione di chi soffre di atrofia muscolare spinale. In questo campo sono due i messaggi forti alle famiglie e cioè che può essere fatto uno screening precoce con un semplice esame del sangue e che la terapia per questa atrofia muscolare spinale c’è, esiste addirittura una terapia orale e la scienza sta facendo passi avanti per dare un futuro migliore a questi bambini.

Per **Marina Aimati Presidente dell’Associazione Il senso della Vita onlus**, promotrice dell’iniziativa, l'obiettivo di “Includendo 360” è quello di unire le molteplici professionalità che si interessano e che prendono in carico la disabilità per cercare di concretizzare e creare un linguaggio comune. Quando parlo delle molteplici professionalità intendo non solo i medici implicati nella presa in carico - il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta - ma anche gli avvocati, i commercialisti, i medici legali, gli insegnanti. E questo proprio perché c'è la necessità di trovare un punto comune per poter dare maggiore sollievo alle famiglie. “Includendo 360” nasce per questo motivo, aiutare le famiglie e in un certo senso anche aiutare la classe medica ad affrontare la disabilità non solo come malattia ma anche come stato sociale.

Per approfondire

https://m.youtube.com/watch?v=Ow5c9a1OnCM

https://www.dire.it/24-05-2022/739305-includendo-360-ad-ancona-sipps-presenta-la-guida-alla-disabilita-per-le-famiglie/

XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

Dagli albori della vita ... un cammino insieme

Consulta il programma completo

Torino

22-25 Settembre 2022

SIPPS
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP

Società Italiana di Pediatria

Presidente del Congresso:
Giuseppe di Mauro

PERCHÉ È IMPORTANTE RILEVARE LA PRESSIONE NEI BAMBINI

Gianni Bona[1,2], Paolo Brambilla[1,3], Marco Giussani[1,4], Silvio Maringhini[1,5], Silvia Savastio[6]

[1]Gruppo di Studio sull'Ipertensione e il Rischio Cardiovascolare della SIP
[2]Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara
[3]ATS Città Metropolitana di Milano
[4]IRCCS Auxologico, Milano
[5]ISMETT, Palermo
[6]Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

RIASSUNTO

Le patologie cardiovascolari sono la prima causa di morte e disabilità. Di norma si manifestano clinicamente in età adulta, ma i processi che ne sono alla base iniziano nei primi periodi della vita e vanno precocemente riconosciuti, in quanto molti di loro sono correggibili già in età pediatrica. Uno dei più importanti fattori di rischio modificabili è rappresentato dall'ipertensione arteriosa, spesso presente nei soggetti sovrappeso e obesi e quasi sempre asintomatica. La rilevazione della pressione arteriosa va effettuata in tutti i bambini in occasione di ogni visita ambulatoriale, rifacendosi ai valori di una popolazione di riferimento. Nel bambino e nell'adolescente con ipertensione essenziale, prevalente in età evolutiva, la terapia farmacologica non costituisce mai il primo approccio ed è raramente necessaria. L'intervento dietetico-comportamentale è il cardine della terapia ed è in grado di controllare i valori pressori e prevenire molti dei fattori di rischio cardiovascolare.

Parole chiave
ipertensione, trattamento, stile di vita, dieta, obesità

L'attività di prevenzione cui siamo chiamati come Pediatri è opportuno che si concentri sulle patologie a più alta prevalenza per avere una maggiore ricaduta sulla salute pubblica. Tra queste malattie, le patologie cardiovascolari sono la prima causa di morte, disabilità e spesa sanitaria anche nel nostro Paese. Di norma le malattie cardiovascolari si manifestano clinicamente solo in età adulta, ma i processi di indurimento e irrigidimento delle arterie che ne sono alla base iniziano molto precocemente e, già nella prima decade di vita, possono essere presenti le precoci lesioni che porteranno, con il passare del tempo, alla placca aterosclerotica. La presenza di fattori di rischio si correla positivamente con l'accelerazione del processo aterosclerotico. Alcuni sono genetici e pertanto non modificabili, ma identificabili e inquadrabili in una stima complessiva del rischio. Altri hanno origine durante la vita fetale e nei primi mesi dopo la nascita, pertanto prevenibili da un intervento molto precoce durante la gravidanza e la prima infanzia. Infine, altri ancora sono correlati a stili di vita scorretti e quindi sempre correggibili; questi interventi sono più efficaci quanto più sono precoci, devono pertanto iniziare in età pediatrica. Con prevenzione pre-primaria si intende la prevenzione dell'insorgenza dei fattori di rischio, mentre la prevenzione primaria è la prevenzione della malattia attraverso l'inquadramento e il contrasto di fattori di rischio in alcuni casi già attivi. Per chiarire il concetto possiamo fare riferimento al caso dell'ipertensione arteriosa. L'abitudine all'attività fisica e a una alimentazione con poco sale a partire dalla prima infanzia può evitare l'insorgenza del fattore di rischio ipertensione arteriosa (prevenzione pre-primaria), mentre la rilevazione della pressione a tutti i bambini permette di individuare i soggetti con valori elevati nei quali un trattamento (anche solo dietetico-comportamentale) potrà prevenire il danno vascolare (prevenzione primaria).

Il pediatra di famiglia ha una diretta conoscenza dei genitori e, spesso, anche dei nonni del bambino e questo ha due valenze favorevoli. Da un lato è in grado

di inquadrare meglio il rischio cardiovascolare del bambino sulla base di un'anamnesi familiare di prima mano, dall'altro è noto che l'intervento sui bambini può comportare un miglioramento degli stili di vita di tutta la famiglia.

I fattori di rischio cardiovascolare possono essere solo potenziali (ad esempio familiarità per diabete) oppure essere già attivi (obesità, ipertensione, dislipidemia ecc.). In presenza di queste alterazioni il trattamento, nella grande maggioranza dei casi, è solo dietetico-comportamentale, attuabile quindi nell'ambulatorio del pediatra. Nei casi più complessi può essere opportuno l'invio presso Centri di secondo livello, che dovranno comunque collaborare con il pediatra di famiglia che rimane sempre il principale operatore e mediatore del rapporto con i ragazzi e le loro famiglie.

Il Gruppo di Studio sull'Ipertensione e il Rischio Cardiovascolare della Società Italiana di Pediatria ha curato la stesura di un manuale sul rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale,[1] che ha affrontato gli aspetti inerenti alla precoce identificazione dei fattori di rischio delle patologie cardiocircolatorie dell'adulto, con l'obiettivo di attuare una prevenzione primaria, grande sfida della moderna pediatria.

Tratteremo in questo articolo di uno dei principali elementi di rischio, che spesso, ma non sempre, agisce in associazione ad altri fattori importanti, e viene sovente trascurato nella valutazione clinica dei pazienti: l'ipertensione arteriosa.

Negli ultimi anni la prevalenza di ipertensione arteriosa in età evolutiva è in aumento e, secondo gli ultimi dati, si attesterebbe intorno al 3-4%. Sempre più frequente il riscontro di valori pressori normali/alti, in particolare, nei bambini sovrappeso/obesi. Numerosi studi hanno documentato che i bambini ipertesi hanno un alto rischio di esserlo anche da adulti, così come i bambini con valori elevati per età e sesso, essendo stata evidenziata una correlazione tra valori pressori riscontrati in età pediatrica e in età adulta. L'ipertensione arteriosa negli adulti, come è noto, rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache, cerebrovascolari e renali. È stato dimostrato che i bambini e gli adolescenti ipertesi mostrano frequentemente alterazioni metaboliche: aumento dei valori di insulina, glicemia, *HOMA index*, uricemia, trigliceridi, LDL colesterolo e diminuzione di HDL colesterolo rispetto ai soggetti normotesi. Questo fenomeno può essere spiegato con la maggiore prevalenza di sovrappeso e obesità nei soggetti ipertesi rispetto ai coetanei normopeso e potrebbe essere, almeno in parte, dovuto all'aumentata resistenza insulinica propria dell'eccesso ponderale. Nei bambini ipertesi sono state documentate alterazioni a carico della massa e della geometria cardiaca. Il *gold standard* per la valutazione delle alterazioni cardiache è costituito dall'ecocardiogramma. L'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta l'alterazione cardiologica più frequente osservata nei soggetti ipertesi.[2-4]

La misurazione della pressione

Escludendo il neonato e il lattante, la misurazione della pressione arteriosa in età pediatrica avviene in modo analogo a quella dell'adulto (Box 1), tuttavia richiede delle particolari attenzioni su alcuni aspetti legati alle modalità e agli strumenti da utilizzare.

Box 1. Tecnica di misurazione della pressione arteriosa nel bambino e nell'adolescente

Far sedere il bambino tranquillo, appoggiato a uno schienale, con il braccio appoggiato a un supporto rigido
Posizionare il bracciale all'altezza del cuore
Scegliere un bracciale di dimensioni adatte (altezza circa il 40% della circonferenza del braccio)
Posizionare lo stetoscopio nella fossa cubitale, sopra la pulsazione dell'arteria brachiale
Gonfiare il bracciale fino a un valore maggiore di 20-30 mmHg della pressione sistolica
Sgonfiare alla velocità di 2-3 mmHg al secondo
La comparsa del primo tono corrisponde alla PA sistolica
La scomparsa dei toni corrisponde alla PA diastolica

Al contrario, l'interpretazione dei valori rilevati è del tutto peculiare nel bambino e nell'adolescente.

Gli sfigmomanometri a mercurio, che rappresenterebbero il *gold standard*, non possono più essere usati per la tossicità di questo materiale. In alternativa si possono utilizzare gli sfigmomanometri aneroidi, che però devono essere regolarmente tarati, in quanto, con facilità, perdono di accuratezza. Un'ottima alternativa, soprattutto nel bambino, sarebbe quella di utilizzare degli strumenti elettronici automatici. Il sito www.stridebp.org è aggiornato per la validazione degli sfigmomanometri elettronici adatti anche per l'età pediatrica. L'utilizzo di un bracciale di grandezza non adeguata può essere una fonte di errore nella valutazione della pressione nel bambino più dello strumento utilizzato per la misurazione. Infatti, i bracciali troppo piccoli sovrastimano i valori, cioè danno valori pressori superiori a quelli effettivi, mentre quelli grandi li sottostimano. Viene raccomandato di utilizzare un bracciale con un'altezza pari a circa il 40% della circonferenza del braccio del bambino nel suo punto medio e, nei casi dubbi, di usare il bracciale più grande. Una volta soddisfatto il criterio dell'altezza del bracciale la sua lunghezza automaticamente risulta adeguata. Poiché il numero dei bracciali disponibili è limitato, nella maggior parte dei casi la scelta si riduce a due misure: quella da adulto e quella da bambino, infatti i bracciali da adulto obeso e da lattante risultano sempre eccessivamente grandi o troppo piccoli. Dato che solitamente il bracciale da bambino ha un'altezza di 9 cm, nella pratica si usa il bracciale da bambino quando la circonferenza del braccio nel suo punto medio è inferiore a 22,5 cm e quello dell'adulto nei casi in cui la circonferenza risulta maggiore di questo valore.

Mentre nell'adulto i valori limite della pressione arteriosa vengono definiti con un criterio epidemiologico, cioè corrispondono ai valori al di sopra dei quali aumenta il rischio per un evento cardiovascolare, nel bambino un approccio di questo tipo per ovvi motivi non è possibile. Si ricorre quindi a un criterio statistico, cioè si definisce iperteso chi, a ripetute misurazioni, ha dei valori di pressione sistolica e/o diastolica superiori o uguali al 95° percentile e portatore di pressione

normale alta (una volta definito pre-iperteso) chi presenta valori maggiori o uguali al 90° percentile, ma inferiori al 95° (Tabella 1).[4-6]

Tabella 1. Soglie di riferimento per i valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica secondo *The Fourth Report in the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.[7]

Pressione normale	<90° percentile
Normale/alta	≥90° - <95° percentile
Ipertensione grado 1	≥95° - <99° percentile +5 mmHg
Ipertensione grado 2	99° percentile +5 mmHg

Tabella 2. Valori di riferimento per la pressione arteriosa secondo *The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*.[7]

MASCHI

Età (anni)	Percentile PA	Percentile altezza o altezza in cm PAS/PAD (mmHg)						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
1	90°	94/49	95/50	97/51	99/52	100/53	102/53	103/54
	95°	98/54	99/54	101/55	103/56	104/57	106/58	106/58
	99°	105/61	106/62	108/63	110/64	112/65	113/66	114/66
2	90°	97/54	99/55	100/56	102/57	104/58	105/58	106/59
	95°	101/59	102/59	104/60	106/61	108/62	109/63	110/63
	99°	109/66	110/67	111/68	113/69	115/70	117/71	117/71
3	90°	100/59	101/59	103/60	105/61	107/62	108/63	109/63
	95°	104/63	105/63	107/64	109/65	110/66	112/67	113/67
	99°	111/71	112/71	114/72	116/73	118/74	119/75	120/75
4	90°	102/62	103/63	105/64	107/65	109/66	110/66	111/67
	95°	106/66	107/67	109/68	111/69	112/70	114/71	115/71
	99°	113/74	114/75	116/76	118/77	120/78	121/78	122/79
5	90°	104/65	105/66	106/67	108/68	110/69	111/69	112/70
	95°	108/69	109/70	110/71	112/72	114/73	115/74	116/74
	99°	115/77	116/78	118/79	120/80	121/81	123/81	123/82
6	90°	105/68	106/68	108/69	110/70	111/71	113/72	113/72
	95°	109/72	110/72	112/73	114/74	115/75	117/76	117/76
	99°	116/80	117/80	119/81	121/82	123/83	124/84	125/84
7	90°	106/70	107/70	109/71	111/72	113/73	114/74	115/74
	95°	110/74	111/74	113/75	115/76	117/77	118/78	119/78
	99°	117/82	118/82	120/83	122/84	124/85	125/86	126/86
8	90°	107/71	109/72	110/72	112/73	114/74	115/75	116/76
	95°	111/75	112/76	114/77	116/78	118/79	119/79	120/80
	99°	119/83	120/84	122/85	123/86	125/87	127/87	127/88
9	90°	109/72	110/73	112/74	114/75	115/76	117/76	118/77
	95°	113/76	114/77	116/78	118/79	119/80	121/81	121/81
	99°	120/84	121/85	123/86	125/87	127/88	128/88	129/89
10	90°	111/73	112/73	114/74	115/75	117/76	119/77	119/78
	95°	115/77	116/78	117/79	119/80	121/81	122/81	123/82
	99°	122/85	123/86	125/86	127/88	128/88	130/89	130/90

segue

Età (anni)	Percentile PA	Percentile altezza o altezza in cm PAS/PAD (mmHg)						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
11	90°	113/74	114/74	115/75	117/76	119/77	120/78	121/78
	95°	117/78	118/78	119/79	121/80	123/81	124/82	125/82
	99°	124/86	125/86	127/87	129/88	130/89	132/90	132/90
12	90°	115/74	116/75	118/75	120/76	121/77	123/78	123/79
	95°	119/78	120/79	122/80	123/81	125/82	127/82	127/83
	99°	126/86	127/87	129/88	131/89	133/90	134/90	135/91
13	90°	117/75	118/75	120/76	122/77	124/78	125/79	126/79
	95°	121/79	122/79	124/80	126/81	128/82	129/83	130/83
	99°	128/87	130/87	131/88	133/89	135/90	136/91	137/91
14	90°	120/75	121/76	123/77	125/78	126/79	128/79	128/80
	95°	124/80	125/80	127/81	128/82	130/83	132/84	132/84
	99°	131/87	132/88	134/89	136/90	138/91	139/92	140/92
15	90°	122/76	124/77	125/78	127/79	129/80	130/80	131/81
	95°	126/81	127/81	129/82	131/83	133/84	134/85	135/85
	99°	134/88	135/89	136/90	138/91	140/92	142/93	142/93
16	90°	125/78	126/78	128/79	130/80	131/81	133/82	134/82
	95°	129/82	130/83	132/83	134/84	135/85	137/86	137/87
	99°	136/90	137/90	139/91	141/92	143/93	144/94	145/94
17	90°	127/80	128/80	130/81	132/82	134/83	135/84	136/84
	95°	131/84	132/85	134/86	136/87	138/87	139/88	140/89
	99°	139/92	140/93	141/93	143/94	145/95	146/96	147/97

FEMMINE

Età (anni)	Percentile PA	Percentile altezza o altezza in cm PAS/PAD (mmHg)						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
1	90°	97/52	97/53	98/53	100/54	101/55	102/55	103/56
	95°	100/56	101/57	102/57	104/58	105/59	106/59	107/60
	99°	108/64	108/64	109/65	111/65	112/66	113/67	114/67
2	90°	98/57	99/58	100/58	101/59	103/60	104/61	105/61
	95°	102/61	103/62	104/62	105/63	107/64	108/65	109/65
	99°	109/69	110/69	111/70	112/70	114/71	115/72	116/72
3	90°	100/61	100/62	102/62	103/63	104/64	106/64	106/65
	95°	104/65	104/66	105/66	107/67	108/68	109/68	110/69
	99°	111/73	111/73	113/74	114/74	115/75	116/76	117/76
4	90°	101/64	102/64	103/65	104/66	106/67	107/67	108/68
	95°	105/68	106/68	107/69	108/70	110/71	111/71	112/72
	99°	112/76	113/76	114/76	115/77	117/78	118/79	119/79
5	90°	103/66	103/67	105/67	106/68	107/69	109/69	109/70
	95°	107/70	107/71	108/71	110/72	111/73	112/73	113/74
	99°	114/78	114/78	116/79	117/79	118/80	120/81	120/81
6	90°	104/68	105/68	106/69	108/70	109/70	110/71	111/72
	95°	108/72	109/72	110/73	111/74	113/74	114/75	115/76
	99°	115/80	116/80	117/80	119/81	120/82	121/83	122/83

segue

Età (anni)	Percentile PA	Percentile altezza o altezza in cm PAS/PAD (mmHg)						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
7	90°	106/69	107/70	108/70	109/71	111/72	112/72	113/73
	95°	110/73	111/74	112/74	113/75	115/76	116/76	116/77
	99°	117/81	118/81	119/82	120/82	122/83	123/84	124/84
8	90°	108/71	109/71	110/71	111/72	113/73	114/74	114/74
	95°	112/75	112/75	114/75	115/76	116/77	118/78	118/78
	99°	119/82	120/82	121/83	122/83	123/84	125/85	125/86
9	90°	110/72	110/72	112/72	113/73	114/74	116/75	116/75
	95°	114/76	114/76	115/76	117/77	118/78	119/79	120/79
	99°	121/83	121/83	123/84	124/84	125/85	127/86	127/87
10	90°	112/73	112/73	114/73	115/74	116/75	118/76	118/76
	95°	116/77	116/77	117/77	119/78	120/79	121/80	122/80
	99°	123/84	123/84	125/85	126/86	127/86	129/87	129/88
11	90°	114/74	114/74	116/74	117/75	118/76	119/77	120/77
	95°	118/78	118/78	119/78	121/79	122/80	123/81	124/81
	99°	125/85	125/85	126/86	128/87	129/87	130/88	131/89
12	90°	116/75	116/75	117/75	119/76	120/77	121/78	122/78
	95°	119/79	120/79	121/79	123/80	124/81	125/82	126/82
	99°	127/86	127/86	128/87	130/88	131/88	132/89	133/90
13	90°	117/76	118/76	119/76	121/77	122/78	123/79	124/79
	95°	121/80	122/80	123/80	124/81	126/82	127/83	128/83
	99°	128/87	129/87	130	132	133	134	135
14	90°	119/77	120/77	121/77	122/78	124/79	125/80	125/80
	95°	123/81	123/81	125/81	126/82	127/83	129/84	129/84
	99°	130/88	131/88	132/89	133/90	135/90	136/91	136/92
15	90°	120/78	121/78	122/78	123/79	125/80	126/81	127/81
	95°	124/82	125/82	126/82	127/83	129/84	130/85	131/85
	99°	131/89	132/89	133/90	134/91	136/91	137/92	138/93
16	90°	121/78	122/78	123/79	124/80	126/81	127/81	128/82
	95°	125/82	126/82	127/83	128/84	130/85	131/85	132/86
	99°	132/90	133/90	134/90	135/91	137/92	138/93	139/93
17	90°	122/78	122/79	123/79	125/80	126/81	127/81	128/82
	95°	125/82	126/83	127/83	129/84	130/85	131/85	132/86
	99°	133/90	133/90	134/91	136/91	137/92	138/93	139/93

Per stabilire questi valori soglia è necessario rifarsi a una popolazione di riferimento, che ancora oggi rimane la popolazione di bambini americani del *The Fourth Report in the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*[7] (Tabella 2), soprattutto per l'ampiezza del campione di riferimento e poi perché è stato dimostrato che, in diversi lavori, i soggetti con valori pressori superiori ai *cut off* definiti da questo report erano portatori di danni d'organo. Qualunque siano i riferimenti utilizzati, i valori pressori in ogni caso crescono fisiologicamente con l'età, sono leggermente superiori nei maschi rispetto alle femmine e aumentano discretamente con il crescere della statura. Per una valutazione corretta dei dati rilevati si dovrà quindi tenere conto contemporaneamente dei parametri età, sesso e altezza del soggetto in esame. Per utilizzare correttamente queste tabelle bisogna quindi conoscere l'altezza del bambino, trasformarla nel corrispondente percentile e incrociare la riga dell'età con la colonna del percentile della statura. Le principali cartelle elettroniche gestionali per la pediatria calcolano automaticamente il valore del percentile pressorio.

Al contrario di quanto comunemente si crede, un aumento della pressione arteriosa di norma non si accompagna a una particolare sintomatologia, tranne i casi, rarissimi nei ragazzi, di valori pressori eccezionalmente alti in corso di crisi ipertensiva. Tuttavia è frequente che, in condizioni di stress anche moderato, la pressione possa facilmente superare i limiti di norma. Spesso in questi casi si tende a scambiare l'effetto con la causa. Tipica è la situazione di un bambino con cefalea a cui viene misurata la pressione magari in Pronto Soccorso. In questi casi è la cefalea (e la condizione stressante in cui avviene la misurazione) a condizionare l'aumento dei valori di pressione e non il contrario. Data l'assenza di sintomi specifici, l'unico modo per diagnosticare un'ipertensione arteriosa è quello di misurare la pressione in condizioni di benessere e tranquillità. La rilevazione della pressione in età pediatrica andrebbe effettuata in tutti i bambini nelle annuali visite di controllo di crescita, a partire dall'età di tre/cinque anni, prima e più frequentemente nei casi di condizioni morbose che possono accompagnarsi ad aumento della pressione arteriosa. Nel caso di riscontro, verificato in più occasioni, di valori pressori superiori ai limiti di norma (90°/95° percentile per età, sesso e statura) è necessario intraprendere un percorso che prevede tre passi successivi:

I. confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa,
II. differenziare le forme primitive dalle secondarie ricercando anche eventuali danni d'organo,
III. intraprendere un trattamento.

Diagnosi di ipertensione arteriosa

Per confermare la diagnosi di ipertensione è necessario effettuare diverse misurazioni ambulatoriali (*office*) che presentino una media di valori superiori al 95° percentile per età, sesso e statura. Se i valori si collocano tra il 90° e il 95° percentile si parlerà di pressione normale/alta. Nel caso in cui le successive misurazioni non confermino valori iniziali elevati si configura la condizione di "ipertensione transitoria". Il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore studio (ABPM), se eseguito in mani esperte e correttamente interpretato, fornisce una serie di importanti informazioni aggiuntive (valori medi del giorno e della notte, riduzione fisiologica della pressione arteriosa durante le ore di sonno notturno, *load* pressorio, cioè la percentuale di valori superiori ai *cut off* di riferimento). Tuttavia, al contrario di quanto avviene nell'adulto, attualmente il monitoraggio pressorio non può essere considerato diagnostico in età pediatrica perché i valori di riferimento utilizzati sono stati estrapolati da una popolazione costituita da un numero limitato di soggetti. L'interpretazione abbinata dei risultati delle misurazioni *office* e dell'ABPM individua una serie di condizioni diverse che sono schematizzate nella Tabella 3.

Tabella 3. Interpretazione combinata dei valori pressori secondo misurazioni *office* e monitoraggio 24 ore

Classificazione	PAS/PAD *Office*	Monitoraggio PAS/PAD 24 ore	Carico pressorio PAS e PAD
Pressione normale	<90° percentile	<95° percentile	<25%
Ipertensione da camice bianco	≥95° percentile	<95° percentile	<25%
Pre-ipertensione	≥90° percentile	<95° percentile	≥25%
Ipertensione mascherata	<95° percentile	≥95° percentile	≥25%
Ipertensione	≥95° percentile	≥95° percentile	≥25%
Ipertensione severa	≥95° percentile	≥95° percentile	≥50%

Dipping = diminuzione dei valori medi notturni di almeno il 10% rispetto a quelli diurni

PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica, carico pressorio: percentuale di misurazioni superiori del 95° percentile complessivamente per sistolica e diastolica

In mancanza della disponibilità di un monitoraggio delle 24 ore correttamente effettuato e interpretato secondo i criteri pediatrici, è preferibile affidarsi a ripetute misurazioni *office* piuttosto che utilizzare un esame che potrebbe essere fuorviante. Ovviamente quando i valori elevati alle misurazioni *office* sono confermati dal monitoraggio delle 24 ore si pone con certezza la diagnosi di ipertensione arteriosa, tuttavia le condizioni di pressione normale alta, ipertensione transitoria o quella di ipertensione da camice bianco (valori di pressione rilevati dal medico nel corso di una visita in ambulatorio) non configurano una situazione di normalità. Si tratta infatti di soggetti che potrebbero sviluppare in futuro un'ipertensione stabile e non esclude già da ora la presenza di iniziali danni d'organo. Questi ragazzi andranno attentamente monitorati nel tempo e possono trarre giovamento da un trattamento dietetico-comportamentale.

Diagnosi differenziale tra ipertensione primitiva e forme secondarie. Valutazione di danno d'organo

Una volta stabilita la presenza di ipertensione arteriosa è necessario effettuare una diagnosi differenziale tra forme primitive e secondarie.[8-10] I quadri di ipertensione secondaria sono prevalenti nel neonato e nella primissima infanzia. L'ipertensione primitiva è invece molto più frequente di quella secondaria nei bambini della seconda infanzia e negli adolescenti, specie in presenza di eccesso ponderale. Comunque, per porre diagnosi di ipertensione primitiva o essenziale, bisogna escludere la presenza di una forma secondaria. Le principali forme di ipertensione secondaria sono riassunte nella Tabella 4.

Tabella 4. Principali cause di ipertensione secondaria nel bambino

Nefropatia cronica
Ipertensione nefrovascolare
Coartazione aortica
Iperaldosteronismo primario
Sindrome di Cushing
Sindrome adreno-genitale
Ipertiroidismo
Feocromocitoma
Forme iatrogene
Forme genetiche

Anche se la diagnosi di alcune specifiche forme secondarie può essere difficile e richiedere esami anche complessi, la semplice esclusione di un'ipertensione secondaria può essere fatta, nella gran parte dei casi, in modo relativamente semplice. La Tabella 5 elenca dei criteri anamnestici e clinici per differenziare le forme primitive da quelle secondarie, mentre la normalità di elettroliti plasmatici, creatininemia, ormoni tiroidei, esame urine orienta verso la diagnosi di ipertensione essenziale. L'ecocardiografia esclude una coartazione aortica, mentre permette di individuare la presenza di un'ipertrofia ventricolare sinistra che è il danno d'organo più frequentemente documentato nei ragazzi con ipertensione arteriosa sia primitiva sia secondaria.

Tabella 5. Criteri anamnestici e clinici orientativi per la diagnosi differenziale tra forme primitive e secondarie

	Ipertensione essenziale	Forme secondarie
Esordio	Più frequente nella seconda infanzia	Spesso precoce
Riscontro	Casuale in visite di controllo generale	Spesso la patologia di base è già nota
Valori pressori	Moderatamente elevati	Spesso marcatamente elevati
Sintomatologia associata	Nessuna	Relativa alla specifica patologia
Anamnesi familiare	Spesso presente ipertensione nel gentilizio	Rare le forme familiari
Eccesso ponderale	Spesso presente	Non frequente
Polsi femorali	Presenti	Ridotti o assenti nella coartazione aortica
Differenza di valori di pressione tra arti superiori e inferiori	Non presente	Presente nella coartazione aortica

Trattamento

Le forme secondarie si avvalgono di terapie per le specifiche patologie che mirano anche, quando possibile, a rimuovere la causa dell'ipertensione stessa. Il trattamento delle forme essenziali è sempre in prima battuta dietetico-comportamentale e, solo in pochi e selezionati casi, è necessario usare medicinali (vedi paragrafo successivo). Anche quando è necessario ricorrere ai farmaci, sia nelle forme primitive sia in quelle secondarie, è sempre opportuno mantenere un trattamento dietetico-comportamentale che permetterà di ridurne le dosi. Il trattamento dietetico-comportamentale si basa su tre principi: aumentare l'attività fisica, ridurre l'eccesso di peso quando presente, ridurre l'apporto dietetico di sale e zuccheri semplici, in particolare di fruttosio. Gli zuccheri semplici, soprattutto se assunti sotto forma di bevande, contribuiscono a una quota calorica poco saziante che può avere un ruolo importante nel determinare l'eccesso ponderale che spesso si correla a ipertensione. Inoltre, il fruttosio contribuisce ad aumentare i valori pressori, sia in modo diretto sia stimolando la sintesi di acido urico. Un eccessivo consumo di sale, quindi di sodio, è un fattore che notoriamente contribuisce a elevare i valori pressori, mentre una sua riduzione si associa a una diminuzione dei valori in soggetti con ipertensione. Il sodio agisce sulla pressione arteriosa sia attraverso un evidente meccanismo osmotico sia aumentando l'acqua nel circolo ematico, ma anche attraverso una serie di complesse interazioni metaboliche che contribuiscono all'irrigidimento delle pareti vascolari. Il sale che viene assunto con l'alimentazione può essere distinto in tre quote: quello naturalmente presente negli alimenti rappresenta la parte più modesta (circa 10%), ma potrebbe essere già sufficiente a soddisfare il fabbisogno di questo micronutriente, tranne in casi di copiosa sudorazione. Il sale che viene aggiunto durante o dopo la preparazione degli alimenti, cioè il sale da cucina, è circa un terzo dell'*intake* di sodio, mentre la maggior parte, fino al 60%, viene introdotto come sale "nascosto", vale a dire inserito alla fonte in una serie di preparazioni alimentari. Salumi, formaggi, salse, alimenti pronti, in salamoia o comunque preparati con l'aggiunta di sale sia per favorirne la conservazione sia per aumentarne l'*appeal* al gusto sono di gran lunga la maggior fonte di sodio. Anche il pane e i dolci da forno contengono una quota di sale rilevante, per non parlare di alimenti molto apprezzati dai ragazzi come patatine fritte, popcorn e simili. Per limitare l'apporto di sodio almeno a quello consigliato dai LARN è necessario limitare al minimo l'uso di alimenti pronti, non salare durante la cottura dei cibi, utilizzare alimenti freschi salati con al massimo un cucchiaino raso di sale, da suddividere nel corso della giornata, e consumare pane senza sale di tipo toscano.

Trattamento farmacologico

Nelle forme di ipertensione arteriosa secondaria lo scopo principale della terapia sarebbe quello, quando possibile, di rimuoverne la causa. Quando non è possibile si ricorre a farmaci antipertensivi e, solitamente, la terapia farmacologica è appannaggio di Centri con competenza per la specifica

patologia. Nel bambino e nell'adolescente con ipertensione primitiva, la terapia farmacologica non costituisce mai il primo approccio ed è raramente necessaria. In tutti i casi deve sempre essere complementare all'intervento dietetico-comportamentale, per permettere di utilizzare bassi dosaggi di farmaco e ottenere un miglior controllo terapeutico e una maggior prevenzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento farmacologico andrebbe intrapreso in presenza di danno d'organo o di valori pressori che permangono elevati nonostante l'intervento non farmacologico. La terapia farmacologica potrebbe essere presa in considerazione in bambini ipertesi che presentino grave obesità associata a dismetabolismo (iperinsulinismo, dislipidemia, iperuricemia), e potrà venir sospesa in caso di positiva risposta al trattamento dietetico-comportamentale. I farmaci attualmente raccomandati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa dell'adulto sono quelli che si prescrivono anche nel bambino e nell'adolescente:[8-12]

a) bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ACE-inibitori e antagonisti del recettore AT_1 dell'angiotensina II, sartani;

b) beta-bloccanti;

c) calcio-antagonisti;

d) diuretici.

Sia i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone sia i β-bloccanti diminuiscono la pressione arteriosa inattivando il sistema renina-angiotensina-aldosterone e riducendo l'elevata attività simpatica. I calcio-antagonisti hanno un'azione di vasodilatazione diretta. I diuretici aumentano la natriuresi e diminuiscono la volemia ma, essendo associati ad alterazioni metaboliche (aumento di glicemia e uricemia) andrebbero utilizzati solo se strettamente necessari e con cautela. Nella pratica è preferibile utilizzare farmaci a effetto prolungato (evitando le forme *retard* che sono assorbite male in età pediatrica e perdono l'effetto prolungato se le compresse vengono spezzate) e prescrivere le classi di farmaci con meno effetti collaterali. Gli effetti collaterali sono più importanti con i diuretici, seguiti dai β-bloccanti, dai calcio-antagonisti, dagli ACE-inibitori e, infine, dai sartani. Per quasi tutti i farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa non sono disponibili formulazioni specifiche per l'età pediatrica, il dosaggio va quindi valutato dal medico in base al peso del bambino. È consigliabile cominciare con un solo principio attivo e, qualora non venisse raggiunto l'obiettivo pressorio in 4-8 settimane, si potrà aumentare la posologia o passare a un trattamento con due farmaci.

Conclusioni

La prevalenza di ipertensione arteriosa in età pediatrica non è trascurabile. L'unico modo per sospettarne la presenza è di misurare regolarmente la pressione e ripetute misurazioni possono confermare la diagnosi. Le alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate a un aumento dei valori pressori si manifestano fin dall'età pediatrica. È necessario rilevare precocemente una condizione di ipertensione arteriosa, ricordando che è comunque in larga misura un fattore di rischio modificabile con un intervento tempestivo sullo stile di vita.

Bibliografia

1. Bona G, Brambilla P, Giussani MC, Maringhini S, Gruppo di Studio Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare Società Italiana di Pediatria. Il rischiocardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale. Manuale per la valutazione e il trattamento. Il Pensiero Scientifico Editore, 2019.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017;140:e20171904.
3. Genovesi S, Parati G, Giussani M, et al. How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. High Blood Press Cardiovasc Prev 2020;27(3):183-93.
4. Genovesi S, Brambilla P, Giussani M, et al. Insulin resistance, prehypertension, hypertension and blood pressure values in paediatric age. J Hypertens 2012;30(2):327-35.
5. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: The bogalusa heart study. Hypertension 2004;43:541-6.
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016;34:1887-92.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
8. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, et al. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep 2018;41(4).
9. Strambi M, Giussani M, Ambruzzi MA, et al. Novelty in hypertension in children and adolescents: focus on hypertension during the first year of life, use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring, role of physical activity in prevention and treatment, simple carbohydrates and uric acid as risk factors. Ital J Pediatr 2016;42(1):69.
10. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment. A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008;52:433-51.
11. Valerio G, Saggese G, Maffeis C., et al. Gruppo di Studio Obesità Infantile della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Consensus su Diagnosi, Trattamento e Prevenzione dell'obesità del Bambino e dell'Adolescente. Visto in: https://docs.sip.it/Consensus_Obesita_2017.pdf.
12. Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. Ital J Pediatr 2013;39:20.

Per contattare l'Autore **Gianni Bona**: *gianni.bona@maggioreosp.novara.it*

PREVENZIONE DELLA SINDROME DELLA MORTE IMPROVVISA (SIDS) E GESTIONE INTEGRATA OSPEDALE-TERRITORIO DEL PAZIENTE CON *BRIEF RESOLVED UNEXPLAINED EVENT* (BRUE) O CON *APPARENT LIFE-THREATENING EVENT* (ALTE)

Giovanni Prezioso[1], Serafina Perrone[2], Giacomo Biasucci[3], Giovanna Pisi[1], Valentina Fainardi[1], Caterina Strisciuglio[4], Francesco Nonnis Marzano[5], Sabrina Moretti[2], Francesco Pisani[1], Bertrand Tchana[6], Alberto Argentiero[1], Cosimo Neglia[1], Carlo Caffarelli[1], Patrizia Bertolini[7], Maria Teresa Bersini[8], Andrea Canali[8], Emanuele Voccia[8], Antonella Squarcia[9], Tullio Ghi[10], Carla Verrotti[11], Tiziana Frusca[10], Rossana Cecchi[12], Giovanna Giordano[13], Filomena Colasanti[2], Ilenia Roccia[2], Paola Palanza[14], Susanna Esposito[1]

[1]*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Università di Parma*

[2]*Unità di Neonatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Università di Parma*

[3]*Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza*

[4]*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Pediatrica e Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

[5]*Dipartimento di Chimica, Scienze della Vita e Sostenibilità Ambientale, Università di Parma, Parma*

[6]*Unità di Cardiologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma*

[7]*Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma*

[8]*Pediatra di Famiglia, AUSL di Parma, Parma*

[9]*Unità di Neuropsichiatria Infantile, AUSL di Parma, Parma*

[10]*Unità di Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

[11]*Unità Salute Donna, AUSL Parma, Parma*

[12]*Sezione di Medicina Legale, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

[13]*Unità di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

[14]*Unità di Neuroscienze, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

Riassunto

La morte improvvisa del lattante (SIDS) resta un evento drammatico e, purtroppo, ancora troppo frequente. L'esistenza di condizioni favorenti e l'intervento su di esse sono elementi essenziali perché il pediatra concordi con i familiari comportamenti consoni a ridurre al minimo il rischio. Da conoscere sono anche le manifestazioni di apnea accompagnate da sintomi suggestivi dell'esistenza di una grave compromissione organica definiti come ALTE o BRUE e che hanno, fortunatamente, evoluzione favorevole. Anche in questo caso, tuttavia, è necessario che il pediatra li identifichi rapidamente e attui quanto necessario a evitare ulteriori problemi al piccolo e alla sua famiglia. In questa nota viene discusso tutto quanto può essere utile a favorire un comportamento conforme ai suggerimenti derivati dalle linee guida internazionali.

Parole chiave

SIDS, ALTE, BRUE, prevenzione, gestione

Introduzione

La *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS), definita come sindrome della morte improvvisa e inaspettata del lattante, è la causa più comune di mortalità infantile post-neonatale ed è responsabile del 40-50% di tutti i decessi dei bambini di età compresa tra un mese e un anno. Nel 90% dei casi gli eventi si verificano entro i primi 6 mesi, con un picco di incidenza tra i 2 e i 4 mesi. Le ricerche di fisiopatologia clinica e le indagini epidemiologiche non hanno ancora permesso di raggiungere una spiegazione completa del fenomeno, ma hanno individuato

alcune condizioni che lo accompagnano costantemente. Per evitare la SIDS, l'unica arma è la prevenzione e bisogna conoscere i fattori di rischio su cui intervenire. D'altra parte, la SIDS va differenziata dall'*Apparent Life-Threatening Event* (ALTE) e dal *Brief Resolved Unexplained Event* (BRUE), eventi che destano grande paura nell'osservatore, ma che, di fatto, non mettono in pericolo la vita del bambino.

Definizioni e linee guida

SUDI e SIDS

In età infantile (<12 mesi), tutti i casi di morte improvvisa e imprevedibile nelle 48 ore precedenti sono definiti come *Sudden Unexpected Death In Infancy* (SUDI).[1] Si utilizza il termine SIDS in quelle forme di SUDI che si verificano in bambini precedentemente sani e che restano inspiegate anche dopo indagini *post-mortem* approfondite, compresa l'autopsia, l'investigazione della scena del decesso e l'analisi della storia anamnestica. Le SIDS sono una sottocategoria di SUDI e rappresentano circa il 50% dei casi. Altre cause comuni di SUDI sono il soffocamento accidentale, i maltrattamenti, l'asfissia, le infezioni, le aritmie, le malattie metaboliche, le ingestioni di sostanze tossiche.

ALTE

Il termine ALTE è stato coniato nel 1986, durante una conferenza per lo sviluppo del *National Institutes of Health* (NIH), la cui tematica centrale era il problema dell'apnea infantile e il suo monitoraggio domiciliare. Il termine ALTE veniva individuato come nuovo termine da utilizzare, in quanto, rispetto alle precedenti definizioni, non presentava associazioni fuorvianti con la SIDS, che potevano spaventare i genitori.

Un ALTE viene definito come un episodio insorto prima dell'anno di vita che può spaventare o terrorizzare l'osservatore (spesso un familiare del bambino) caratterizzato da:

- apnea, che può essere centrale od, occasionalmente, ostruttiva;
- cambiamento del colore della pelle, solitamente cianotico o pallido, ma a volte anche eritematoso o pletorico;
- marcato cambiamento del tono muscolare, frequentemente ipotonia o rilassamento muscolare;
- soffocamento o conati di vomito.

Nonostante l'introduzione del termine ALTE, in sostituzione al precedente "*Near-miss SIDS*", abbia apportato un notevole miglioramento, rimane comunque un termine imperfetto. Infatti, il classificare un evento come ALTE ha portato all'emergere di nuove problematiche, dovute all'eterogeneità della popolazione interessata. Inoltre, inserire nell'acronimo il concetto di *Life-Threatening* (letteralmente "minaccia per la vita" o "pericoloso per la vita") può aumentare considerevolmente il livello di ansia e preoccupazione dei genitori, spesso senza una vera giustificazione.

BRUE

In risposta a queste esigenze, nell'aprile 2016, l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ha pubblicato, per la prima volta in assoluto, delle linee guida applicabili specificatamente ai pazienti che hanno avuto esperienza di un ALTE.[2] All'interno di questo articolo inserisce un nuovo, importante acronimo: BRUE, che dovrebbe essere utilizzato per descrivere un episodio improvviso, breve, risolto, in un bambino di età inferiore a 1 anno, descritto da un osservatore (Tabella 1).

La definizione "breve" fa riferimento alla durata dell'episodio, che deve essere inferiore al minuto (spesso di circa 20/30 secondi); "risolto" indica invece che il paziente torna al suo stato di salute precedente all'evento.

L'episodio deve presentare almeno uno dei seguenti segni:

1. cianosi o pallore;
2. respirazione assente, ridotta o irregolare;
3. marcato cambiamento del tono muscolare (ipertonia o ipotonia);
4. alterato livello di responsività.

Sono di seguito elencate in dettaglio le principali differenze tra BRUE e ALTE secondo le nuove definizioni (Tabella 2).

I. Nel caso del BRUE il medico deve determinare se il neonato ha presentato cianosi o pallore, e non solamente cambio del colore della pelle. Questo è importante perché episodi di arrossamento (*rubor*) sono comuni nei neonati sani e non devono essere considerati segni di BRUE.
II. Nel BRUE vengono ampliati i criteri respiratori, non considerando solamente episodi di apnea, ma anche di respirazione assente, respirazione ridotta e altre anomalie respiratorie.
III. Nel BRUE si considera solo un marcato cambiamento del tono (ipertonia o ipotonia) e non una modifica generale del tono muscolare.
IV. Nel BRUE viene introdotto un nuovo criterio: alterazione del livello di responsività.
V. La diagnosi di BRUE si basa su caratteristiche cliniche analizzate dal medico e non solamente sul racconto e sulle percezioni dell'osservatore.
VI. Un BRUE presenta un limite di età ben definito, minore di 1 anno, quindi si riferisce esplicitamente a neonati e lattanti.
VII. Un BRUE ha un tempo di durata inferiore a 1 minuto, nei criteri dell'ALTE la durata non è specificata.

Inoltre, si parla di BRUE solamente quando non vi è evidenza di una chiara spiegazione eziologica. Infatti, ad esempio, la presenza di sintomatologia respiratoria o febbre al momento dell'accettazione preclude la classificazione di un evento come BRUE suggerendo invece una patologia respiratoria acuta. Il riscontro di sintomi quali soffocamento e conati di vomito rimanda a un reflusso gastroesofageo. Questi quadri clinici comuni, anche se in presenza di apnea, non sono da confondere con episodi di BRUE, in quanto sono determinati da un'eziologia definita e nota.

Tabella 1. Definizione di BRUE: criteri di inclusione ed esclusione

Definizione		
***B**rief*	Durata <1 minuto (solitamente 20-30 secondi)	Durata ≥1 minuto
***R**esolved*	Il paziente al termine dell'episodio torna alla sua condizione originaria di benessere completo - Parametri vitali normali - Normale obiettività	Riscontro durante la visita di: • febbre al momento o recente • tachipnea, bradipnea, apnea • tachicardia o bradicardia • ipotensione, ipertensione, instabilità emodinamica • sopore, letargia, alterato stato di coscienza • ipotono o ipertono • vomito • ecchimosi, petecchie o altri segni di trauma • anomalie di peso, altezza o circonferenza cranica • respiro rumoroso (sibili, gemiti, stridore) • evento ripetuto
***U**nexplained*	Mancanza di una condizione medica identificabile come causa dell'episodio	Evento considerato compatibile con una manifestazione di reflusso gastroesofageo, disfagia, ostruzione nasale, ecc. - Anamnesi od obiettività compatibili con abuso, anomalie delle vie aeree, ecc.
***E**vent*		
• Cianosi o pallore	Cianosi centrale: colorazione cianotica di volto, gengive, tronco - Pallore centrale (volto, tronco)	Acrocianosi o cianosi periorale - Rossore
• Respiro assente, irregolare, rallentato	Apnea centrale - Apnea ostruttiva - Apnea ostruttiva mista	Respiro periodico del neonato - Spasmo affettivo
• Cambiamento marcato del tono	Ipotono - Ipertono	Cambio del tono associato a spasmo affettivo - Deviazione dello sguardo, nistagmo - Convulsione generalizzata tonico-clonica - Spasmi infantili - Ipertono legato a pianto o a sensazione di soffocamento legata a reflusso o disfagia
• Alterato stato di coscienza	Perdita di conoscenza - Alterazioni dello stato neurologico - Sopore - Stato post-critico	Perdita di conoscenza associata a spasmo affettivo

Tabella 2. Differenze tra definizione di ALTE e BRUE

	ALTE	BRUE
Colorito	Qualsiasi cambiamento del colorito (cianosi, pallore, eritrosi…)	Cianosi o pallore
Respiro	Apnea (centrale od ostruttiva)	Assente, ridotto o irregolare
Tono	Variazione del tono, soffocamento	Variazione del tono (iper- o ipotono) senza segni di soffocamento
Responsività	Non menzionata	Alterata
Valutazione del pericolo	Spaventoso per l'osservatore/ *caregiver*	Desta preoccupazione nel *caregiver*
Età	<1 anno	<1 anno
Durata	Non specificata	<1 minuto

Linee guida italiane della SIP

Sulla base di una revisione della letteratura e delle linee guida dell'AAP, nel dicembre 2017, la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha pubblicato le nuove linee guida italiane,[3] che tuttavia non coincidono completamente con quelle fornite dall'AAP. Una differenza sostanziale consiste in un diverso utilizzo del nuovo acronimo BRUE: mentre nelle linee guida americane si distinguevano BRUE a basso e ad alto rischio, abbandonando completamente il termine ALTE, considerato fonte di ulteriore agitazione e preoccupazione per chi accudisce il bambino, nella trattazione italiana si raccomanda (con un grado di raccomandazione A) di introdurre il termine BRUE solamente per descrivere episodi idiopatici a basso rischio; mentre per quelli ad alto rischio si accetta, e si consiglia, di mantenere il termine ALTE.

Obiettivi

Un evento percepito e descritto come *near-death*, vicino alla morte, di un lattante è un'esperienza terrificante e allarmante per i genitori, che infatti frequentemente si recano in ospedale per accertamenti. All'accesso in Pronto Soccorso, sovente il bambino appare in perfetta salute, senza alcun segno o sintomo che possa giustificare il recente episodio. Il medico si trova quindi nella condizione di non avere dati oggettivi sufficienti per individuare una causa e fornire spiegazioni ai genitori, i quali, proprio a causa della natura dell'evento, sono estremamente preoccupati e ne rimangono insoddisfatti.

Gli obiettivi di questo protocollo sono:

- implementare la prevenzione primaria di SIDS e ALTE a livello territoriale, tramite strategie di informazione del pubblico e di formazione dei pediatri di libera scelta;
- stabilire i criteri di ricovero dei pazienti con BRUE/ALTE;
- definire l'iter diagnostico da effettuare nei pazienti ricoverati;
- stabilire il follow up domiciliare e ambulatoriale dei pazienti con pregressi episodi di BRUE/ALTE e dei fratelli di pazienti deceduti per SIDS.

Epidemiologia

Secondo alcuni studi di popolazione, la definizione di ALTE/BRUE oscilla tra i 0,6 e i 2,46 casi su 1.000 nati vivi.[4,5]

Gli episodi di ALTE/BRUE, inoltre, rappresentano:[2,6]

- lo 0,6%-0,8% di tutti gli accessi dei bambini <1 anno in Pronto Soccorso;
- lo 0,5%-6% di tutte le visite pediatriche dei bambini <1 anno;
- circa il 2,3% delle ospedalizzazioni pediatriche;
- lo 0,2%-1,1% del tasso di mortalità nella prima infanzia.

Per quanto riguarda la situazione locale, recentemente, presso la Clinica Pediatrica di Parma, è stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico che ha analizzato 942 cartelle cliniche provenienti dall'archivio della UOC Clinica Pediatrica e 159 referti provenienti dall'archivio dei verbali dell'Applicativo Informatico utilizzato presso l'Accettazione Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini di Parma, relativi a pazienti con diagnosi di BRUE, nel periodo compreso tra il 01/01/2018 e il 31/05/2019. Delle 942 cartelle cliniche, 26 presentavano caratteristiche compatibili con una diagnosi di BRUE, corrispondenti al 2,76% del totale dei ricoveri. Di questi, i casi che rispettano i criteri di BRUE a basso rischio sono 10, pari all'1,06%; i restanti 16 casi ad alto rischio rappresentano quindi l'1,69% del totale. Analizzando le diagnosi descrittive di dimissione tra i referti dell'Applicativo Informatico dell'Accettazione Pediatrica, sono stati riscontrati 9 casi compatibili con BRUE: 4 a basso rischio e 5 ad alto rischio. Considerando che vi sono stati 19.608 accessi presso l'Accettazione Pediatrica nell'anno 2018 e 9.212 accessi durante il successivo periodo analizzato (01/01/2019-31/05/2019), per un totale di 28.820 accessi, l'incidenza complessiva di BRUE risulta pari allo 0,12% del totale degli accessi. L'incidenza complessiva di BRUE a basso rischio è stata dello 0,04%, contro lo 0,07% per le ALTE.

Descrizioni delle fasi del protocollo

Prevenzione primaria di SIDS e ALTE

Per la prevenzione è di fondamentale importanza diffondere a livello territoriale e presso gli ambulatori dei pediatri di famiglia dei semplici consigli che facciano riferimento alle recenti raccomandazioni dell'AAP[7] e al progetto "Per loro è meglio", sviluppato dall'Assessorato delle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna.[8] Le raccomandazioni vengono riassunte di seguito.

Consigli per i genitori

Qual è la posizione più idonea per la nanna?

Il lattante deve essere mantenuto in posizione supina (a pancia in su) durante il riposo, su di un materasso rigido, evitando l'uso del cuscino. È consigliabile, inoltre, mantenere il materasso della culla lievemente rialzato in modo che la testa e il tronco siano più sollevati rispetto al bacino e agli arti inferiori.

Come va coperto nel letto il bambino?

Il bambino non va coperto troppo e non va avvolto stretto nelle coperte. La temperatura ambientale ideale è 18-20 °C.

Il ciuccio aumenta il rischio di SIDS/ALTE?

L'utilizzo del ciuccio durante il sonno sembra ridurre il rischio di SIDS. Va comunque introdotto dopo il primo mese di vita, dopo un corretto avviamento dell'allattamento. Non bisogna forzare il bambino se lo rifiuta. Non va reintrodotto se viene perso durante il sonno. Non va imbevuto di sostanze edulcoranti. Va sospeso dopo l'anno di vita.

Il fumo aumenta il rischio di SIDS/ALTE?

L'esposizione al fumo rappresenta un fattore di rischio per SIDS sia durante la gravidanza sia dopo la nascita. Bisogna evitare di fumare negli ambienti in cui soggiorna il bambino. È, inoltre, raccomandato di evitare il contatto del neonato con indumenti venuti a contatto col fumo.

Qual è la migliore alimentazione?

L'allattamento al seno è l'alimentazione migliore per il bambino.

Le vaccinazioni aumentano il rischio di SIDS/ALTE?

Tutte le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale regionale sono assolutamente raccomandate in quanto nessuna vaccinazione aumenta il rischio di SIDS o ALTE.

Quali sono le raccomandazioni da seguire in caso di anamnesi familiare positiva per SIDS?

Nel caso di nuovi nati con anamnesi familiare positiva per SIDS, seppur non vi siano linee guida specifiche, raccomandiamo di: 1) insegnare ai genitori, prima della dimissione dalla neonatologia, le misure rianimatorie di base; 2) prevedere la dimissione con cardiomonitor per 6 mesi o fino al compimento della 43ª settimana post-concezionale.

Nella prevenzione è importante rendere parte attiva entrambi i genitori, coinvolgendoli in tutte le fasi dell'accudimento del nuovo nato.

Gestione in Pronto Soccorso dei pazienti con ALTE/BRUE

Quali dati anamnestici raccogliere?

Il raccordo anamnestico rappresenta il primo step del processo diagnostico ed è fondamentale per classificare l'evento in base al rischio. L'attenzione va focalizzata sull'evento stesso e sul tempo che lo ha preceduto e seguito. Le informazioni e la descrizione dell'evento dovrebbero essere raccolte dapprima con il testimone diretto, poi con chi ha prestato i primi soccorsi e il *caregiver*, qualora non fosse stato presente al momento dell'episodio. È importante differenziare i dati clinici reali da possibili enfatizzazioni che possono derivare dallo stato di preoccupazione del *caregiver*. È, inoltre, importante indagare il momento in cui è avvenuto l'episodio (se durante la veglia o il sonno), la durata oggettiva dell'episodio (per quanto possibile), la posizione del paziente (in braccio, supino, prono, di lato) e la sintomatologia associata quale pianto atipico, vomito o rigurgito. Anche le condizioni ambientali rivestono un certo ruolo: si deve porre attenzione in anamnesi a possibili fattori di rischio, quali temperatura in casa eccessivamente elevata, utilizzo di molte coperte e/o indumenti pesanti, presenza di fumatori in casa.

Dopo aver raccolto i dati relativi all'evento, nelle ore successive occorre ricercare con dettaglio l'anamnesi personale e familiare del paziente.

Di seguito sono schematizzati i principali dati da verificare in anamnesi (Tabella 3).

Tabella 3. Dati anamnestici utili nella valutazione di un potenziale episodio di ALTE/BRUE

Anamnesi familiare • Pregressa storia di SIDS o SUDI • Casi di ALTE/BRUE in famiglia • Malattie cardiache (aritmie, sincopi, QT allungato) • Malattie genetiche, ereditarie, metaboliche • Allergie • Epilessia, ritardo di crescita, spasmi affettivi • Malformazioni (cranio-facciali, muscolo-scheletriche)	**Anamnesi personale remota** • Storia pre- e peri-natale • Prematurità • Dati relativi la nascita (parto operativo, peso, APGAR *score*, *screening* neonatale) • Alimentazione • Crescita staturo-ponderale • Sviluppo psico-motorio • Malattie cardiache • Malattie neurologiche • Pregressi episodi di ALTE/BRUE • Problemi nutrizionali (GER) • Sonno e problemi respiratori durante il sonno (apnea, russamento) • Problemi respiratori durante la veglia (respiro rumoroso) • Traumi o altri eventi critici • Pregressi ricoveri/interventi chirurgici • Vaccinazioni • Farmaci assunti • Altro
Anamnesi personale patologica prossima • Condizioni generali del bambino nelle ultime 48 ore (febbre, infezioni delle vie aeree, vaccinazioni, altro…) • Traumi, cadute, presenza di ecchimosi recenti inspiegabili • Assunzione di farmaci • Introduzione di nuovi alimenti • Cambiamenti del normale schema alimentare • Carenza di sonno • Alterazioni del normale ritmo sonno/veglia, sopore	**Storia dell'evento** • Descrizione generale • Durata dell'evento • Persona che riporta l'accaduto • Testimoni dell'evento (parenti, altri bambini, altri adulti) • Credibilità e affidabilità del testimone
Circostanze dell'evento • Luogo (casa o altrove; nel letto, sul pavimento, in braccio, sul divano…) • Posizione: supina, prona, eretta, seduta, in movimento • Durante il sonno: valutare emissione di suoni immediatamente precedenti, respiro rumoroso, vomito, rigurgito • Durante la veglia: valutare se immediatamente prima il bambino ha tossito, vomitato, pianto in modo diverso, è diventato rigido • Durante il pasto • Durante il bagnetto • Tempo trascorso dall'ultimo pasto • Fattori di rischio ambientali: fumo di sigaretta, monossido di carbonio, temperatura ambientale, abbigliamento, oggetti molto vicini al bambino, rumori, eventi accidentali • Fattori psicologici	**Aspetto del bambino durante l'episodio** • Colorito cutaneo: pallido, cianotico, eritrosico, marezzato, cereo • Colore delle labbra: normale, pallido, cianotico • Tono muscolare: normale, ipotono, ipertono • Stato di coscienza • Movimento degli arti • Temperatura corporea: ipotermia/ipertermia • Sudorazione profusa o assente • Distress respiratorio • Apnea • Sanguinamento

segue

Termine dell'evento e azioni effettuate • Durata dell'episodio (superiore/inferiore a 1 minuto) • Tempo trascorso tra l'inizio dei sintomi e il primo intervento attuato • Tempo trascorso tra il primo intervento e la ricomparsa del respiro/il ritorno a una condizione di normalità • Risoluzione dell'episodio (spontanea o dopo stimolazione) • Risoluzione dell'episodio dopo stimolazione vigorosa o manovre rianimatorie • Risoluzione graduale o rapida • Manovre rianimatorie attuate da *caregiver* o personale medico • Aspetto del bambino prima del ritorno alla normalità (pianto, agitato, irritabile, calmo, confuso) • Intervento del personale di soccorso	**Fattori socio-ambientali** • Struttura familiare, abitazione indipendente (uno o più nuclei familiari) • Condizioni dell'abitazione adeguate (ad esempio, presenza di muffa) • Recenti cambiamenti, condizioni stressanti o conflitti interni • Esposizioni a sostanze tossiche o farmaci • Assistenza da parte dei servizi sociali • Problemi familiari d'ansia • Contatto del bambino con persone con problemi mentali o con dipendenza
Indicatori di sospetto abuso • Pregressa assistenza da parte dei servizi sociali (abuso, violenza domestica) • Ripetute modificazioni della descrizione dell'evento • Ecchimosi non spiegabili • Storia non compatibile col livello di sviluppo psico-motorio del bambino • Incongruenza tra quanto riportato dal *caregiver* relativamente al bambino e quello che viene obiettivato; bambino rimproverato per il cattivo comportamento	

Come effettuare un appropriato esame obiettivo?

Oltre al raccordo anamnestico, l'altro step fondamentale nella definizione del sospetto caso di ALTE/BRUE è un approfondito esame obiettivo. Come per la raccolta dei dati anamnestici, anche l'esame obiettivo andrebbe eseguito due volte, all'arrivo del paziente e dopo alcune ore di osservazione. Le linee guida italiane raccomandano di valutare le funzioni vitali, lo stato neuro-comportamentale, eventuali dismorfismi e ricercare ogni segno o sintomo di infezione, lesione, maltrattamento.

Nella Tabella 4 sono schematizzati i principali dati da valutare, distinti in valutazione generale ed esame obiettivo dettagliato per organo e apparato (prerogativa dello specialista).

Tabella 4. Esame obiettivo in caso di ALTE/BRUE

Valutazione generale e parametri vitali	Esame obiettivo dettagliato per organo e apparato
• Peso, lunghezza, circonferenza cranica • Condizioni generali (colorito, perfusione/*refill* capillare, tipo di pianto, stato di idratazione) • Attività respiratoria • Attività cardiaca, polso, pressione • Monitoraggio parametri vitali	• Occhi (motilità oculare estrinseca, riflessi pupillari, congiuntive, *fundus*) • Orecchie e faringe (congestione e secrezioni nasali, epistassi, segni di lesioni o di ostruzione delle vie aeree) • Torace (palpazione delle coste, asimmetrie) • Addome (organomegalia, masse palpabili, distensione addominale) • Genitali • Cute (ecchimosi o altre lesioni) • Ricerca di dismorfismi (soprattutto facciali) • Muscolo-scheletrico (mobilità cervicale e degli arti, lesioni/deformità/fratture arti, tono e forza muscolare) • Esame neurologico (vigilanza, reattività, risposta a stimoli visivi e sonori, riflessi, segni meningei, spasmi affettivi, asimmetrie nei movimenti, fontanella anteriore)

Valutazione del rischio

Si parlerà di **basso rischio** nel caso di:

- età >60 giorni;
- nato a ≥32 settimane ed età post-concezionale ≥45 settimane;
- primo episodio di BRUE;
- episodio che non ha richiesto intervento di rianimazione cardio-polmonare da parte di un operatore sanitario;
- assenza di dati anamnestici di rilievo (*fare riferimento alla Tabella 3*);
- assenza di dati significativi all'esame obiettivo (*fare riferimento alla Tabella 4*).

Si parlerà invece di **alto rischio** in caso di:

- età <60 giorni;
- nato a <32 settimane con età post-concezionale <45 settimane;
- pregressi episodi di BRUE;
- episodio che ha richiesto intervento di rianimazione cardio-polmonare da parte di un operatore sanitario;
- dati anamnestici di rilievo (*fare riferimento alla Tabella 3*);
- dati significativi all'esame obiettivo (*fare riferimento alla Tabella 4*).

Criteri di ricovero dei pazienti con BRUE/ALTE

Chi ricoverare?

Il ricovero è indicato nei casi sia presente almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- età <1 mese;
- prematurità (con età corretta <43 settimane);
- familiarità per SUDI e SIDS;
- paziente instabile al momento della visita;
- evento non connesso al pasto;

- evento durante il sonno;
- pregressi episodi di ALTE;
- necessità di rianimazione;
- scarsa *compliance* familiare.

In linea generale gli episodi di minore rilievo, come quelli correlati al pasto (entro 30 minuti dal pasto), i primi episodi, gli eventi verificatisi in veglia, quelli caratterizzati da eritrosi piuttosto che da cianosi e pallore, e quelli a risoluzione spontanea o dopo una minima stimolazione, se classificati come BRUE, non necessitano di ricovero. Tuttavia, le linee guida italiane consigliano, in caso di presenza di fattori di rischio, di prolungare l'osservazione per alcune ore anche se si tratta di BRUE.

Un paziente che ha sperimentato un BRUE a basso rischio, idiopatico, deve essere dimesso dopo circa 4 ore di osservazione. La dimissione prevede un colloquio per tranquillizzare i *caregiver* e una valutazione del loro stato di ansia e di *compliance*: nei 2/3 dei casi la preoccupazione che si ripresenti un evento simile è tale che viene messo in discussione il ritorno a casa. Laddove si identifichi una causa sottostante, la dimissione verrà fatta con la diagnosi specifica e non come BRUE. Durante la breve osservazione delle forme a basso rischio, in accordo con le linee guida americane, oltre all'educazione del *caregiver*, è raccomandato eseguire un ECG e un monitoraggio cardio-respiratorio con pulsossimetro. Non è, invece, raccomandato effettuare altre indagini di approfondimento, quali esami ematici, emogasanalisi, esame urine, indagini metaboliche, EEG, indagini gastroenterologiche o altri approfondimenti.

Quali indagini eseguire?

Episodi di apnea in un lattante o, più in generale, eventi classificati inizialmente come ALTE (BRUE ad alto rischio per le linee guida americane), prevedono una gestione del paziente volta all'identificazione della causa sottostante. Nel 15% dei casi l'eziologia rimane ignota e si parla, quindi, di ALTE idiopatica (IALTE). Nel restante 85% dei casi, dopo un'attenta valutazione del paziente, viene riconosciuta la causa e, quindi, la diagnosi finale di dimissione corrisponderà alla patologia stessa.

Il primo approccio laboratoristico-strumentale in caso di ricovero prevede:

- l'esecuzione di esami ematici e urinari di primo livello (emocromo con formula, elettrolitemia, glicemia, emogasanalisi arteriosa entro le prime 4 ore dall'evento, PCR, PCT, esame urine);
- un elettrocardiogramma;
- il monitoraggio cardio-respiratorio per almeno 24 ore;
- qualora il paziente non abbia effettuato almeno 2 dosi di vaccino esavalente, un tampone faringeo per la ricerca di *Bordetella pertussis*.

Vanno, quindi, orientate le indagini in base alla possibile causa di ALTE.

Di seguito sono discusse le principali patologie che possono associarsi ad apnee, variazioni del colorito e del tono nel lattante.

Reflusso gastroesofageo (GER)

In passato il GER era considerato la più frequente eziologia di episodi di ALTE, presente in una percentuale tra il 20 e il 54% dei pazienti, in quanto può provocare ostruzione, laringospasmo e aspirazione e, quindi, apnea.[9,10] Più recentemente, l'associazione tra GER ed episodi di apnea è stata messa in discussione[11] e la diagnosi di GER viene distinta dalle forme idiopatiche di ALTE.

Il reflusso gastroesofageo è definito come il passaggio del contenuto gastrico nell'esofago. Il GER è un normale processo fisiologico che si verifica più volte al giorno in neonati, bambini e adulti sani. Circa il 70% dei neonati sani rigurgita fisiologicamente più volte al giorno e in circa il 95% di loro questi sintomi scompaiono senza intervento entro i 12-14 mesi di età. Il rigurgito si verifica più frequentemente nei neonati che negli adulti, a causa dell'elevato volume di liquidi assunti, della limitata capacità dello stomaco e dell'esofago e della prolungata posizione orizzontale dei neonati.[5]

Al contrario, secondo le ultime linee guida di pratica clinica per la diagnosi e la gestione del reflusso nella popolazione pediatrica, pubblicate congiuntamente dalla *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) e dalla *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) è presente quando il reflusso del contenuto gastrico nell'esofago causa sintomi fastidiosi e/o complicazioni.[12] I sintomi del reflusso possono variare ampiamente a seconda dell'età e distinguere GER fisiologico da GERD può spesso essere complicato, specialmente nei neonati. Sebbene siano possibili varie indagini strumentali di conferma (endoscopia per i sintomi tipici esofagei, pH-metria e pH-impedenziometria per i sintomi atipici extra-esofagei), esse non sono raccomandate nei lattanti con diagnosi di GER che non presentino segni e sintomi d'allarme specifici.

La presentazione tipica di GERD include i seguenti sintomi: rigurgito ricorrente, vomito, perdita di peso o scarso aumento di peso, pianto eccessivo e irritabilità nei neonati, comportamento ruminativo, bruciore di stomaco o dolore toracico, ematemesi e disfagia. Oltre a questi sintomi esofagei, esiste una serie di sintomi extra-esofagei, principalmente respiratori, che possono verificarsi insieme a sintomi tipici o possono rappresentare l'unico quadro clinico di GERD: odinofagia, respiro sibilante, stridore, tosse, raucedine, erosioni dentali e apnea/eventi apparenti pericolosi per la vita (ALTE/BRUE).

Trauma non accidentale e abuso su minore

Episodi di abuso su minore sono descritti come causa di eventi di apnea e di ALTE. È una diagnosi difficile e delicata: segnali suggestivi di questa condizione possono includere uno sviluppo incoerente o dettagli fuorvianti nel racconto dell'osservatore, un precedente episodio, una telefonata recente al Pronto Soccorso, vomito, convulsioni, irritabilità, sanguinamento da naso o bocca, emorragia retinica, petecchie, ematomi, frattura delle ossa lunghe, circonferenza cranica maggiore del 95° percentile e storia familiare di casi di SIDS.

In questi casi sono suggeriti studi di neuroimaging, esami di laboratorio, valutazione oftalmologica, se necessaria, in caso di sospetta emorragia retinica (riconosce un possibile trauma cranico con un'accuratezza del 33-60%). Inoltre, è importante allertare i Servizi Sociali presenti sul territorio e seguire i protocolli aziendali locali.

Infezioni respiratorie

Infezioni respiratorie, soprattutto delle basse vie aeree, si riscontrano nell'8-10% circa dei casi di ALTE. I più comuni agenti eziologici implicati sono il virus respiratorio sinciziale (VRS, causa principale di bronchiolite), la *Bordetella pertussis* (causa di pertosse), il *Mycoplasma pneumoniae* e i virus influenzali e parainfluenzali. La diagnosi differenziale si basa sulla presenza di sintomi e segni tipici di infezione, quali: febbre, tosse, respiro sibilante, rinite, tachipnea, ipossia e reperti auscultatori. Tuttavia, l'episodio di apnea può precedere il corteo di sintomi e, quindi, il paziente al momento dell'accettazione può risultare asintomatico.

In questi casi si valuta se sono presenti in anamnesi potenziali esposizioni e se il calendario vaccinale è in regola e sono state già eseguite almeno due dosi di vaccino contro la pertosse (contenuto nel vaccino esavalente). Se le due dosi di vaccino contro la pertosse non sono state eseguite, va ricercata *Bordetella pertussis* su tampone nasofaringeo con metodiche di biologia molecolare o con coltura. In caso di stagione epidemica per VRS e sintomi respiratori, è raccomandata anche la ricerca del VRS su tampone o aspirato nasofaringeo con test antigenico o con metodiche di biologia molecolare. In caso di sospetta infezione delle basse vie respiratorie è indicato eseguire anche una radiografia del torace.

Infezioni batteriche gravi

In rari casi un ALTE può essere una presentazione di una patologia infettiva grave sottostante, quale meningite, sepsi, infezione del tratto urinario o polmonite. Questi pazienti all'accettazione sono sintomatici, spesso hanno febbre e chiari segni di malattia infettiva, che ci permettono facilmente di distinguere tali forme.

Patologie neurologiche

Le malattie del sistema nervoso centrale sono responsabili del 9-30% delle ALTE.

Le convulsioni neonatali e del lattante sono caratterizzate da: clonie o movimenti stereotipati, perdita di coscienza, soffocamento, deviazione dello sguardo, mioclonie palpebrali e della rima buccale, ipotonia o ipertonia, possibile presenza di micro- o macrocefalia. Inoltre, solitamente si rilevano alterazioni dei parametri vitali (tachicardia, desaturazioni). In alcuni casi le convulsioni possono non essere la causa, ma la conseguenza, dell'apnea e dell'ipossia.

Gli spasmi affettivi possono insorgere in lattanti di circa 6 mesi, prima sono rari. Sono dei riflessi tipicamente scatenati da un evento provocante un cambio dello stato emozionale quale frustrazione, sorpresa, fame o paura. Solitamente il paziente piange, poi vi è una pausa respiratoria, spesso un'apnea, dove diventa pallido o cianotico e, se severo, si accompagna a perdita di coscienza e del tono muscolare. Questi eventi hanno risoluzione spontanea e non sono pericolosi. È stata documentata una correlazione tra spasmi affettivi e anemia ferro-carenziale: pertanto, in questi casi, è consigliabile valutare l'assetto marziale.[13]

Altre possibili cause neurologiche di ALTE sono le infezioni del sistema nervoso centrale, l'ipertensione endocranica, le malformazioni del sistema nervoso e le malattie neuromuscolari.

In caso di anamnesi ed esame obiettivo indicativi per disturbi neurologici, è utile una valutazione strumentale di approfondimento (*fundus*, rachicentesi, EEG, video EEG, elettromiografia/elettroneurografia, ecografia transfontanellare, TC, RMN encefalo) dopo visita specialistica neurologica pediatrica.

È importante inoltre sottolineare l'importanza della visita neurologica in caso di episodi ricorrenti in assenza di segni o sintomi indicativi di altre patologie, soprattutto in lattanti con alterazioni dello sviluppo neuro-motorio, con sindromi malformative o con sospette malattie genetiche, in quanto le apnee nei bambini sopra i 2 mesi di vita possono essere l'unica manifestazione di episodi convulsivi.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

Circa il 4-10% dei casi di ALTE sono dovuti a ostruzioni respiratorie durante il sonno, che possono dare luogo alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). Durante il primo mese di vita episodi di apnea ostruttiva durante il sonno possono essere fisiologici, dovuti alla configurazione anatomica delle vie aeree del neonato, o a infezioni respiratorie di origine virale. Ulteriori indagini, come una polisonnografia, sono indicate solo nel caso in cui si sospetti una vera OSAS, comune nei primi mesi di vita in lattanti con anomalie cranio-facciali.[14]

Disordini metabolici

Nel 2-5% dei casi, l'ALTE può presentarsi in pazienti affetti da disordini metabolici,[15] più comunemente in pazienti con difetti della β-ossidazione degli acidi grassi, con difetti del ciclo dell'urea, con galattosemia, con sindrome di Reye e con nesidioblastosi. Sono condizioni molto gravi e spesso difficili da riconoscere perché il paziente al momento dell'accettazione è asintomatico. I sintomi più frequenti sono: l'apnea, l'alterazione del tono, le convulsioni, il vomito e la difficoltà all'alimentazione. Occorre effettuare indagini di approfondimento per disordini metabolici in caso di episodi ricorrenti di ALTE caratterizzati dai sintomi precedentemente elencati e in presenza di familiarità per SIDS. In questi casi è utile effettuare in prima battuta un'emogasanalisi entro le prime 4 ore dall'episodio, con valutazione di lattato e bicarbonato, oltre che il dosaggio dell'ammonio e l'esame delle urine. Ulteriori approfondimenti metabolici andrebbero eseguiti dopo consulenza specialistica.

Patologie cardiache

Rappresentano lo 0,8-3% delle cause di ALTE. Le condizioni più frequenti sono aritmie come la Sindrome di Wolff-Parkinson-White e la Sindrome del QT lungo. In particolare, un allungamento del QT, evidenziato all'elettrocardiogramma, è legato ad un aumento di mortalità per SIDS. L'esecuzione dell'ECG, che fa parte del percorso diagnostico di tutti i casi di BRUE e di ALTE, è di fondamentale importanza per identificare cause cardiologiche. L'holter ECG è considerato un esame di secondo livello, in caso di riscontro di anomalie del ritmo o della frequenza all'ECG.

Prognosi e dimissione del paziente con ALTE

La prognosi in caso di ALTE è piuttosto variabile. Le complicanze dipendono dall'entità e dalla durata dell'episodio.[3] In generale, i lattanti con ALTE che presentano epilessia, disturbi neurologici o che hanno necessitato di manovre rianimatorie hanno presentato più di un episodio o hanno subito un maltrattamento, presentano un tasso di mortalità più alto e un *outcome* peggiore.[16] Il tasso di mortalità globale per ALTE (indipendentemente dalla causa) è piuttosto basso (0,2-1,1%) e non correlato ai fattori di rischio per SIDS.[6]

Alla dimissione, specie in caso di IALTE, è fondamentale:

- istruire i *caregiver* sulle manovre rianimatorie di primo soccorso;
- fornire supporto psicologico ai *caregiver*. L'impatto che uno o più episodi di ALTE hanno sui *caregiver* può giovare enormemente del sostegno di uno specialista che aiuti ad affrontare le paure e le insicurezze dei neo-genitori;
- programmare un follow up multidisciplinare in modo da identificare possibili cause sottostanti sfuggite durante il ricovero e valutare l'andamento clinico nel tempo.

Monitoraggio cardio-respiratorio domiciliare

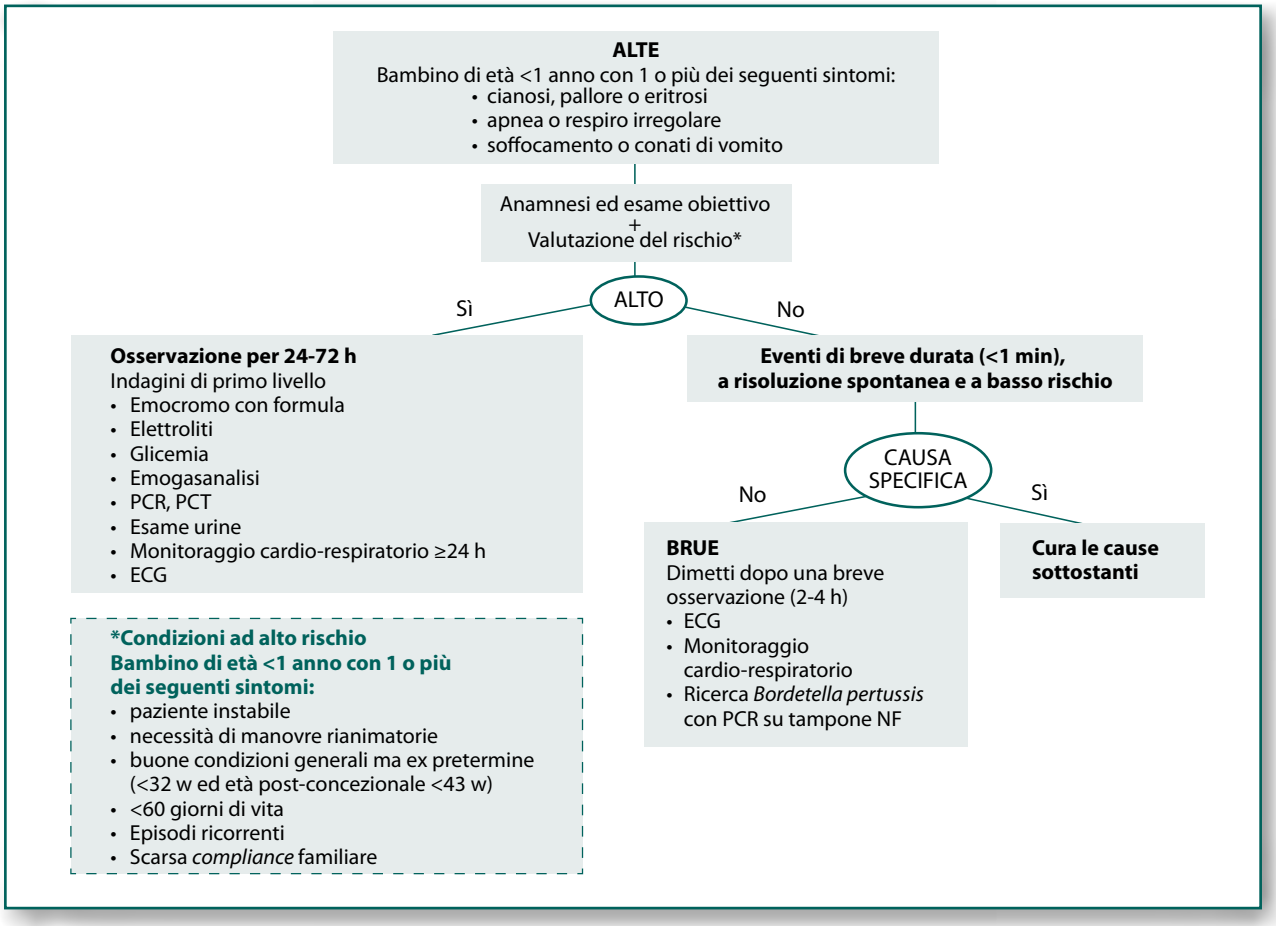
Non ci sono ancora dati chiari che dimostrano l'efficacia del monitoraggio cardio-respiratorio a domicilio nella prevenzione della SIDS. Tuttavia, le linee guida italiane raccomandano la prescrizione del monitoraggio domiciliare (con rilevazione dell'impedenza toracica e pulsossimetro per la saturazione di ossigeno) ai pazienti con forme gravi o ricorrenti di ALTE e per i prematuri con storia di ALTE (soprattutto se con età post-concezionale <43 settimane). La durata del monitoraggio dovrebbe estendersi per almeno 6 settimane, o fino al compimento della 43ª settimana post-concezionale.[3]

Come già riportato in precedenza il monitoraggio domiciliare per 6 mesi o fino al compimento della 43ª settimana post-concezionale è raccomandato in caso di familiarità per SIDS.

I monitor dovrebbero avere la possibilità di registrare i dati e di variare la soglia di allarme in base all'età.

La Figura 1 descrive la *flow-chart* diagnostica da utilizzare nel lattante con ALTE.

Figura 1. *Flow-chart* diagnostica da impiegare nel lattante con ALTE o BRUE



Indagini da effettuare a scopi scientifici nei soggetti a rischio di SIDS

Le evidenze più recenti indicano che la SIDS è associata a condizioni multifattoriali che comprendono fattori genetici, ambientali e socioculturali.[17] Già negli anni '90 si è affermata l'ipotesi del modello "a triplice rischio", secondo il quale l'evento SIDS avviene quando un bambino con latente vulnerabilità biologica (anomalie del SNC o fattori genetici) viene esposto a fattori estrinseci durante una fase critica e più sensibile del suo sviluppo. Diversi studi si stanno concentrando verso la ricerca di potenziali *biomarker* predittivi per SIDS.

Il Centro SIDS dell'AOU di Parma, in collaborazione con l'Università di Parma, ha avviato protocolli per la ricerca di *biomarker* in soggetti a rischio, con riscontri significativi soprattutto su alcune mutazioni di geni regolanti il *pathway* della serotonina.[18]

Si ritiene prioritario proseguire queste indagini a scopo scientifico per i seguenti soggetti a rischio:

- fratelli di bambini deceduti per SIDS;
- casi di ALTE idiopatica.

Previo ottenimento del consenso del genitore/tutore, questi soggetti potranno eseguire un prelievo ematico di 3 ml in provetta con EDTA per ricerca del genotipo e della frequenza allelica della regione polimorfica 5HTTLPR.

Bibliografia

1. Garstang JJ, Campbell MJ, Cohen MC, et al. Recurrent sudden unexpected death in infancy: a case series of sibling deaths. Arch Dis Child 2020;105(10):945-50.
2. Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. J Pediatr 2013;163(1): 94-9.e1-6.
3. Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, et al. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. Ital J Pediatr 2017;43(1):1-23.
4. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, et al. Epidemiology of apparent life threatening events. Arch Dis Child 2005;90(3):297-300.
5. Semmekrot BA, Van Sleuwen BE, Engelberts AC, et al. Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands. Eur J Pediatr 2010;169(2):229-36.
6. Kant S, Fisher JD, Nelson DG, Khan S. Mortality after discharge in clinically stable infants admitted with a first-time apparent life-threatening event. Am J Emerg Med 2013;31(4):730-3.
7. Moon RY, Darnall RA, Goodstein MH, et al. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatrics 2011;128(5):e1341–e1367.
8. 'Per loro è meglio' (prevenzione della SIDS) — Salute. https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/materiale-informativo/pubblicazioni/per-loro-e-meglio.
9. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. J Pediatr 2000;137(3):321-6.
10. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux Am J Med 2000;108 Suppl 4a:120S-125S.
11. Smits MJ, van Wijk MP, Langendam MW, et al. Association between gastroesophageal reflux and pathologic apneas in infants: a systematic review. Neurogastroenterol Motil 2014;26(11):1527-38.
12. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(3):516-54.
13. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, et al. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. J Pediatr 1997;130(4):547-50.
14. Tishler PV, Redline S, Ferrette V, Hans MG, Altose MD. The association of sudden unexpected infant death with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;153(6 Pt 1):1857-63.
15. Kahn A and the European Society for the Study and Prevention of Infant Death. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. Eur J Pediatr 2004;163(2):108-15.
16. Bonkowsky JL, Guenther E, Filloux FM, Srivastava R. Death, child abuse, and adverse neurological outcome of infants after an apparent life-Threatening event. Pediatrics 2008;122(1):125-31.
17. Moon RY, Fu L. Sudden infant death syndrome: an update. Pediatr Rev 2012;33(7):314-20.
18. Nonnis Marzano F, Maldini M, Filonzi L, et al. Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome. Genomics 2008;91(6):485-91.

Per contattare l'Autore: **Susanna Esposito** *susannamariaroberta.esposito@unipr.it*

LA STIPSI FUNZIONALE IN ETÀ PEDIATRICA

Margherita Calia, Martina Lattuada
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Milano-Bicocca

Riassunto
La stipsi è un problema con cui chi si occupa della salute del bambino viene spesso a contatto. Nella maggior parte dei casi si tratta di un disturbo funzionale, la cui diagnosi è essenzialmente clinica e basata sui cosiddetti "Criteri di Roma (IV ed.)". Sulla base di questi Criteri viene stimata una prevalenza del 10%-30% tra la popolazione pediatrica generale, con un esordio della stipsi, nei primi anni di vita, nel 17%-40% dei casi. Sebbene la diagnosi sia essenzialmente clinica è di fondamentale importanza riconoscere alcuni segni di allarme che possono sollevare il sospetto di una patologia organica sottostante alla stipsi. Cardine della terapia è il polietilenglicole (PEG), raccomandato come trattamento di prima linea sia per il disimpatto fecale sia per il mantenimento. La sospensione della terapia deve essere graduale, stante l'alta frequenza di recidive. Accanto alla terapia farmacologica sono per lo più raccomandati cambiamenti nello stile di vita (alimentazione, ecc.) e nell'approccio all'utilizzo del WC. Queste brevi righe possono essere di aiuto al pediatra e alla famiglia per la diagnosi e la terapia del bambino con stipsi cronica funzionale.

Parole chiave
stipsi, criteri di Roma, fecaloma, ritenzione, scala di Bristol

Introduzione

La stipsi è un problema con cui, chi si occupa della salute del bambino, viene spesso a contatto. La definizione di stipsi funzionale si basa sui criteri diagnostici di Roma (IV ed.), dei criteri prettamente clinico-anamnestici che consentono di fare diagnosi attraverso un'accurata anamnesi e un esame obiettivo mirato, senza l'ausilio di esami ematici e indagini strumentali. L'anamnesi e la valutazione clinica permettono inoltre di valutare la presenza di eventuali segni di allarme che devono invece orientare verso una patologia organica. Sebbene condizione benigna e molto comune, la stipsi funzionale deve essere prontamente inquadrata e trattata, poiché un intervento tardivo può determinare un peggioramento e una cronicizzazione del quadro, con importanti conseguenze psico-sociali e richiesta di valutazioni mediche ripetute.

Epidemiologia

Più del 95% dei casi di stipsi sopra l'anno di vita è di tipo funzionale,[1] ossia non associato a patologia organica. La stipsi funzionale ha un'alta prevalenza nella popolazione pediatrica, pari al 10%-30%, con un picco in età pre-scolare e una presentazione, fino a un terzo dei casi, già nel primo anno di vita.[2,3] Una stipsi insorta in epoca neonatale è invece più spesso associata a patologie organiche da alterata motilità del colon o svuotamento del retto. Si stima che il 3%-5% delle visite pediatriche sia richiesto per un problema associato a stipsi;[4] è fondamentale, pertanto, che tutti i pediatri, generalisti o di qualsiasi branca specialistica, sappiano approcciarsi al problema.

Fisiopatologia

L'eziopatogenesi della stipsi funzionale è multifattoriale, e a essa concorrono fattori genetici, fattori legati allo stile di vita (dieta, attività fisica) e fattori

psicologici.[5] Non sono noti geni specifici che possano predisporre a tale condizione, ma si osserva spesso una storia familiare positiva. È ancora materia di dibattito se vi sia un'associazione tra allergia alle proteine del latte vaccino e stipsi; le linee guida ESPGHAN/NASPGHAN del 2014 suggeriscono di riconsiderare un *trial* con dieta di eliminazione per 2-3 settimane nei casi in cui non vi sia un beneficio con i trattamenti convenzionali, ma non raccomandano di eseguire test allergologici di routine. Uno scarso introito di liquidi e fibre può predisporre alla stipsi, principalmente nel bambino in età scolare e nell'adolescente. In età adolescenziale bisogna inoltre porre attenzione ai disturbi del comportamento alimentare, come l'anoressia nervosa o la bulimia, che possono determinare uno scarso *intake* alimentare e idrico. Numerosi sono gli studi in corso sul ruolo del microbiota, ma, al momento, non conclusivi; sono state riscontrate delle differenze nel microbiota di individui sani e bambini con stipsi funzionale, ma le caratteristiche del microbiota nei gruppi di bambini con stipsi differisce tra i vari studi.[6] L'associazione con fattori psicologici, traumi fisici o psicologici, disturbi come ansia/depressione o del comportamento suggerisce un ruolo con l'attività dell'asse encefalo-intestino.

La stipsi funzionale può essere innescata da un periodo più o meno prolungato di evacuazioni dolorose (per la comparsa di lesioni perianali o, semplicemente, di feci dure), dal rifiuto del servizio igienico al di fuori di quello domestico o anche soltanto dal non voler interrompere un'attività di gioco.

Il bambino ritenzionista e altri sintomi

La ritenzione delle feci è inizialmente un processo volontario, ma con il tempo, diventa un meccanismo automatico che determina un ulteriore assorbimento di acqua dalle feci trattenute, che diventano ancora più difficili da evacuare, creando così quel circolo vizioso che è alla base della funzionalità della stipsi. In questa fase il bambino (soprattutto quello in età pre-scolare o scolare) presenta spesso un corteo di sintomi abbastanza caratteristici ("fuga" e ricerca di angoli protetti nella casa, irrigidimento in piedi a gambe tese, ecc.). Questi sintomi sono indicativi del tentativo di evitare la defecazione, che il bambino percepisce come imminente e che ha imparato essere dolorosa. Questo comportamento è spesso definito "ritenzionista". Non raramente viene invece interpretato come sforzo alla defecazione e trattato con supposte, clismi e altro, nel tentativo di aiutare il bambino a fare proprio quello che teme, cioè defecare. Proseguendo, la ritenzione fecale diminuisce progressivamente la sensibilità dei recettori del retto, che viene a essere quasi completamente riempito praticamente senza che il bambino se ne renda conto. Se a ciò si aggiunge l'appianamento del canale anale provocato dalla pressione esercitata dal fecaloma, si comprende come, a un certo punto, possano essere superati i meccanismi di controllo della defecazione, con la comparsa di frequenti perdite involontarie di feci semi-liquide, che provengono dai segmenti più prossimali del grosso intestino, scivolando tra fecaloma e pareti del retto. La comparsa di questo segno (definito come *soiling*, encopresi, o, addirittura, "diarrea paradossa" e spesso sottovalutato dai genitori) indica sempre un grado avanzato di ritenzione fecale e la formazione di un fecaloma nel retto.

Accanto ai sintomi direttamente collegati al fecaloma, le manifestazioni cliniche più frequenti sono l'evacuazione dolorosa e/o infrequente e/o incompleta, l'emissione di feci dure, l'encopresi e il dolore addominale. I bambini possono manifestare anche disturbi della minzione, quali incontinenza urinaria e infezioni delle vie urinarie, a causa dell'effetto massa esercitato dal fecaloma.

Uno strumento utile nella valutazione obiettiva della stipsi è la scala di Bristol (Figura 1), che classifica il tipo di feci in base all'aspetto, che risulta essere correlato al tempo di permanenza nel colon.

Figura 1. Scala delle feci di Bristol (Tipi 1 e 2 sono espressione di stipsi)

Tipo 1		Grumi duri separati tra loro, come noci (difficili da espellere)
Tipo 2		A forma di salsiccia, ma formata da grumi uniti tra loro
Tipo 3		Come un salame, ma con crepe sulla sua superficie
Tipo 4		Come una salsiccia o un serpente, liscia e morbida
Tipo 5		Pezzi separati morbidi con bordi come tagliati/spezzati; chiara (facile da evacuare)
Tipo 6		Pezzi soffici/flocculari con bordi frastagliati, feci pastose
Tipo 7		Acquosa, nessun pezzo solido. Completamente liquida

La diagnosi di stipsi funzionale è clinica e si basa sui Criteri di Roma (IV ed.):[7,8] è richiesta la presenza di almeno 2 dei 6 sintomi, che descrivono la frequenza dell'evacuazione, la consistenza e le dimensioni delle feci, l'incontinenza fecale e l'atteggiamento ritenzionista (Tabella 1). La IV versione ha eliminato il criterio di *non evidenza di patologia organica*, sostituendolo con *quando dopo appropriata valutazione medica i sintomi non risultano attribuibili ad altra condizione medica*. Questo cambiamento consente di porre una diagnosi in positivo, sulla base del quadro clinico, senza cercare una diagnosi di esclusione, che comporterebbe l'utilizzo improprio di esami ematici e indagini strumentali. Peraltro, è possibile escludere la presenza di una patologia organica sempre attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo, ricercando eventuali segni di allarme (Tabella 2).[9]

Bisogna quindi valutare età d'esordio, frequenza e consistenza delle feci, incontinenza fecale, dolore e/o sanguinamento all'evacuazione e dolore addominale (valutando anche se tale sintomatologia ha presentazione notturna, dato più indicativo di patologia organica). È importante poi approfondire

Tabella 1. Criteri di Roma (IV ed.)

Bambino di età <4 anni: (presenza di almeno 2 dei seguenti criteri, presenti almeno da 1 mese): - ≤2 evacuazioni a settimana - storia di eccessiva ritenzione di feci - storia di evacuazioni di feci dure e dolorose - storia di feci voluminose - presenza di voluminosa massa fecale nel retto Nei bambini che sono già stati educati all'uso del water possono essere aggiunti i seguenti criteri: - almeno 1 episodio di incontinenza fecale a settimana dopo l'acquisizione della capacità all'uso del water - storia di feci voluminose che ostruiscono il water
Nel bambino ≥4 anni d'età presenza di almeno 2 dei seguenti criteri, presenti almeno una volta a settimana, per almeno 1 mese*: - ≤2 evacuazioni a settimana nel water - almeno un episodio di incontinenza fecale a settimana - storia di posizioni ritentive o eccessiva ritenzione volontaria di feci - storia di evacuazioni di feci dure e dolorose - presenza di voluminosa massa fecale nel retto - storia di feci voluminose che ostruiscono il water Dopo un'appropriata valutazione medica i sintomi non possono essere completamente spiegati da un'altra condizione medica.

**Inoltre, i sintomi sono insufficienti a soddisfare i criteri diagnostici per la sindrome da colon irritabile.*

Tabella 2. Segni e sintomi di allarme

Insorgenza molto precoce della stipsi (<1 mese di vita)
Tardiva evacuazione del meconio (oltre la 24ª h di vita nel neonato a termine)
Familiarità per MH
Feci a nastro
Presenza di sangue nelle feci in assenza di ragadi anali
Scarso accrescimento
Febbre
Vomito biliare
Anormalità tiroidee
Distensione addominale grave
Fistola perianale
Posizione anomala dell'ano
Assenza del riflesso anale o cremasterico
Diminuzione della forza, del tono o dei riflessi degli arti inferiori
Ciuffo di peli lungo la colonna
Fossetta sacrale
Deviazione della plica glutea
Estrema paura durante l'ispezione anale
Cicatrici anali

l'anamnesi alimentare (valutando se presente inappetenza, nausea, vomito o perdita di peso), l'anamnesi farmacologica e psico-sociale. Complessivamente, l'anamnesi del bambino stitico deve tener conto che si ha a che fare con un fenomeno del tutto fisiologico (la defecazione) che, solo occasionalmente e per meccanismi non del tutto noti, va incontro a una distorsione patologica. L'esame obiettivo deve focalizzarsi sulla crescita, sulla valutazione dell'addome (tono muscolare, distensione, massa fecale), sull'ispezione della regione perianale (posizione dell'ano, presenza di feci attorno all'ano o sulla biancheria intima, eritema, *skin tags*, ragadi) e della regione lombo-sacrale (fossette, ciuffi di peli, deviazione della linea interglutea, agenesia del sacro). L'esplorazione rettale, ritenuta in passato pressoché indispensabile, è oggi prevista solo quando la diagnosi è incerta (per esempio in presenza di un solo criterio di Roma), se sono presenti segni di allarme e nei casi di stipsi intrattabile. Nel sospetto di patologia neurologica (ad esempio, difetti di chiusura del tubo neurale) è importante valutare i riflessi anale e cremasterico, unitamente a valutazione di tono, forza, sensibilità e riflessi degli arti inferiori.

Un'estrema paura durante l'ispezione rettale e/o la presenza di fissurazioni, ematomi e cicatrici, accompagnati all'anamnesi, devono far considerare un abuso sessuale.

Diagnosi differenziale

Meno del 5% dei casi di stipsi sottendono una causa organica.[10] Un'attenta anamnesi e un esame obiettivo accurato possono essere sufficienti a escludere i segni di allarme associati a cause organiche.

L'esordio della sintomatologia in epoca neonatale e il ritardo nell'emissione del meconio sono i principali segni di allarme. Normalmente, nel neonato sano a termine il meconio viene evacuato nelle prime 24-48 ore di vita, tempi più lunghi devono essere considerati patologici. Di fronte a questi dati anamnestici bisogna sospettare patologie morfo-funzionali legate all'ipoplasia o all'ipomobilità colica. La causa più comune è l'agangliosi congenita del grosso intestino (morbo di Hirschsprung, MH), caratterizzato dall'assenza di cellule gangliari nel retto e nel colon distale e che determina un mancato rilasciamento del segmento intestinale coinvolto; il 50% dei bambini con MH emette il meconio dopo le prime 48 ore di vita. Accanto a patologie che interessano direttamente l'intestino, vi sono inoltre numerose entità sistemiche in cui la stipsi può entrare a far parte del quadro clinico. Pur non essendo completamente chiari i meccanismi che stanno alla base di queste associazioni, esse vanno conosciute e attivamente ricercate nel bambino con stipsi cronica. Tra queste, si ricordi la celiachia, la fibrosi cistica, l'ipotiroidismo e alcuni disturbi elettrolitici.

Trattamento

L'obiettivo del trattamento della stipsi è ristabilire il corretto transito intestinale, migliorando la consistenza delle feci, che dovranno poter essere evacuate senza sforzo né dolore, interrompendo quindi il circolo vizioso sopra descritto. Per raggiungere questo obiettivo è necessario intervenire su diversi fronti.

1. Ammorbidire le feci con lattulosio o lattitolo (1-2 g/kg/die) oppure idrossido di magnesio (1-2 g/die; poco utilizzato in Italia) oppure polietilenglicole (PEG) 3350 che è oggi il trattamento di prima scelta in età pediatrica (0,7-1 g/kg/die).[11]
2. Stimolare la peristalsi nel colon (terapia lassativa propriamente detta), soprattutto utile nei casi di più vecchia data, in cui si è riusciti a ottenere feci morbide, ma persiste una scarsa sensibilità dei recettori ano-rettali che rende difficoltoso il riconoscimento del segnale di *retto-pieno*: bysacodil (5-10 mg/die) oppure derivati della senna (2,5-7,5 mg/die).
3. Modificare le abitudini di vita, soprattutto aumentando l'apporto di fibre e implementando quella serie di provvedimenti che va sotto il nome di *toilet training* e che comprende: una seduta confortevole e a ore fisse sulla tazza del WC (riduttore, appoggio dei piedi sollevato da terra, ecc.) oppure sul vasino. Non appena il bambino è in grado di collaborare, può essere iniziata una strategia di rinforzo positivo, con piccoli premi offerti in anticipo per il raggiungimento della defecazione nel WC.
4. Spesso il bambino stitico si presenta già con voluminosi fecalomi che ingombrano il retto e con un quadro clinico caratterizzato dalla quasi quotidiana perdita involontaria di piccole quantità di feci semi-liquide. Talora questo viene interpretato come diarrea cronica ed erroneamente trattato con anti-diarroici, quando invece si tratta di un segnale di *retto-pieno* che deve essere risolto prima che si possa avviare una terapia cronica per la stipsi. Nella misura in cui possono essere state necessarie anche parecchie settimane per assemblare un fecaloma, altrettanto tempo può essere necessario per la sua eliminazione. In ogni caso va ben spiegato ai familiari che la terapia della stipsi cronica funzionale nel bambino, a differenza dell'adulto, dove prevale l'uso di lassativi propriamente detti, cioè basati sulla stimolazione diretta della motilità del colon, si basa sul graduale rammollimento della massa fecale, il che può richiedere anche tempi medio-lunghi.
5. Anche per la rimozione del fecaloma (il cosiddetto disimpatto fecale) è utilizzato il PEG, sempre grazie alla sua maneggevolezza e alla sua sicurezza, che ne consentono l'uso anche per tempi e/o con dosaggi variabili. Nel disimpatto fecale si utilizzano in genere dosaggi di 1-1,5 g/kg/die per 3-6 giorni, da modulare a seconda della consistenza delle feci. Nel lungo periodo va impostata una terapia di mantenimento con un progressivo lento scalo (0,4 g/kg/die, da modulare in base alla risposta). Secondo l'opinione di esperti il trattamento è da continuare per almeno 2 mesi e i sintomi dovrebbero essere risolti da almeno 1 mese prima di interrompere il trattamento; tale interruzione dovrebbe inoltre essere graduale.

Conclusioni

Studi epidemiologici dimostrano che, con adeguati trattamento ed educazione, il 50% dei bambini guarisce e non necessita più di trattamento con lassativi dopo 6-12 mesi, il 10% rimane asintomatico, ma con necessità di proseguire il trattamento e il 40% persiste, sintomatico, in trattamento. A lungo termine, si stima che il 50-80% dei bambini guarirà a 5-10 anni di distanza.[9] La IV versione dei Criteri di Roma ha ridotto il criterio temporale di persistenza dei sintomi per la definizione diagnostica, portandolo a 1 mese in tutte le fasce d'età, proprio per evitare di ritardare inappropriatamente il trattamento. Peraltro, un ritardo nell'inizio della terapia (superiore a 3 mesi) correla con una più lunga durata della sintomatologia.

Come tutti i disturbi funzionali anche la stipsi è un problema cronico ed è pertanto importante educare il paziente e la famiglia alla corretta gestione, per ridurre il *discomfort* legato a tale condizione. È compito di ogni pediatra, non soltanto dello specialista gastroenterologo, approcciarsi correttamente e uniformemente al problema seguendo le linee guida *evidence-based* illustrate.

Bibliografia

1. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. Pediatr 2005;146(3):359-63.
2. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, et al. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr. 2018;198:121-30.
3. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2401-9.
4. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. J Pediatr 2020;221:107-14.
5. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17(1):21-39.
6. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. Sci Rep 2017;7(1):9879.
7. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2016:S0016-5085(16)00182-7.
8. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00181-5.
9. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(2):258-74.
10. Di Lorenzo C. Pediatric anorectal disorders. Gastroenterol Clin North Am 2001;30(1):269-87.
11. Brazzelli M, Griffiths PV, Cody JD, Tappin D. Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011(12):CD002240.

Per contattare l'Autore **Margherita Calia**: *m.calia2@campus.unimib.it*

COME INTERPRETARE UN ANTIBIOGRAMMA (SENZA IMPAZZIRE)

Susanna Morelli, Luisa Galli, Elena Chiappini

SOD Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Riassunto

L'antibiogramma è uno strumento estremamente utile nella pratica clinica per poter impostare una terapia antibiotica mirata. Quella della diffusione di batteri multiresistenti è infatti una problematica molto attuale e preoccupante. È perciò sempre più importante sapere interpretare correttamente ed esaustivamente l'antibiogramma per poter utilizzare una terapia che sia efficace e, al tempo stesso, riduca al minimo il rischio di selezione di resistenze. La lettura approfondita può infatti aiutarci a ipotizzare, oltre alla suscettibilità ai diversi antibiotici, anche i meccanismi alla base delle resistenze. Lo scopo di questo articolo è quello di fornire alcune basi teoriche e diversi consigli per interpretarlo correttamente e per trarne tutte le informazioni utili nella pratica clinica.

Parole chiave

antibiogramma, resistenza multifarmaco, antibiotici

Introduzione

La scelta di una terapia antibiotica mirata è spesso fondamentale per poter trattare efficacemente un'infezione, soprattutto in considerazione della preoccupante diffusione di microrganismi multiresistenti, in particolare nei *setting* assistenziali. Uno strumento fondamentale per poter optare per gli antibiotici più appropriati è l'antibiogramma.

L'antibiogramma è un test fenotipico eseguito *in vitro* per valutare la sensibilità dei batteri isolati a una serie di antibiotici. Si tratta perciò di un'analisi molto importante perché, di fronte a un'infezione, ci consente di scegliere una terapia antibiotica mirata ed efficace. I dati sono inoltre utilizzati per la sorveglianza epidemiologica delle antibiotico-resistenze, che è fondamentale per la definizione e l'aggiornamento dei protocolli di terapia empirica. Essendo un esame dipendente dalla crescita dei batteri in coltura richiede tempi relativamente lunghi (circa 16-20 ore).

Metodiche per l'esecuzione

Esistono diverse metodiche per valutare la sensibilità batterica ai diversi antibiotici.

La metodica di riferimento è la microdiluizione in brodo (Figura 1). In questo caso viene utilizzata una serie di provette con un terreno di arricchimento e una quantità di antibiotico decrescente. Dopo l'incubazione viene valutata la crescita batterica; la prima provetta osservata con un terreno limpido conterrà la concentrazione minore in grado di inibire la crescita del batterio: questa rappresenta quindi la concentrazione inibente minima (MIC). Esistono anche metodiche automatizzate che facilitano l'esecuzione di questa tecnica.

Un'altra metodica molto usata, soprattutto in passato, è la disco-diffusione di *Kirby-Bauer* (Figura 2): in questo caso vengono utilizzate piastre di terreno solido dove viene effettuata la semina e vengono applicati dei dischetti di antibiotici. La sensibilità in questo caso viene stimata dall'alone di inibizione.

Si tratta di una metodica semplice da eseguire, ma non può restituire la MIC.

Figura 1. La microdiluizione in brodo

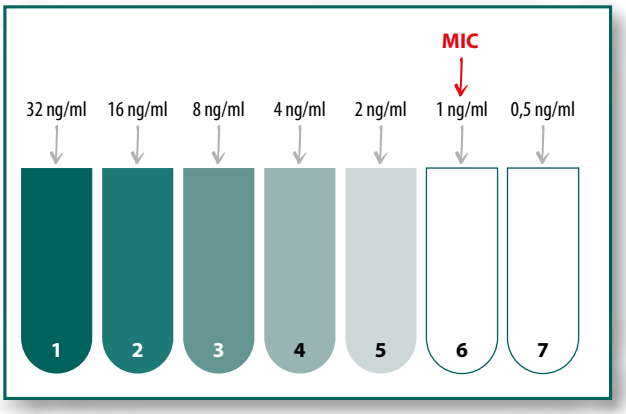
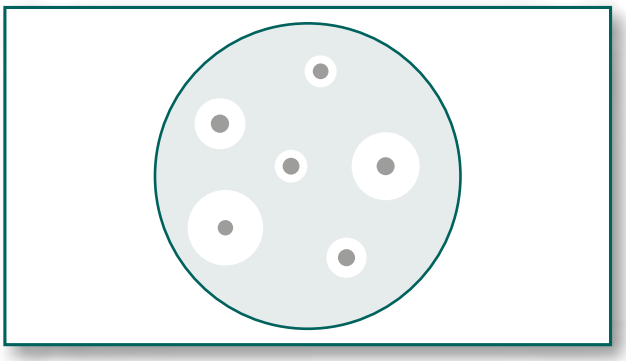
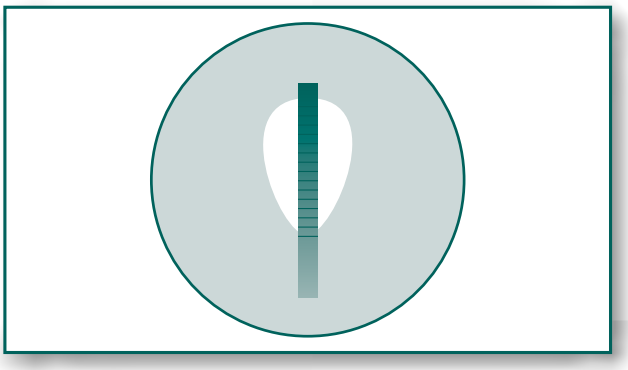


Figura 2. La disco-diffusione di Kirby-Bauer



Una variante della disco-diffusione è la diffusione in gradiente (*E-test*) (Figura 3) che, grazie all'utilizzo di strisce di carta con concentrazione antibiotica decrescente, permette di ottenere i valori della MIC.

Figura 3. La diffusione in gradiente (*E-test*)



Infine, un'altra metodica, utilizzata soprattutto per antibiotici particolari (ad esempio, fosfomicina), è l'agar-diluizione. Anche in questo caso sono disponibili sistemi automatizzati.

Il metodo di microdiluizione in brodo e l'*E-test* ci permettono pertanto di ottenere la MIC, cioè la concentrazione minima di un antibiotico in grado di inibire la crescita di un determinato ceppo batterico. Deve essere distinta dalla concentrazione battericida minima che è rappresentata invece dalla concentrazione minima di un antibiotico in grado di uccidere un determinato ceppo batterico (in percentuale maggiore del 99,9%).

Ripartiamo dalle basi: cenni di farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici

Per scegliere la terapia antibiotica più corretta è fondamentale considerare, oltre alla sensibilità del batterio in questione, diversi altri fattori. A parità di sensibilità è infatti generalmente consigliabile l'antibiotico con lo spettro d'azione più ristretto. È inoltre importante conoscere le caratteristiche farmacocinetiche del farmaco, considerando che deve raggiungere il sito di infezione in concentrazione sufficiente. Bisogna poi tenere in considerazione il meccanismo d'azione e l'attività battericida oppure batteriostatica dell'antibiotico in questione. Gli antibiotici possono agire su differenti strutture batteriche, agendo su strutture cellulari oppure interferendo con diverse attività fondamentali per la vita o per la replicazione dei microrganismi. In base all'effetto che determinano sul microorganismo gli antibiotici vengono classificati in battericidi e batteriostatici, anche se questa distinzione non è sempre assoluta. Gli antibiotici battericidi sono in grado di determinare l'uccisione del microrganismo (ad esempio aminoglicosidi, β-lattamici, chinoloni, glicopeptidi). Al contrario gli antibiotici batteriostatici sono in grado di inibire soltanto la crescita del microrganismo, favorendone quindi l'eliminazione da parte del sistema immunitario dell'organismo (ad esempio macrolidi, tetracicline, sulfamidici). Gli antibiotici battericidi devono essere scelti in particolare in alcune situazioni cliniche nelle quali è necessario attuare rapidamente un'azione anti-infettiva come, ad esempio, nella sepsi, oppure nelle situazioni cliniche in cui abbiamo una compromissione del sistema immunitario.

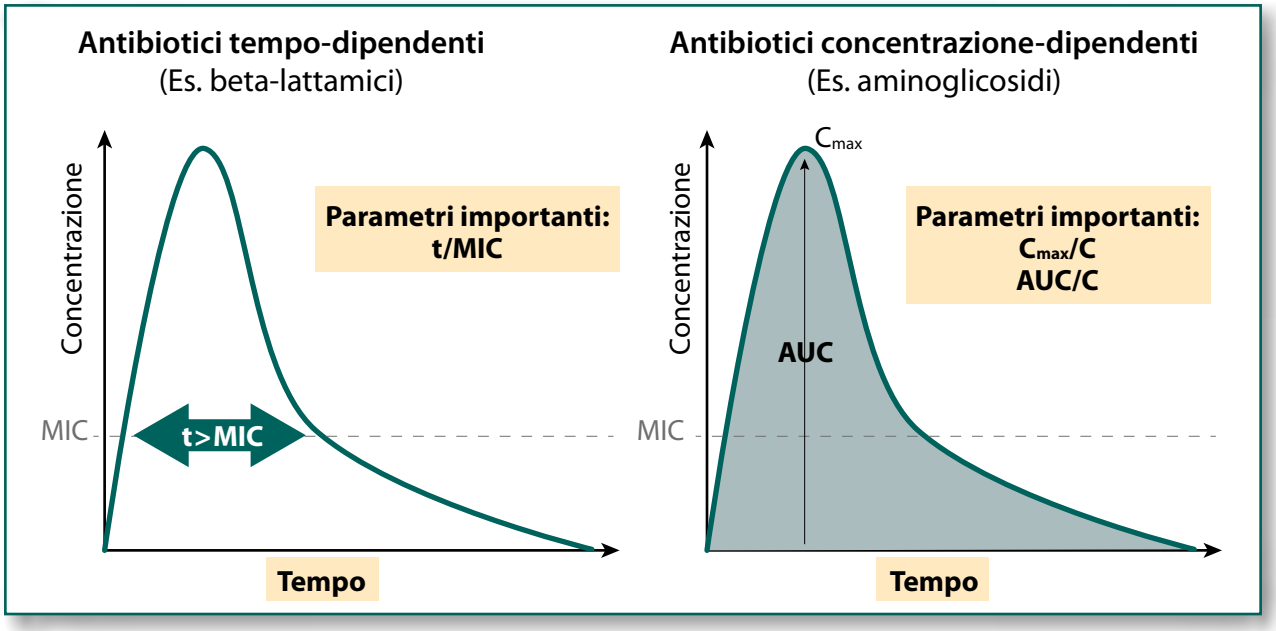
I parametri farmacocinetici (PK) di un antibiotico ci danno informazioni sull'assorbimento, sulla distribuzione, sul metabolismo e sull'eliminazione di un determinato antibiotico. Si tratta di una scienza che studia pertanto la concentrazione dell'antibiotico in funzione del tempo.

La farmacodinamica (PD) studia invece l'effetto del farmaco in base alla sua concentrazione in una data sede. Pertanto, la correlazione PK/PD determina come l'effetto del farmaco varia in funzione del tempo.

Per gli antibiotici si deve tenere conto dello spettro d'azione, ma anche delle modalità con cui agiscono *in vivo*. Tale modalità negli antibiotici può infatti essere:

- **tempo-dipendente**: in questo caso il maggiore determinante di efficacia è il tempo durante il quale la concentrazione dell'antibiotico rimane al di sopra della MIC (t>MIC). In genere quindi si utilizzano dosi giornaliere frazionate, tanto più ravvicinate quanto minore è l'emivita del farmaco. Il fine è quello di mantenere la concentrazione per la maggior parte dell'intervallo (o in alcuni casi per tutto l'intervallo) al di sopra della MIC, sia per garantire l'efficacia sia per ridurre il rischio di insorgenza di resistenze. Ad esempio, sono antibiotici tempo-dipendenti i β-lattamici, la clindamicina e l'eritromicina (Figura 4);
- **concentrazione-dipendente**: in tal caso il maggiore determinante di efficacia è dato dalla massima esposizione

Figura 4. Antibiotici tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti



del microrganismo all'antibiotico (C_{max}/MIC). Quindi bisogna garantire una concentrazione massima che sia almeno 10 volte la MIC. Si tratta di farmaci dotati di un valido effetto post-antibiotico che impediscono la proliferazione batterica se, solo per qualche ora, la concentrazione antibiotica è a livelli sub-inibitori. Per questi antibiotici è inoltre fondamentale l'esposizione giornaliera totale al farmaco, rappresentata come l'AUC (area sotto la curva). Ad esempio, sono antibiotici concentrazione-dipendenti gli aminoglicosidi e i fluorochinoli (Figura 4).

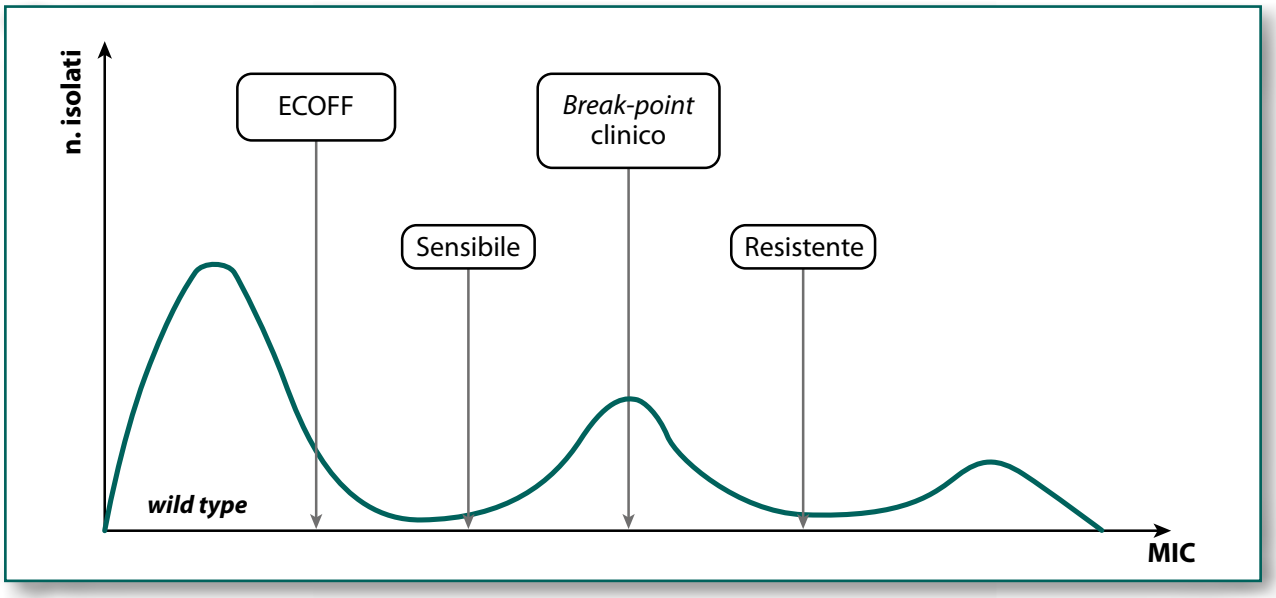
Break-point

Sono valori soglia predefiniti stabiliti dallo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Vengono aggiornati annualmente e possono essere consultati liberamente e gratuitamente presso il sito web www.eucast.org.

Vengono stabiliti in base a differenti parametri. Tengono infatti conto di parametri microbiologici e, in particolare, della distribuzione delle MIC (o degli aloni di inibizione) dei ceppi *wild-type*. Devono però considerare anche le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco. Devono tenere conto delle concentrazioni del farmaco raggiungibili nella sede di infezione che sono, ad esempio, differenti nel siero o nel liquor. Infine, si basano anche sugli studi di efficacia clinica disponibili in letteratura.

L'EUCAST ha inoltre definito un ulteriore *cut-off* epidemiologico (ECOFF) che indica il valore di MIC che divide i ceppi *wild-type* da quelli che hanno già acquisito alcuni meccanismi di resistenza (Figura 5).

Figura 5. *Break-point* e *cut-off* epidemiologico



Come interpretarlo

In considerazione della MIC, e tenendo in conto la sede dell'infezione (e quindi la concentrazione antibiotica raggiungibile), il batterio verrà classificato come:

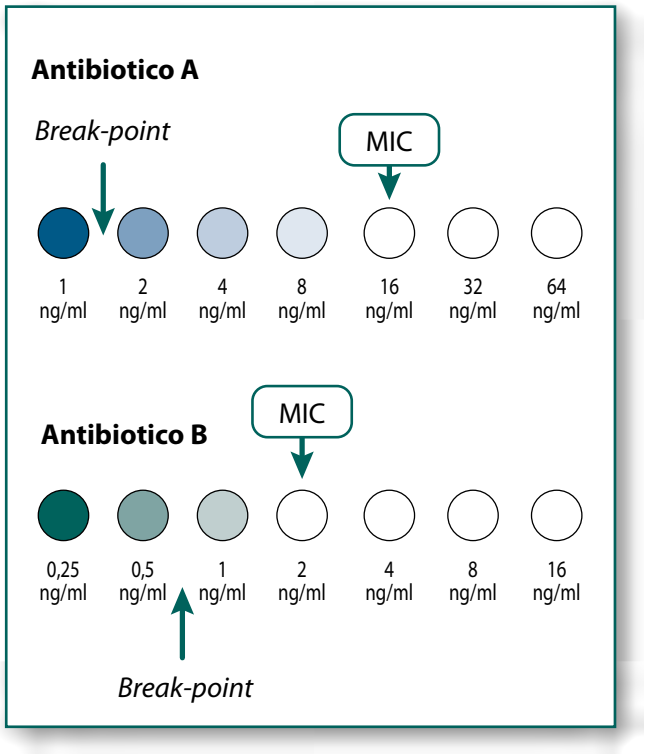
- **S (sensibile):** molto probabilmente il microrganismo è inibito dall'antibiotico utilizzato a un dosaggio standard
- **I (sensibilità intermedia):** in passato era una categoria che comprendeva situazioni caratterizzate da un'incerta attività del farmaco nei confronti del ceppo batterico. Invece, con l'aggiornamento delle definizioni (EUCAST 2019), indica che probabilmente il microrganismo può essere inibito dall'antibiotico, ma solo con l'esposizione elevata al farmaco;
- **R (resistente):** con molta probabilità non è inibito dall'antibiotico, nemmeno utilizzando un dosaggio elevato.

Tabella 1. Un approccio rapido (e semplificato) all'interpretazione della concentrazione minima inibente

Risultato	MIC	Interpretazione
Sensibile	≤qualsiasi numero	Scelta probabilmente efficace
Sensibile	(qualsiasi numero)	Valutare la distanza dal *break-point* e confrontarlo con altre possibili scelte
Intermedio	(qualsiasi numero)	Per essere efficace potrebbero essere necessarie dosi maggiori, confrontarlo con altre scelte
Resistente	≥qualsiasi numero	Improbabile che sia efficace, scegliere un altro antibiotico

La Tabella 1 può aiutare per interpretare in maniera rapida e intuitiva le MIC rilevate. Nella scelta tra i diversi antibiotici testati non è però corretto paragonare direttamente i valori di MIC; ciò che possiamo confrontare è la distanza delle MIC dai rispettivi *break-point*. Ad esempio, in Figura 6 vediamo testati due differenti antibiotici. L'antibiotico B presenta una MIC inferiore rispetto all'antibiotico A e ciò potrebbe far pensare, erroneamente, che il batterio testato sia più sensibile all'antibiotico B. Al contrario, il farmaco con la MIC più lontana dal *break-point* è l'antibiotico A.

Figura 6. Il batterio è maggiormente sensibile all'antibiotico A o all'antibiotico B?



Inoltre, leggendo l'antibiogramma fenotipico, la presenza di resistenza a determinati antibiotici (*indicator drug*) indica che il ceppo batterico è verosimilmente resistente anche ad altri antibiotici correlati. Ad esempio, uno *Streptococcus pneumoniae* resistente all'eritromicina deve essere considerato come probabilmente resistente anche all'azitromicina; così come uno *Staphylococcus aureus* oxacillino-resistente va considerato resistente a tutti i β-lattamici (eccetto alcune nuovissime cefalosporine come ceftarolina e ceftobiprolo). La mancata sensibilità a determinati farmaci ci permette poi anche di ipotizzare il meccanismo genetico di resistenza alla base.

Dietro le quinte

Quando viene isolato un batterio non sempre viene effettuato l'antibiogramma. In alcune situazioni non può essere eseguito, ad esempio se il microrganismo non può essere coltivato oppure quando si tratta di batteri esigenti. Non è poi indicato richiederlo quando il microrganismo testato è ritenuto costantemente sensibile a un trattamento standard definito dalle linee guida (come lo *Streptococcus pyogenes* nelle faringotonsilliti non complicate). In laboratorio inoltre non viene eseguito in caso di riscontro di batteri verosimilmente contaminanti all'esame colturale.

La lista dei farmaci saggiati viene concordata dal laboratorio con il team per l'*antimicrobial stewardship* della struttura sanitaria, anche in base agli antibiotici disponibili. Non vengono però testati antibiotici che non sono concepiti per essere attivi contro determinati microrganismi (ad esempio, la clindamicina non è testata sui Gram-negativi). Non vengono nemmeno testati generalmente gli antibiotici nei confronti dei quali la specie batterica è intrinsecamente resistente

oppure nei confronti dei quali l'EUCAST non ha stabilito valori standard di *break-point* per un confronto.

Inoltre, non vengono saggiate le molecole con un profilo farmacocinetico e farmacodinamico che impedisca il loro utilizzo in determinate sedi di infezione.

Infine, alcuni antibiotici potrebbero essere testati, ma non essere presenti nel referto definitivo. Si parla in questo caso di fenomeno di mascheramento, che ha lo scopo di favorire la scelta di molecole di pari efficacia con spettro più ristretto o minore costo.

L'antibiogramma molecolare

Per avere la certezza della presenza di certi meccanismi di antibiotico-resistenza è possibile richiedere presso certi laboratori l'antibiogramma molecolare. Si tratta di una ricerca di determinati geni di resistenza che possono essere espressi dai batteri nei confronti degli antibiotici. Può fornire in tempi più rapidi (anche 1-5 ore) delle risposte fondamentali in situazioni critiche. I risultati vanno poi sempre valutati e confrontati con quelli dell'antibiogramma fenotipico. Questa metodica viene utilizzata anche di routine in alcuni Centri per lo *screening* ospedaliero della colonizzazione intestinale da *Enterobacteriaceae* multiresistenti, così come in situazioni cliniche che fanno ipotizzare una possibile colonizzazione nasale da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente oppure produttore di leucocidina di Panton-Valentine (PVL).

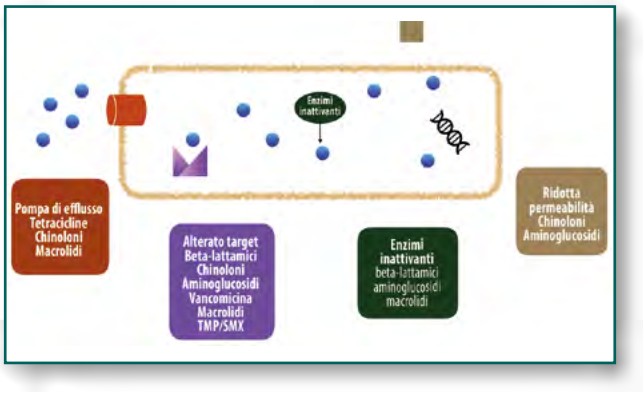
Approfondimento: antibiotico-resistenza e *antibiotic stewardship*

Una problematica estremamente attuale è legata allo sviluppo da parte dei batteri di meccanismi di resistenza agli antibiotici. Si tratta di un problema complesso, con un'eziologia multifattoriale, legato però in larga parte all'utilizzo continuo, in alcuni casi sconsiderato, degli antibiotici in ambito medico e veterinario. Questa pressione selettiva continua sta infatti portando alla comparsa di ceppi batterici *multi-drug resistant*. È fondamentale tentare di ridurre il rischio di insorgenza di resistenze attraverso una buona pratica clinica e un uso appropriato degli antibiotici. In particolare, è importante, quando possibile, scegliere una terapia antibiotica mirata con lo spettro più ristretto possibile e optare per l'antibiotico con la MIC più lontana dal *break-point* EUCAST.

Approfondimento: alcuni meccanismi di resistenza

I meccanismi di resistenza che i batteri possono sviluppare sono molteplici e un singolo microrganismo ne può acquisire più di uno (in Figura 7 sono presenti diversi esempi). Tali meccanismi possono essere acquisiti per lo sviluppo di una o più mutazioni geniche oppure per l'acquisizione di nuovi geni tramite plasmidi.

Figura 7. Alcuni meccanismi batterici di resistenza agli antibiotici



Staphylococcus aureus

- **Produttori di β-lattamasi**: meccanismo di resistenza estremamente diffuso (>90% dei ceppi), conferisce resistenza alle penicilline. Può essere superata utilizzando penicilline resistenti alle β-lattamasi (oxacillina) oppure con l'aggiunta di un inibitore di questi enzimi (acido clavulanico).
- **MRSA**, ovvero stafilococchi resistenti alla meticillina per modifica della PBP (*Penicillin Binding Protein*): tale modifica determina cross-resistenza nei confronti di tutti i β-lattamici, a eccezione delle nuove cefalosporine anti-MRSA (ceftarolina, ceftobiprolo). Nella refertazione dell'antibiogramma in Italia non troviamo testata la meticillina, ma un suo derivato: l'oxacillina. Possiamo quindi riconoscere i ceppi MRSA per la presenza di resistenza all'oxacillina.
- **VISA e VRSA**, ovvero stafilococchi intermedi e resistenti alla vancomicina: rispettivamente, presentano una sensibilità intermedia oppure una resistenza alla vancomicina. I VISA hanno un maggiore spessore di parete cellulare che li rende meno sensibili alla vancomicina, mentre i VRSA esprimono *vanA* (acquisito dagli enterococchi vancomicino-resistenti) che determina un cambiamento della catena laterale della parete batterica, con conseguente inattività completa dei glicopeptidi nei loro confronti.
- Resistenti ai macrolidi: la resistenza può essere data dalla produzione di una pompa di efflusso (fenotipo M), oppure dalla mutazione del gene *erm*. In questo ultimo caso si ha una cross-resistenza con clindamicina e lincosamidi (fenotipo MLSb), che può essere costitutiva o inducibile. Se trattando un *S. aureus* resistente all'eritromicina con la clindamicina questo diventa resistente è probabile che il meccanismo alla base sia proprio una mutazione di *erm*.

Streptococcus pneumoniae

Generalmente in questo caso viene testata l'oxacillina e in caso di resistenza (per modifica della PBP) sono testati anche cefalosporine e carbapenemi. È possibile anche una resistenza ai macrolidi, spesso mediata da mutazione di *ermB* (con possibile cross-resistenza per clindamicina e streptogramine). Sono inoltre pericolosamente in aumento anche le resistenze ai fluorochinoloni.

Enterobacteriaceae

- **Produttori di penicillinasi** (TEM-1, TEM-2, SHV-1): resistenti a penicilline e cefalosporine ad ampio spettro; vengono inibiti dagli inibitori delle penicillinasi e possono essere superati anche dalle cefalosporine di 3ª e 4ª generazione.
- **ESBL**, produttori di *Extended Spectrum Beta-Lattamases*: per mutazioni puntiformi sono produttori di enzimi che idrolizzano la maggior parte delle penicilline e delle cefalosporine. Come indicatore il più sensibile è la cefpodoxima, mentre più specifica è la combinazione di cefotaxima (o ceftriaxone) e ceftazidima. Un esempio particolare è dato dalla mutazione puntiforme di *CTX-M* che idrolizza maggiormente la cefotaxima rispetto alla ceftazidima. Gli ESBL in genere sono suscettibili agli inibitori delle β-lattamasi, così come ai carbapenemici.
- **Produttori di AmpC**: sono resistenti agli inibitori delle penicillinasi; sono inoltre capaci di idrolizzare le cefalosporine. In questi casi la piperacillina/tazobactam può essere utilizzata solo se la MIC è <4 mg/l; altrimenti la scelta più sicura è rappresentata dai carbapenemi.
- **Produttori di carbapenemasi**: praticamente resistenti a tutti i beta-lattamici, compresi i carbapenemi (che però non sono inibiti dalle carbapenemasi meno potenti). Non sono sensibili nemmeno a fluorochinoloni, aminoglicosidi e cotrimossazolo. Esistono tre tipi di enzimi: classe A, a serina (come la KPC), classe B, metallo-carbapenemasi e classe D, tipo Oxa. L'indicatore di scelta per identificarli è il meropenem. In questi casi le possibilità terapeutiche sono piuttosto ristrette: in genere si usano associazioni di antibiotici. Spesso sono sensibili alla colistina, e un'altra possibilità può essere rappresentata anche da ceftazidima/avibactam.

Quindi come scegliere che antibiotico dare?

- Valutare in base all'antibiogramma fenotipico per quali antibiotici il batterio è sensibile.
- Se un ceppo batterico è resistente a un determinato antibiotico, è probabile che mostri una certa resistenza anche agli altri antibiotici della stessa classe. Quindi in caso di infezioni severe andrebbe evitata, in tal caso, la monoterapia.
- Tra gli antibiotici a cui il batterio risulta sensibile scegliere quello con la MIC il più lontana possibile dal *break-point*, per rendere più improbabile l'insorgenza di resistenze.
- Tenere conto della possibile espressione di geni di resistenza, evidenziabili dall'antibiogramma genotipico ma anche ipotizzabili sulla base delle resistenze fenotipiche.
- Quando possibile scegliere sempre l'antibiotico con lo spettro più ristretto possibile.
- Inoltre, tenere conto della diffusione nel sito di infezione (ad esempio, i farmaci con escrezione renale sono più efficaci nella terapia delle infezioni delle vie urinarie), delle possibili controindicazioni o interazioni, della *compliance* del paziente e del costo del farmaco.

Esempio 1

Giacomo (10 anni) da alcuni giorni presenta una lesione foruncolosa localizzata sulla coscia destra, su consiglio del pediatra ha iniziato una terapia antibiotica con claritromicina (è allergico alle penicilline), senza beneficio. Anzi, nei giorni seguenti la lesione si è estesa, diventando dura e con superficie intensamente eritematosa, inoltre sta iniziando a gemere materiale siero-purulento ed è comparsa febbricola. Effettuato accesso presso il PS, esami ematici: PCR 12 mg/dl, leucocitosi neutrofila. Viene effettuato un esame colturale sul tampone del materiale purulento che risulta positivo per *Staphylococcus aureus*.

Tabella 2. Antibiogramma esempio 1

Esame colturale aerobi: positivo 1 *Staphylococcus aureus* discreto n. colonie **Antibiogramma**		
ANTIBIOTICI	**CEPPO 1**	**MIC**
Clindamicina	R	>1
Ciprofloxacina	I	≤0,5
Daptomicina	S	0,5
Eritromicina	R	>4
Acido fusidico	S	≤0,5
Fosfomicina c/G6P	S	≤16
Gentamicina	S	≤1
Levofloxacina	I	≤0,5
Linezolid	S	1
Mupirocina alto livello	S	≤256
Mupirocina	S	≤0,5
Moxifloxacina	S	≤0,25
Oxacillina	S	0,5
Tigeciclina	S	≤0,125
Tobramicina	S	≤1
Vancomicina	S	1
Trimetoprim/sulfam.	S	≤0,5/9,5
Ceftarolina	S	0,25
Tetraciclina	S	≤0,5
Teicoplanina	S	≤0,5

Valutiamo l'antibiogramma: si tratta di uno *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile, che però presenta una resistenza a macrolidi e clindamicina (la causa potrebbe essere una mutazione del gene *erm*). Se il bambino è in buone condizioni generali e in grado di assumere una terapia *per os* potremmo optare per il trimetoprim/sulfametossazolo, altrimenti un'opzione per la terapia endovenosa può essere la gentamicina.

Esempio 2

Bambino di 15 mesi con febbre senza altra sintomatologia. Alla visita buone condizioni generali. Vengono eseguiti esami ematici che mostrano una leucocitosi neutrofila (GB 17.000/mcl, N 75%) e un incremento della proteina C reattiva (9 mg/dl). Vengono effettuati anche un esame urine da sacchetto, che evidenzia la presenza di leucocituria (+++), e un'urinocoltura, risultata positiva per *Escherichia coli* con carica significativa, che conferma l'infezione delle vie urinarie (IVU). Considerando le buone condizioni generali e il buono stato di idratazione, se il paziente riesce ad assumere una terapia *per os* l'IVU può essere trattata a domicilio. Dovremo pertanto scegliere un antibiotico somministrabile per via orale.

Tabella 3. Antibiogramma esempio 2

Urinocoltura: carica batterica 400.000 UFC/ml **Esame colturale: microrganismo ceppo 1 *Escherichia coli*** **Antibiogramma**		
ANTIBIOTICI	**CEPPO 1**	**MIC**
Ampicillina	R	>8
Amoxicillina/A. clav.	R	>32/2
Ceftazidima	S	≤0,5
Ciprofloxacina	S	≤0,25
Cefotaxima	S	≤1
Cefuroxima	S	4
Ertapenem	S	≤0,25
Cefepima	S	≤1
Gentamicina	S	2
Imipenem	S	≤0,25
Meropenem	S	≤0,12
Tigeciclina	S	≤0,5
Tobramicina	S	2
Piperacillina/tazobactam	S	≤4/4
Nitrofurantoina	S	≤16
Trimetoprim/sulfam.	S	≤1/19
Trimetoprim	S	≤1
Cefixima	S	≤0,5
Cefalexin	S	8

Andando a vedere l'antibiogramma dell'*Escherichia coli* isolato possiamo però notare che risulta essere resistente all'amoxicillina, e anche all'amoxicillina combinata all'acido clavulanico. Le scelte possibili sono quindi in questo caso la cefixima oppure il trimetoprim/sulfametossazolo. In entrambi i casi la MIC appare infatti essere molto lontana dal *break-point*.

Esempio 3

Andrea è un neonato pretermine nato a 28 + 4 settimane, ora con 32 settimane di età corretta, ricoverato presso la TIN. Per la comparsa di desaturazioni, ipoalimentazione e febbre vengono eseguiti esami ematici che mostrano elevazione di procalcitonina (120 ng/ml) e proteina C reattiva. Viene eseguita un'emocoltura e impostata una terapia antibiotica empirica (ampicillina/sulbactam e gentamicina).

Tabella 4. Antibiogramma esempio 3

Emocoltura: batteri aerobi e miceti positiva 1 *Klebsiella pneumoniae* **Antibiogramma**		
ANTIBIOTICI	**CEPPO 1**	**MIC**
Amikacina	S	≤4
Amoxicillina/A. clav.	R	32/2
Ceftazidima	R	16
Ciprofloxacina	R	>1
Colistina	S	≤0,5
Meropenem	S	≤0,12
Piperacillina/tazobactam	S	16/4
Trimetoprim/sulfam.	R	>8/152
Ceftazidima/avibactam	S	≤1/4
Ceftolozano/tazobactam	S	≤0,5/4
Ceftriaxone	R	>4
Cefepima	R	>16

L'emocoltura risulta positiva per una *Klebsiella pneumoniae*, resistente a quasi tutte le cefalosporine: si tratta di una *Klebsiella ESBL*. La sensibilità all'amikacina lascia presupporre che sia sensibile anche agli altri aminoglicosidi. Considerando la severità dell'infezione e la presenza di un germe multiresistente viene deciso di sospendere l'ampicillina/sulbactam, di proseguire la gentamicina e di aggiungere alla terapia il meropenem.

Esempio 4

Sara è una bambina di 4 anni. Da qualche giorno presenta una lesione eritemato-crostosa a partenza dalla radice del naso. Nel sospetto di un'impetigine il pediatra ha prescritto un ciclo di amoxicillina/acido clavulanico, che però non è risultato efficace. Il curante ha quindi consigliato di effettuare un tampone della lesione cutanea.

Tabella 5. Antibiogramma esempio 4

***Screening* MRSA: negativo**		
PCR leucoc. Panton-Valentine: positivo		
Ricerca *S. aureus*: positivo, 1 *Staphylococcus aureus* Numerose colonie		
Antibiogramma		
ANTIBIOTICI	**CEPPO 1**	**MIC**
Ciprofloxacina	I	≤0,5
Gentamicina	S	≤1
Levofloxacina	I	≤0,5
Tigeciclina	S	≤0,125
Tobramicina	S	≤1
Clindamicina	S	≤0,25
Daptomicina	S	0,5
Eritromicina	S	≤0,25
Acido fusidico	S	≤0,5
Linezolid	S	1
Mupirocina	S	≤0,5
Moxifloxacina	S	≤0,25
Oxacillina	S	≤0,25
Penicillina G	R	>0,25
Rifampicina	S	≤0,25
trimetoprim/sulfam.	S	≤0,5/9,5
Teicoplanina	S	≤0,5
Tetraciclina	S	≤0,5
Vancomicina	S	1
Cloramfenicolo	S	4
Mupirocina alto livello	S	≤256
Quinoprisitn/dalfopristin	S	≤0,5
Fosfomicina c/G6P	S	≤16
Ceftarolina	S	0,5

Il tampone è risultato positivo per uno *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile, però l'analisi molecolare ha evidenziato la produzione di PVL. Pertanto, Sara è stata trattata con clindamicina *per os* ed è stata consigliata la decolonizzazione a tutta la famiglia.

Bibliografia essenziale

- Arena F, Giani T, Pollini S, et al. Molecular antibiogram in diagnostic clinical microbiology: ad-vantages and challenges. Future Microbiol 2017;12:361-4.
- Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, et al. Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: challenges for treatment, prevention and infection control. Expert Rev Anti Infect Ther 2018;16(10):749-61.
- Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. Curr Opin Infect Dis 2019;32(6):609-16.
- Chen L, Mathema B, Chavda KD, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: mo-lecular and genetic decoding. Trends Microbiol 2014;22(12):686-96.
- Diallo OO, Baron SA, Abat C, et al. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. J Glob Antimicrob Resist 2020;23:430-38.
- Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. Klebsiella pneumoniae: an increasing threat to public health. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020;19(1):1.
- Hope R, Potz NAC, Warner M, et al. Efficacy of practiced screening methods for detection of cephalosporin-resistance Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2007;59(1):110-3.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22(1):161-82.
- Low DE. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news. Clin In-fect Dis 2005;41 Suppl 4:S228-33.
- Luber P, Bartelt E, Genschow E, et al. Comparison of broth microdilution, E Test, and agar dilu-tion methods for antibiotic susceptibility testing of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. J Clin Microbiol 2003;41(3):1062-8.
- McDanel J, Schweizer M, Crabb V, et al. Incidence of Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing Escherichia coli and Klebsiella Infections in the United States: A Systematic Literature Review. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38(10):1209-15.
- McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. Yale J Biol Med 2017;90(2):269-81.
- Smith SC, Bazzoli C, Chung I, Johnson A, Martin DR. Antimicrobial susceptibility of Esche-richia coli in uncomplicated cystitis in the emergency departments: is the hospital antibiogram an effective treatment guide? Acad Emerg Med 2015;22(8):998-1000.
- Tascini C. Antibiotic stewardship: ripartiamo dalla pratica clinica. Urologia 2018;85(1_suppl):S20-S23.
- Tascini C, Emanuela S, Bruno Viaggi, Simone Meini. Reading and understanding an antibio-gram. Ital J Med 2016;10:289-300.

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

A cura di **Nicola Principi**
Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

ASSOCIAZIONE TRA TEMPO PASSATO DAVANTI A UNO SCHERMO A UN ANNO E PRESENZA DI UN DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO A TRE ANNI

Association Between Screen Time Exposure in Children at 1 Year of Age and Autism Spectrum Disorder at 3 Years of Age. The Japan Environment and Children's Study.

Kushima M, Kojima R, Shinohara R, et al. JAMA Pediatr 2022;176(4):384-391.

Questo studio è stato realizzato in Giappone e ha analizzato 84.030 coppie madre-bambino. Con un questionario somministrato alle madri quando i piccoli avevano 3 anni si è cercato di determinare quanti di essi avessero, a quell'età, manifestazioni cliniche compatibili con una diagnosi di "disordine dello spettro autistico (DSA)" e quale fosse l'entità dell'esposizione giornaliera a schermi digitali (TV o DVD) al momento dell'indagine e, in precedenza, all'anno di vita. La diagnosi di DSA a 3 anni è stata fatta in 392 casi (0,4%), 251 dei quali erano maschi (76,0%) e 79 femmine (24,0%). Lo studio della correlazione tra DSA ed esposizione a schermi digitali all'anno di vita ha dimostrato che la presenza di DSA a 3 anni era tanto maggiore quanto più protratta l'esposizione. In particolare, in confronto ai soggetti che non erano stati mai stati messi davanti a uno schermo, quelli che all'anno di vita erano stati esposti a meno di un'ora al giorno a TV o DVD presentavano, a 3 anni, un rischio del 38% superiore di essere affetti da un DSA. Questo valore saliva al 216% se l'esposizione era di 2 ore, al 348% se di 4 ore e del 302% se superiore alle 4 ore. Il problema riguardava, tuttavia, soltanto i maschi, perché nelle femmine l'esposizione a TV o DVD all'anno di vita non era in alcun modo correlabile con lo sviluppo di DSA a 3 anni. Del tutto diversi sono stati i risultati dello studio relativo alla correlazione tra DSA a 3 anni ed esposizione a TV o DVD alla stessa età. In questo caso, infatti, non si è dimostrato alcun rapporto tra le variabili studiate. Gli autori concludono per un rilevante effetto dell'esposizione precoce a TV e DVD sullo sviluppo di DSA nei maschi e sollecitano, quindi, al rispetto delle indicazioni delle maggiori società scientifiche internazionali che, come ben noto da tempo, consigliano caldamente di evitare di parcheggiare i bambini davanti a uno schermo, per evitare problemi di ogni tipo, comprese possibili alterazioni dello sviluppo neuropsichico.

Molte informazioni derivate da questo studio supportano quanto già dimostrato in passato. Tra queste, il fatto che i DSA possono manifestarsi molto precocemente e debbono, quindi, essere ricercati già nella prima infanzia e la dimostrazione che le problematiche neuropsichiatriche di questo tipo sono nettamente più frequenti nel maschio, probabilmente per la diversa espressività di alcuni geni che esercitano funzioni essenziali per un adeguato sviluppo neuropsichico. Importante è anche la conferma che l'esposizione a campi elettromagnetici può indurre alterazioni dello sviluppo neurologico. Anche in questo caso è possibile che l'effetto finale sia di tipo genetico in quanto sembra dimostrato che l'esposizione a campi elettromagnetici possa modificare l'espressione di tutta una serie di geni che si sa essere associati con lo sviluppo di DSA.

Va, tuttavia, fatto notare, che, se questo studio conferma che i bambini non devono stare da piccolissimi davanti alla TV o a DVD per ore, non permette di trarre conclusioni definitive né sulla reale entità del rischio che questi atteggiamenti sbagliati hanno di portare a sviluppo di DSA a seconda dell'età né, tantomeno, può fornire informazioni assolute sull'apparente non pericolosità dell'esposizione alla TV o ai DVD nelle femmine. Studi di questo tipo hanno, infatti, moltissimi limiti metodologici che costringono a evitare conclusioni drastiche e debbono semplicemente suggerire i campi nei quali approfondire le conoscenze. Nel caso specifico non si può non sottolineare che lo studio è stato fatto con un questionario, metodologia che espone a tantissimi rischi di inserimento di dati non controllati. Inoltre, la raccolta dei dati relativi all'esposizione a TV o DVD non è stata, anch'essa, controllata e, specie nel caso delle informazioni relative all'anno di vita, basata essenzialmente su ricordi. Il dato che indica che guardare la TV o i DVD a 3 anni non crea problemi di DSA va, quindi, rivisto con altri studi. Lo stesso vale per

l'apparente esclusione delle femmine dal rischio di sviluppo di DSA anche se stanno ore davanti a TV o DVD. Essendo i DSA nettamente più frequenti nel maschio è possibile che la casistica di sesso femminile raccolta non fosse numericamente sufficiente a permettere di evidenziare un problema esistente anche nelle femmine.

CONFRONTO TRA TERAPIA A BREVE TERMINE (5 GIORNI) E TERAPIA DI DURATA CLASSICA (10 GIORNI) PER IL TRATTAMENTO DELLA POLMONITE CONTRATTA IN COMUNITÀ NEI SOGGETTI DI ETÀ PEDIATRICA

Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children. The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial.

Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. JAMA Pediatr 2022;176:253-261.

Questo studio confronta l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di due diversi schemi di terapia della polmonite di comunità (CAP) del bambino onde poter verificare se un trattamento di durata inferiore ai 10 giorni tradizionalmente utilizzati può essere ugualmente efficace e consentire un minore uso di antibiotici, con tutti i vantaggi relativi. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso 380 bambini (età media di 35,7±17,2 mesi) nei quali era stata diagnosticata in ambulatorio o nel Pronto Soccorso di 8 ospedali americani una CAP di lieve o media gravità per la quale non era considerato necessario il ricovero. Di questi, 189 hanno ricevuto un trattamento antibiotico per 5 giorni e 191 sono stati trattati per 10 giorni. Gli antibiotici utilizzati sono stati amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico (in entrambi i casi alla dose di 80-100 mg/kg/die della componente amoxicillina divisa in 2 somministrazioni) o cefdinir (12-16 mg/kg/die in 2 somministrazioni). I due gruppi erano assolutamente sovrapponibili per caratteristiche generali (età, sesso, etnia) e di patologia (quadro clinico) e sono stati controllati dopo 6 e dopo 19-25 giorni dall'arruolamento. In ciascuna visita di controllo in ogni paziente sono stati monitorate alcune variabili cliniche (febbre, frequenza respiratoria, tosse lieve o severa), oltre alla presenza di possibili variazioni delle condizioni cliniche di partenza per evoluzione negativa della malattia (necessità di ulteriori visite durante il trattamento, di procedure chirurgiche o di modifiche della terapia antibiotica) o per comparsa di eventi avversi potenzialmente legati agli antibiotici (irritabilità, vomito, diarrea, reazioni allergiche, stomatite, candidiasi). Questo ha permesso di creare un punteggio caratterizzante la risposta clinica in funzione della durata della terapia, conglobando in un singolo valore tutti gli elementi secondari alla somministrazione degli antibiotici. Inoltre, in occasione del controllo tardivo, in una parte dei soggetti arruolati, è stata valutata sulla flora orofaringea la presenza di geni di resistenza, in generale, e ai β-lattamici. L'analisi dei dati raccolti ha sostanzialmente dimostrato una sovrapponibilità dei 2 trattamenti con un lieve vantaggio per la terapia di breve durata per quanto riguarda il punteggio globale calcolato. I soggetti con trattamento breve hanno, infatti, avuto nel 69% dei casi un miglior punteggio finale. Inoltre, il numero medio di geni di resistenza agli antibiotici o, in particolare, per quelli ai β-lattamici, è stato significativamente inferiore nei soggetti trattati per 5 giorni che non in quelli con terapia di 10 giorni (resistenze totali 1,17 [0,35-2,43] vs 1,33 [0,46-11,08]; p=0,01) e resistenze ai β-lattamici 0,55 [0,18-1,24] vs 0,60 [0,21-2,45]; p=0,03). Gli autori concludono che la dimostrata equivalenza tra breve e tradizionale durata della terapia fa propendere per una possibile semplificazione dei tradizionali schemi di trattamento della CAP pediatrica di lieve e moderata entità quando questa patologia è trattata a domicilio.

Lo studio in questione, al di là della sofisticata valutazione dell'impatto della terapia breve o lunga sul decorso della CAP di lieve o media gravità mantenuta a domicilio, non dice proprio nulla di nuovo. Che terapie brevi di 5-6 giorni, o addirittura di 3, potessero essere egualmente efficaci di quelle tradizionali di 10 giorni è stato ampiamente riportato, a partire da diversi lavori condotti nei Paesi in via di sviluppo e largamente diffusi dall'OMS. In realtà questo, come tutti i lavori già pubblicati, ha gravissime limitazioni di partenza che impediscono di applicare nella pratica a cuor leggero le conclusioni suggerite. Innanzitutto, per molti dei casi arruolati in questo studio manca la certezza della diagnosi. Solo una parte dei bambini ha avuto una diagnosi comprovata da una radiografia del torace e ciò significa che molti sono stati etichettati con la diagnosi di CAP, ma avrebbero potuto tranquillamente avere un'altra patologia delle basse vie aeree. Se si utilizzano solo febbre, polipnea o dispnea, saturazione in O_2 e tosse per fare diagnosi di CAP in un lattante o in un piccolo di età pre-scolare il rischio di sbagliare è molto alto. Diverse patologie interessanti bronchi e bronchioli possono dare manifestazioni confondibili e, non essendo utile in questi casi l'antibiotico perché queste forme sono pressoché esclusivamente di origine virale, ecco che una diversa distribuzione tra i due gruppi di questi casi inficia di per sé il risultato finale. Inoltre, manca totalmente l'inquadramento eziologico dei casi trattati. Nei primi anni di vita, le CAP sono soprattutto dovute a virus,

ma anche in questo caso vale il discorso già fatto. Se non so quale è la distribuzione dei casi virali e di quelli batterici nei 2 gruppi come posso essere certo dei risultati? Quindi, l'informazione di accorciare la terapia può essere genericamente accettabile, ma non si può applicare al singolo caso. D'altra parte, proprio su questi casi le linee guida internazionali divergono. Chi dà retta agli inglesi, per non saper né leggere né scrivere, li tratta tutti, ben sapendo che una parte rilevante verrà trattata senza bisogno. Chi dà retta agli americani suggerisce di non trattare nessuno e di seguire i casi per cogliere quelli che, avendo una forma batterica, possono aver bisogno degli antibiotici. Infine, è interessate il discorso sulla presenza dei geni di resistenza nella flora orofaringea dopo la terapia. Resta, tuttavia, aperto un problema, quello di valutare se la maggior presenza di ceppi con geni di resistenza persiste o è destinata a scomparire, visto il continuo rimodellamento della flora orofaringea nel bambino. Se ci fossero effetti permanenti e questo aumentasse le difficoltà terapeutiche in caso di successive patologie, questo potrebbe bastare a tentare di favorire la terapia breve. In attesa di studi che superino sia questi problemi sia quelli della diagnosi e dell'inquadramento eziologico delle forme di CAP lievi del bambino, è ragionevole pensare che, se si decide di trattare, i classici 10 giorni diano, almeno sul piano psicologico più sicurezza, per chi segue a casa questi pazienti. D'altra parte, se si seguono le informazioni di questo lavoro, l'unico vero problema dei 10 giorni è l'aumento dei costi perché anche l'entità degli eventi avversi non cambia sostanzialmente.

REAZIONI ALLERGICHE DA VACCINO ANTI-COVID-19: COME IDENTIFICARE I BAMBINI A RISCHIO

Hypersensitivity Reactions to COVID-19 Vaccines—Identify High-Risk Children and Vaccinate the Rest.

Fernandez-Davila N, Taylor MG, Anvari S. JAMA Pediatr 2022 Mar 7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0088. Epub ahead of print.

Sulla base di dati raccolti negli USA, questi autori discutono il problema dell'emergenza di reazioni allergiche nei bambini immunizzati con uno dei vaccini anti-CoViD-19 finora autorizzati per l'impiego nei soggetti di età pediatrica. Premesso che nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni l'esperienza è troppo piccola per poter trarre conclusioni definitive, gli autori partono dalla considerazione che il rischio non può essere alto, visto che nella popolazione adulta generale la stima delle reazioni allergiche segnalate è di 5,58 casi per milioni di dosi vaccinali somministrate, con casi di shock del tutto eccezionali. Inizialmente considerate prevalentemente IgE-mediate come espressione di ipersensibilità agli eccipienti glicole polietilenico (PEG), contenuto in entrambi i vaccini a mRNA, e PS-80, presente nel vaccino Janssen, le reazioni da ipersensibilità ai vaccini anti-CoViD-19 vengono oggi considerate prevalentemente non IgE-mediate, anche se il meccanismo in gioco non è stato prevalentemente capito. Secondo gli autori di questo articolo l'identificazione dei bambini a rischio di sviluppare reazioni allergiche ai vaccini anti-CoViD-19 sarebbe relativamente facile visto che entrambi i maggiori imputati dello stabilirsi dell'ipersensibilità, PEG e PS-80, sono largamente utilizzati nei cosmetici e nelle preparazioni farmacologiche e, quindi, un'eventuale sensibilizzazione potrebbe essere immediatamente ricostruita. Di conseguenza, gli autori di questo lavoro suggeriscono che tutti gli individui possano essere vaccinati senza restrizioni e senza particolari prolungamenti del periodo di osservazione post-immunizzazione, anche se hanno una storia di gravi manifestazioni allergiche, incluso lo shock anafilattico. Solo quelli con eventi allergici sicuramente correlabili con la precedente somministrazione di un vaccino anti-CoViD-19 o con l'utilizzo di prodotti contenenti gli eccipienti incriminati debbono essere esentati dalla vaccinazione. Nel caso di una precoce (≤4 ore) grave reazione allergica è consigliato il consulto con un allergologo per decidere cosa fare relativamente all'eventuale somministrazione di ulteriori dosi e alla decisione di eseguire test di valutazione dell'ipersensibilità agli eccipienti potenzialmente responsabili.

Gli autori del lavoro fanno parte di uno dei Centri pediatrici che da oltre mezzo secolo ha guidato l'evolversi dell'infettivologia pediatrica, quello del Children Hospital di Houston, Texas. Ciò malgrado, se quanto esposto rassicura gli adolescenti e gli adulti che possono tranquillamente vaccinarsi senza rischio di incorrere in reazione allergiche gravi perché queste sono in assoluto rarissime e, probabilmente, evitabili nei soggetti a rischio, riesce difficile credere che rassicurino del tutto i genitori dubbiosi che debbono vaccinare un bambino, soprattutto se questo ha una storia di allergie ed è incluso nella fascia 5-11 anni, quella per la quale le informazioni dirette sono poco disponibili. È inevitabile che qualche opposizione possa rimanere, specie tra i genitori più riluttanti. Per sciogliere tutti i possibili dubbi in questo senso occorre raccogliere dati diretti sulla popolazione pediatrica più giovane quanto più rapidamente possibile. Ciò non significa che il pediatra non debba cercare di superare le opposizioni ricordando che i bambini si ammalano anche di forme non banali, al contrario di quanto si è creduto nella prima fase della pandemia e che è rimasto nella mente di molti, anche pediatri, e che i bambini non vaccinati rappresentano uno dei fattori di maggiore importanza tra quelli che mantengono alta la circolazione del virus e favoriscono l'insorgere di casi gravi tra gli immunodepressi e gli anziani.

SVILUPPO NEUROLOGICO E SUPPLEMENTAZIONE DI FERRO NEL "PRETERMINE TARDIVO": UNO STUDIO RANDOMIZZATO, CONTROLLATO, IN DOPPIO CIECO

Neurological development and iron supplementation in healthy late-preterm neonates: a randomized double-blind controlled trial. Luciano R, Romeo DM, Mancini G, et al. Eur J Pediatr 2022;181(1):295–302.

Partendo dalla considerazione che il cosiddetto *late preterm*, cioè il bambino nato nell'ultima fase della gestazione prima del raggiungimento del termine fisiologico (34-36 settimane), è a maggior rischio del nato a termine sia di alterazioni dello sviluppo neurologico sia di carenza di ferro, gli autori hanno voluto verificare se esistesse una correlazione tra i due eventi e se la supplementazione di ferro potesse avere un effetto positivo sulla maturazione psicomotoria di questi soggetti. Sono stati studiati 66 *late preterms*, apparentemente sani e senza alcun dato anamnestico della madre o della gravidanza che potesse essere associato con un rischio di sviluppo di alterazioni psicomotorie. Inoltre, un controllo prima dell'inizio dello studio ha escluso che fossero arruolati soggetti con dimostrabile anemia che di per sé potesse avere un peso nello sviluppo dei bambini arruolati. Trentatré bambini hanno ricevuto dalla terza settimana di vita fino ai 6 mesi di età post-concezionale 2 mg/kg/die di ferro pidolato mentre agli altri 33 è stato somministrato un placebo. In 27 casi trattati (12 allattati al seno) e in 25 controlli (7 allattati al seno), a 12 mesi di età post-concezionale, è stato valutato lo sviluppo neuromotorio e psichico mediante le scale di Griffiths, quelle che permettono di analizzare le capacità di locomozione, quelle relazionali, quelle uditive e di linguaggio, la coordinazione oculo-motoria e il quoziente medio di sviluppo. Differenze a favore dei soggetti trattati sono state rilevate per tutte le variabili studiate, cosicché la valutazione globale dello sviluppo neuromotorio e psichico dei bambini che avevano ricevuto ferro è risultata significativamente migliore di quella dei controlli. A rendere possibile questa conclusione hanno contribuito soprattutto le differenze significative registrate per l'attività motoria ($p < 0,05$), quella relazionale ($p < 0,02$) e quella relativa alla coordinazione mano-occhio ($p < 0,01$), mentre le differenze misurate per le altre variabili non erano statisticamente rilevanti. Tutto questo a fronte di una crescita staturo-ponderale sovrapponibile nei due gruppi e con simile andamento dei valori emoglobinici. Una lieve anemia è stata, infatti, dimostrata in 2 soli casi di soggetti controllo. Gli autori concludono per l'importanza della supplementazione di ferro nei *late preterms* nei primi 6 mesi di vita per assicurare un migliore sviluppo neuromotorio e psichico all'anno di vita.

Questo lavoro, come sottolineato dagli autori stessi, ha molti limiti (basso numero di soggetti arruolati, mescolanza di soggetti alimentati al seno con soggetti alimentati con formula, valutazione dello sviluppo limitata all'anno) e non permette di trarre conclusioni definitive, specie per quello che riguarda l'effetto a distanza della carenza di ferro e della supplementazione, elementi essenziali per dare reale peso alla problematica del rapporto ferro-sviluppo neurologico. Tuttavia, si presta ad alcune considerazioni che possono essere utili nella pratica quotidiana. Innanzitutto, conferma che un ottimale apporto di ferro è importante per favorire un buono sviluppo del sistema nervoso, almeno nei primi mesi di vita. Ciò non meraviglia, stante il ruolo determinante che questo minerale svolge a livello della strutturazione delle cellule dendritiche, della mielinizzazione, del metabolismo dei neurotrasmettitori, dell'omeostasi glucidica e della funzionalità di aree essenziali del cervello quali l'ippocampo. In secondo luogo, permette di ricordare e spiegare perché tutte le società scientifiche raccomandano di tenere in considerazione il problema del ferro nei primi mesi di vita e raccomandano una supplementazione nei soggetti nei quali è probabile che esistano rischi di carenza. Tra questi i prematuri, inclusi i *late preterms* per i quali è ovvio che, alla nascita, le riserve di ferro accumulate durante la gravidanza siano inferiori al fabbisogno. Come noto, il ferro si accumula tanto più quanto più procede la gravidanza e solo il bambino a termine, se la madre non è carente di ferro, può avere riserve sufficienti a far fronte a una crescita estremamente celere quale è quella dei primi mesi di vita. Una seconda categoria è quella degli allattati esclusivamente al seno perché il latte materno, pur contenendo un ferro facilmente assorbibile, ne contiene quantità minori di quelle del fabbisogno dei primi 6 mesi. Carenze sono possibili, soprattutto se il piccolo è anche di poco prematuro o nasce da madre carente di ferro.

L'Accademia Americana di Pediatria raccomanda la somministrazione di almeno 2 mg/kg/die per tutti i pretermine fino all'anno, che è il quantitativo presente nelle formule fortificate utilizzate nell'allattamento artificiale. Per l'allattato al seno nato a termine da madre non carente non vi sono problemi se non un'attenta valutazione negli ultimi mesi prima dell'avvio dell'alimentazione complementare, che andrà, però, poi tarata in modo tale da assicurare il quantitativo di ferro necessario a evitare l'insorgenza di carenze significative.

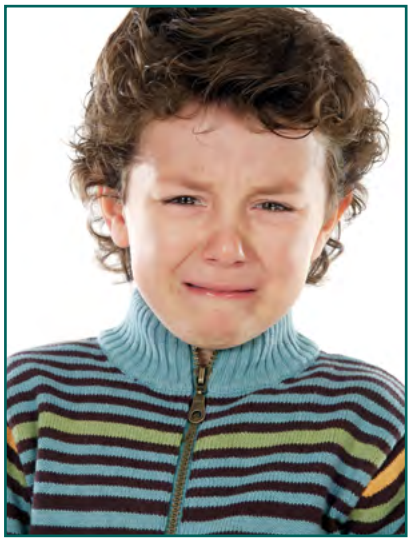
TRAUMA AI GENITALI MASCHILI

Giovanni Caso

Pediatra, Bergamo; Direttore Scientifico di www.amicopediatra.it

Riassunto

Nel numero scorso abbiamo illustrato come intervenire in caso di traumi ai genitali femminili; pertanto, in questo nuovo appuntamento della rubrica daremo spazio alla trattazione delle lesioni ai genitali maschili. Compito del pediatra sarà la scrupolosa valutazione del singolo caso, fornendo rassicurazione al genitore, senza però dimenticare che la delicatezza della questione potrebbe richiedere un esame più approfondito della situazione.



Parole chiave

Triage, trauma, genitali maschili, sanguinamento, abuso sessuale, circoncisione

Introduzione

I traumi ai genitali maschili nell'infanzia sono in genere causati da calci, pallonate, oggetti cavalcati come il sellino della bicicletta, attrezzature del parco giochi, tricicli o balaustre. Relativamente frequente è il pizzicamento della punta del pene nella cerniera lampo. Di solito le conseguenze si limitano a graffi, tagli, sanguinamenti e gonfiore degli organi genitali esterni (scroto e pene), che guariscono rapidamente in 3-4 giorni. La particolare posizione dei testicoli rende relativamente più frequente una loro possibile lesione, mentre più raro è l'interessamento delle vie urinarie, che può verificarsi però nel caso di schiacciamento del pene per la caduta improvvisa dell'asse del water mentre il bambino sta facendo pipì. Rara, ma da non escludere a priori, la possibilità di un abuso sessuale o di una pratica invasiva "casalinga" o comunque in ambiente non adeguato (circoncisione).

Definizione

Trauma che colpisce l'area genitale maschile. Possono essere interessati lo scroto e/o il pene.

Domande iniziali

- Nome, età? Chi chiama?
- Quando è avvenuto il trauma? Come si è verificato? Si è verificato con un oggetto appuntito o affilato?
- Quale parte è stata colpita? Lo scroto? Il pene?
- Vi è sanguinamento? È abbondante? Il sangue proviene da una ferita esterna o esce dall'uretra? Cosa è stato fatto per fermare il sanguinamento?
- Vi sono tagli o ferite aperte visibili? Di che lunghezza? Sono contaminate da sporco o terra?
- Vi è gonfiore? Quanto è esteso?
- Vi sono lividi? Quanto grandi?

Sintomi associati

- Come sta il bambino? È presente oppure è confuso e si lascia andare? Riesce a fare tutto? Cosa non riesce a fare per il dolore (camminare, stare in piedi, stare seduto)?
- Riesce a urinare?
- Vi è sangue nelle urine? È abbondante?
- Il bambino è stato colpito anche in altre parti del corpo?
- Il bambino è vaccinato regolarmente contro il tetano (far controllare la scheda vaccinale)?

Chiamate il 112 se

- il sanguinamento è abbondante e inarrestabile **(1)**;
- il bambino ha le vertigini o sviene quando si alza in piedi **(2)**.

Visita urgente o Accesso al PS se

- vi è un sanguinamento superficiale che non si ferma dopo adeguata compressione della parte per almeno 10 minuti **(3)**;
- vi è una ferita aperta o comunque di lunghezza superiore a 1 cm **(4)**;
- la punta del pene o la pelle dello scroto sono rimaste incastrate nella cerniera **(5)**;
- lo scroto è gonfio e dolente **(6,7)**;
- il dolore è molto forte e non migliora entro 2 ore dall'assunzione di un antidolorifico **(8)**;
- vi è dolore a urinare **(9)**;
- il bambino fatica a urinare **(10)**;
- vi è sangue nelle urine o che esce dalla punta del pene **(9)**;
- vi è un livido o un gonfiore molto grande (>5 cm) **(11)**;
- si ha l'impressione di un trauma comunque serio;
- viene riferito un abuso sessuale **(12)**.

Visita in giornata se

- la descrizione dell'accaduto è sospetta **(12,13)**;
- chi chiama desidera la visita.

Visita entro 3 giorni se

- il dolore o il gonfiore locale persistono per più di 7 gg;
- la ferita è sporca e l'ultimo richiamo antitetanico risale a più di 5 anni fa **(14)**;
- la ferita è pulita e l'ultimo richiamo antitetanico risale a più di 10 anni fa **(14)**.

Consigli a domicilio per traumi minori

- Questo genere di traumi facilmente provoca sanguinamento anche abbondante, perché la zona è molto vascolarizzata, ma per lo stesso motivo tende a guarire nel giro di 3-4 giorni.
- **Sanguinamento**: per fermare il sanguinamento comprimere la zona ininterrottamente per 10 minuti con una garza sterile.
- **Ferita**: lavare la ferita per 5 minuti con acqua e sapone; rimuovere delicatamente eventuale sporco con un asciugamano pulito; applicare una pomata antibiotica 2 volte al giorno; se la ferita brucia durante la minzione, fare urinare mentre i genitali sono immersi in acqua tiepida; raccomandazioni per la profilassi del tetano a seconda della schedula vaccinale della paziente.
- **Lividi e dolore**: applicare un impacco freddo o un cubetto di ghiaccio avvolto in un panno pulito per una ventina di minuti; somministrare paracetamolo o ibuprofene.

Richiamare se

- il dolore sembra peggiorare;
- compare dolore o difficoltà a urinare;
- il bambino sembra peggiorare.

Note e commenti

(1) Traumi da oggetti appuntiti o taglienti possono provocare lesioni di grossi vasi sanguigni, raramente anche dell'arteria femorale, se viene interessato anche l'inguine.

(2) Possibile shock emorragico.

(3) Possibile ferita profonda.

(4) Necessità di punti di sutura.

(5) Molto spesso i genitori richiedono l'intervento del medico per aiutarli a sbloccare la pelle incastrata nella cerniera.

(6) Il gonfiore dello scroto è molto frequente in caso di trauma diretto; il più delle volte non è dovuto a una condizione seria, ma deve sempre essere valutato, in quanto il trauma può avere innescato una torsione del testicolo o averne causato la rottura, condizioni di emergenza assoluta; anche l'ematoma dello scroto in alcuni casi necessità di essere drenato.

(7) Il dolore scrotale può inizialmente essere molto forte, ma tende a diminuire entro mezz'ora dal trauma, in caso contrario va sempre valutato.

(8) Scala di valutazione del dolore:
- lieve: non interferisce con le normali attività del bambino;
- moderato: interferisce con le normali attività del bambino o gli disturba il sonno;
- severo: dolore molto forte, che gli impedisce di svolgere qualsiasi usuale attività.

(9) Lesione uretrale: non si verifica solitamente in caso di trauma superficiale, ma poiché l'uretra decorre in tutta la lunghezza dell'asta, è possibile in caso di trauma con schiacciamento del pene; i sintomi tipici sono la fuoriuscita di sangue dall'estremità dell'uretra o durante la minzione.

(10) Possibile ritenzione urinaria ingravescente.

(11) Possibile ematoma dei tessuti molli: nella maggior parte dei casi si riassorbe spontaneamente, ma talora richiede drenaggio.

(12) L'abuso sessuale, nel maschio, se agito con violenza, oltre a provocare lesioni anali, si manifesta con lesioni minori e superficiali; il tipo più comune di lesioni dell'area genitale riguarda i tessuti molli dei genitali esterni che possono essere compressi tra un oggetto e il pube e causare ematomi delle strutture esterne.

(13) Circoncisione: è la più comune pratica chirurgica riguardante i genitali maschili, e, se praticata per motivi rituali, viene talora eseguita da chirurghi improvvisati e/o in contesti e con strumenti inadeguati, che espongono al rischio di emorragie e/o infezioni.

(14) In caso di ferita sporca e >5 anni da ultimo richiamo o ferita pulita e >10 anni da ultimo richiamo è necessario procedere a un richiamo antitetanico il prima possibile e comunque entro 3 giorni dal trauma; in caso di ferita sporca e mancato completamento del ciclo vaccinale primario (ad esempio in caso di genitori obiettori vaccinali) è necessario procedere alla somministrazione sia del vaccino sia di immunoglobuline antitetano.

Bibliografia essenziale

- Casey JT, Bjurlin MA, Cheng EY. Pediatric Genital Injury: An Analysis of the National Electronic Injury Surveillance System. Pediatric Urology 2013;82(5):1125-31.
- Glass AS, Bagga HS, Tasian GE, et al. No small slam: increasing incidents of genitourinary injury from toilets and toilet seats. BJU Int 2013;112(3):398-403.
- Hobbs CJ, Osman J. Genital injuries in boys and abuse; Arch Dis Child 2007;92(4):328-31.
- Schmitt BD. Pediatric Telephone Protocols. 16th edition. Publisher: American Academy of Pediatrics (2018).

Per contattare l'autore **Giovanni Caso**: *dr.g.caso@gmail.com*

LE LINEE GUIDA - *PARTE QUARTA - VALUTAZIONE. AGREE II*

Simeone G[1], Verga MC[2]
[1]Pediatra di famiglia, ASL Brindisi, Mesagne (BR)
[2]Pediatra di famiglia, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)

Pensare non è essere d'accordo o in disaccordo: questo è votare.
(Robert Frost)

Come è stato specificato nella prima Pillola dedicata alle linee guida (LG),[1,2] la qualità metodologica è un fattore fondamentale per determinare, anche ai fini medico-legali, la validità delle raccomandazioni.

L'acronimo AGREE indica uno specifico strumento, una checklist di valutazione metodologica delle linee guida: l'*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* dell'*AGREE Next Steps Consortium,* finanziato dal *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR),[3,4] tradotto e commentato dal Gruppo Italiano della Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE).[5,6]

In realtà questa checklist è di supporto anche agli autori, oltre che ai revisori, perché indica alcuni corretti criteri per sviluppare e scrivere una linea guida.

L'AGREE II definisce 6 "Dimensioni" e 23 item sui diversi punti qualificanti,[4] riportati nella Tabella 1.

A ogni item i valutatori assegnano uno *score* che può andare da 1 (completo disaccordo) a 7 (totale accordo).

Con l'AGREE II la valutazione finale sulla qualità complessiva e sull'eventuale raccomandazione della linea guida comporta il giudizio di almeno due valutatori differenti per i diversi domini della linea guida: le conclusioni dovranno quindi esprimere una sintesi dei diversi giudizi.

Dimensione	Item
Obiettivi e ambiti di applicazione	1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico
	2. I quesiti sanitari della linea guida sono descritti in modo specifico
	3. La popolazione target (pazienti, cittadini, ecc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico
Analizza l'obiettivo generale della linea guida, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde e la popolazione target	
Coinvolgimento degli *stakeholder*	4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti
	5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target
	6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target
Verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della linea guida	
Rigore metodologico	7. Sono stati usati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche
	8. I criteri utilizzati per selezionare le evidenze sono chiaramente descritti
	9. I punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche sono chiaramente descritti
	10. I metodi utilizzati per formulare e le raccomandazioni sono chiaramente descritti
	11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione
	12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano
	13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni
	14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

segue

Dimensione	Item
Analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche, l'aggiornamento della linea guida	
Chiarezza espositiva	15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue
	16. Sono descritte con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria
	17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili
Esamina il linguaggio, la struttura e il formato della linea guida	
Applicabilità	18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni
	19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni
	20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni
	21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)
Analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione della linea guida, le possibili strategie per favorirne l'adozione, l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti all'applicazione della linea guida	
Indipendenza editoriale	22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali
	23. Gli eventuali conflitti di interesse del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati
Verifica se eventuali conflitti di interesse abbiano influenzato la formulazione delle raccomandazioni	
Qualità complessiva della linea guida	1. Valuta la qualità complessiva della linea guida
Giudizio finale	2. Raccomanderesti l'utilizzo di questa linea guida

Tabella 1. AGREE II checklist[5]

Applicabilità dell'AGREE II

L'AGREE II può essere utilizzato per linee guida con raccomandazioni di tipo clinico, su diagnosi, terapia, prevenzione, *screening* di diverse patologie o condizioni. Non si applica alle linee guida di politica e organizzazione sanitaria, né al *Health Technology Assessment*.[5]

Limiti dell'AGREE II

Purtroppo, l'attuale versione dell'AGREE è ancora limitata alla valutazione della metodologia e del *report*, ma non affronta la correttezza delle raccomandazioni, né considera eventuali errori. È stato quindi istituito l'*AGREE A3 (Application, Appropriateness, Action) Research Team*, che dovrà sviluppare un apposito strumento o modificare conseguentemente la checklist.

Non è sempre chiaramente definita, inoltre, la modalità di partecipazione dei pazienti/utenti nel gruppo di lavoro delle linee guida e l'applicabilità dell'AGREE II.[5]

Bibliografia

1. Verga MC. Le Linee Guida… e la responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. Parte Prima. Pediatria Preventiva & Sociale, anno XVI, Numero 3, 2021.
2. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Visto in: https://snlg.iss.it/?cat=9; https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf.
3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. Can Med Assoc J 2010;182(10):1045-52.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. Can Med Assoc J 2010;182(10):E472-478.
5. Cartabellotta A. AGREE II. Come valutare la qualità delle linee guida. Recenti Prog Med 2011;102:217-19.
6. Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. Evidence 2016;8(7):e1000146.

Per contattare l'autore **Maria Carmen Verga**: *vergasa@libero.it*

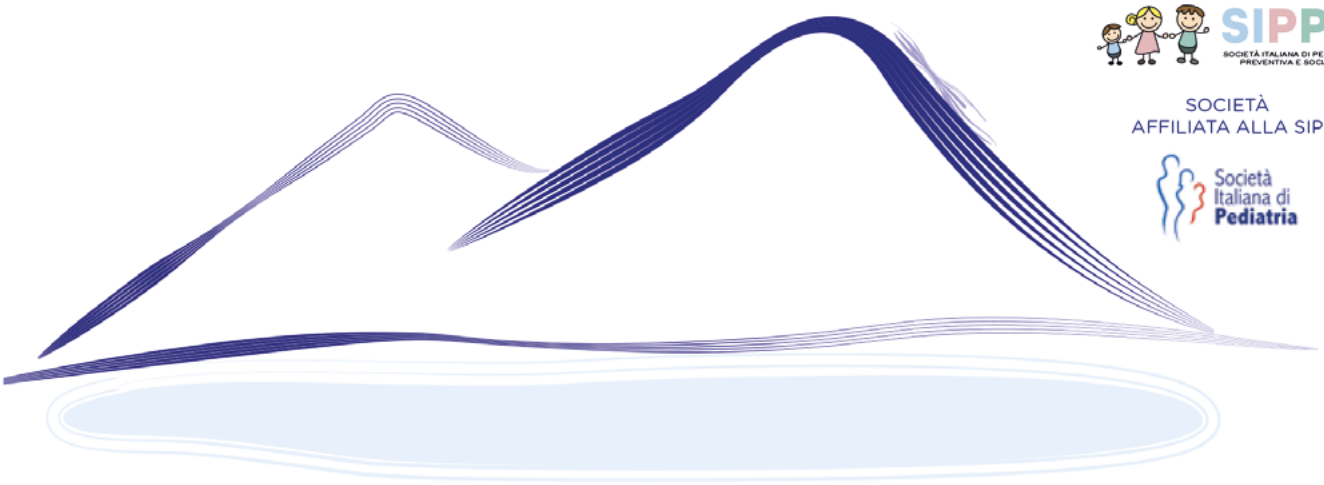
Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

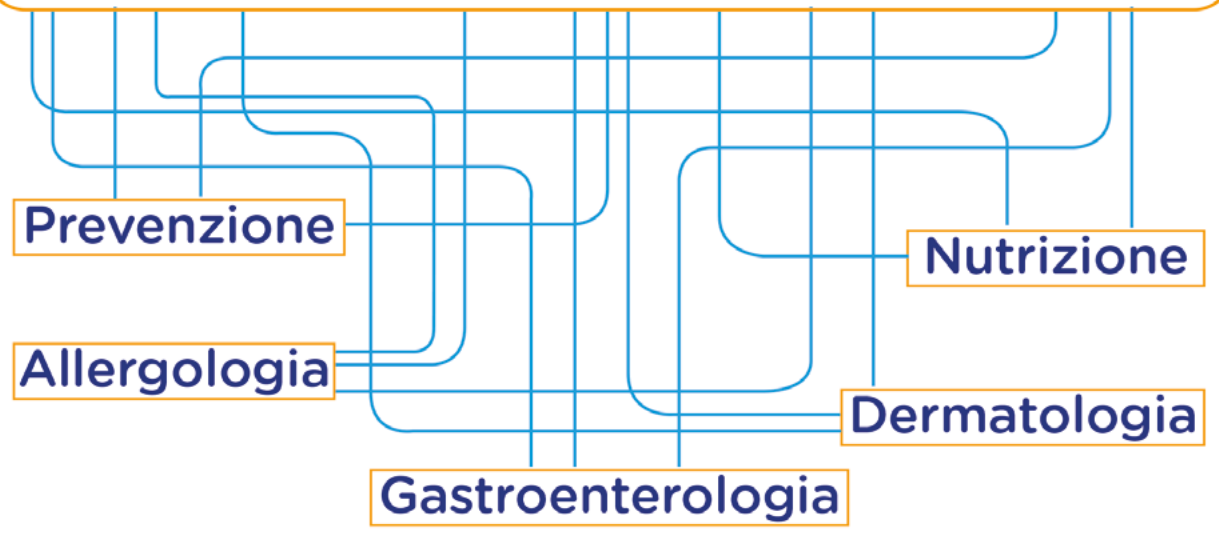
SIPPS
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP

Società Italiana di Pediatria



LUCI OMBRE ABBAGLI



29 Aprile - 01 Maggio 2023

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

Presidente del congresso: **Giuseppe Di Mauro**