

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

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

Immunobiosi intestinale  
e biomodulatori

Il SARS-CoV-2: da  
virus respiratorio a  
gastrointestinale?

La gestione delle infezioni  
delle vie urinarie in età  
pediatrica: rivisitazione delle  
raccomandazioni correnti  
mediante metodo DELPHI

Trattamento dell'insonnia  
pediatrica

Leucemia pediatrica:  
una storia di successo  
e una sfida per il futuro



2023

**C**ari soci e amici,  
apriamo questo nuovo anno pubblicando il primo numero della nostra bella rivista.

Abbiamo usato questo periodo per finalizzare il programma di **Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale**, il nostro congresso primaverile, che si svolgerà dal 29 aprile al 1° maggio: nella locandina dell'annuncio, inquadrando il QR code, potrete scaricare il programma definitivo delle giornate.

Stiamo nel frattempo completando quello del **XXXV Congresso Nazionale, dal 23 al 26 novembre a Bologna**. Il tema, **Pediatria 5P – Predittiva, Preventiva, Personalizzata, Partecipata e Proattiva** permette davvero di spaziare a 360° e stiamo lavorando moltissimo per fornire un evento scientifico di alta qualità. Vi aspetto dunque a questi importanti appuntamenti.

Il primo numero di quest'anno si apre con il contributo del nostro vicepresidente **Vito Leonardo Miniello**, che approfondisce in maniera snella e concreta il tema dell'**immunobiosi intestinale e dei biomodulatori**. Il team della professoressa **Susanna Esposito** presenta invece una Consensus, ottenuta con il metodo Delphi, per la gestione delle infezioni delle vie urinarie, mentre **Luigi Ferini-Strambi** e **Maria P. Mogavero** approfondiscono il tema dell'insonnia in età pediatrica. Indaghiamo inoltre un aspetto forse meno conosciuto e considerato del virus **SARS-CoV-2**, cioè i suoi **effetti sull'apparato gastrointestinale**, grazie all'analisi del gruppo di lavoro del professor **Alfredo Guarino**; infine, una riflessione sullo stato dell'arte e le prospettive future nella cura delle **leucemie acute**, a cura del dottor **Andrea Pession**.

Continuano inoltre le due videointerviste realizzate dal direttore responsabile della RIPPSS, professor **Principi**: in questo numero il professor **Gianluigi Marseglia**, direttore della Clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia, parlerà di **allergie alimentari in pediatria**, fornendo solide basi per riconoscere prontamente questo problema, facilmente applicabili alla pratica clinica quotidiana, mentre il professor **Alberto Villani**, stimato pediatra presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e docente dell'Università di Roma Tor Vergata, ci illustrerà i vantaggi della **vaccinazione contro il CoViD-19** in età pediatrica, grazie alle importanti evidenze scientifiche a favore, che ci saranno certamente utili nel colloquio con i genitori dei nostri pazienti.

Chiudo infine invitandovi a leggere con attenzione le due rubriche che anche quest'anno saranno appuntamenti fissi della nostra rivista: **Dalla Letteratura**, a cura del professor **Principi**, una rassegna commentata dei lavori più recenti di interesse per il pediatra di famiglia, e **Triage telefonico**, del dottor **Venturelli**, che in questo numero ci parla del distress respiratorio.

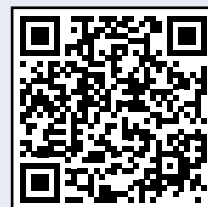
Buona lettura

Con stima e affetto



**Giuseppe Di Mauro**  
Presidente SIPPS

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



# 2023

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

ANNO XVIII - Numero 1 - 2023  
ISSN 1970-8165



## AGORÀ 4

**Immunobiosi intestinale e biomodulatori**  
*Vito Leonardo Miniello, Laura Ficele, Federica Iannone,  
Andrea Miniello, Aleksandra Skublewska, Virginia Vignolini* 8

**Il SARS-CoV-2: da virus respiratorio a gastrointestinale?**  
*Francesco Nunziata, Marco Poeta, Fabio Castellano, Alessia  
Salatto, Alfredo Guarino* 16

**La gestione delle infezioni delle vie urinarie in età  
pediatrica: rivisitazione delle raccomandazioni correnti  
mediante metodo DELPHI**  
*Giovanni Autore, Luca Bernardi, Claudio La Scola, Filippo  
Ghidini, Federico Marchetti, Andrea Pasini, Luca Pierantoni,  
Claudia Castellini, Claudia Gatti, Cristina Malaventura,  
Gabriella Pelusi, Francesco Antodaro, Andrea Bergomi,  
Franco Mazzini, Giovanni Parente, Roberto Pillon, Francesca  
Cusenza, Giacomo Biasucci, Alessandro De Fanti, Lorenzo  
Iughetti, Serafina Perrone, Andrea Pession, Mario Lima,  
Susanna Esposito, per il gruppo di studio UTI-PED-ER* 22

**Trattamento dell'insonnia pediatrica**  
*Luigi Ferini-Strambi, Maria P. Mogavero* 30

**Leucemia pediatrica: una storia di successo e una sfida per  
il futuro**  
*Andrea Pession, Davide Leardini, Riccardo Masetti* 35

**DALLA LETTERATURA**  
*A cura di Nicola Principi* 41

**IL TRIAGE TELEFONICO**  
*A cura di Leo Venturelli* 47

## INTERVISTE

**La vaccinazione per il CoViD-19 in età  
pediatrica: un'opportunità da cogliere  
per tutte le famiglie**  
*Intervista al professor Alberto Villani*

## GUARDA I VIDEO



**Allergie alimentari in pediatria:  
tra teoria e pratica clinica**  
*Intervista al professor Gian Luigi Marseglia*



## 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.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Arti Grafiche Turati srl - Via Laboratori Autobianchi 1/A  
20832 Desio (MB).

© 2023 Sintesi InfoMedica S.r.l.



# LE INIZIATIVE EDITORIALI E I GRUPPI DI LAVORO DELLA SIPPS PER IL 2023

## Le Guide pratiche

### ■ Guida pratica intersocietaria "Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra"

Nel 2016 la SIPPS, insieme alla SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica) e alla SIP (Società Italiana di Pediatria), ha realizzato una Guida pratica sulle immunodeficienze primitive con l'obiettivo di fornire al pediatra tutte le informazioni necessarie o utili per indurre il sospetto di un deficit immunitario. Negli anni, però, le nuove tecniche di sequenziamento genomico hanno consentito la caratterizzazione molecolare di un numero sempre maggiore di immunodeficienze primitive. La mole di dati ottenuta ha inoltre sostanzialmente modificato i paradigmi classicamente associati alle immunodeficienze. "Prima di tutto - spiega **Lucia Leonardi, dirigente medico presso il Policlinico Umberto I di Roma e consigliera nazionale SIPPS** - in base alla prevalenza stimata, nel loro complesso le immunodeficienze non possono essere considerate rare. Fino ad alcuni anni fa, inoltre, si consideravano condizioni caratterizzate da una difettiva risposta immunitaria; invece oggi sappiamo che sono determinate anche da una disregolazione immunitaria, per cui accanto all'incapacità di difendersi dai microrganismi abbiamo anche quadri clinici caratterizzati, per esempio, da autoimmunità ad esordio precoce o refrattaria alle terapie standard, linfoproliferazione sia benigna sia maligna, condizioni di atopia severa".

"Infine - sottolinea l'esperta - l'aumentato utilizzo di terapie innovative, come i farmaci biologici, il trapianto di cellule staminali e la terapia genica, ha ampliato il numero di pazienti affetti da immunodeficienza secondaria". Da qui la necessità di aggiornare la Guida rivolta ai pediatri, al fine di fornire strumenti per favorire una diagnosi precoce con netto miglioramento della prognosi in questi pazienti.

### ■ Guida pratica per la diagnosi, la prevenzione e la terapia di primo livello dei disturbi del comportamento alimentare

"Negli ultimi anni i disturbi del comportamento alimentare, in età pediatrica e adolescenziale, stanno aumentando, con incremento di casi ad esordio precoce rispetto a quelli cui si era usualmente abituati. Da qui la necessità di realizzare una Guida per aggiornare i pediatri, portando all'attenzione anche i disturbi meno noti per migliorare la prognosi, associata a una diagnosi tardiva", spiega **Margherita Caroli, dottore di ricerca in Nutrizione dell'età evolutiva ed esperta SIPPS** per i problemi alimentari. "Oltre ai disturbi comportamentali maggiori, come anoressia e bulimia, ci sono, infatti, anche altri

problemi - prosegue l'esperta - come, ad esempio, il difetto di masticazione, un problema che in alcuni casi è favorito da paure materne di soffocamento: i bambini si rifiutano di imparare a masticare e i genitori continuano a proporre cibi omogeneizzati, con conseguente rischio di alimentazione selettiva e problemi odontoiatrici". Questi problemi rappresentano un importante focus su cui il pediatra deve sapersi orientare in modo da poter intervenire il più precocemente possibile.

## Le Consensus

### ■ Consensus "il bambino e l'adolescente che praticano sport"

"È un documento rivolto a tutti gli operatori per parlare dei tanti vantaggi che lo sport ha in età evolutiva ma anche per invitare a stare attenti ai rischi che potrebbero eventualmente esserci perché lo sport non è semplice attività fisica ma è un particolare tipo di attività che richiede competizione e regole", spiega **Domenico Meleleo, pediatra di famiglia, esperto di nutrizione sportiva, responsabile dell'area attività fisica e sport di FIMP e SIPPS**.

"Lo sport - continua Meleleo - dà tanti benefici fisici e psicologici ma ha anche dei risvolti di possibili rischi per salute, sia fisica sia psicologica, che devono essere conosciuti dai pediatri". La Consensus "Il bambino e l'adolescente che praticano sport" vuole quindi essere uno strumento a disposizione degli operatori affinché lo sport venga incoraggiato ma possano anche essere riconosciuti eventuali segnali di disagio.

Il documento è realizzato da SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica); SITOP (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica); SIMA (Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza); SINUT (Società Italiana di Nutrizione); SISMES (Società Italiana di Scienze Motorie e Sportive); SIPEC (Società Italiana Pediatria Condivisa); SIMPE (Società Italiana Medici Pediatri) e l'Associazione psicologi dello sport.



La Consensus ha destato l'interesse del **Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, il professor Silvio Brusaferrero**, 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.

### ■ Consensus "Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva"

"Utilizzare gli antibiotici in maniera ponderata evitandone l'abuso è un argomento molto importante ed è quindi utile che il pediatra possa avere uno strumento aggiornato alle ultime evidenze scientifiche che possa aiutarlo nella sua pratica clinica", spiega **Elena Chiappini, professore associato di Pediatria**, SOD Malattie infettive ospedale pediatrico universitario Meyer e membro del consiglio direttivo SIPPS.

Faringiti, sinusiti, otiti, polmoniti di comunità sono le più frequenti patologie nella pratica ambulatoriale del pediatra. Questa Consensus dà le raccomandazioni, sulla base della revisione sistematica della letteratura, che possono aiutare il pediatra a individuare in maniera ragionata i pazienti che necessitano di terapia antibiotica e la molecola più appropriata, in modo da ridurre la diffusione di ceppi resistenti. La Guida è realizzata da SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), SIP (Società Italiana di Pediatria), SITIP (Società Italiana di Infettivologia Pediatrica), SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica), SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili).



## Manuali e documenti

### ■ "Handbook" in ORL Pediatrica

"In tema di otorinolaringoiatria pediatrica abbiamo deciso di curare la stesura di un manuale che contempra le evidenze degli ultimi 25 anni. Il nostro obiettivo è realizzare uno strumento di formazione e informazione che consenta di "conoscere per riconoscere", sottolinea **Attilio Varricchio, docente universitario presso l'Università del Molise e consigliere SIPPS**. "Il Manuale che vogliamo realizzare sarà innanzitutto un testo multimediale che prevede anche dei videoclip sulle procedure diagnostiche e terapeutiche. Inoltre, abbiamo coinvolto nella realizzazione dell'*handbook* anche gli ospedali pediatrici italiani in modo che possano comunicare tra loro in un percorso transdisciplinare e con la pediatria del territorio. La Guida si focalizzerà su sintomi di frequente riscontro nell'ambulatorio pediatrico, ma particolare attenzione verrà data ai nuovi strumenti diagnostici, che, per esempio, consentono lo studio delle vie aeree superiori per trattare il reflusso faringeo".

### ■ Triage telefonico ed educazione alla salute

Come avviene in pronto soccorso, quando in fase di triage bisogna capire qual è la gravità della situazione in cui si trova il paziente, così abbiamo pensato di creare un piccolo manuale che possa dare al pediatra degli strumenti per affrontare un triage telefonico, finalizzato a dare indicazioni operative al genitore in caso di consulto per patologia acuta: portare il bambino a visita, indirizzarlo in ospedale o dare solo dei consigli telefonici", spiega **Leo Venturelli, responsabile Educazione salute e comunicazione SIPPS** e Garante dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza per il Comune di Bergamo.

### ■ Documento sugli effetti extrascheletrici della vitamina D. Raccomandazioni

Nel 2015 il professor **Giuseppe Saggese** ha curato la stesura di un importante documento: la Consensus "Vitamina D in età pediatrica". "Il ruolo della vitamina D - chiarisce **Maria Carmen Verga, pediatra di famiglia della ASL Salerno** e Segretario nazionale SIPPS - negli ultimi anni è stato oggetto di una delle maggiori rivisitazioni da parte di studiosi e ricercatori".

Non solo sono state meglio approfondite le classiche azioni scheletriche della vitamina D, ma sono state anche evidenziate nuove azioni della vitamina, oggi conosciute come azioni "extra-scheletriche".

Il nuovo documento, promosso e coordinato dal professor Saggese, ha lo scopo di chiarire l'appropriatezza di alcune indicazioni attraverso una revisione sistematica della letteratura, per arrivare alla formulazione di raccomandazioni che orienteranno il pediatra a un corretto utilizzo della vitamina D.

## Gruppi di lavoro

### ■ Diritti dei bambini e maltrattamento infantile

Diffondere la conoscenza dei diritti delle bambine e dei bambini con l'obiettivo di tutelare le famiglie fragili e promuovere l'accoglienza, affinché i pediatri siano più coscienti di come applicare e promulgare questi diritti, sarà il tema di un Gruppo di lavoro permanente della SIPPS. Inoltre, 'trascuratezza e maltrattamento infantile' sarà il focus di un altro Gruppo di lavoro permanente finalizzato a creare reti di sostegno per persone e famiglie fragili "di cui deve far parte il pediatra - spiega **Venturelli** - insieme agli assistenti sociali e al mondo della scuola. Il pediatra deve essere un'antenna sociale ma deve anche saper orientare".

# IMMUNOBIOSI INTESTINALE E BIOMODULATORI

Vito Leonardo Miniello<sup>1</sup>, Laura Ficele<sup>1</sup>, Federica Iannone<sup>1</sup>, Andrea Miniello<sup>2</sup>, Aleksandra Skublewska<sup>1</sup>, Virginia Vignolini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Nutrizione, Università di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXII", Bari

<sup>2</sup>Unità Operativa di Allergologia e Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari

## RIASSUNTO

*Il tratto gastrointestinale umano ospita complesse e dinamiche popolazioni di microrganismi (microbiota intestinale) in vantaggiosa simbiosi con l'organismo ospite, attraverso un sofisticato cross-talk molecolare. L'equilibrio e la diversificazione nell'ambito delle comunità microbiche (eubiosi) risulta determinante per l'omeostasi immunitaria e metabolica dell'ospite, oltre che per contrastare lo sviluppo di germi patogeni. Di contro, la disregolazione compositiva del microbiota (disbiosi) è imputata nel determinismo di numerose patologie. Nonostante siano necessari ulteriori progressi delle cosiddette discipline 'omiche', la manipolazione dietetica della composizione microbica intestinale, attraverso i cosiddetti biomodulatori (probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici), rappresenta un intrigante obiettivo per stabilizzare e/o ripristinare una condizione di eubiosi.*



*Ogni ordine è un atto di equilibrio  
di estrema precarietà.*

*(Walter Benjamin)*

## ■ Uno, nessuno, centomila... self

Il tratto gastrointestinale umano ospita uno degli ecosistemi più complessi del pianeta. La vasta comunità di microrganismi residenti e la pluralità di nicchie ecologiche rappresentano un complesso sistema interconnesso con l'organismo ospite (coevoluto nel tempo) e regolato da sofisticate quanto vulnerabili dinamiche, dove il *self* reale non è più un tratto distintivo dell'essere umano, ma un vantaggioso connubio strutturale e funzionale con quell'universo microscopico che definiamo *non self*. Attraverso il parto vaginale avviene un vantaggioso 'passaggio di consegne' dalla madre al neonato ('eredità microbica'). Durante e immediatamente dopo il parto, difatti, un numero esorbitante di microrganismi materni, e in parte ambientali, colonizza cute e mucose (cavità orale, vie aeree, tratto urogenitale e, soprattutto, il canale alimentare). In seguito al processo di colonizzazione post-natale vengono a costituirsi ecosistemi microbici sito-specifici noti con il termine di **microbiota**. Per **microbioma** si intende invece un definito habitat con proprietà biologiche comprendenti il microbiota, costituito prevalentemente da batteri (sebbene siano presenti altri domini quali *archaea*, funghi, protisti e alghe) e il loro "theatre of activity": elementi microbici strutturali (proteine/peptidi, lipidi, polisaccaridi), acidi nucleici (DNA/RNA strutturali), elementi genetici mobili (virus, fagi, DNA residuo), metaboliti microbici (molecole di segnale, tossine, composti organici e inorganici).<sup>1</sup> Dato che il *non self*, rappresentato dalla moltitudine di microrganismi, diventa parte integrante dell'ospite (*self*), il corpo umano viene legittimamente considerato un olobionte ('superorganismo'), formato dalle proprie cellule eucariote e dai vari microbiomi. Il termine **Homo bacteriens**, coniato da Henderson e Wilson, rende più di altri il concetto di reciproco mutualismo.<sup>2</sup>

## Abstract

*The human gastrointestinal tract hosts complex and dynamic populations of microorganisms (intestinal microbiota) in advantageous symbiosis with the host organism, through a sophisticated molecular cross-talk. The balance and diversification within the microbial communities (eubiosis) is crucial for the immune and metabolic homeostasis of the host, as well as for counteracting the development of pathogenic germs. Conversely, the compositional dysregulation of the microbiota (dysbiosis) is attributed to the determinism of numerous pathologies. Although further progress of the so-called 'omics' disciplines is needed, the dietary manipulation of the intestinal microbial composition, through the so-called biomodulators (probiotics, prebiotics, symbiotics and postbiotics), represents an intriguing objective to stabilize and/or restore a condition of eubiosis.*

## Parole chiave

microbiota intestinale, eubiosi, disbiosi, biomodulatori, probiotici, prebiotici, allergia alimentare

## Keywords

gut microbiota, eubiosis, dysbiosis, biomodulators, probiotics, prebiotics, food allergy

Per lungo tempo il tratto gastrointestinale umano è stato percepito e interpretato quale apparato deputato a funzioni esclusivamente digestive. Tale concezione è stata radicalmente stravolta e integrata nel corso degli ultimi decenni, quando è emerso che la biomassa microbica espleta processi regolatori con effetti locali e sistemici, nonché possiede un sensibile impatto su metabolismo, immunità, flogosi (locale e sistemica), comportamento e umore. In condizioni di eubiosi la 'cabina di regia' microbica regola a distanza funzioni di diversi organi e apparati. Un microbiota *healthy* viene connotato dalla stabilità e dalla resilienza ecologica (capacità di resistere a cambiamenti della comunità microbica sotto stress o di ripristinarne la composizione), dalla presenza di specifici pattern batterici (verosimilmente associati alla salute) o da vantaggiosi profili funzionali indotti dai nostri commensali (trofici, metabolici, immunitari, protettivi).<sup>3</sup>

La simbiosi ospite/microbioma si realizza attraverso interazioni nell'ambito dei microrganismi e tra microbioti e ospiti. Recentemente il concetto di un *core* comune a tutti gli individui, destinato a funzioni trofico-metaboliche basali ("stabilità di funzione"), è stato rivisitato a fronte di un legittimo contesto ambientale che consideri distretti anatomici, alimentazione, etnia e appartenenza geografica.<sup>4</sup>

Si stima che il genoma microbico intestinale sia costituito da circa 3 milioni di geni, un ordine di grandezza 150 volte superiore a quello umano, considerando anche l'imponente presenza di virus (collettivamente indicata col termine *viroma*), con percentuali superiori agli stessi batteri (rapporto da 1:1 a 10:1). Il nostro organismo produce

alcune decine di enzimi gastrointestinali, mentre la biomassa microbica ne garantisce centinaia (complementari e specifici), essenziali in numerosi processi metabolici. In tal modo il patrimonio metabolico del microbioma intestinale estende la nostra flessibilità biochimica fornendo un prezioso repertorio che integra enzimi non codificati dal genoma umano (sintesi di vitamine e polifenoli, digestione di polisaccaridi). Si ritiene che tale prerogativa sia l'esito della pressione evolutivistica che ha portato i batteri a diventare simbiotici.

Una mole di evidenze scientifiche attribuisce al microbiota intestinale il ruolo di "organo batterico", con vantaggiose funzioni locali e sistemiche (Tabella 1).<sup>5</sup>

Nelle prime epoche della vita la composizione del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori, intrinseci ed estrinseci:<sup>6</sup>

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

**Tabella 1. Funzioni del microbiota intestinale.**

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



L'organismo-ospite influenza la composizione del microbiota producendo fattori specifici (miRNA, microRNA) e non specifici (peptidi antimicrobici, muco, IgA-immunoglobuline della classe A) che favoriscono la crescita di specifici generi batterici, inibendo quella di altri. La regolazione dell'espressione dei miRNA è considerata uno dei fattori cruciali sia per l'omeostasi intestinale sia per le condizioni patologiche;<sup>7</sup> pur non codificando per alcuna proteina i miRNA sia endogeni sia esogeni (di derivazione alimentare) svolgono un ruolo fondamentale nel regolare l'espressione genica batterica, la barriera epiteliale (giunzioni strette), l'apoptosi, la proliferazione e la differenziazione degli enterociti.

## ■ Immunobiosi

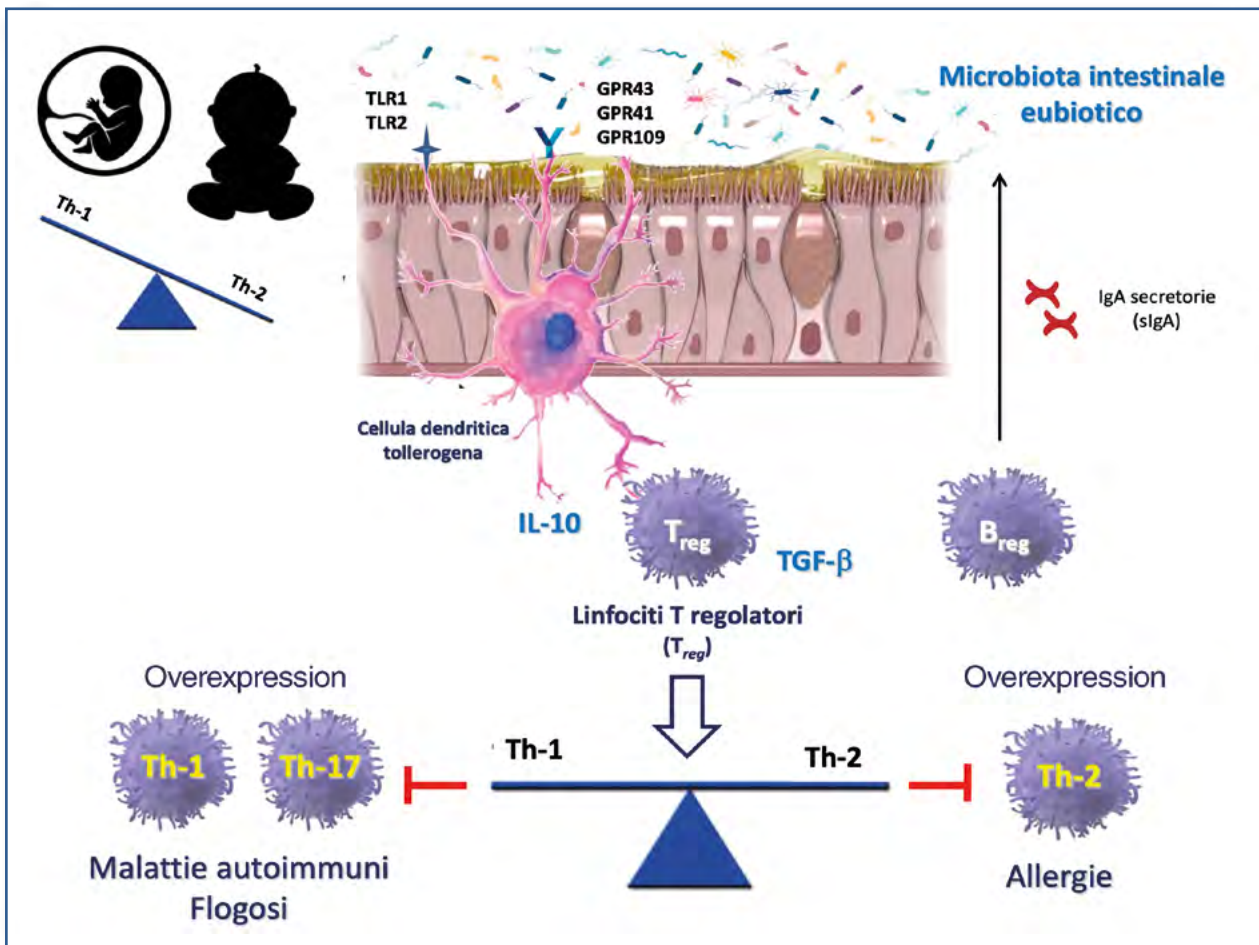
Il microbiota intestinale svolge un ruolo determinante nel modulare e consolidare il sistema immunitario (immunomodulazione). Un ecosistema microbico eubiotico (ricco e diversificato) 'dialoga' con l'enterocita e il sottostante tessuto linfoide mucosale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), attivando un sofisticato network di cui sono protagonisti i due bracci dell'immunità (innata e adattativa). **Considerando che la biomassa microbica intestinale comporta inconfutabili benefici ma anche potenziale aggressività, il sistema immunitario deve discriminare antigeni 'utili' (alimenti e commensali) da patogeni o potenzialmente tali (patobionti), al fine di indurre rispettivamente tolleranza o attivazione della risposta immunitaria.** Poiché l'epitelio intestinale è a tutti gli effetti un fronte, l'ospite deve fare affidamento su un set diversificato di barriere anatomiche, biochimiche e immunitarie per impedire che agenti patogeni lo aggrediscano. La barriera fisica è composta da uno strato esterno di muco, colonizzato dai microrganismi, e uno interno impenetrabile, oltre a giunzioni interepiteliali (occludenti, comunicanti e aderenti o di ancoraggio). La barriera biochimica viene garantita dalle immunoglobuline di classe A secretorie (sIgA) e da peptidi antimicrobici (AMPs, *AntiMicrobial Peptides*) quali  $\alpha$ -defensine, batteriocine, lisozimi, proteine Reg3 e lectine di tipo C.

I profili molecolari associati a commensali o patogeni, rispettivamente MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*) e PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), sono combinazioni molecolari filogeneticamente conservate nella galassia microbica ma non espresse dalle cellule dell'organismo ospite e, pertanto, devono essere puntualmente campionate dal sistema immunitario. Anche i prodotti derivanti da danno cellulare (DAMPs, *Damage-Associated Molecular Patterns*) vengono riconosciuti e processati perché si abbia sentore di quanto accade nell'habitat intestinale. A questo ruolo sono delegati recettori transmembrana e intracitoplasmatici, sensori accomunati dall'acronimo PRRs (*Pattern Recognition Receptors*). Tra questi vanno menzionati, per l'elevata valenza funzionale,

i TLRs (*Toll-Like Receptors*) e GPRs (*G-coupled Protein Receptor*). I TLRs sono strategicamente distribuiti sugli epitelii delle cellule presentanti l'antigene (APC, *Antigen-Presenting Cells*) quali cellule dendritiche, linfociti B, macrofagi e monociti. Le cellule dendritiche possono internalizzare l'antigene e processarlo per la sua presentazione ai linfociti T, oppure mantenerlo sulla superficie in forma nativa, disponibile ai linfociti B specifici per quel determinato antigene. La tolleranza o l'eventuale risposta reattiva dipendono dal tipo di recettore attivato (*signaling*). Se ci è concesso un paragone scientificamente irriverente... come per il maiale "non si getta nulla", altrettanto, **ogni componente del microbiota simbiote risulta utile per la tollerogenesi e il consolidamento della barriera mucosale, vantaggiosa prerogativa anatomo-funzionale finalizzata a regolare il traffico antigenico.** Strutture di commensali (DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, MAMPs) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta) garantiscono tolleranza attraverso un'azione non immunitaria (integrità della barriera epiteliale, produzione di muco, ridotta permeabilità intestinale) e immunitaria (produzione di sIgA, citochine e chemochine antiinfiammatorie, induzione di cellule dendritiche tollerogene, differenziazione e proliferazione di linfociti T regolatori).

Durante la vita intrauterina il prodotto del concepimento (dotato di un corredo genetico parzialmente ereditato dal padre) in realtà rappresenta un *non self* antigenico per l'organismo materno e, come tale, potenzialmente a rischio di rigetto (aborto). Tale esito, fisiologicamente mediato da linfociti T helper (Th)-1, non avviene grazie alla peculiare prevalenza di risposte immunitarie di tipo Th-2 del feto. Dopo la nascita, però, il *milieu* citochinico Th-2 polarizzato risulta inadeguato a contrastare alcune infezioni; difatti i Th-2 conferiscono protezione da patogeni extracellulari (parassiti, batteri) mentre i Th-1 da quelli intracellulari (virus, batteri). Pertanto, a partire dai primi mesi di vita, inizia un vantaggioso processo immunitario di conversione (*shift*) che si completa nel corso di 3-4 anni. Lo stato reattivo Th-2 (caratteristico dei soggetti atopici, ma fisiologico nella vita fetale e nella prima infanzia) si traduce progressivamente in una condizione dominata da risposte Th-1. Gli individui atopici conservano un sistema immunitario 'immaturo' (Th-2), verosimilmente imputabile a un inefficace *shift* Th-2→Th-1 e/o al deficit di citochine che lo catalizzano (interferone  $\gamma$ ). Nei primi mesi di vita la 'pressione' antigenica garantita da una biomassa microbica eubiotica, a elevata diversificazione, svolgerebbe un ruolo determinante nell'addestrare il sistema immunitario, decisamente più efficace di quello attribuito alle infezioni oro-fecali dalla 'teoria igienica' postulata nel 1989 dall'epidemiologo britannico David Strachan.<sup>8</sup> Principali attori dell'omeostasi immunitaria sono i linfociti T regolatori (T<sub>reg</sub>), attivati da cellule dendritiche attraverso composti e metaboliti dei commensali che fungono da ligandi di recettori quali TLR1 e TLR2 e GPR41, GPR43, GPR109, rispettivamente (Figura 1).





**Figura 1. Regolazione dell'omeostasi immunitaria.**

La disbiosi comporta l'alterazione di tale sistema altamente integrato innescando il *primum movens* di eventi sequenziali: aumentata permeabilità intestinale, passaggio indiscriminato di contenuto luminale (antigeni batterici e proteine alimentari), rottura della tolleranza orale, disregolazione immunitaria, insorgenza di infiammazione, danno tissutale e malattia. La *chronic low-grade inflammation* e la disbiosi entrano in un loop di automantenimento responsabile di numerose patologie allergiche, autoimmunitarie e degenerative. In uno stato disbiotico i patogeni possono degradare e invadere il secondo strato di muco e superare le giunzioni strette alterate. Successivamente, i prodotti microbici proinfiammatori, come i lipopolisaccaridi (LPS) dei batteri Gram-negativi, possono raggiungere distretti distanti attraverso la circolazione.

### ■ Biomodulatori e immunonutrizione

La diversificazione e l'equilibrio nella pluralità delle comunità batteriche intestinali rivestono notevole rilevanza funzionale durante le prime epoche della vita in quanto alterazioni compositive del microhabitat (disbiosi) comportano disregolazione dell'omeostasi immunitaria e metabolica. Per l'ineadeguata colonizzazione postnatale e il conseguente ritardo nella maturazione della barriera

intestinale (*gut closure*) sono imputati parto cesareo, lunga degenza *post-partum*, precoce allattamento artificiale, antibiotico terapia perinatale, supplementazione e fortificazione marziale,<sup>9</sup> assunzione di soppressori della secrezione gastrica (PPI), basso punteggio APGAR e LGA (*Large For Gestational Age*). La supplementazione marziale postnatale e soprattutto la relativa forma (tipologia del sale ferroso) hanno destato un legittimo alert nella comunità scientifica, dato che in tale epoca della vita il ferro non assorbito a livello intestinale può indurre alterazioni del microbiota che persistono in età adulta: riduzione di preziosi generi commensali quali lattobacilli e incremento di batteri patogeni e patobionti. Un recente trial diretto da Bo Lönnerdal ha comparato l'impatto su composizione microbica e produzione di metaboliti dopo supplementazione di ferro solfato, ferro bisglicinato o controllo.<sup>10</sup> Il team di ricerca californiano ha dimostrato che, a differenza di quanto riscontrato per il ferro bisglicinato, la supplementazione con ferro solfato induceva maggiore diversità rispetto al pattern microbico controllo e significativa alterazione nella produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) e in particolare dell'acido butirrico, molecola chiave nel regolare l'omeostasi immunitaria e metabolica.

In epoche successive, carenze o eccessi nutrizionali (fibre, minerali, grassi saturi, *junk food*) alterano il pattern

compositivo microbico, incrementando il rischio di sviluppare allergia alimentare e, in seguito (fino al 45%), altri fenotipi allergici (asma e rinite allergica), fenomeno comunemente definito **'marcia atopica'**.

Nonostante siano necessari ulteriori progressi delle cosiddette discipline 'omiche', i **biomodulatori del microbiota** (probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici) rappresentano un intrigante razionale nell'obiettivo di stabilizzare e/o ripristinare una condizione di eubiosi, con i relativi vantaggi<sup>11</sup> (Tabella 2).

Il latte materno rappresenta l'alimento ideale per il neonato/lattante. In caso di indisponibilità parziale o totale, i cosiddetti 'latte' formula rappresentano l'unica alternativa nutrizionalmente adeguata a soddisfare i fabbisogni nelle prime epoche di vita. **Una formula dovrebbe avvicinarsi quanto più possibile al latte materno (gold standard), non solo per i micro e macronutrienti, ma soprattutto per gli effetti immunometabolici a breve e lungo termine. In altre parole, le formule dovrebbero, quanto più possibile, mimare lo status biologico di un lattante sano, nato a termine da parto naturale ed esclusivamente alimentato al seno (correlato funzionale), compresa la composizione eubiotica del microbiota intestinale.** Per indurlo alcune formule sono supplementate con oligosaccaridi ad azione prebiotica quali frutto-oligosaccaridi (FOS, di origine vegetale) e galatto-oligosaccaridi (GOS, di origine animale) o miscela di entrambi, strutturalmente differenti da quelli materni. Una revisione sistematica<sup>12</sup> ne ha valutato l'efficacia su lattanti sani nati a termine alimentati con formule di partenza o di proseguimento, supplementate con tali prebiotici. Nella review sono stati esclusi trial che utilizzavano latte fermentato, parzialmente o estensivamente idrolisati (speciali) e quelli supplementati con alcuni oligosaccaridi del latte di donna, definiti con l'acronimo anglosassone HMOs (*Human Milk Oligosaccharides*). Tutti i trial considerati riconoscevano sicurezza ed effetto bifidogeno

ma solo due hanno indagato le manifestazione allergiche: il primo non ha riscontrato alcuna differenza significativa per dermatite atopica, *wheezing* e allergia alimentare tra il gruppo supplementato con GOS e quello controllo, mentre il secondo ha evidenziato una significativa riduzione di allergia alimentare alle proteine del latte vaccino e di dermatite atopica nei lattanti che assumevano formula con GOS/FOS. Considerando che *"the effects were inconclusive"*, gli autori concludono che i risultati debbano essere interpretati con cautela. Più recentemente l'analisi della composizione microbica fecale di lattanti che assumevano formule supplementate con GOS e FOS (studi BINGO e Koala)<sup>13</sup> mostrava una similarità con il gruppo di riferimento (allattamento materno), rispetto a quello alimentato con formula standard.

Un ampio studio condotto su più di un milione di bambini svedesi ha esaminato l'associazione tra fattori perinatali (parto cesareo, prematurità, peso per età gestazionale, punteggio APGAR) e successivo sviluppo di allergia alimentare.<sup>14</sup> Durante i 13 anni del follow up l'**incidenza di allergia alimentare (diagnosticata in un setting ospedaliero) è risultata essere più frequente nelle femmine e nei figli di madri con asma/patologie polmonari, ma soprattutto era positivamente associata a parto cesareo, sia elettivo sia di emergenza** (HR, 1,21; IC 95%: 1,18-1,25). Dai risultati emerge che il 17% di tutte le allergie alimentari potrebbe essere riconducibile al ricorso a tale modalità di parto.

**Con il ripristino dell'equilibrio compositivo alterato da disbiosi alcuni prebiotici e ceppi probiotici potrebbero mutare le funzioni immunomodulanti di comunità batteriche commensali e garantire l'omeostasi locale e sistemica.**<sup>15</sup> Il razionale per la supplementazione con biomodulatori si articola attraverso distinti meccanismi d'azione (Tabella 3).

Una recente review sistematica ha valutato, in lattanti nati da cesareo, l'impatto sulla composizione microbica intestinale di probiotici (generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*,

**Tabella 2. Biomodulatori del microbiota intestinale.**


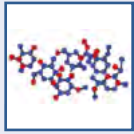
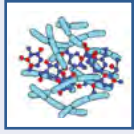
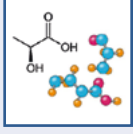
|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| <b>PROBIOTICI</b>  | Microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute         |  |
| <b>PREBIOTICI</b>  | Substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute              |  |
| <b>SIMBIOTICI</b>  | Associazione di prebiotici e probiotici   |  |
| <b>POSTBIOTICI</b> | Preparazione di microrganismi non vivi e/o di loro componenti che conferisce un beneficio per la salute dell'organismo ospite |  |

Tabella 3. Meccanismo d'azione dei probiotici.



| Microbiologico   | Strutturale  | Immunologico   |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Modulazione della composizione del microbiota</b></li> <li>• <b>Adesione competitiva verso i recettori intestinali</b><br/>(prevenzione dell'invasione di patogeni)</li> <li>• <b>Produzione di batteriocine</b><br/>(prevenzione della crescita di patogeni)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Modulazione della barriera epiteliale</b></li> <li>• <b>Produzione di acidi grassi a catena corta</b><br/>(consolidamento barriera intestinale con azione antiinfiammatoria)</li> <li>• <b>Regolazione espressione delle proteine delle tight junctions</b><br/>(ridotto transfer antigenico)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Modulazione immunità innata</b><br/>(maturazione delle cellule dendritiche)</li> <li>• <b>Modulazione rapporto linfociti Th-1/Th-2</b></li> <li>• <b>Incremento numero e attività delle cellule T regolatorie</b><br/>(omeostasi immunitaria)</li> </ul> |

*Propionibacterium*, *Streptococcus*, o mix), prebiotici (GOS, FOS, oligosaccaridi di latte bovino) e simbiotici.<sup>16</sup>

Nell'ambito dei 12 trial eleggibili i bifidobatteri più comunemente adottati erano *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium animalis*, mentre più vario era l'utilizzo di ceppi di lattobacilli (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*). I risultati confermano sostanziali alterazioni compositive postnatali in questi lattanti. Comunque, **la somministrazione di biomodulatori induceva l'incremento di generi batterici benefici che garantivano un pattern microbico più simile a quello di bambini nati da parto vaginale, soprattutto per quanto riguarda la colonizzazione dei bifidobatteri. L'azione favorevole è stata più evidente nei bambini allattati al seno, quando l'intervento era precoce (dopo la nascita, per il ripristino della popolazione bifida) e continuava anche dopo la supplementazione. Per quanto riguarda i probiotici, gli effetti osservati sul microbiota erano più efficaci utilizzando combinazioni multi-ceppo.**

Nello scrigno dei suoi numerosi fattori bioattivi il latte materno conta la presenza di oltre 200 oligosaccaridi non digeribili (HMOs), con funzione prebiotica (incremento di bifidi), protettiva (via antiadesiva di patogeni), trofica (rinforzo delle tight junctions, produzione di sIgA e mucine), immunomodulante (via diretta su cellule immunocompetenti e indiretta tramite citochine regolatorie quali TGF- $\beta$  e IL-10) e metabolica (acidi grassi a catena corta). Generalmente sono descritte tre principali categorie di HMOs: fucosilati neutri (es. 2'fucosil-lattosio, 2'FL), neutri non fucosilati (es. latto-N-tetraosio, LNT) e acidi sialilati (es. 3'sialil-lattosio, 3'SL). I progressi delle biotecnologie hanno consentito la produzione di alcuni HMOs che vengono aggiunti ad alcune formule al fine di ridurre la differenza tra latte materno e artificiale. È altrettanto doveroso ricordare che gli HMOs sintetizzati, pur essendo identici alle molecole strutturali naturali, sortiscono limitatamente i benefici del latte materno: sono solo due note di una sinfonia naturale. In ogni caso, è stato dimostrato che formule arricchite con miscele di HMOs supportano lo sviluppo del sistema immunitario intestinale e consolidano la funzione di barriera intestinale attraverso lo shift compositivo del microbiota più vicino

a quello di neonati allattati al seno (incremento di bifidobatteri, in particolare *B. infantis*, e riduzione di ceppi tossigeni di *Clostridioides difficile*).

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle più comuni allergie alimentari e la principale causa di anafilassi in età evolutiva. La sua tradizionale gestione, basata solo sulla rigorosa eliminazione dell'alimento offendentente, è recentemente cambiata radicalmente declinando l'approccio restrittivo in uno proattivo, in grado di modificarne favorevolmente il decorso. Tale visione ("dietoterapia attiva") rappresenta una valida strategia in grado di facilitare l'acquisizione della tolleranza immunitaria.

La comprensione del potenziale biologico del microbioma intestinale è di importanza primaria per strategie innovative di prevenzione e trattamento delle allergie. I suoi fenotipi, che normalmente scompaiono dopo l'età evolutiva, nel corso degli ultimi due decenni sono sempre più presenti nel soggetto adulto. L'approccio nutrizionale con i biomodulatori e un regime dietetico salutare quale la dieta mediterranea (iscritta dal 2010 nella lista UNESCO del Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità) rappresentano imprescindibili strategie preventive contro le patologie atopiche. **Nella multifattoriale eziologia dell'espansione epidemiologica allergica sarebbero coinvolti pattern microbici alterati.<sup>17</sup> La scoperta del ruolo fondamentale (diretto e indiretto) di nutrienti (calorici e non) nell'influenzare sviluppo e funzione del microbioma e del sistema immunitario ha introdotto il concetto di immunonutrizione: meccanismi epigenetici potrebbero condizionare favorevolmente il decorso dell'APLV. Nell'indisponibilità di allattare al seno la composizione della formula ipoallergenica potrebbe modulare tali percorsi. Favorevoli effetti, in parte epigenetici, sarebbero alla base dell'azione di uno specifico ceppo probiotico (*L. rhamnosus* GG, LGG) aggiunto a un latte speciale per il trattamento dietetico dell'APLV Ig-E mediata. È stato difatti dimostrato che l'assunzione di tale formula a base di caseina estesamente idrolizzata, supplementata con LGG, è in grado di ridurre l'incidenza di altre manifestazioni allergiche e accelerare l'acquisizione della tolleranza orale, rispetto ad altre formule speciali.<sup>18</sup>**

**Una condizione di disbiosi è stata coimputata anche in patologie autoimmuni:** sebbene la predisposizione genetica e l'esposizione alimentare al glutine siano considerate fattori chiave

per lo sviluppo della celiachia, alterazioni nella composizione microbica intestinale possono contribuire alla sua patogenesi.<sup>19,20</sup>

La disregolazione della comunicazione bidirezionale tra microbiota cutaneo e intestinale (**asse cute-intestino**), mediata da citochine proinfiammatorie, è coinvolta in patologie quali dermatite atopica, rosacea, acne volgare e psoriasi. **Recenti metanalisi hanno dimostrato che alcuni mix di probiotici, ma non un singolo ceppo, riducono il rischio di sviluppare dermatite atopica in soggetti con familiarità positiva (purché "given to the mother in pregnancy and continuing while breastfeeding and also to the infant") e ne alleviano i sintomi in corso di malattia conclamata.**<sup>21,22</sup>

**I benefici preventivi e terapeutici di tali miscele (lattobacilli e bifidobatteri) sarebbero riconducibili all'azione sinergica dei probiotici che simula in parte la fisiologica diversità del microbioma umano.**

## ■ Conclusioni

I microrganismi commensali intestinali svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione delle risposte immunitarie e, pertanto, modificandone pattern microbici aberranti, si potrebbe contrastare l'insorgenza o mitigare lo sviluppo di patologie allergiche correlate. Durante i primi mesi di vita (preziosa finestra temporale per il *programming* immunometabolico), per il lattante non gratificato dal latte materno è indubbio che la supplementazione delle formule con specifici biomodulatori del microbiota intestinale rappresenti uno step determinante nel processo di "avvicinamento" al più prezioso e inimitabile latte di donna. A fronte di un panorama decisamente affascinante, sono tuttavia necessarie ulteriori evidenze scientifiche che possano essere tradotte nella pratica clinica.

***L'uomo incontra Dio  
dietro ogni porta  
che la scienza riesce ad aprire.  
(Albert Einstein)***

## Bibliografia

- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020;8(1):103.
- Henderson B, Wilson M. Homo bacteriens and a network of surprises. *J Med Microbiol* 1996;45(6):393-4.
- Fassarella M, Blaak EE, Penders J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut* 2021;70(3):595-605.
- Itai S, Quijada NM, Pasolli E, et al. The Core Human Microbiome: Does It Exist and How Can We Find It? A Critical Review of the Concept. *Nutrients* 2022;14(14):2872.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):135.
- Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology* 2020;158(6):1584-96.
- Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Cretoiu D. The Interplay Between Gut Microbiota and miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:856901.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299(6710):1259-60.
- Miniello VL, Verga MC, Miniello A, et al. Complementary Feeding and Iron Status: "The Unbearable Lightness of Being" Infants. *Nutrients* 2021;13(12):4201.
- McMillen S, Thomas S, Liang E, et al. Gut Microbiome Alterations following Postnatal Iron Supplementation Depend on Iron Form and Persist into Adulthood. *Nutrients* 2022;14(3):412.
- Miniello VL, Diaferio L, Cristofori F, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt. A):88-96.
- Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, et al. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr* 2018;119(7):810-25.
- Borewicz K, Suarez-Diez M, Hechler C, et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci Rep* 2019;9(1):2434.
- Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, et al. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish color study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(5):1510-4.
- Cristofori F, Dargenio VN, Miniello VL, et al. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol* 2021;12:578386.
- Martin-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, et al. The Impact of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics during Pregnancy or Lactation on the Intestinal Microbiota of Children Born by Cesarean Section: A Systematic Review. *Nutrients* 2022;14(2):341.
- Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol* 2019;10:191.
- Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1906-13.
- Akobeng AK, Singh P, Kumar M, et al. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *Eur J Nutr* 2020;59(8):3369-90.
- Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, et al. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(12):1824.
- Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Recto MST, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1255-70.
- Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(1):124-36.

Per contattare l'autore **Vito Leonardo Miniello**: [vito.miniello@libero.it](mailto:vito.miniello@libero.it)



# IL SARS-COV-2: DA VIRUS RESPIRATORIO A GASTROINTESTINALE?

Francesco Nunziata, Marco Poeta, Fabio Castellano, Alessia Salatto, Alfredo Guarino  
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

## RIASSUNTO

**SARS-CoV-2 ha un tropismo enterico e i sintomi gastrointestinali sono frequenti sia durante la fase acuta sia come complicanze a medio e lungo termine dell'infezione. La patogenesi è correlata all'infiammazione e al danno citotossico indotto dalla replicazione virale negli enterociti, alla secrezione attiva di cloro nel lume intestinale determinata dalla proteina spike che agisce come un'enterotossina, alla disbiosi intestinale correlata all'infezione. La persistente localizzazione del virus nell'intestino, anche dopo la negativizzazione dei campioni respiratori, spiega l'alterazione della permeabilità intestinale riscontrata nei pazienti con Sindrome Infiammatoria Multisistemica, nella quale l'alterazione delle giunzioni intercellulari facilita la traslocazione batterica e un overflow di antigeni nel circolo sistemico con attivazione dell'infiammazione sistemica e di possibili complicanze. Oltre a un'adeguata reidratazione per via orale o parenterale, la diosmectite può essere utilizzata per favorire l'eliminazione del virus in caso di diarrea. I probiotici potrebbero giocare un ruolo terapeutico che necessita di ulteriori conferme.**



## CoViD-19 e apparato gastrointestinale

Il tratto gastrointestinale (GI) è uno degli organi bersaglio nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2. Circa un quarto dei bambini con infezione acuta da SARS-CoV-2 e quasi il 90% di quelli che ricevono una diagnosi di Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-C) sviluppa sintomi gastrointestinali. La maggior parte dei bambini con infezione acuta da SARS-CoV-2 con coinvolgimento gastrointestinale presenta sintomi solitamente benigni e autolimitanti, paragonabili a quelli osservati in altre infezioni intestinali virali. I bambini con infezione da SARS-CoV-2 possono essere asintomatici o presentare sintomi comuni quali febbre, tosse secca e affaticamento. Tuttavia, i sintomi gastrointestinali sono reperi comuni (fino al 40%) nei bambini con SARS-CoV-2; tra questi vomito, diarrea, dolore addominale e difficoltà nell'alimentazione.<sup>1</sup> Anche il sistema epatobiliare e il pancreas possono essere coinvolti, di solito con un lieve aumento delle transaminasi e, raramente, pancreatite<sup>2</sup> (Tabella 1).

Tabella 1. Frequenza dei sintomi gastrointestinali con infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica.

| Sintomi gastrointestinali     | 14%- 24,8%  |
|-------------------------------|-------------|
| Diarrea                       | 3%-33,3%    |
| Vomito                        | 6%-38,9%    |
| Dolore addominale             | 1,6%-34,7%  |
| Elevazione enzimi epatici     | 34%         |
| Elevazione enzimi pancreatici | 12,1%-17,3% |
| Difficoltà nell'alimentazione | 3,3%-43%    |

La patogenesi è verosimilmente legata all'abbondante espressione di recettori leganti il virus sulla superficie degli enterociti: l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) e la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2), la cui co-localizzazione intestinale permette l'internalizzazione del SARS-CoV-2 e la sua replicazione. Le manifestazioni gastrointestinali ed epatobiliari sono

## Abstract

SARS-CoV-2 has enteric tropism and gastrointestinal symptoms frequently occur both during the acute phase and as medium and long-term complications of the infection. Several factors explain gastrointestinal manifestation. Viral replication in enterocytes is associated with development of inflammation and cytotoxic damage. Virus spike protein acts as an enterotoxin causing active chloride secretion in the intestinal lumen. Infection induces severe intestinal dysbiosis. The persistent localization of the virus in the intestine, even after it is no more detectable in respiratory samples, explains the alteration of intestinal permeability found in patients with Multisystem Inflammatory Syndrome, in which the damage of the intercellular junctions facilitates bacterial translocation and the overflow of antigens in the systemic circulation with activation of systemic inflammation and development of complications. In addition to oral or parenteral rehydration, diosmectite can be used to promote SARS-CoV-2 elimination in case of diarrhea. Probiotics could play a therapeutic role although further studies are needed to definitively confirm their efficacy.

## Parole chiave

CoViD-19, virus, proteina spike, disturbi gastrointestinali, probiotici

## Keywords

CoViD-19, virus, spike protein, gastrointestinal symptoms, probiotics

probabilmente correlate a una perdita della capacità di assorbimento di nutrienti conseguente al danno della mucosa causato dall'azione diretta del virus sull'epitelio intestinale. Inoltre, il possibile danno degli epatociti e delle altre cellule attraverso il recettore ACE-2 potrebbe portare all'attivazione delle cellule immunitarie e al successivo rilascio di citochine infiammatorie. Analogamente al suo ingresso nelle cellule epiteliali polmonari, SARS-CoV-2, infatti, entra nelle cellule epiteliali intestinali attraverso il recettore di ACE-2 in seguito al legame della sua proteina S (spike) con il recettore, un processo regolato da TMPRSS2, una proteasi transmembrana della cellula intestinale.

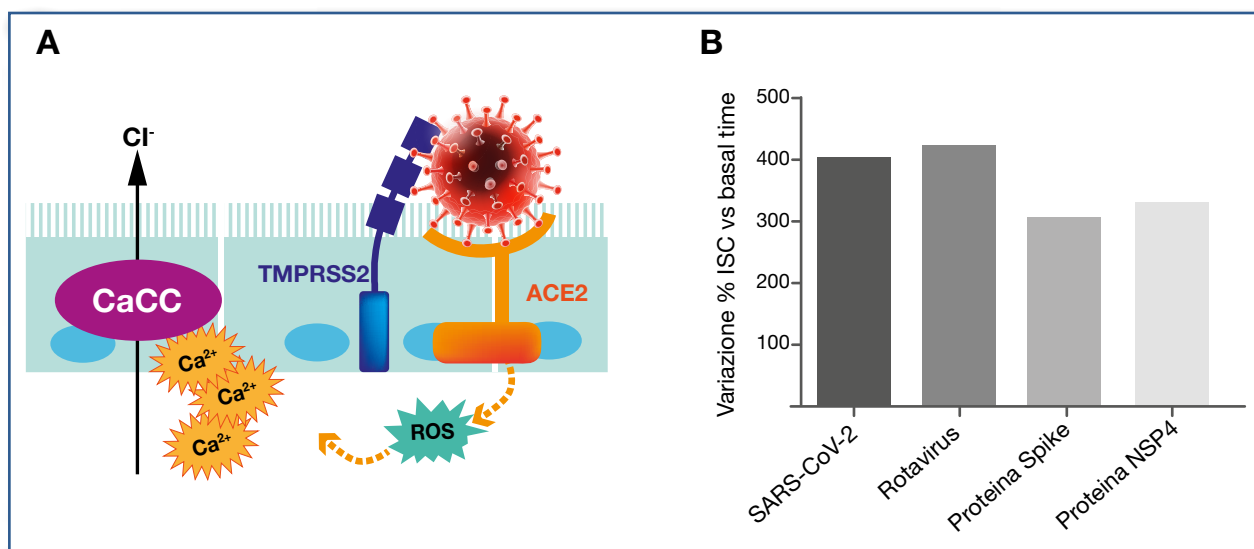
ACE-2 e TMPRSS2 sono espressi più abbondantemente nell'ileo e nel colon rispetto ad altri organi, una scoperta che potrebbe spiegare il frequente coinvolgimento dell'apparato gastrointestinale.<sup>3</sup>

Il virus si trova nelle feci dei pazienti positivi, suggerendo una possibile trasmissione oro-fecale dell'infezione. È stato dimostrato che il virus ha un'escrezione protratta nelle feci che va al di là della localizzazione respiratoria. Il corollario pratico di tale dato è che la contagiosità del virus, in particolare nel lattante e nel bambino che porta il pannolino, è da gestire con precauzione anche dopo la negativizzazione del tampone faringeo, vista la concreta possibilità di un contagio persistente per via oro-fecale. I potenziali meccanismi enteropatogeni direttamente indotti dal virus, dimostrati da studi *in vivo* e *in vitro*, includono due percorsi differenti: il primo è rappresentato dal danno epiteliale citopatico con morte cellulare e conseguente risposta infiammatoria, a cui segue la riduzione della superficie digerente-assorbente, con flusso d'acqua passivo nel lume intestinale determinato da nutrienti non assorbiti, con conseguente diarrea osmotica. Il secondo meccanismo è basato sulla secrezione transepiteliale attiva dei cloro indotta dalla proteina spike che agisce come un'enterotossina. Un terzo meccanismo è indiretto e legato alla disbiosi intestinale dovuta all'infezione virale o agli effetti correlati dei farmaci utilizzati nei pazienti critici, che potrebbero rappresentare causa di diarrea<sup>4</sup> (Figura 1).

Nella maggior parte dei casi i sintomi sono lievi e possono risolversi con buona prognosi e un recupero totale, che va da pochi giorni a una o due settimane. Tuttavia, in rari casi (ma considerando la massiccia incidenza dell'infezione nei bambini, il numero assoluto dei casi non è trascurabile), i sintomi gastrointestinali sono associati a una malattia ben più grave rispetto alla più comune infezione respiratoria e sono caratterizzati da disidratazione e vomito che rendono necessario il ricovero o da una reazione infiammazione sistemica. In effetti, i bambini con CoViD-19 e manifestazioni gastrointestinali presentano un aumentato rischio di ricovero anche in unità di terapia intensiva e mostrano livelli significativamente aumentati di proteina C-reattiva e procalcitonina, suggerendo una forma più grave della malattia.<sup>1</sup>

### ■ MIS-C e sintomi gastrointestinali

Nel maggio 2020, i Centers for Disease Control (CDC) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno comunicato l'esistenza di una sindrome iperinflammatoria nei bambini, definita anche come sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C). Si tratta di una sindrome simile alla sindrome di Kawasaki, caratterizzata da febbre in associazione a molti segni e sintomi, come congiuntivite, eruzione cutanea, edema, shock e/o sindrome gastrointestinale e anche insufficienza multiorgano. La MIS-C non è generalmente osservata durante la fase acuta del CoViD-19, ma, più spesso, si presenta dopo poche settimane. Nei pazienti con MIS-C i sintomi gastrointestinali sono frequenti (71%) e di intensità variabile e sono principalmente: dolore addominale (34%), diarrea (27%) e vomito (25%).<sup>5</sup> La diarrea è solitamente severa e acquosa con anche 20 scariche al giorno e severa disidratazione. Talvolta la diarrea può essere anche l'unico sintomo presente e raramente si manifesta in una forma grave che comporta disidratazione (più di 30 scariche/die). Un numero considerevole di bambini in corso di MIS-C presenta epatite (43%) con rialzo degli enzimi epatici senza alterazione della



**Figura 1. Effetto enterotossico indotto da SARS-CoV-2.**

(A) Il virus determina un incremento dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Lo stress ossidativo induce un incremento delle concentrazioni intracellulari di calcio, che permette l'apertura del canale del cloro attivato dal calcio (CaCC), con conseguente secrezione attiva di cloro. (B) Tale effetto è misurabile in termini di variazione dell'intensità della corrente di corto-circuito (ISC) nel sistema delle Camere di Ussing, è principalmente causato dalla proteina spike ed è straordinariamente simile all'effetto indotto da Rotavirus e dalla sua enterotossina NSP4.

funzione di sintesi e pancreatite con rialzo degli enzimi pancreatici.<sup>6</sup> In uno studio di coorte multicentrico condotto su 685 bambini italiani con CoViD-19, il 10% dei pazienti ha mostrato un grave coinvolgimento gastrointestinale caratterizzato da adenomesenterite diffusa, appendicite, raccolte di liquido addominale, intussuscezione ileale o pancreatite. Dei 685 bambini (386 maschi [56,4%]; 299 femmine [43,6%]), 628 bambini (91,7%) hanno avuto un'infezione acuta da SARS-CoV-2 e 57 (8,3%) hanno ricevuto una diagnosi di MIS-C. La maggior parte dei bambini presentava un coinvolgimento gastrointestinale da lieve a moderato caratterizzato da diarrea nella maggior parte dei casi, vomito o dolore addominale. Tra i 57 bambini con diagnosi di MIS-C, 44 (77,2%) hanno mostrato evidenza di coinvolgimento gastrointestinale. Tra le forme più gravi di manifestazioni gastrointestinali si è avuto il riscontro di adenomesenterite disseminata (39,6%), appendicite (33,5%), raccolta di liquido addominale (21,3%), pancreatite (6,9%) o intussuscezione (4,6%). I bambini di età superiore ai 5 anni e quelli che presentavano dolore addominale, leucopenia o ricevevano una diagnosi di MIS-C, avevano maggiori probabilità di presentare gravi manifestazioni gastrointestinali. Una presentazione clinica caratterizzata da dolore addominale, linfopenia e aumento dei livelli di proteina C-reattiva e ferritina è stata associata a una probabilità da 9 a 30 volte maggiore di esiti gastrointestinali severi. Allo stesso modo, i bambini che soddisfano i criteri di MIS-C hanno una maggiore possibilità di ricevere una diagnosi di adenomesenterite o di presentare raccolte di liquido addominale. Questi risultati identificano il tratto gastrointestinale come un potenziale bersaglio della risposta immunitaria innescata da SARS-CoV-2, di cui la MIS-C rappresenta la più severa complicanza in età pediatrica.<sup>1</sup> Le somiglianze dei quadri di presentazione tra MIS-C e appendicite acuta rendono necessaria un'attenta diagnosi differenziale. Considerato che la MIS-C si sviluppa diverse settimane dopo l'infezione acuta e vista la persistenza del virus all'interno delle feci anche dopo la negativizzazione dei campioni respiratori, la presenza del virus nel tratto gastrointestinale sembra giocare un ruolo chiave nello sviluppo delle complicanze infiammatorie locali e sistemiche come conseguenza di un danno della barriera mucosale intestinale. Il virus riesce ad alterare la permeabilità della parete intestinale determinando l'aumento dei livelli di zonulina sierica, come conseguenza di un'alterazione delle giunzioni intercellulari. Tale alterazione determina una massiccia traslocazione di antigeni dal lume intestinale nel flusso ematico, con attivazione della cascata infiammatoria sistemica. I bambini con MIS-C presentano livelli significativamente maggiori di zonulina sierica e un aumento di CD14 solubile, marker di traslocazione microbica, rafforzando quindi l'ipotesi che alla base esista una perdita dell'integrità della barriera della mucosa gastrointestinale (Figura 2). Pertanto, l'identificazione di SARS-CoV-2 all'interno delle feci e l'alterata permeabilità intestinale osservata in corso di MIS-C, a breve distanza dall'infezione acuta, suggeriscono il ruolo chiave del tratto gastrointestinale nello sviluppo di tale severa complicanza infiammatoria.<sup>7</sup>

Oltre all'infiammazione sistemica, un certo grado di infiammazione può interessare localmente il tratto gastroenterico e in particolare il grasso mesenteriale, i linfonodi mesenterici e il peritoneo. Il possibile coinvolgimento della parete intestinale, inclusa l'appendice, può essere associato allo sviluppo di una sintomatologia severa caratterizzata da dolore addominale che mima un addome acuto chirurgico.<sup>1</sup>

## ■ Terapia

La diarrea nell'ambito del CoViD-19 va gestita in modo analogo alla gastroenterite acuta con l'uso di soluzioni reidratanti orali. La gastroenterite acuta può essere trattata con una terapia attiva, che induce una riduzione della durata e dell'intensità dei sintomi. Secondo le linee guida ESPGHAN, la terapia l'uso di alcuni specifici probiotici (*Lactobacillus GG* e *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus reuterii*) e la diosmectite sono risultati efficaci in studi randomizzati controllati e in metanalisi e sono quindi consigliati come terapia della gastroenterite acuta. Non esistono dati specifici sul CoViD-19. Tuttavia, dati sperimentali *in vitro* indicano che la diosmectite sia in grado di prevenire l'interazione di SARS-CoV-2 con i recettori ACE-2 sulle superfici cellulari. La diosmectite, infatti, legando e inattivando sia il virus intero sia la sua proteina spike, determina un blocco della cascata citochinica riducendo l'espressione di NF-kB e CXCL10, *pathway* di infiammazione.<sup>8</sup> La disbiosi legata all'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe essere un meccanismo alternativo o aggiuntivo a quello descritto che agirebbe da trigger per un'aumentata traslocazione di antigeni.<sup>9</sup> Quest'ipotesi sostiene una strategia preventiva (anch'essa non necessariamente alternativa, ma, piuttosto, aggiuntiva alla terapia con diosmectite). I batteri probiotici possono interagire con il microbioma intestinale per rafforzare il sistema immunitario, migliorare le difese immunitarie e indurre appropriate vie di segnalazione immunitaria.

In sintesi, nell'infezione acuta da SARS-CoV-2 i sintomi gastrointestinali solitamente non necessitano di terapia,<sup>10</sup> a eccezione di un'adeguata reintegrazione di liquidi per via orale o parenterale a seconda del grado di disidratazione e della capacità di assumere soluzioni reidratanti per via orale. La diosmectite, una resina in grado di intrappolare componenti virali facilitandone l'eliminazione dal tratto gastrointestinale, può avere effetti benefici nella diarrea associata a CoViD-19 come dimostrato *in vitro* sulla secrezione di cloro, nell'infiammazione e nella produzione locale di radicali liberi dell'ossigeno.<sup>11</sup> La diosmectite è stata introdotta nei protocolli di trattamento del CoViD-19 in vari Centri di riferimento internazionali, anche se, a oggi, non sono disponibili studi randomizzati che ne dimostrino l'efficacia. Ulteriori trattamenti attivi già ampiamente utilizzati nella diarrea da Rotavirus,<sup>12</sup> come i probiotici *L. rhamnosus GG* e *S. boulardii*, possono, come già detto eventualmente in aggiunta alla diosmectite, agire sulla disbiosi indotta dal virus proteggendo il paziente dalle complicazioni a breve e medio termine. Al contrario, i pazienti con MIS-C e manifestazioni gastrointestinali presentano solitamente una severa disidratazione che necessita di supplementazione per via parenterale e la diarrea viene solitamente efficacemente interrotta con la somministrazione di steroidi.<sup>13</sup>

## ■ Long CoViD-19

Mentre la comprensione e l'esperienza sulla fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 sono notevolmente aumentate nel tempo, la ricerca scientifica e clinica sta esplorando gli effetti a lungo termine dell'infezione, in particolare nei bambini. La prognosi del CoViD-19 in età pediatrica è, nella maggior parte dei casi, buona, sebbene alcuni bambini possano sviluppare sintomi a lungo termine con un impatto significativo sulla qualità di vita e sulle attività quotidiane.

Secondo la più recente definizione del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) esistono diverse entità cliniche determinate dall'infezione da SARS-CoV-2:

1. CoViD-19 acuto, definito da segni e sintomi fino a 4 settimane;
2. CoViD-19 sintomatico post-acuto o in corso, quando i sintomi persistono da 4 a 12 settimane;
3. sindrome post-CoViD-19, definita da segni e sintomi che continuano per più di 12 settimane dopo l'esordio dei sintomi acuti.

Il Long CoViD-19 include sia il CoViD-19 post-acuto sia la *post CoViD-19 syndrome*.<sup>14</sup> Nei bambini i dati riguardanti il Long CoViD-19 sono ancora scarsi. I rapporti sono contrastanti per quanto riguarda i suoi prevalenza, durata e impatto sulla vita quotidiana. I sintomi possono essere di tipo neuropsichiatrico, cardiologico, neurologico o gastrointestinale. Secondo una recente metanalisi, i sintomi gastrointestinali sono presenti nel 22% dei casi nel Long CoViD-19, tra questi ultimi il dolore addominale (14%), nausea/vomito (6%), scarso appetito (20%) e diarrea (10%).<sup>15</sup> I meccanismi patogenetici che causano il variegato spettro clinico del Long CoViD-19 sono tuttora sconosciuti, sebbene un ruolo determinante sia attribuito ai fattori psicologici. Considerato che il CoViD-19 può influenzare direttamente o indirettamente la fisiologia intestinale in diversi modi, è plausibile che dopo la guarigione possano svilupparsi disordini funzionali determinati da disbiosi, alterazioni della barriera intestinale, persistente infiammazione locale di basso grado e disregolazione immunitaria, ma anche legati a stress psicologico. Inoltre, la somministrazione di antibiotici e altri trattamenti in fase acuta, la compromissione dell'asse intestino-polmone, nonché il virus stesso possono giocare un ruolo nello sviluppo della sintomatologia a lungo termine. Infine, l'uso di corticosteroidi, nei casi gravi di CoViD-19, può indurre disbiosi e alterare l'omeostasi

intestinale. Ulteriore ipotesi patogenetica consiste nello stato infiammatorio e di aumentata coagulabilità che induce un rischio di microtrombosi in più organi, con conseguente danno endoteliale, ipossiemia e ipossia tissutale intestinale<sup>16</sup> (Figura 2).

Infine, non è ancora chiaro se i sintomi intestinali ampiamente osservati nei bambini e negli adolescenti con Long CoViD-19 e spesso associati a disturbi della sfera emotiva siano la conseguenza dell'infezione da SARS-CoV-2 oppure siano dovuti allo stress derivante dalla pandemia e dalle misure di contenimento del lockdown. In entrambi i casi, il sostegno psicologico può svolgere un ruolo fondamentale nella gestione di tali problematiche. Naturalmente l'ampio accesso alla vaccinazione contro il CoViD-19 da parte di bambini e adolescenti appare cruciale per proteggerli dalle conseguenze dell'infezione da SARS-CoV-2 a medio (MIS-C) e lungo termine (Long-CoViD-19).<sup>17</sup>

In conclusione, il SARS-CoV-2 è, come tutti i Coronavirus, un virus enterico. Frequentemente causa diarrea di grado lieve, attraverso l'azione della proteina spike, che si comporta come un'enterotossina e ha un effetto simile alla proteina NSP-4 nella patogenesi della diarrea indotta da Rotavirus. Il SARS-CoV-2 può causare morte cellulare danneggiando la funzione di barriera dell'epitelio intestinale. Inoltre, il virus determina disbiosi, con possibile aumentata traslocazione di antigeni. La MIS-C è la più grave complicanza dell'infezione da SARS-CoV-2 ed è associata a un'elevata frequenza di problemi intestinali. La patogenesi della MIS-C è, con tutta probabilità, legata a un danno intestinale che si manifesta a distanza dalla fase acuta. La terapia della diarrea si basa sulla reidratazione orale, ma potrebbe essere efficace una terapia attiva con diosmectite e/o con probiotici. Entrambi questi approcci hanno potenzialmente efficacia sia nel contrastare la diarrea sia nel prevenire la disbiosi e il danno epiteliale, con possibile riduzione del rischio di MIS-C.

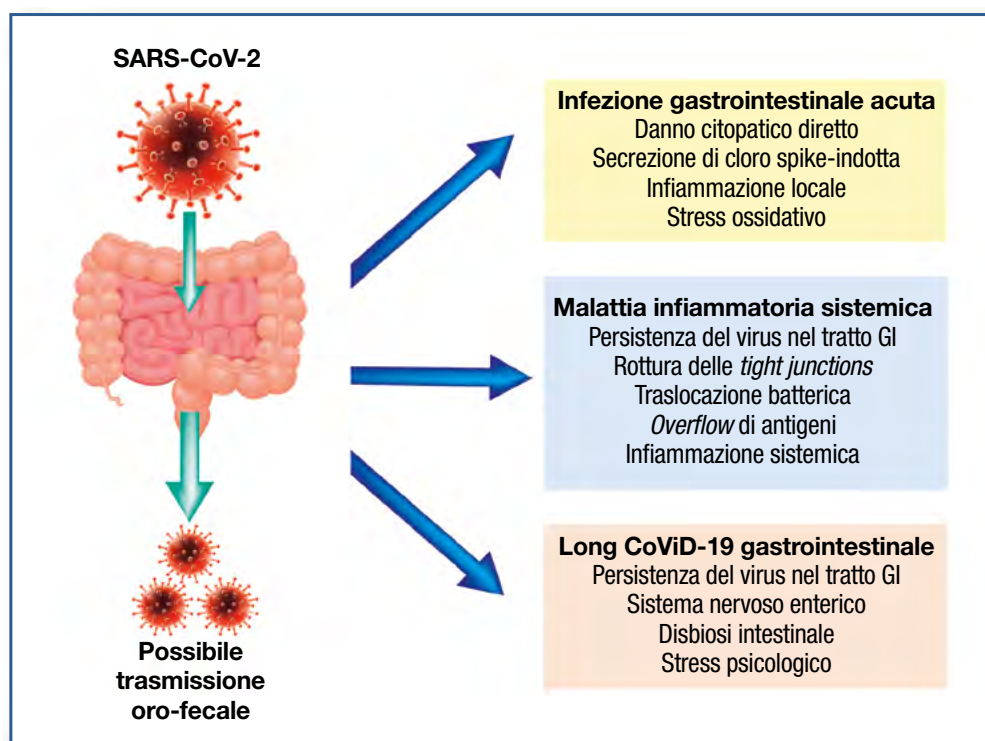


Figura 2. Patogenesi degli effetti gastrointestinali di SARS-CoV-2 in fase acuta, nella MIS-C e nel Long-CoViD-19.



**Bibliografia**

1. Lo Vecchio A, Garazzino S, Smarrazzo A, et al. Gastrointestinal Symptoms in Children With SARS-CoV-2 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Network Open* 2021;4(12):e2139974.
2. Assa A, Benninga MA, Borrelli O, et al. Gastrointestinal Committee of ESPGHAN. Gastrointestinal Perspective of Coronavirus Disease 2019 in Children-An Updated Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73(3):299-305.
3. Su L, Ma X, Yu H, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China—the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):707-13.
4. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon* 2022;8(8):e10246.
5. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-7.
6. Giannattasio A, Orlando F, D'Anna C, et al. Distinctive Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 According to Patients' Age: A Monocentric Experience. *Children (Basel)* 2022;9(4):468.
7. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest* 2021;131(14):e149633.
8. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-kappaB activation and CXCL10 secretion. *Sci Rep* 2021;11(1):21725.
9. Bernard-Raichon L, Venzon, M, Klein J, et al. Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia *Nat Commun* 2022;13(1):5926.
10. Poeta M, Nunziata F, Del Bene M, et al. Diarrhea Is a Hallmark of Inflammation in Pediatric COVID-19. *Viruses* 2022;14(12):2723.
11. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-kappaB activation and CXCL10 secretion. *Sci Rep* 2021;11(1):21725.
12. Buccigrossi V, Poeta M, Cioffi V, et al. Lacticaseibacillus rhamnosus GG Counteracts Rotavirus-Induced Ion Secretion and Enterocyte Damage by Inhibiting Oxidative Stress and Apoptosis Through Specific Effects of Living and Postbiotic Preparations. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:854989.
13. Battaglioni D, Robba C, Ball L, et al. Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review. *Br J Anaesth* 2021;127(3):353-64.
14. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - NICE, RCGP, and SIGN, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
15. Choudhury A, Tariq R, Jena A, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2022 19;15:17562848221118403.
16. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long COVID mechanisms, risk factors, and management *BMJ* 2021;374:n1648.
17. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)* 2022;12(2):285.

Per contattare l'autore **Alfredo Guarino**: [alfredoguarino55@gmail.com](mailto:alfredoguarino55@gmail.com)

# LA GESTIONE DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE IN ETÀ PEDIATRICA: RIVISITAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI CORRENTI MEDIANTE METODO DELPHI

Giovanni Autore<sup>1</sup>, Luca Bernardi<sup>1</sup>, Claudio La Scola<sup>2</sup>, Filippo Ghidini<sup>3</sup>, Federico Marchetti<sup>4</sup>, Andrea Pasini<sup>2</sup>, Luca Pierantoni<sup>5</sup>, Claudia Castellini<sup>6</sup>, Claudia Gatti<sup>7</sup>, Cristina Malaventura<sup>8</sup>, Gabriella Pelusi<sup>9</sup>, Francesco Antodaro<sup>10</sup>, Andrea Bergomi<sup>10</sup>, Franco Mazzini<sup>11</sup>, Giovanni Parente<sup>12</sup>, Roberto Pillon<sup>13</sup>, Francesca Cusenza<sup>1</sup>, Giacomo Biasucci<sup>14</sup>, Alessandro De Fanti<sup>15</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>16</sup>, Serafina Perrone<sup>17</sup>, Andrea Pession<sup>2</sup>, Mario Lima<sup>12</sup>, Susanna Esposito<sup>1</sup>, per il Gruppo di studio UTI-Ped-ER

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; <sup>2</sup> Clinica Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; <sup>3</sup> Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche della Maternità, del Bambino e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>4</sup> Unità Operativa di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna, AUSL Romagna; <sup>5</sup> Pronto Soccorso Pediatrico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>6</sup> Unità Pediatrica, Ospedale di Carpi, AUSL Modena; <sup>7</sup> Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>8</sup> Clinica Pediatrica, Università di Ferrara; <sup>9</sup> Ambulatorio Pediatrico, Azienda Ospedaliera di Rimini, AUSL Romagna; <sup>10</sup> Pediatra di Cure Primarie, AUSL Modena; <sup>11</sup> Pediatra di Cure Primarie, AUSL Romagna, Cesena; <sup>12</sup> Chirurgia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; <sup>13</sup> Unità di Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna; <sup>14</sup> Unità Operativa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; <sup>15</sup> Unità di Pediatria, Ospedale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>16</sup> Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche della Maternità, del Bambino e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>17</sup> Unità di Neonatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

## RIASSUNTO

**Nonostante la disponibilità di diverse linee guida, l'approccio diagnostico e terapeutico alle infezioni delle vie urinarie (IVU) in età pediatrica non è sempre uniforme. La scelta della terapia antibiotica è spesso basata sull'esperienza clinica e incide sullo sviluppo di antibioticoresistenze. Lo scopo dello studio è stato valutare il livello di consenso sulla gestione delle IVU e definire delle raccomandazioni utili per uniformare la pratica clinica. Lo studio è stato condotto con metodo Delphi. Un gruppo di 49 esperti in pediatria generale, nefrologia, urologia e infettivologia pediatrica è stato selezionato sulla base delle competenze cliniche e scientifiche. Dopo revisione della letteratura sono state elaborate e sottoposte al gruppo di esperti 81 affermazioni su epidemiologia, diagnosi, gestione, terapia, imaging e profilassi delle IVU. Il grado di accordo è stato espresso individualmente con punteggio da 1 a 5. Dopo discussione collegiale, sono state riformulate le affermazioni che non avevano ottenuto il grado di consenso sufficiente, definito come punteggio 4 o 5 attribuito da almeno il 75% dei partecipanti, successivamente validate mediante una seconda votazione. L'accordo è stato raggiunto per 80 dichiarazioni riformulate in 21 raccomandazioni pratiche. Tra le più rilevanti emerge una proposta di approccio differenziato riguardo la terapia antibiotica empirica in base alla presenza di fattori di rischio per complicanze o antibioticoresistenza. Inoltre, sono state definite le indicazioni alla profilassi antibiotica, limitando quanto più possibile l'abuso di antibiotici.**



## Abstract

Despite the availability of different validated guidelines, diagnostic approach and management of pediatric urinary tract infections (UTIs) may still be controversial. The choice of antibiotic therapies is often based on personal experience and may affect the development of antimicrobial resistances. Aims of this study were to evaluate the agreement on diagnosis, treatment, and prophylaxis of pediatric UTI and to define recommendations to uniform clinical management. The study was conducted using the Delphi method. 49 experts in the fields of primary care pediatrics, pediatric nephrology, pediatric urologic surgery, and pediatric infectious diseases were selected on the basis of clinical and scientific expertise. After review of recent literature, 81 statements covering epidemiology, diagnosis, management, antibiotic treatment, imaging, and prophylaxis of UTIs were elaborated and submitted to the experts. Panelists expressed their agreement anonymously on each statement using a 5-point scale. After collegial discussion, statements that failed to reach sufficient agreement (consensus threshold was set at 75% of scores 4 or 5) were revised and validated through a second survey. Agreement was achieved for 80 statements that have been reformulated in 21 practical recommendations. The most interesting ones include a new algorithm for the choice of empirical antibiotic therapy based on individual risk factors for complicated or resistant infections. Moreover, indications for antibiotic prophylaxis have been proposed to limit the misuse of antibiotics.

## Parole chiave

infezioni vie urinarie, antibioticoresistenza, raccomandazioni, terapia

## Keywords

urinary tract infections, antibiotic resistance, recommendations, therapy

## ■ Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono tra le malattie infettive più comuni nella popolazione pediatrica e rappresentano una delle principali cause di prescrizione di antibiotici e di ospedalizzazione nei bambini. Sebbene siano state pubblicate diverse linee guida specifiche e consolidate, la gestione varia spesso tra diverse aree geografiche e a seconda del contesto assistenziale. Un approccio diagnostico accurato è necessario perché, anche se le complicanze acute sono rare, fino al 40% delle infezioni può causare cicatrici renali permanenti.<sup>1</sup> La scelta del trattamento antibiotico empirico è spesso controversa e le linee guida suggeriscono diverse molecole come terapie empiriche ugualmente appropriate.<sup>2,3</sup> La scelta è quindi spesso basata sull'esperienza personale, ma l'uso improprio di antibiotici è una delle principali cause dell'allarmante diffusione delle antibioticoresistenze nelle IVU pediatriche.

Gli obiettivi dello studio sono stati indagare il livello di accordo sulla gestione delle IVU in età pediatrica di un gruppo di esperti della regione Emilia-Romagna e di valutare, sulla base della letteratura più recente, la necessità di modificare le attuali raccomandazioni.

## ■ Metodi

Lo studio è stato condotto utilizzando il metodo Delphi. Una commissione scientifica è stata incaricata di progettare e supervisionare lo studio. Un gruppo di 49 esperti di pediatria generale, nefrologia pediatrica, infettivologia pediatrica e urologia pediatrica è stato quindi selezionato dalla commissione, includendo i direttori dei reparti pediatrici dell'Emilia-Romagna, i pediatri responsabili dei servizi di nefrologia pediatrica, i chirurghi responsabili dei servizi di urologia pediatrica e pediatri di assistenza primaria in rappresentanza di ciascun capoluogo.

Un questionario con 81 domande è stato sviluppato dai coordinatori del progetto su sei temi principali: (1) epidemiologia; (2) diagnosi; (3) gestione; (4) terapia; (5) *imaging* e (6) profilassi. Il grado di accordo con ciascuna affermazione proposta è stato espresso individualmente con punteggio da 1 a 5. Dopo discussione collegiale e revisione della letteratura più recente sono state riformulate le affermazioni che non hanno ottenuto il grado di consenso sufficiente, definito come punteggio 4 o 5 attribuito da almeno il 75% dei partecipanti, successivamente validate mediante una seconda votazione. Le affermazioni confermate sono quindi state riassunte in 21 raccomandazioni.

## ■ Risultati

### Epidemiologia

#### Raccomandazione 1

*Escherichia coli* è l'agente patogeno più comune nelle IVU in età pediatrica causando oltre il 70% dei casi, seguito da *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* e *Proteus spp.* *Pseudomonas*

*aeruginosa* è raramente implicato nelle IVU acquisite in comunità, ma è associato a infezioni più gravi. Fino al 30% dei pazienti pediatrici presenta una recidiva dopo il primo episodio di IVU.

#### Raccomandazione 2

La prevalenza di agenti patogeni resistenti alla terapia antibiotica varia ampiamente. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di IVU causate da patogeni resistenti includono anomalie urologiche anatomiche o funzionali, profilassi antibiotica, storia di IVU ricorrenti e recente esposizione ad antibiotici.

#### Raccomandazione 3

La prevalenza di uropatogeni resistenti alle combinazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi e alle cefalosporine di terza generazione è globalmente in aumento nella popolazione pediatrica. La prevalenza di uropatogeni produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) nelle IVU in età pediatrica è in aumento. La prevalenza di agenti patogeni multiresistenti (MDR) è bassa ma in aumento, mentre la prevalenza di agenti patogeni estensivamente resistenti (XDR) è ancora bassa e stabile.

Durante la prima votazione è stata osservata incertezza sulla prevalenza degli uropatogeni XDR. Dopo la revisione della letteratura recente e la discussione collettiva sui dati epidemiologici disponibili, i membri del panel hanno convenuto di definire la prevalenza dei patogeni XDR come bassa e stabile.

### Diagnosi

#### Raccomandazione 4

La diagnosi di IVU deve essere esclusa in tutti i bambini con febbre senza chiara localizzazione. Nei bambini di età <3 mesi un episodio di IVU può presentarsi anche in assenza di febbre e l'apiressia non è correlata alla gravità delle IVU. I sintomi più frequenti nei bambini più grandi sono disuria, incontinenza, dolore addominale e lombalgia. Il riscontro di urine maleodoranti non è sufficientemente specifico per diagnosticare una IVU.

#### Raccomandazione 5

L'esame estemporaneo rapido delle urine (*dipstick*) è indicato in tutti i bambini con febbre senza chiara localizzazione e in coloro che presentano sintomi e segni clinici compatibili. La presenza sia di esterasi leucocitaria sia di nitriti mostra elevata sensibilità e specificità. La presenza isolata di nitriti ha elevata specificità, ma bassa sensibilità. La presenza isolata di esterasi leucocitaria ha elevata sensibilità, ma bassa specificità. L'assenza di nitriti ed esterasi leucocitaria rende altamente improbabile la diagnosi di IVU. La presenza di batteriuria e leucocituria all'esame microscopico delle urine è associata a elevata specificità e sensibilità. Il riscontro isolato di batteri nelle urine (batteriuria asintomatica) non è sufficiente per la diagnosi di IVU.

#### Raccomandazione 6

L'urinocoltura è necessaria per confermare la diagnosi di IVU ed è indicata, con antibiogramma, in caso di positività di nitriti e/o esterasi leucocitaria oppure di leucocituria e batteriuria. L'urinocoltura non è indicata in caso di negatività sia di nitriti sia di esterasi leucocitaria.

**Raccomandazione 7**

Un campione per urinocoltura deve essere sempre raccolto prima di iniziare la terapia antibiotica. La raccolta del campione per urinocoltura deve essere eseguita mediante mitto intermedio o cateterismo vescicale nei bambini in buone condizioni. In condizioni generali compromesse va eseguito il cateterismo vescicale transuretrale. L'uso dell'uro-bag per la raccolta di campioni per la coltura può essere accettato solo se posizionato per meno di 20 minuti e considerando la crescita batterica significativa solo se >100.000 CFU/mL. L'urinocoltura deve essere considerata positiva solo se isolata una singola specie patogena.

La maggior parte delle raccomandazioni riguardanti la diagnosi delle IVU in età pediatrica ha raggiunto un accordo sufficiente durante la prima votazione. L'interpretazione dell'esame microscopico e l'uso dell'uro-bag per l'urinocoltura hanno richiesto una discussione collettiva. L'accordo è stato raggiunto nella seconda votazione mettendo in discussione il ruolo diagnostico della sola leucocituria e specificando le limitazioni per l'utilizzo dell'uro-bag (Tabella 1).

**Gestione****Raccomandazione 8**

Si suggerisce il ricovero per i pazienti di età inferiore a 3 mesi, per bambini in condizioni critiche o che richiedono terapia endovenosa o in caso di fallimento della terapia orale (persistenza della febbre dopo 72 ore di adeguata terapia orale).

**Raccomandazione 9**

Gli esami ematici non sono necessari di routine. In tutti i casi che richiedono il ricovero sono suggeriti emocromo completo con formula, proteina C-reattiva, procalcitonina ed esami di funzionalità renale.

Durante la prima votazione sono emerse incertezze sulle indicazioni per il ricovero e per gli esami ematici. Dopo la revisione dei criteri di ricovero, i relatori hanno concordato di suggerire esami ematici solo per i pazienti di età inferiore a 3 mesi o che richiedono il ricovero.

**Trattamento****Raccomandazione 10**

La terapia antibiotica empirica è indicata in tutti i pazienti che presentano febbre o sintomi compatibili ed esame rapido delle urine positivo per esterasi leucocitaria e/o nitriti oppure leucocituria e batteriuria all'esame microscopico. La terapia antibiotica non è indicata per la batteriuria asintomatica. La terapia deve essere iniziata entro 3-4 giorni dall'insorgenza della febbre. La terapia per via endovenosa è raccomandata in caso di sepsi, disidratazione, scarsa compliance alla terapia orale e andrebbe considerata per i pazienti di età inferiore ai 3 mesi. Il passaggio alla terapia orale può essere effettuato 24-48 ore dopo la defervescenza.

**Raccomandazione 11**

La terapia antibiotica empirica deve essere modificata solo quando si verifica un fallimento clinico, definito da persi-

**Tabella 1. Principali raccomandazioni e relativo consenso sulla diagnosi e sulle indicazioni agli approfondimenti radiologici. Il consenso è espresso come percentuale di punteggi 4 o 5 (su una scala da 1 a 5) attribuiti individualmente dagli esperti.**

| Raccomandazione   | Consenso (%) |
|---|--------------|
| <b>Metodi di raccolta dei campioni di urine</b>   |              |
| Un campione per urinocoltura deve essere sempre raccolto prima di iniziare la terapia antibiotica.  | 100          |
| La raccolta del campione per urinocoltura deve essere eseguita mediante mitto intermedio o cateterismo vescicale nei bambini in buone condizioni.   | 97,6         |
| In condizioni generali compromesse va eseguito il cateterismo vescicale transuretrale.  | 100          |
| L'uso dell'uro-bag per la raccolta di campioni per la coltura può essere accettato solo se posizionato per meno di 20 minuti e considerando la crescita batterica significativa solo se >100.000 CFU/mL.  | 65,3 → 92,7  |
| L'urinocoltura deve essere considerata positiva solo se isolata una singola specie patogena.  | 87,8         |
| <b>Indicazioni all'ecografia delle vie urinarie</b>   |              |
| L'ecografia renale e vescicale è indicata in tutti i pazienti, almeno 2-4 settimane dopo una prima IVU febbrile per escludere anomalie urologiche.  | 97,6         |
| L'ecografia durante la fase acuta è indicata solo in caso di IVU complicate o atipiche, definite come sepsi, febbre persistente dopo 72 ore di adeguata terapia, oliguria, creatinina plasmatica elevata o patogeni diversi da <i>E. coli</i> .   | 92,7         |
| Ulteriori esami di <i>imaging</i> sono indicati se si riscontrano ipoplasia renale, grave dilatazione della pelvi renale, dilatazione ureterale o ispessimento uroepiteliale ma non in caso di dilatazione isolata della pelvi renale <10 mm.   | 67,3 → 100   |
| <b>Indicazioni alla CUM</b>   |              |
| La cistouretrografia minzionale (CUM) è l'esame di scelta per la diagnosi del reflusso vescico-ureterale (RVU) ed è indicata dopo un primo episodio di IVU febbrile solo se causata da agenti patogeni diversi da <i>E. coli</i> o in caso di ipoplasia renale, grave dilatazione della pelvi renale, dilatazione ureterale, ispessimento uroepiteliale o anomalie della vescica. | 83,7         |
| La CUM è indicata in tutti i casi dopo la seconda IVU febbrile ed è sempre necessaria prima di pianificare il trattamento chirurgico del RVU.   | 67,3 → 90,2  |



stenza della febbre o mancanza di miglioramento clinico, indipendentemente dai test di sensibilità all'urinocoltura.

#### Raccomandazione 12

L'uso empirico di amoxicillina e trimetoprim-sulfametossazolo dovrebbe essere evitato a causa degli alti tassi di resistenza. I trattamenti empirici suggeriti sono: (1) associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi per i pazienti di età superiore a 3 mesi affetti da IVU non complicata; (2) cefalosporine di terza generazione per pazienti di età superiore a 3 mesi affetti da IVU complicate o che presentano fattori di rischio per infezioni causate da uropatogeni resistenti (storia di IVU ricorrenti e terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti); (3) combinazioni di penicilline o cefalosporine con aminoglicosidi per pazienti di età inferiore a 3 mesi. Le penicilline devono essere prescritte a dosaggi elevati. Pazienti allergici ai beta-lattamici possono essere trattati con aminoglicosidi. I fluorochinoloni dovrebbero essere riservati solo ai casi gravi o che non rispondono alla terapia. Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie ricorrenti deve essere basato sulle precedenti urinocolture.

#### Raccomandazione 13

La terapia antibiotica deve essere continuata per almeno 7-10 giorni nei pazienti con IVU febbrile non complicata e per almeno 10-14 giorni nei pazienti con IVU complicata. La durata della terapia antibiotica può essere ridotta a 5 giorni in caso di infezione limitata alle basse vie urinarie in pazienti di età >3 mesi.

#### Raccomandazione 14

Nei pazienti affetti da infezioni delle vie urinarie complicate e concomitante uropatia ostruttiva può essere presa in considerazione la diversione urinaria temporanea dopo il fallimento delle terapie antibiotiche, definito come mancanza di miglioramento clinico dopo 72 ore di una terapia di seconda linea.

Durante la prima votazione sono emerse incertezze sulla validità del solo esame microscopico per iniziare la terapia empirica, sulle indicazioni per la sostituzione della terapia empirica, sul ruolo del trimetoprim-sulfametossazolo e sulle indicazioni per la derivazione urinaria temporanea. Dopo revisione collettiva dei dati epidemiologici e delle principali linee guida internazionali, è stato raggiunto un accordo sufficiente (Tabella 2) (Figura 1).

### Imaging

#### Raccomandazione 15

L'ecografia renale e vescicale è indicata in tutti i pazienti, almeno 2-4 settimane dopo una prima IVU febbrile per escludere anomalie urologiche. L'ecografia durante la fase acuta è indicata solo in caso di IVU complicate o atipiche, definite come sepsi, febbre persistente dopo 72 ore di adeguata terapia, oliguria, creatinina plasmatica elevata o patogeni diversi da *E. coli*. Ulteriori esami di imaging sono indicati se si riscontrano ipoplasia renale, grave dilatazione della pelvi renale, dilatazione ureterale o ispessimento uroepiteliale, ma non in caso di dilatazione isolata della pelvi renale <10 mm.

**Tabella 2. Principali raccomandazioni e relativo consenso sulla terapia e sulla profilassi antibiotica. Il consenso è espresso come percentuale di punteggi 4 o 5 (su una scala da 1 a 5) attribuiti individualmente dagli esperti.**

| Raccomandazione   | Consenso (%) |
|---|--------------|
| <b>Profilassi delle procedure</b>   |              |
| Quando si eseguono procedure che richiedono cateterismo vescicale, la profilassi antibiotica è raccomandata nel caso di bambini con anomalie urinarie fortemente sospette o già accertate.  | 95,1         |
| Una dose di trimetoprim-sulfametossazolo (2 mg/kg di trimetoprim per via orale in pazienti di età >6 settimane) o amoxicillina-acido clavulanico (50 mg/kg di amoxicillina per via orale) o gentamicina (2,5 mg/kg per via endovenosa o intramuscolare) immediatamente prima della procedura. | 85,4         |
| <b>Profilassi a lungo termine</b>   |              |
| La profilassi antibiotica a lungo termine non è indicata di routine ma può essere presa in considerazione fino all'esecuzione della CUM nei bambini con storia di infezioni delle vie urinarie ricorrenti (≥3 episodi/anno) o con RVU di grado IV-V.  | 97,6         |
| Amoxicillina-acido clavulanico o le cefalosporine di terza generazione sono valide opzioni.   | 65,3 → 92,7  |
| Non ci sono prove sufficienti per definire le molecole, i dosaggi e la durata più appropriati.  | 67,4 → 95,1  |
| Dosi da un terzo alla metà di quelle standard sono generalmente considerate idonee per la profilassi.   | 100          |
| <b>Schema terapia antibiotica</b>   |              |
| L'uso empirico di amoxicillina e trimetoprim-sulfametossazolo dovrebbe essere evitato a causa degli alti tassi di resistenza.   | 69,4 → 92,7  |
| I trattamenti empirici suggeriti sono:  |              |
| (1) associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi per i pazienti di età superiore a 3 mesi affetti da IVU non complicata;  | 97,6         |
| (2) cefalosporine di terza generazione per pazienti di età superiore a 3 mesi affetti da IVU complicate o che presentano fattori di rischio per infezioni causate da uropatogeni resistenti (storia di IVU ricorrenti e terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti);                        | 95,1         |
| (3) combinazioni di penicilline o cefalosporine con aminoglicosidi per pazienti di età inferiore a 3 mesi.  | 100          |
| Le penicilline devono essere prescritte a dosaggi elevati.  | 92,7         |
| Pazienti allergici ai beta-lattamici possono essere trattati con aminoglicosidi.  | 90,2         |
| I fluorochinoloni vanno riservati ai casi gravi o che non rispondono alla terapia.  | 97,6         |

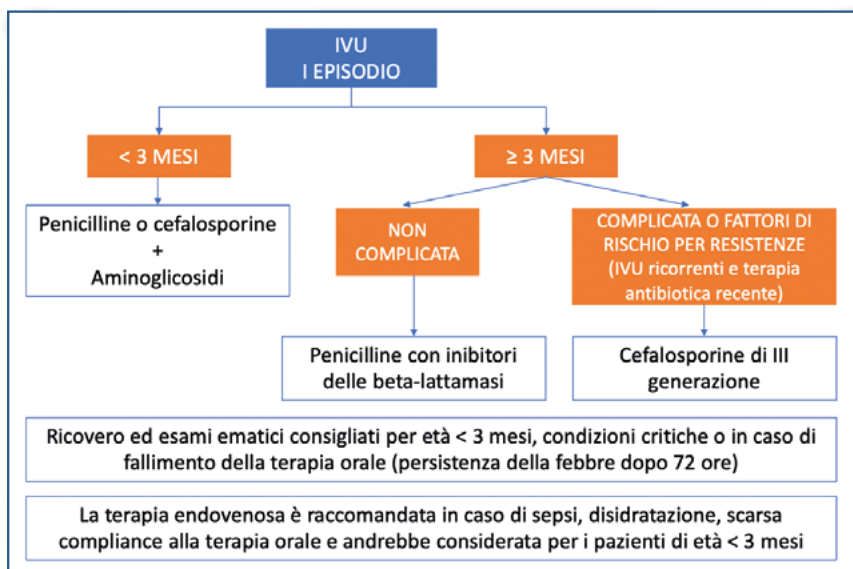


Figura 1. Proposta di algoritmo per la scelta della terapia antibiotica empirica.

**Raccomandazione 16**

La cistouretrografia minzionale (CUM) è l'esame di scelta per la diagnosi del reflusso vescico-ureterale (RVU) ed è indicata dopo un primo episodio di IVU febbrile solo se causata da agenti patogeni diversi da *E. coli* o in caso di ipoplasia renale, grave dilatazione della pelvi renale, dilatazione ureterale, ispessimento uroepiteliale o anomalie della vescica. La CUM è indicata in tutti i casi dopo la seconda IVU febbrile ed è sempre necessaria prima di pianificare il trattamento chirurgico del RVU.

**Raccomandazione 17**

La cistografia diretta con radionuclidi e l'ecografia minzionale con mezzo di contrasto rappresentano valide alternative alla CUM per la diagnosi di RVU. La cistoscintigrafia indiretta, ottenuta durante le ultime fasi di una scintigrafia con MAG3, ha basse sensibilità e specificità per la diagnosi di RVU, quindi non è raccomandata di routine.

**Raccomandazione 18**

Quando si eseguono procedure che richiedono cateterismo vescicale, la profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfa-

metossazolo (2 mg/kg di trimetoprim per via orale in pazienti di età >6 settimane) o amoxicillina-acido clavulanico (50 mg/kg di amoxicillina per via orale) o gentamicina (2,5 mg/kg per via endovenosa o intramuscolare) immediatamente prima della procedura sono raccomandati nel caso di bambini con anomalie urinarie fortemente sospette o già accertate.

**Raccomandazione 19**

La scintigrafia non è raccomandata di routine dopo la prima IVU. La scintigrafia renale con acido dimercaptosuccinico marcato con tecnezio-99m (DMSA) è raccomandata in tutti i bambini con RVU di grado IV e V, almeno 6 mesi dopo l'episodio di IVU, al fine di rilevare le cicatrici renali.

Durante la prima votazione non è stato raggiunto un accordo sufficiente riguardo l'interpretazione della pielectasia isolata, il ruolo dell'ecografia minzionale con mezzo di contrasto e della cistografia diretta con radionuclidi e l'indicazione alla CUM per tutti i secondi episodi di IVU. Dopo revisione collettiva delle linee guida e della letteratura, tutte le raccomandazioni riguardanti l'imaging sono state confermate (Figura 2).

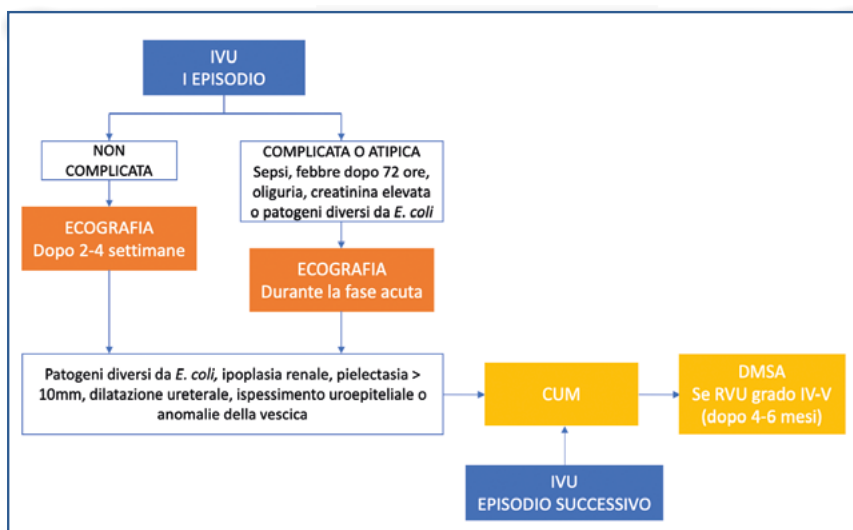


Figura 2. Proposta di algoritmo per gli approfondimenti radiologici. CUM: cistouretrografia minzionale; DMSA: scintigrafia con acido dimercaptosuccinico; RVU: reflusso vescico-ureterale.

## Profilassi

### Raccomandazione 20

La profilassi antibiotica a lungo termine non è indicata di routine ma può essere presa in considerazione fino all'esecuzione della CUM nei bambini con storia di infezioni delle vie urinarie ricorrenti ( $\geq 3$  episodi/anno) o con RVU di grado IV-V. L'amoxicillina-acido clavulanico o le cefalosporine di terza generazione sono valide opzioni. Non ci sono prove sufficienti per definire le molecole, i dosaggi e la durata più appropriati. Dosi da un terzo alla metà di quelle standard sono generalmente considerate idonee per la profilassi.

### Raccomandazione 21

Non ci sono prove sufficienti riguardo all'efficacia dei preparati a base di mirtillo rosso e dei probiotici nella prevenzione delle IVU. I fattori di rischio modificabili sono fimosi, stipsi, disfunzioni vescico-intestinali e scarsa assunzione di liquidi. Nei bambini con infezioni delle vie urinarie ricorrenti o malformazioni delle vie urinarie, l'urinocoltura è indicata solo quando si manifestano febbre e/o sintomi di infezione.

Per i membri del panel di esperti è stata necessaria una discussione approfondita sulla profilassi antibiotica. Dopo revisione collettiva della letteratura, i relatori hanno concordato nel sottolineare la mancanza di prove sufficienti sull'efficacia della profilassi antibiotica a lungo termine. La seconda votazione ha concluso che la profilassi antibiotica può essere presa in considerazione solo nei pazienti con fattori di rischio specifici (Tabella 2).

## ■ Discussione

Lo studio affronta le controversie riguardanti la gestione delle IVU in età pediatrica, in particolare la crescente prevalenza di uropatogeni resistenti, il corretto approccio diagnostico, le indicazioni per gli approfondimenti radiologici e l'uso appropriato di terapia e profilassi antibiotica.

Una recente metanalisi ha dimostrato che il rischio di IVU da patogeni produttori di ESBL è circa 3 volte superiore nei bambini con RVU o IVU ricorrenti.<sup>4</sup> La metanalisi condotta da Bryce et al. ha dimostrato che anche i bambini precedentemente esposti agli antibiotici presentano un rischio notevolmente aumentato di infezioni resistenti.<sup>5</sup> Uno studio condotto negli Stati Uniti, dal 1999 al 2011, ha osservato che le prevalenze di patogeni resistenti alle cefalosporine di terza generazione e di patogeni produttori di ESBL sono aumentate da 1,4% e 0,3% a 3,0% e 0,9%, rispettivamente.<sup>6</sup> In una popolazione italiana di bambini ricoverati per pielonefrite è stata osservata resistenza ad amoxicillina-acido clavulanico nel 33,8% dei casi e la prevalenza di patogeni MDR e XDR è stata pari a 6,7% e 0,2%, rispettivamente.<sup>7</sup>

La maggior parte delle linee guida raccomanda di eseguire l'esame estemporaneo rapido delle urine nei bambini con sintomi tipici di IVU e in tutti i casi di febbre senza chiara localizzazione, in quanto il 5% di tali casi è causato da IVU.<sup>2,3,8</sup> La metanalisi condotta da Williams et al. ha determinato sensibilità e specificità per la positività isolata di

esterasi leucocitaria (79% e 87%) e nitriti (49% e 98%) e per la contemporanea positività di entrambi (45% e 98%).<sup>9</sup> La batteriuria è invece il parametro diagnostico dell'esame microscopico più affidabile mentre la leucocituria isolata non presenta una specificità sufficiente.<sup>2</sup>

Le principali linee guida affermano che la diagnosi di IVU è molto probabile quando sia l'esterasi leucocitaria sia i nitriti sono positivi al dipstick e probabile quando solo i nitriti sono positivi.<sup>2,10</sup> La positività isolata dell'esterasi leucocitaria presenta un elevato valore predittivo negativo e le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) suggeriscono di raccogliere campioni per la microscopia e la coltura e di considerare il trattamento antibiotico solo in caso di elevato sospetto clinico.<sup>2</sup>

In un bambino in condizioni generali compromesse, l'urina deve essere raccolta mediante cateterismo transuretrale o puntura sovrapubica.<sup>2</sup> Le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP), limitate ai pazienti di età <2 anni, suggeriscono il cateterismo anche in condizioni generali conservate, a causa dei tassi di contaminazione osservati con altre tecniche.<sup>3</sup> Nei bambini in buone condizioni è possibile raccogliere un primo campione per il dipstick mediante mitto intermedio o uro-bag e, in caso di sospetta IVU, un secondo campione per la coltura mediante mitto intermedio o cateterismo.<sup>10,11</sup> Nonostante la mancanza di evidenze, il sacchetto perineale è considerato utile da alcuni autori se tenuto in sede per non più di 20 minuti.<sup>12</sup> In questi casi, le linee guida italiane e svizzere suggeriscono una soglia di significatività dell'urinocoltura >100.000 CFU/ml.<sup>10,12</sup>

Il ricovero e la terapia endovenosa non sono sempre necessari. Un trial clinico condotto su bambini affetti da pielonefrite acuta non ha mostrato differenze significative tra i regimi interamente orale e sequenziale endovenoso-orale, in termini di cicatrici renali e tempo di defervescenza.<sup>13</sup> Una recente revisione sistematica ha confermato tali osservazioni e ha aggiunto che un ciclo breve (2-4 giorni) di terapia endovenosa proseguito per via orale è efficace quanto un ciclo più lungo di sola terapia endovenosa.<sup>14</sup> I bambini di età inferiore a 3 mesi presentano un aumentato rischio di urosepsi e di diseletritemie da pseudoipoadosteronismo; pertanto, è consigliato il ricovero.<sup>2,15</sup> Gli esami ematici nei bambini che non appaiono in buone condizioni generali sono utili per escludere sepsi e insufficienza renale.<sup>15</sup>

Tutte le linee guida internazionali suggeriscono di iniziare tempestivamente la terapia empirica quando il dipstick è suggestivo per IVU.<sup>2,10,11,15,16</sup> Nelle forme complicate, la terapia antibiotica deve essere iniziata per via parenterale, passando alla terapia orale 24-48 ore dopo la defervescenza.<sup>8</sup> Le linee guida NICE e dell'*European Association of Urology* (EAU) e dell'*European Society for Paediatric Urology* (ESPU) suggeriscono di iniziare il trattamento empirico per via endovenosa anche in tutti i pazienti di età inferiore a 3 mesi, a causa dell'aumentato rischio di urosepsi.<sup>2,15</sup> Le linee guida della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINePe) suggeriscono che, se i risultati dell'antibiogramma mostrano resistenza all'antibiotico prescritto, ma le condizioni del paziente stanno migliorando, il trattamento dovrebbe

essere continuato senza modifiche.<sup>10</sup> Trattamenti discordanti, definiti come situazioni in cui il patogeno è resistente all'antibiotico prescritto per via empirica, possono comunque essere efficaci in più della metà dei casi.<sup>17</sup>

Un ampio studio multicentrico europeo ha osservato che la resistenza all'amoxicillina era superiore al 50% in oltre la metà dei Centri partecipanti mentre la resistenza al trimetoprim-sulfametossazolo è risultata superiore al 21% in tutti i Centri per i pazienti ricoverati e nella metà dei Centri per i pazienti ambulatoriali.<sup>18</sup> Una metanalisi globale ha riportato tassi di resistenza al trimetoprim-sulfametossazolo che variano dal 30,2% nei Paesi ad alto reddito al 69,6% nei Paesi a basse risorse.<sup>5</sup> Le linee guida SInPe hanno raccomandato amoxicillina-acido clavulanico o ampicillina-sulbactam come prima scelta per la terapia empirica, a causa dell'aumentata prevalenza di uropatogeni produttori di ESBL.<sup>10</sup> Tuttavia, uno studio osservazionale più recente ha riportato come l'ampio uso di tali molecole sia associato a un aumentato rischio di fallimento del trattamento nello stesso contesto epidemiologico, sottolineando come l'uso preferenziale di un antibiotico favorisca le resistenze.<sup>7</sup>

Le cefalosporine di terza generazione sono ancora una valida opzione terapeutica di prima linea.<sup>7</sup> Pertanto, dovrebbero essere preferite nelle IVU complicate e nei pazienti con fattori di rischio per infezioni da uropatogeni resistenti (storia di IVU ricorrenti, profilassi antibiotica e terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti e malformazioni urologiche). Nei pazienti di età inferiore a 3 mesi, le combinazioni di penicilline o cefalosporine e aminoglicosidi dovrebbero essere preferite.<sup>15</sup> Un recente studio osservazionale ha riportato che 6-9 giorni di trattamento antibiotico sono efficaci quanto un ciclo di 10 giorni.<sup>19</sup>

La maggior parte delle linee guida suggerisce di eseguire l'ecografia delle vie urinarie in tutti i pazienti di età <3 anni dopo almeno 2 settimane da un primo episodio di IVU e, nelle forme complicate o atipiche, anche nei bambini più grandi.<sup>8</sup> Solo le linee guida EAU/ESPU suggeriscono l'ecografia durante l'episodio acuto, se non si osserva alcun miglioramento entro 24 ore, perché l'1-2% dei pazienti con anomalie urologiche richiede un intervento tempestivo.<sup>15</sup>

La CUM permette di diagnosticare il RVU e di visualizzare l'anatomia dell'uretra e della vescica, ma prevede esposizione alle radiazioni e cateterismo vescicale. Secondo la maggior parte delle linee guida, la CUM dovrebbe essere eseguita solo se l'ecografia rivela anomalie urologiche o in altre circostanze specifiche.<sup>8</sup> Al contrario, l'EAU/ESPU ha evidenziato che l'ecografia può non rilevare fino al 33% dei pazienti con malformazioni, e quindi ha raccomandato di escludere il RVU in tutti i pazienti di età <1 anno. Per la profilassi antibiotica delle procedure che richiedono cateterismo vescicale è sufficiente una singola dose di trimetoprim-sulfametossazolo o amoxicillina-acido clavulanico o gentamicina immediatamente prima della procedura.<sup>20</sup>

Il momento ottimale per rilevare le cicatrici renali con la scintigrafia DMSA è circa 4-6 mesi dopo un episodio acuto.<sup>2</sup> Le linee guida italiane raccomandano la scintigrafia solo nei pazienti con RVU di grado IV e V.<sup>10</sup>

L'efficacia della profilassi antibiotica a lungo termine è dibattuta. Un trial clinico randomizzato condotto su bambini affetti da un primo episodio di pielonefrite acuta ha osservato che la profilassi antibiotica non riduce il tasso di IVU successive dopo 12 mesi nei bambini senza RVU o con RVU di basso grado.<sup>21</sup> Una metanalisi ha osservato che la profilassi antibiotica a lungo termine potrebbe ridurre il rischio di recidive nei bambini con IVU ricorrenti, ma con effetto non statisticamente significativo.<sup>22</sup> Inoltre, è stato osservato un aumento del rischio di infezioni da patogeni resistenti nei bambini in profilassi.<sup>22</sup> I risultati combinati dei trials RIVUR e CUTIE hanno dimostrato che i bambini con RVU di alto grado e disfunzione vescico-intestinale sono quelli che hanno il massimo beneficio dalla profilassi antimicrobica.<sup>22</sup> Nessuno studio ha dimostrato benefici nella prevenzione delle cicatrici renali. Le linee guida dell'*American Urological Association*, dell'EAU/ESPU, svedesi e italiane raccomandano la profilassi antibiotica solo sulla base di una combinazione di fattori di rischio: età, gravità del RVU, storia di IVU ricorrenti e cicatrici renali preesistenti.<sup>10,15,23,24</sup> A causa dei già elevati tassi di resistenza al trimetoprim-sulfametossazolo e dell'inattività della nitrofurantoina contro *Proteus* spp., amoxicillina-acido clavulanico e le cefalosporine orali rappresentano le scelte migliori tra quelle suggerite dalle linee guida.<sup>10,15</sup>

In una metanalisi, i prodotti a base di mirtillo rosso hanno ridotto scarsamente l'incidenza di IVU ricorrenti nei bambini senza malformazioni.<sup>25</sup>

I limiti dello studio includono che si tratta di un'indagine basata sull'opinione e l'accordo è stato raggiunto in una riunione collegiale.

## ■ Conclusioni

Lo studio ha permesso di definire specifiche raccomandazioni per guidare l'operatore sanitario nella pratica clinica e garantire una migliore gestione del paziente pediatrico e un utilizzo standardizzato delle risorse diagnostiche e terapeutiche.

Emerge inoltre la necessità di un costante monitoraggio dei dati locali di antibioticoresistenza e di un approccio terapeutico ottimizzato sulla base dei fattori di rischio individuali, nonché di ulteriori evidenze per definire le indicazioni specifiche per la profilassi al fine di scongiurare l'uso improprio di antibiotici.



## Bibliografia

- Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008;122(3):486-90.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Urinary tract infection under 16s: diagnosis and management. Published: August 2007. Last updated: October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management Urinary Tract Infection. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
- Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;73(6):547-57.
- Bryce A, Hay AD, Lane IF, et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i939.
- Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R; CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(4):320-8.
- Esposito S, Maglietta G, Di Costanzo M, and the UTI-Ped-ER Study Group. Retrospective 8-Year Study on the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Children Hospitalised for Urinary Tract Infection in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Antibiotics (Basel)* 2021;10 (10):1207.
- Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol* 2017;13(6):567-73.
- Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(4):240-50.
- Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, and the Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr* 2020;109(2):236-47.
- McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, and the Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(2):55-60.
- Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr* 2021;180(3):663-74.
- Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335(7616):386.
- Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD003772.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, and the European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67(3):546-58.
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 2014;19(6):315-25.
- Autore G, Neglia C, Di Costanzo M, and the UTI-Ped-ER Study Group. Clinical Outcome of Discordant Empirical Therapy and Risk Factors Associated to Treatment Failure in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections. *Children* 2022. <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/2/128>.
- Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, and the ESCAPE Study Group; PREDICT Trial. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr* 2015;174(6):783-90.
- Fox MT, Amoah J, Hsu AJ, et al. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children With Pyelonephritis. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e203951.
- Esposito S, Rigotti E, Argentiero A, et al. The Peri-Operative Prophylaxis In Neonatal And Paediatric Age Pop-NeoPed Study Group. Antimicrobial Prophylaxis for Urologic Procedures in Paediatric Patients: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study in Italy. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(3):296.
- Montini G, Rigon L, Zucchetto P, and the IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
- Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD001534.
- Peters C, Skoog SJ, Arant BS, et al. Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children (2010, amended 2017). <https://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline>.
- Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(431):87-9.
- Durham SH, Stamm PL, Eiland LS. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother* 2015;49(12):1349-56.

Per contattare l'autore **Giovanni Autore**: [giovanniautore@gmail.com](mailto:giovanniautore@gmail.com)

# TRATTAMENTO DELL'INSONNIA PEDIATRICA

Luigi Ferini-Strambi, Maria P. Mogavero

Divisione di Neuroscienze, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

## RIASSUNTO

*L'insonnia pediatrica è una patologia molto frequente, che può impattare negativamente sulla salute del bambino e può essere associata a eccessiva sonnolenza diurna, calo delle performance scolastiche e degli interessi, problemi relazionali con i coetanei, a disturbi dell'umore (che possono rappresentarne un sintomo o la conseguenza) e del movimento o respiratori in sonno notturno. Infine, una cattiva qualità del sonno può predisporre a problematiche di tipo infettivo, immunologico, cognitivo e cardiovascolare. L'insonnia pediatrica può manifestarsi con caratteristiche cliniche differenti rispetto a quella degli adulti e richiede pertanto un accurato inquadramento diagnostico da parte di specialisti, al fine di scegliere il trattamento più adeguato. Al momento, escludendo la terapia cognitivo-comportamentale, mancano linee guida (come le approvazioni/indicazioni della Food and Drug Administration) inerenti alla farmacoterapia pediatrica del sonno: non vi è alcuna indicazione specifica per il trattamento farmacologico, non vi sono evidenze chiare su frequenza e durata del trattamento e mancano dati sull'efficacia e sulla sicurezza, in particolare per i bambini più piccoli, per i quali non sono nemmeno disponibili strumenti specifici per valutare la gravità dell'insonnia.*



## Definizione ed epidemiologia dell'insonnia

Secondo i criteri della III edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-3),<sup>1</sup> l'insonnia cronica è un disturbo del sonno caratterizzato dalla difficoltà nell'addormentamento, nel mantenimento del sonno o da risveglio precoce, con impatto negativo sulle performance quotidiane, potendosi manifestare con stanchezza, eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e attenzione, per almeno 3 volte a settimana e una durata di almeno 3 mesi, non imputabile ad altri disturbi del sonno o a condizioni mediche o farmacologiche. L'insonnia in età pediatrica può manifestarsi tuttavia con caratteristiche cliniche differenti rispetto agli adulti e con diversi fenotipi e richiede pertanto approcci farmacologici differenti: insonnia con irrequietezza motoria; insonnia senza difficoltà ad addormentarsi, ma caratterizzata da risvegli mattutini di lunga durata; insonnia con risvegli notturni multipli e difficoltà ad addormentarsi.<sup>2</sup>

È stato riportato che la prevalenza dell'insonnia pediatrica nella prima infanzia varia dal 10% al 50%, ed essa è ancora più frequente nei bambini con disturbi dello sviluppo neurologico o psichiatrici.<sup>2</sup> A tal proposito, è bene precisare come la prevalenza del disturbo sia aumentata negli ultimi anni in bambini e adolescenti, in rapporto alla scarsa aderenza alle regole di igiene del sonno, alle alterazioni del ritmo circadiano con frequente privazione ipnica e all'impiego spropositato di dispositivi elettronici (videogiochi, smartphone, ecc.), che possono influenzare negativamente la qualità del sonno (anche per la presenza di campi elettromagnetici ed eccessiva illuminazione).

Tuttavia, l'insonnia non è un disturbo omogeneo e le sue caratteristiche cliniche possono anche variare nel tempo e nell'ambito dello stesso paziente: è riconosciuta una predisposizione genetica, con coinvolgimento di più geni e una maggiore sovrapposizione con i fattori genetici comuni ad ansia e depressione, suggerendo una sua interconnessione con stress ed emozioni.<sup>3</sup> Una recente

## Abstract

*Pediatric insomnia is a very frequent disorder, which can negatively impact the child's health, and can be associated with excessive daytime sleepiness, decline in academic performance, relationship problems with peers, mood disorders (which can be a symptom or a consequence) and movement or breathing disorders in nocturnal sleep. Finally, poor quality sleep can predispose to infectious, immunological, cognitive, and cardiovascular problems. Pediatric insomnia can manifest itself with different clinical characteristics compared to that of adults, requiring an accurate diagnostic framework by specialists to choose the more adequate treatment. At present, excluding cognitive behavioural therapy, there is a lack of guidelines (such as Food and Drug Administration approvals/indications) regarding pediatric sleep pharmacotherapy: there is no specific indication for pharmacological treatment, there is no clear evidence on frequency and duration of treatment and there is a lack of data on efficacy and safety, in particular for the younger age, for whom, moreover, no specific tools are available to assess the severity of insomnia.*

## Parole chiave

insonnia pediatrica, terapia cognitivo-comportamentale, melatonina, farmaci antiistaminergici, 5-OH triptofano

## Keywords

pediatric insomnia, cognitive behavioural therapy, melatonin, antihistamines, 5-hydroxytryptophan

metanalisi ha valutato 27.073 pazienti insonni in età pediatrico-adolescenziale, riscontrando una notevole correlazione tra sintomatologia ansioso-depressiva e insonnia, per cui quest'ultima può rappresentare sia un sintomo di disturbi dell'umore sia un fattore di rischio per la loro insorgenza.<sup>4</sup> Una scarsa qualità del sonno in età pediatrica, imputabile a insonnia o ad altre patologie in sonno notturno, è stata inoltre correlata a disturbi dello sviluppo neurologico e della sfera cognitiva, soprattutto inerenti alle funzioni esecutive,<sup>5</sup> con impatto negativo sull'apprendimento, sul rendimento scolastico e sulla socialità del bambino. Inoltre, considerando il ruolo fondamentale del sonno sulle diverse funzioni biologiche dell'organismo (a livello di qualsiasi organo o apparato), si può comprendere come una scarsa qualità del sonno possa associarsi non solo a problematiche psichiatriche (spesso, pertanto, campanello d'allarme di un'insonnia), ma anche di tipo cognitivo, immunitario, infiammatorio, cardiovascolare. Pertanto, preservare una buona qualità del sonno e prevenire e trattare adeguatamente i disturbi del sonno rappresentano un importante fattore per la prevenzione e la cura di molteplici patologie e per la tutela della salute del bambino.

### ■ Inquadramento clinico dell'insonnia

Come precedentemente detto, esistono dunque diversi fenotipi clinici di insonnia, da valutare nell'ottica del più idoneo ed efficace trattamento. Nei bambini l'insonnia ha principalmente caratteristiche comportamentali, con presenza di due sottotipi principali (e uno intermedio):

- insonnia associata all'addormentamento (*Sleep-Onset Association Disorder; SOAD*), nella quale il bambino ha bisogno di un oggetto per addormentarsi (per esempio un poppatoio, un orsacchiotto);
- quella caratterizzata dalla ritardata insorgenza del sonno, causata da un'impostazione inappropriata dei limiti e delle situazioni da parte dei genitori, con il bambino che si rifiuta di andare a letto o chiede ripetutamente attenzione;
- un terzo sottotipo che consiste in un disturbo intermedio tra i due.

Con la crescita, le caratteristiche cliniche possono cambiare ulteriormente: infatti gli adolescenti possono soffrire di insonnia causata da scarsa igiene del sonno, sindrome della fase del sonno ritardata o condizionamento psicofisiologico; in questa fascia di età, l'impiego eccessivo e spropositato dei dispositivi elettronici gioca purtroppo un ruolo importante.<sup>6,7</sup>

In un recente lavoro di Bruni e collaboratori, considerando le attuali limitazioni nella classificazione dell'insonnia pediatrica, viene proposto un approccio clinico mirato a una migliore definizione della fisiopatologia del disturbo e, pertanto, un trattamento farmacologico basato sul fenotipo clinico dell'insonnia e dei differenti probabili meccanismi biologici che la sottendono.<sup>2</sup> Vi è il disturbo caratterizzato da difficoltà nell'addormentamento e risvegli notturni multipli (spesso sono associati anche incubi notturni): questo è frequentemente riscontrato in bambini con allergie, dermatite atopica e intolleranze alimentari (per esempio al latte) e

familiarità per dermatiti, allergie, intolleranze alimentari e ansia. Questa forma di insonnia sembrerebbe essere associata a una disfunzione del sistema istaminergico, è frequente in età infantile intorno ai due anni di età, per poi decrescere dopo i 10 anni.<sup>2</sup> Vi è poi l'insonnia con risveglio precoce al mattino, frequentemente osservata in bambini con ansia da separazione, insicurezza, irritabilità, disturbi dell'*arousal* (un tipo di disturbo del sonno appartenente alla categoria delle parasonnie, come *pavor* e sonnambulismo): in questo caso si è evidenziata una familiarità per insonnia, parasonnie, cefalea/emicrania, disturbi dell'umore quali depressione e attacchi di panico e si ipotizza che l'insonnia sia correlata a una disfunzione dei circuiti serotoninergici.<sup>2</sup> Infine, vi è l'insonnia con irrequietezza motoria, tipicamente associata ad anemia da carenza di ferro e dolori della crescita, in cui si è riscontrata una familiarità per anemia sideropenica, sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Leg Syndrome, RLS*), disturbo da movimenti periodici in sonno notturno (*Periodic Limb Movement Disorder, PLMD*), insonnia da addormentamento e sintomatologia depressiva. Questo disturbo può insorgere a qualsiasi età, ma è più frequente nei primi anni di vita: si pensa sia relativo a una disfunzione dopaminergica.<sup>2</sup> I genitori in questo caso riferiscono allo specialista che il loro bambino presenta difficoltà nell'addormentamento, tende a compiere movimenti per cui per esempio "si rotola nel letto o scalcia le lenzuola", urla o piange, con sintomi che entrano in diagnostica differenziale con disturbi del movimento in sonno notturno, come la RLS, oppure con il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), caratterizzato da notevole instabilità della struttura ipnica.

La Tabella 1 riporta i diversi fenotipi di insonnia.

**Tabella 1. Sottotipi di insonnia pediatrica secondo l'*American Psychiatric Association (DSM V)*.**

|   |
|---|
| 1) Insonnia associata all'addormentamento   |
| 2) Insonnia caratterizzata dalla ritardata insorgenza del sonno, causata da un'impostazione inappropriata dei limiti e delle situazioni da parte dei genitori |
| 3) Insonnia con caratteristiche intermedie ai due precedenti sottotipi  |

L'inquadramento clinico risulta quindi spesso complesso e reso ancora più difficile dalla difficoltà di esprimersi del bambino, per cui risulta fondamentale il colloquio col genitore. Ci si può anche avvalere dell'impiego di videoregistrazioni mediante dispositivi elettronici per aiutare il clinico nell'iter diagnostico. Bisogna anche escludere che l'insonnia non sia in realtà espressione di altri disturbi del sonno, come disturbi del movimento in sonno o disturbi respiratori in sonno, *in primis* la sindrome delle apnee ostruttive (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*), che spesso si associa all'insonnia. Infatti, da alcuni anni nella popolazione adulta è stata riportata l'associazione di insonnia e OSAS, che ha configurato un disturbo preciso, *COMISA (COMorbid Insomnia and Sleep Apnea)*. Studi recenti mostrano che *COMISA* coinvolge anche l'età pediatrica.<sup>8</sup> In questi casi, il genitore può rivolgersi a Centri del sonno specializzati per la diagnosi e la cura di queste patologie, ove il bimbo potrà

essere sottoposto a un'accurata valutazione clinica e, se ritenuto opportuno dallo specialista esperto in medicina del sonno, anche strumentale: polisonnografia per escludere la presenza di OSAS o PLMD, per esempio, o attigrafia per monitorare il ciclo sonno/veglia del bambino e, infine, a scale di valutazione del sonno per la qualità dello stesso. Tra le scale vanno ricordate la *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), recentemente validata anche per la popolazione pediatrica,<sup>9</sup> la *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents* per la valutazione della sonnolenza diurna.<sup>10</sup> Sono ancora in corso i primi studi sulla validazione dell'*Insomnia Severity Index*, scala per la valutazione della gravità dell'insonnia, anche in età pediatrica.<sup>11</sup> Rivolgersi a questi Centri specializzati è talvolta importante perché solo dopo un corretto inquadramento clinico si potrà procedere a un adeguato trattamento del disturbo.

## ■ Trattamento dell'insonnia

Il trattamento dell'insonnia nel bambino risulta spesso molto complesso, in virtù della molteplicità dei quadri clinici e del fatto che non vi siano specifiche indicazioni farmacologiche. Un approccio terapeutico molto importante è rappresentato dalla terapia cognitivo-comportamentale (CBT), mentre la terapia farmacologica dipende da diversi fattori, quali: il tipo di sintomatologia, le comorbidità, la risposta a precedenti trattamenti, la presenza di farmacoresistenza, i possibili effetti collaterali delle terapie e le loro controindicazioni, le eventuali interazioni che possono subentrare con altri farmaci.

La Tabella 2 riassume i principali trattamenti attualmente impiegati per l'insonnia pediatrica.

**Tabella 2. Trattamenti attualmente impiegati per l'insonnia pediatrica.**

|   |
|---|
| 1) Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)                      |
| 2) Melatonina   |
| 3) Farmaci anti-istaminergici (difenidramina, idrossizina)      |
| 4) Agonisti dei recettori alfa-adrenergici (clonidina)          |
| 5) Ipnotici benzodiazepinici                                    |
| 6) Recettori agonisti non benzodiazepinici (zolpidem, zaleplon) |
| 7) Antidepressivi (trazodone, amitriptilina, imipramina)        |
| 8) L-5 idrossitriptofano  |
| 9) Cloralio idrato  |

### Terapia cognitivo-comportamentale

La CBT, terapia di prima linea dell'insonnia negli adulti, offre un importante ausilio anche per l'insonnia pediatrica e adolescenziale, essendo questa spesso correlata ad aspetti comportamentali e considerando che mancano linee guida inerenti alla farmacoterapia pediatrica del sonno, con scarsa letteratura in merito. I trial che hanno valutato l'efficacia della CBT in età pediatrica includono bambini con età compre-

sa tra i 5 e i 13 anni e offrono risultati promettenti, con interventi che comprendono la limitazione del sonno, la terapia di controllo dello stimolo, l'igiene del sonno, il rilassamento e la terapia cognitiva; queste tecniche mirano ad aumentare la pressione del sonno, con conseguente riduzione della latenza di addormentamento e necessitano anche dell'importante ausilio dei genitori perché siano efficaci.<sup>12</sup> Le regole di igiene del sonno consistono, brevemente, in:

- mantenere gli orari del sonno (orari di addormentamento e di risveglio);
- evitare l'assunzione, nelle ore serali e tardo-pomeridiane, di bevande stimolanti (caffè, tè);
- svolgere regolare attività fisica (evitandola nelle ore serali);
- creare un'atmosfera che favorisca il sonno notturno prima di andare a letto (attività rilassanti la sera prima di coricarsi, ambiente di sonno appropriato nella camera da letto, che deve essere buia, insonorizzata, con temperatura e umidità adeguate). A tal proposito, è molto importante sottolineare che in età pediatrica è bene che il bambino svolga delle attività rituali rilassanti prima del sonno notturno.<sup>6</sup>

Gli interventi cognitivo-comportamentali includono approcci terapeutici che utilizzano sia metodi cognitivi (cambiamento di pensieri, atteggiamenti e convinzioni) sia comportamentali, basati sulla teoria dell'apprendimento, con l'obiettivo di cambiare non solo i comportamenti del bambino, ma anche quelli dei genitori, per indurre così miglioramenti nel sonno del bambino.<sup>2</sup> Un altro aspetto molto importante in età infantile-adolescenziale è quello di limitare l'impiego di dispositivi elettronici alle ore diurne, in quanto possono essere causa di alterazioni dei ritmi circadiani e deprivazione di sonno: è stato dimostrato come le luci blu e i campi elettromagnetici disturbino il sonno notturno (sebbene i risultati di molti studi siano contrastanti). È necessario condurre comunque ulteriori studi sulla CBT pediatrica e adolescenziale e questo campo rappresenta un importante e promettente ambito di ricerca nel futuro.

### Melatonina

La melatonina è un ormone che promuove il sonno, prodotto nella ghiandola pineale, con un picco di secrezione tra le 2.00 e le 4.00 del mattino, un impatto positivo sulla latenza di addormentamento e sulla frequenza dei risvegli, a fronte di una buona tolleranza (può causare perlopiù sedazione). Secondo le attuali evidenze della letteratura, il dosaggio efficace è di 0,05 mg/kg assunto 1-2 ore prima di andare a letto, sebbene alcuni autori ne abbiano suggerito la somministrazione 9-10 ore dopo il risveglio mattutino del bambino.<sup>6</sup>

### Farmaci anti-istaminergici

L'istamina è uno dei principali neurotrasmettitori promuoventi la veglia; i farmaci anti-istaminergici agiscono bloccando il recettore H1 istaminergico, con un effetto promuovente il sonno (è stata dimostrata una riduzione della latenza di addormentamento e dei risvegli notturni), con effetto ipnotico della durata di circa 4-6 ore; la dose consigliata va da 0,5 a 20 mg/kg per la difenidramina e 1 mg/kg per l'idrossizina. Le principali reazioni avverse sono: sedazione e vertigini, talvolta effetti anticolinergici (bocca secca, visione offuscata, costipazione, ritenzione urinaria, tachicardia).<sup>6</sup>



### Agonisti dei recettori alfa-adrenergici

Il meccanismo tramite cui questi farmaci promuovono il sonno è sconosciuto; agiscono a meno di un'ora dall'assunzione e possono causare ipotensione, bradicardia e respiro corto; la dose *off label* per la clonidina va da 0,05 mg a 0,1 mg.<sup>6</sup>

### Ipnotici benzodiazepinici

È una categoria farmacologica raramente prescritta nei bambini; agisce sui recettori GABA e determina una riduzione della latenza di addormentamento e del sonno a onde lente, con aumento della fase di sonno N2, del numero e dell'ampiezza degli *spindles* (grafoelementi presenti nel sonno NREM).<sup>6</sup>

### Recettori agonisti non benzodiazepinici

Appartengono a questa categoria lo zolpidem (indicato per l'insonnia da addormentamento e spesso da mantenimento del sonno) e lo zaleplon (per l'insonnia da addormentamento). Questi composti sono controindicati nei bambini con età inferiore ai 12 anni, in virtù degli effetti collaterali. Sono impiegati *off label*.<sup>6</sup>

### Antidepressivi

Tra questi vi sono il trazodone, antagonista dei recettori istaminergici 5-HT<sub>2</sub>, prescritto a volte nei bambini con ansia e depressione o nelle parasonnie NREM. Questi farmaci, sempre utilizzati *off label*, possono avere un effetto benefico sull'insonnia di mantenimento. Il trazodone può essere utilizzato al dosaggio di 50 mg/die; l'amitriptilina è indicata al dosaggio iniziale di 5 mg/die prima di andare a dormire, con dosaggio massimo di 50 mg/die e l'imipramina alla dose di 0,5 mg/kg.<sup>6</sup>

### L-5 idrossitriptofano

È un precursore della melatonina e della serotonina; in genere impiegato nelle parasonnie, può essere somministrato anche nell'insonnia per il buon profilo di tollerabilità.<sup>6</sup>

### Cloralio idrato

Causa sedazione dopo un'ora dall'assunzione, il dosaggio è di 25-50 mg/kg; bisogna porre attenzione alle sue interazioni con le funzioni respiratorie e cardiovascolari.<sup>6</sup>

### Possibili approcci terapeutici futuri

Tuttavia, come detto sopra, in base a un nuovo approccio di valutazione dei diversi fenotipi clinici di insonnia correlati a possibili meccanismi fisiopatologici differenti, si prospettano indicazioni terapeutiche mirate alla modulazione della via metabolica implicata nella patologia. Dunque, nel caso dell'insonnia con irrequietezza motoria l'approccio farmacologico potrebbe consistere nella somministrazione di agenti dopaminergici o supplementazione di ferro; l'insonnia con difficoltà nell'addormentamento e multipli risvegli notturni potrebbe invece richiedere l'impiego di anti-istaminergici; infine, nell'insonnia con risveglio precoce al mattino una buona opzione terapeutica è rappresentata dall'uso di 5-OH-triptofano.<sup>2</sup> Negli ultimi dieci anni, in USA e Giappone è stata impiegata una nuova categoria di farmaci per il trattamento dell'insonnia nell'adulto, gli antagonisti dei recettori orexinergici (DORAs e SORAs). In Italia è da poche settimane prescrivibile il daridorexant. Alcuni DORAs (in particolare suvorexant) hanno dimostrato buone efficacia e sicurezza in età adolescenziale.<sup>13</sup> Si auspica quindi ulteriori trial clinici con questi farmaci in età pediatrica e adolescenziale.

### Conclusioni

L'insonnia pediatrica è una patologia molto frequente e con possibile impatto negativo sulla salute del bambino, se non adeguatamente e tempestivamente trattata. La sua prevalenza, sia nel bambino sia in età adolescenziale, è in continuo aumento. La conoscenza del disturbo, dei diversi fenotipi di malattia, delle possibili condizioni mediche associate, delle norme di igiene del sonno e della terapia cognitivo-comportamentale risulta fondamentale per arrivare alle migliori opzioni terapeutiche. Talvolta risulta indispensabile inviare il paziente a un Centro di medicina del sonno. Sono sicuramente necessari ulteriori trial clinici sia sul trattamento cognitivo-comportamentale in età pediatrico-adolescenziale sia in ambito farmacologico: redigere linee guida inerenti alla terapia pediatrica del sonno è sicuramente una necessità impellente, anche alla luce dei dati epidemiologici

**Bibliografia**

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorder. Third Edition. Ed Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Bruni O, DelRosso LM, Mogavero MP, Angriman M, Ferri R. Chronic insomnia of early childhood: Phenotypes and pathophysiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104653.
3. Ferini-Strambi L, Auer R., Bjorvatn B, et al. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century. *Eur J Neurol* 2021;28(7):2156-67.
4. Marino C, Andrade B, Aitken M, et al. Do insomnia and/or sleep disturbances predict the onset, relapse or worsening of depression in community and clinical samples of children and youth? Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2020;10(8):e034606.
5. Spruyt K. A review of developmental consequences of poor sleep in childhood. *Sleep Med* 2019;60:3-12.
6. Economou NT, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep-Related Drug Therapy in Special Conditions: *Children Sleep Med Clin* 2022;17(3):531-42.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-Fifth ed.). Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
8. Meira E Cruz M, Salles C, Seixas L, et al. Comorbid insomnia and sleep apnea in children: a preliminary explorative study. *J Sleep Res.* 2022:e13705.
9. Scialpi A, Mignolli E, De Vito C, et al. Italian Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a Population of Healthy Children: A Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(15):9132.
10. Janssen KC, Phillipson S, O'Connor J, Johns MW. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med* 2017;33:30-5.
11. Denis I, Turcotte S, Morin CM, et al. A preliminary validation of the pediatric adaptation of the Insomnia Severity Index. *Encephale* 2022:S0013-7006(22)00134-8.
12. Dewald-Kaufmann J, De Bruin E, Gradisar M. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin* 2022; 17(3):355-65.
13. Kawabe K, Horiuchi F, Ochi M, et al. Suvorexant for the Treatment of Insomnia in Adolescents. *J Child Adol Psychopharmacol* 2017;27(9):792-5.

Per contattare l'autore **Luigi Ferini-Strambi**: [ferinistrambi.luigi@hsr.it](mailto:ferinistrambi.luigi@hsr.it)

# LEUCEMIA PEDIATRICA: UNA STORIA DI SUCCESSO E UNA SFIDA PER IL FUTURO

Andrea Pession, Davide Leardini, Riccardo Masetti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università degli Studi di Bologna

## RIASSUNTO

*La leucemia è la patologia oncologica più frequente nei bambini e tra la prime cause di mortalità in questa popolazione. Le due principali forme sono la leucemia acuta linfoblastica e la leucemia acuta mieloide. Il trattamento si basa sulla poli-chemioterapia e sul trapianto di cellule staminali emopoietiche. L'introduzione del sequenziamento massivo ha rivoluzionato il trattamento delle leucemie, potendone caratterizzare in maniera precisa il rischio della patologia ed effettuare terapie basate sul rischio. Questo ha reso la leucemia pediatrica uno dei paradigmi del successo della terapia personalizzata. Inoltre, negli ultimi anni sono stati introdotti farmaci di nuova generazione e terapie cellulari che hanno permesso di migliorare ulteriormente l'outcome dei pazienti con malattie difficilmente controllabili con le terapie convenzionali. In questo articolo discuteremo le principali novità sul tema della leucemia pediatrica con un particolare focus sui trattamenti innovativi.*

La leucemia è la più comune patologia maligna dei bambini, rappresentando fino al 30% di tutti i tumori pediatrici.<sup>1</sup> Le leucemie pediatriche abbracciano diversi sottogruppi clinici e biologici ben distinti tra loro e differenti da quelli della controparte adulta, tanto che sono state catalogate separatamente per la prima volta nella quinta e ultima classificazione della *World Health Organization*.<sup>2</sup> I due sottotipi principali in ordine di frequenza sono la leucemia acuta linfoblastica (LAL) e la leucemia acuta mieloide (LAM). Altri sottotipi più rari sono la leucemia giovanile mielomonocitica (*Juvenile MyeloMonocytic Leukemia*, JMML) e la leucemia mieloide cronica. I recenti progressi della genomica continuano a fornire una visione sempre più approfondita della classificazione delle leucemie; infatti, se fino a qualche anno fa la classificazione si basava sulle caratteristiche morfologiche, ora questa si basa sulle caratteristiche genetico-molecolari. Le leucemie pediatriche sono diventate negli ultimi anni l'emblema del successo della medicina personalizzata e delle terapie target. La scoperta di mutazioni specifiche del tumore, lo sviluppo di terapie mirate e le scoperte nel campo dell'immunoterapia hanno permesso di portare la probabilità di sopravvivenza, per alcuni sottotipi di leucemie, dal meno del 10% al più del 90% in negli ultimi 40 anni<sup>3</sup> (Figura 1). In questo articolo descriveremo i principali sottotipi di leucemia pediatrica, cercando di mettere in risalto le principali novità e i temi in corso di studio negli ultimi anni.



## Abstract

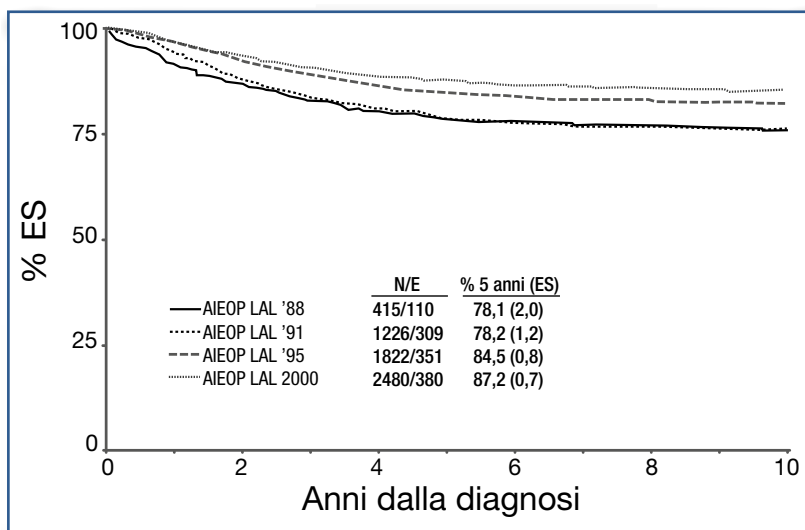
*Leukemia is the most common cancer in children and among the leading causes of mortality in this population. The two main subtypes are the acute lymphoblastic leukemia and the acute myeloid leukemia. Treatment is based on polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. The introduction of massive sequencing has revolutionized the treatment of leukemias by being able to precisely characterize the risk of the disease and carry out risk-based therapies. This has made pediatric leukemia one of the paradigms of the success of personalized therapy. In addition, new generation drugs and cell therapies have been introduced in recent years, further improving the outcome of patients with diseases that are difficult to control with conventional therapies. In this article, we will discuss the main novelties on the topic of pediatric leukemia with a special focus on innovative treatments.*

## Parole chiave

leucemia, chemioterapia, trapianto, immunoterapia, cellule staminali

## Keywords

leukemia, chemotherapy, transplant, immunotherapy, stem cells



**Figura 1. Diagramma di Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con LAL trattati con i protocolli di terapia dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) '88, '91, '95 e 2000.**

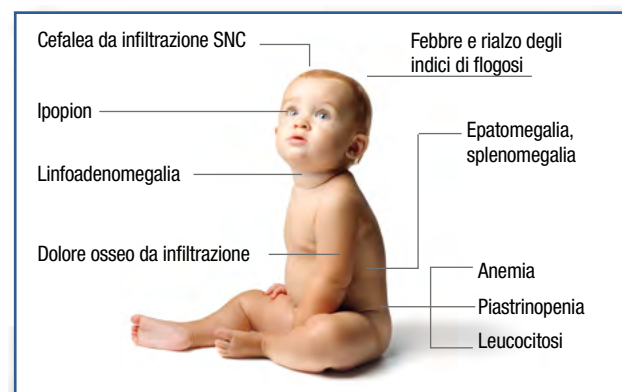
### ■ Leucemia acuta linfoblastica

La LAL è una malattia linfoproliferativa originata da una trasformazione neoplastica di cellule staminali emopoietiche della linea linfoide. È la patologia neoplastica più frequente in età pediatrica, rappresentando l'80% delle leucemie acute. In termini numerici in Italia vengono diagnosticate circa 400 LAL all'anno in pazienti tra 0 e 18 anni. L'incidenza temporale si concentra nella fascia di età 2-5 anni.

La patogenesi delle LAL è un argomento oggetto di numerosi studi e viene classicamente attribuita a un'interazione fra suscettibilità genetica ed esposizione a fattori ambientali. Alcuni ricercatori ipotizzano che la leucemia abbia origine nel periodo prenatale e che si manifesti in epoca postnatale, rendendo ragione della maggiore incidenza in questa particolare fascia di età. Riguardo ai fattori genetici, l'introduzione di strumenti di sequenziamento massivo, come il *next generation sequencing*, ha permesso una caratterizzazione dettagliata delle principali mutazioni presenti sulle cellule blastiche, fornendo un quadro sempre più preciso delle tipologie di mutazioni driver. Inoltre, alcune di queste mutazioni genetiche sono state riscontrate sulle cellule germinali permettendo di descrivere quadri sistemici con predisposizione allo sviluppo delle leucemie. In sintesi, tra queste, si possono riconoscere sindromi costituzionali (ad esempio: Sindrome di Down, Neurofibromatosi tipo 1, Sindrome di Noonan), sindromi familiari predisponenti (ad esempio: Sindrome di Li Fraumeni, *Nijmegen breakage syndrome*), polimorfismi di DNA non codificante (ARID5B, ERG, GATA3, IKZF1) e mutazioni germinali di geni codificanti (PAX5, ETV-6). È molto importante dunque indagare bene la storia familiare di ogni paziente per valutare i fattori di rischio genetici e, nel caso di sospetto, indirizzare il paziente verso un Centro con possibilità di eseguire esami genetici di segregazione per varianti germinali.<sup>4</sup> Riguardo ai fattori ambientali vi sono certamente alcuni agenti ben noti da anni come le radiazioni ionizzanti mentre altri, come i campi elettromagnetici, mancano di solide evidenze. Nuovi studi stanno mettendo in evidenza un possibile ruolo del microbiota intestinale come un possibile elemento favorente lo sviluppo delle leucemie in pazienti predisposti.<sup>5</sup> Se questo dato venisse confermato potrebbe

essere ipotizzabile la messa in atto di interventi diretti contro il microbiota, come la dieta o l'uso di probiotici, per la possibile prevenzione delle leucemie. Nel momento in cui si sviluppano le LAL, un gran numero di esse acquisisce ulteriori mutazioni, che in alcuni casi fungono da "doppio hit" secondo l'ipotesi di Knudson, e che definiscono le caratteristiche biologico-molecolari della malattia. Fino a pochi anni fa si pensava che la LAL fosse una patologia esclusivamente monoclonale, caratterizzata dalla proliferazione di una singola cellula blastica. Recentemente, l'introduzione del *single-cell RNA sequencing*, una metodica estremamente innovativa che permette di sequenziare l'RNA di ogni cellula tumorale singolarmente, ha permesso di dimostrare che molte delle leucemie in realtà sono composte da diverse popolazioni blastiche in diversa percentuale con caratteristiche biologico-molecolari distinte. L'esatto significato della presenza di questi cosiddetti "subcloni" è attualmente in fase di studio.

I primi sintomi di esordio della LAL sono dovuti all'insufficienza midollare causata dall'invasione di blasti leucemici e sono generalmente sintomi legati all'anemia (pallore, anoressia, irritabilità, letargia), alla piastrinopenia (petecchie, sanguinamenti) e alla leucopenia (infezioni prolungate severe). Vi sono poi numerosi altri sintomi di presentazione che dipendono dalle infiltrazioni d'organo da parte dei blasti leucemici (Figura 2).



**Figura 2. Sintomi prevalenti di presentazione della leucemia acuta in età pediatrica.**



Nel caso di sospetto di esordio di leucemia un semplice esame emocromocitometrico può essere dirimente mostrando citopenia bi- o trilineare ed, eventualmente, leucocitosi. In questo caso è fondamentale l'invio del paziente in un Centro dotato di un'oncoematologia pediatrica per procedere all'inquadramento della diagnosi che prevede: (I) esame emocromocitometrico e morfologico delle cellule su sangue periferico, (II) esame morfologico, immunofenotipico, biologico-molecolare e citogenetico delle cellule su aspirato midollare, (III) analisi morfologica e chimico-fisica delle cellule su liquor.

Dal punto di vista morfologico il blasto leucemico di LAL si presenta come una cellula rotonda con scarso citoplasma, nucleo rotondo con all'interno nucleoli e reticolo plasmatico granuloso regolare. La classificazione morfologica si basa su tre diversi gruppi individuati dal *French-American-British Cooperative Group* (FAB) nel 1976 in base all'aspetto del blasto; tuttavia, tale classificazione non apporta nessun contributo nell'identificare la prognosi.

Al contrario, la classificazione immunofenotipica è utile a definire sottogruppi di LAL a diversa prognosi, in particolare permette di distinguere tra LAL a cellule B (CD-19 e CD-10 positiva), più comune e a prognosi migliore, e LAL a cellule T (CD-3 e CD-1a positiva), più rara ma a prognosi significativamente peggiore.

Lo studio citogenetico permette di identificare le principali aberrazioni genomiche in grado di definire la prognosi della malattia. Ad esempio, la traslocazione cromosomica t(12;21) si associa a una prognosi buona mentre la t(1;19) o t(9;22), che genera il cromosoma Philadelphia (LAL Ph<sup>+</sup>), è presente raramente, ma associata a prognosi sfavorevole. Anche il numero totale di cromosomi può essere utilizzato come prognostico della patologia, in particolare i bambini con blasti iperdiploidi, con un numero di cromosomi tra 50 e 60, sono associati a una migliore prognosi. Al contrario, le LAL a fenotipo B ipodiploidi, cioè con un numero di cromosomi inferiore a 44, sono associate a una prognosi sfavorevole.

Per ultimo, lo studio di biologia molecolare mostra la presenza di una serie di trascritti delle cellule blastiche di LAL associati a prognosi più o meno favorevole. Ad esempio, la presenza di KMT2A-AFF1 oppure TCF3-HLF è associata a *outcome* più sfavorevole.

La grande attenzione alla classificazione e alla stratificazione della LAL sta alla base del successo straordinario della terapia sviluppata negli ultimi decenni rappresentando un mirabile esempio di terapia personalizzata *risk-adapted*. Infatti, al momento della diagnosi ogni paziente viene stratificato in base al rischio della leucemia misurato sulle caratteristiche biologico-molecolari e in base alla risposta al trattamento. La valutazione della risposta è possibile grazie all'utilizzo della cosiddetta malattia minima residua (MMR). Questa tecnica sfrutta i recettori presenti sulla superficie delle cellule blastiche come marker per valutarne la presenza con una sensibilità di 1 cellula tumorale ogni 100.000 sane. A ogni rischio corrisponde poi un trattamento con intensità diversa ed eventuale indicazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Questo

permette di massimizzare l'efficacia della terapia e, allo stesso tempo, di evitare effetti collaterali, inclusa la morte, in caso di leucemie a basso rischio.

La terapia per le diverse classi di rischio ricalca comunque uno schema simile e si basa su una fase di induzione alla remissione, il consolidamento, la re-induzione e il mantenimento.<sup>6</sup> Per i pazienti con LAL ad alto rischio viene indicato anche il TCSE come consolidamento al termine dei cicli di chemioterapia. I farmaci principalmente utilizzati sono i corticosteroidi, la vincristina, le antracicline, l'asparaginasi, la citarabina, la ciclofosfamida, l'etoposide e la 6-mercaptopurina. A questi si aggiungono i farmaci intratecali ovvero metotrexato, prednisone e citarabina per la profilassi della meningiosi leucemica. Tutto il trattamento ha una durata complessiva di circa due anni. Con l'utilizzo di queste terapie, la remissione completa di malattia si ottiene in oltre il 97% dei casi e solo pochi pazienti decedono durante i primi mesi di terapia. Le percentuali di sopravvivenza libera da malattia globale delle LAL a 5 anni raggiungono oggi valori superiori all'85%. La ricaduta di malattia si presenta nel 15-20% dei casi, e la prognosi dipende dalla distanza di tempo dalla malattia primaria (se precoce la prognosi è peggiore) e dal numero della recidiva. La sopravvivenza per i pazienti in prima ricaduta a 5 anni è di circa il 50%, e peggiora progressivamente alle ricadute successive.

## ■ Leucemia acuta mieloide

La LAM è un disordine proliferativo in cui la trasformazione neoplastica interessa le cellule staminali emopoietiche della linea mieloide. Questa diagnosi viene confermata quando si trova un'infiltrazione midollare da parte di blasti mieloidi in numero superiore al 20%. Quando invece la quota blastica si attesta tra il 5% e il 20%, il disordine prende il nome di mielodisplasia. In realtà, benché esista una netta distinzione classificativa, le due condizioni condividono molte caratteristiche e, in particolare, le mielodisplasie con alta quota blastica rappresentano un *continuum* con la leucemia. Le LAM sono più rare rispetto alle LAL, rappresentando il 20% delle leucemie acute pediatriche, con un'incidenza di circa 80 nuovi casi all'anno in Italia.

La patogenesi è simile alle LAL e sono note diverse condizioni genetiche predisponenti, come, ad esempio, mutazioni germinali di RUNX1, ANKRD26, ETV6, CEBPA e DDX41. Una peculiarità delle LAM è la possibile evoluzione a partire da mielodisplasie e quindi le condizioni predisponenti sono un fattore di rischio. Inoltre, la LAM può anche insorgere dopo il trattamento di altre patologie oncologiche, a causa del danno ai precursori emopoietici da parte della chemioterapia.

La presentazione clinica è sovrapponibile a quella delle LAL, anche se l'interessamento nodale è meno frequente. Una peculiarità delle LAM è la presentazione clinica del sottotipo promielocitico, che si manifesta con una coagulopatia intravascolare disseminata, dovuta alla degranolazione dei promielociti, che può portare a sanguinamenti acuti potenzialmente mortali.<sup>7</sup>

Le LAM abbracciano diversi sottogruppi eterogenei dal punto di vista molecolare e clinico. Tradizionalmente, il più completo sistema di classificazione è la classificazione FAB, che definisce i seguenti sottotipi: M0 (indifferenziata), M1 (mieloblastica con minima maturazione), M2 (mieloblastica con maturazione), M3 (promielocitica), M4 (mielomonocitica), M4eo (mielomonocitica con eosinofilia), M5 (monocitica), M6 (eritroblastica), M7 (megacarioblastica). Il 50-60% delle LAM diagnosticate in età pediatrica è classificato come M1, M2 o M3; nel restante 40% dei casi si tratta di forme M4 o M5. Sono invece rare le LAM M6 e M7 in età pediatrica.

Negli ultimi anni, questa classificazione ha rivestito un ruolo sempre più marginale con l'avvento della classificazione molecolare. Le LAM pediatriche hanno un profilo mutazionale peculiare, diverso dalla controparte adulta, con notevole significato prognostico. Come per le LAL, il tipo di aberrazione identifica particolari classi di rischio, alla base del trattamento personalizzato delle LAM. Tra queste, le più comuni sono quelle che coinvolgono il riarrangiamento del *Core Binding Factor*, ovvero t(8;21), t(16;16) o inv(16), associate a prognosi favorevole. Alcune mutazioni sono maggiormente specifiche di alcuni sottogruppi come la t(1;22), tipica delle M7 e associata a prognosi sfavorevole, fatta eccezione se presente in pazienti affetti da sindrome di Down.<sup>8</sup> Le LAM infantili, ovvero al di sotto dell'anno di età, hanno frequentemente il riarrangiamento del gene KMT2A la cui prognosi dipende dal gene partner. Altre mutazioni frequenti sono quelle di CEBPA, NPM1 e GATA1, associate a prognosi favorevole, oppure FLT3 o riarrangiamenti criptici NUP98/NSD1 e CBFA2T3/GLIS2, associate a prognosi negativa.

Una menzione a parte meritano le LAM sottotipo M3 o promielocitiche. Queste sono caratterizzate da una traslocazione caratteristica t(15;17) che dà luogo al gene di fusione aberrante PML-RAR $\alpha$ , responsabile del blocco maturativo dei promielociti in mielociti maturi. È stato inoltre riportato un caso di leucemia promielocitica con inserzione virale, suggerendo una possibile mutagenesi inserzionale.<sup>9</sup> Questo sottotipo è caratterizzato da ottima prognosi perché, superata la fase iniziale di coagulopatia intravascolare disseminata, i blasti sono sensibili alla combinazione di acido all-trans-retinoico e arsenico triossido. Gli straordinari risultati ottenuti hanno fatto sì che oggi questo tipo di leucemia venga trattata esclusivamente con questi due agenti senza aggiunta di chemioterapia convenzionale e quindi con minor rischio di effetti avversi a lungo termine.<sup>10</sup>

Riguardo al trattamento degli altri tipi di LAM, come già accennato, il protocollo di trattamento prevede l'uso di diversi agenti chemioterapici basati sul rischio della malattia. Tra questi troviamo l'idarubicina, la doxorubicina, l'etoposide, la citarabina, la fludarabina, il mitoxantrone e l'amsacrina e il TCSE. Confrontate con le LAL, le LAM hanno una prognosi più sfavorevole, dovuta anche al tasso di recidiva più alto, intorno al 30%.<sup>11</sup>

## ■ Leucemia giovanile mielomonocitica

La JMML è un disordine mieloproliferativo peculiare caratterizzato dalla presenza di blasti nel midollo inferiori al 20%, monocitosi periferica, aumento dell'emoglobina fetale e ipersensibilità *in vitro* dei precursori mieloidi al fattore di crescita granulocitario.<sup>12</sup> È un disordine raro, con un'incidenza di circa un caso su un milione e colpisce prevalentemente i bambini al di sotto dei 4 anni.

Da un punto di vista clinico si presenta spesso con splenomegalia, piastrinopenia e monocitosi, rientrando dunque nelle diagnosi differenziali delle splenomegalie con citopenie.

Da un punto di vista genetico, la JMML è caratterizzata da alcune mutazioni ricorrenti coinvolte nel *pathway* di RAS, come NRAS, KRAS, PTPN11 e CBL, ognuna presentando un comportamento clinico differente.<sup>13</sup> Della JMML è stato inoltre caratterizzato in maniera sistematica il profilo di metilazione, attribuendo alle forme ipermetilate un rischio maggiore.<sup>14</sup> Il trattamento si basa essenzialmente sull'agente demetilante azacitidina e sul TCSE, che rappresenta l'unico intervento potenzialmente risolutivo.

La prognosi dipende dalla mutazione sottostante, ma si attesta generalmente intorno al 60%.

## ■ Nuove terapie

Gli straordinari risultati dei trattamenti personalizzati tipici della leucemia sono stati il frutto di una caratterizzazione sempre più precisa da un punto di vista biologico-molecolare delle patologie e dell'introduzione di terapie di nuova generazione. Queste terapie includono farmaci target, diretti contro particolari bersagli molecolari, immunoterapie con anticorpi monoclonali e terapie cellulari avanzate come CAR-T. Oltre alle nuove terapie, anche alcune già in uso da tempo come il TCSE hanno subito significativi cambiamenti che ne hanno permesso una maggiore efficacia e applicabilità. In questo paragrafo analizzeremo in breve ognuna di queste terapie.

### *Nuove piattaforme di trapianto di cellule staminali emopoietiche*

Il TCSE è una terapia in uso da diversi anni nel trattamento delle leucemie pediatriche. La sua funzione è quella di sostituire il sistema emopoietico del paziente con quello di un donatore compatibile, in modo da creare un sistema immunitario capace di riconoscere la leucemia e di eliminarla. Il TCSE viene indicato nel trattamento delle LAL ad alto rischio in prima remissione, nelle LAM a rischio intermedio e alto in prima remissione e nella maggior parte delle JMML. Anche nel setting delle recidive, la maggior parte delle leucemie trova indicazione al TCSE. Per quanto sia un trattamento potenzialmente risolutivo, il TCSE è gravato da complicanze molto gravi e potenzialmente mortali e soprattutto è limitato dalla disponibilità di un donatore compatibile. Negli ultimi anni sono state introdotte nuove piattaforme

trapiantologiche capaci di ridurre al minimo il rischio di queste complicanze. Inoltre, l'uso della ciclofosfamide come immunosoppressore post-trapianto e le selezioni cellulari hanno permesso di utilizzare anche i genitori come donatori, riducendo il problema della disponibilità del donatore da registro internazionale.<sup>15,16</sup>

### Terapie target

Le terapie target sono farmaci diretti contro marker o mutazioni specifiche delle cellule tumorali e permettono di ottenere un effetto antileucemico con un ridotto carico di tossicità. Sono trattamenti in uso da diversi anni e hanno rivoluzionato la prognosi di alcuni sottotipi di leucemie. Alcuni esempi, come già accennato, sono l'acido all-trans-retinoico, che ha un'azione specifica sulla traslocazione PML-RAR $\alpha$ , tipica delle leucemie promielocitiche; gli inibitori delle tirosin-chinasi come, ad esempio, il sorafenib, utilizzato nel trattamento delle LAM recidivate oppure la midostaurina o il gilteritinib, per il trattamento delle LAM con mutazione di FLT3.<sup>17</sup> È opportuna una menzione specifica per le LAL Ph+, per le quali trovano applicazione alcuni inibitori delle tirosin-chinasi che hanno modificato la prognosi di queste leucemie nei bambini. La terapia con imatinib associata alla chemioterapia convenzionale ha permesso di ridurre della metà gli eventi in questo tipo pazienti, caratterizzati da una prognosi negativa. Attualmente sono stati introdotti inibitori di tirosin-chinasi con maggiore efficacia, come dasatinib e ponatinib, capaci di trattare anche le malattie che sviluppano resistenze a imatinib.

### Immunoterapia con anticorpi monoclonali

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali (*monoclonal antibody*, mAb) rappresenta uno degli approcci più innovativi e promettenti degli ultimi anni. Questa terapia comprende diversi farmaci con meccanismi d'azione differenti tra di loro. I mAb hanno la capacità di riconoscere particolari bersagli molecolari e mediare segnali apoptotici, veicolare farmaci citotossici immuno-coniugati e veicolare segnali di attivazione del sistema immunitario. Gli anticorpi che mediano segnali apoptotici sono stati sviluppati principalmente nel trattamento dei linfomi e solo marginalmente nel trattamento delle leucemie acute. Alcuni esempi sono il daratumumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il CD-38, una glicoproteina di superficie presente in alcuni tipi di LAL, in fase di studio per le forme recidivate (NCT03384654), e il flotetuzumab, anticorpo diretto contro il CD-123 in fase di studio per le LAM recidivate (NCT04158739). Più utilizzati sono invece gli anticorpi che mediano sostanze tossiche come, ad esempio, il gemtuzumab-ozogamicina, un mAb diretto contro il CD-33, molecola espressa in più dell'80% delle LAM, associato a calicheamicina, un antibiotico ad azione citotossica. Questo farmaco viene utilizzato nel trattamento delle LAM recidivate.<sup>18</sup> Analogamente, l'inotuzumab-ozogamicina associa la calicheamicina al CD-22, molecola presente nelle LAL e attualmente in studio nelle LAL recidivate (NCT0298162854) (Figura 3). L'ultima classe di anticorpi

monoclonali si basa su una lunga storia di acquisizioni cominciate dalla metà del 1800 con Rudolf Virchow che attribuiscono al sistema immunitario del paziente con tumore un ruolo decisivo per la sua cura. Le cellule tumorali, per meccanismi intrinseci di adattamento molecolare, sviluppano la capacità di eluderne il controllo e questi anticorpi hanno la capacità di ripristinarlo. Tra questi il più promettente è il blinatumomab, che associa il CD-19, marker espresso sulle cellule di LAL, con il CD-3, marker di attivazione delle cellule T, il quale innesca l'attivazione dell'immunità specifica<sup>19</sup> (Figura 3). Attualmente questo farmaco viene utilizzato in prima linea nel trattamento delle LAL e in quelle recidivate.

### CAR-T cell

Le CAR-T sono terapie cellulari avanzate che, a differenza degli altri approcci terapeutici, sono 'farmaci vivi', cioè cellule T ingegnerizzate e programmate per riconoscere particolari target terapeutici. Quando vengono infusi, i linfociti ingegnerizzati riconoscono alcuni marker sulle cellule di leucemia e vanno incontro a un processo di espansione monoclonale che genera una risposta effettrice specifica<sup>20</sup> (Figura 3). Sono stati sperimentati diversi marker molecolari nell'ambito delle leucemie pediatriche. Tra i primi vi è il CD-19, marker delle LAL a precursori B, e attualmente utilizzato per il trattamento delle LAL recidivate o resistenti. Altri marker sono in fase di studio come, ad esempio, il CD-33 per il trattamento delle LAM recidivate (NCT03971799) o il CD-22 per le LAL recidivate (NCT02650414, NCT02315612, NCT04088864). Il principale limite delle CAR-T risiede nelle tempistiche di preparazione, che possono arrivare fino a 4 settimane; pertanto, sono in fase di studio altre piattaforme di terapie cellulari, come le CAR-T da donatore di terza parte oppure le CAR-NK che derivano dall'ingegnerizzazione delle cellule NK.

### ■ Sfide aperte per il futuro

L'avvento di nuovi strumenti di indagine e la continua sperimentazione di nuove molecole ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi delle leucemie acute pediatriche. Nonostante questo, la sfida è ancora aperta. Infatti, per quanto i tassi di risposta siano significativamente migliorati, esistono sottogruppi di LAM e LAL a prognosi estremamente sfavorevole che necessitano di nuove strategie terapeutiche. Inoltre, per le leucemie responsive ai trattamenti, l'utilizzo di dosi consistenti di chemioterapia convenzionale aumenta il rischio di mortalità legata al trattamento, sia a breve sia a lungo termine. Per questo, occorrerà ottimizzare i trattamenti con l'introduzione dei nuovi farmaci nei protocolli di prima linea per poter progressivamente ridurre le dosi di chemioterapia convenzionale. Inoltre, i pazienti guariti devono essere sottoposti a uno scrupoloso follow up per la diagnosi precoce delle possibili complicanze. In ultimo, l'introduzione dei farmaci di nuova generazione ha posto sostanziali preoccupazioni in termini di sostenibilità. Infatti, l'elevato costo di questi trattamenti li rende difficilmente accessibili a tutti i pazienti che ne potrebbero giovare.

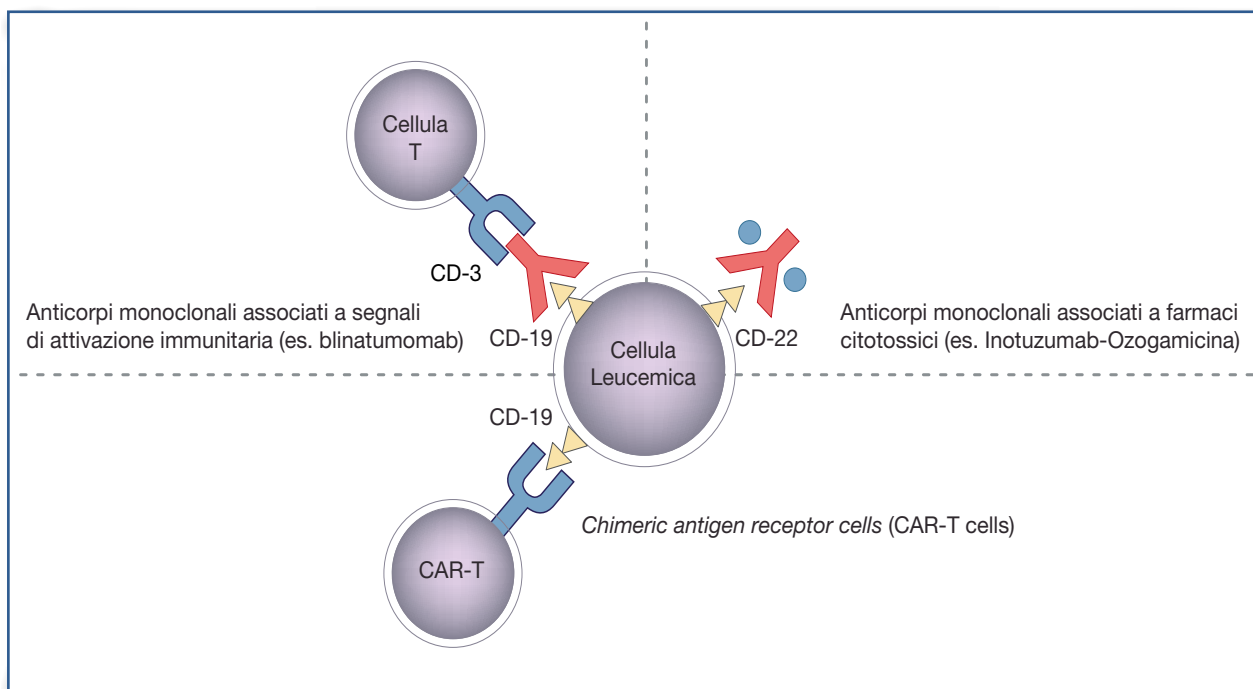


Figura 3. Rappresentazione schematica dei nuovi farmaci approvati per la leucemia acuta in età pediatrica e relativo meccanismo d'azione.

### Bibliografia

1. AIRTUM. I numeri del Cancro. Assoc. Ital. Regist. Tumori 2019.
2. Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, et al. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov* 2022;12(2):331-55.
3. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-39.
4. Zhang J, Nichols KE, Downing JR. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2016;374(14):1391.
5. Masetti R, Muratore E, Leardini D, et al. Gut microbiome in pediatric acute leukemia: from predisposition to cure. *Blood Adv* 2021;5(22):4619-29.
6. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* 2015;125(24):3702-10.
7. Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood* 2018;132(4):405-12.
8. Masetti R, Bertuccio SN, Pession A, Locatelli F. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity. *Br J Haematol* 2019;184(3):337-47.
9. Astolfi A, Masetti R, Indio V, et al. Torque teno mini virus as a cause of childhood acute promyelocytic leukemia lacking PML/RARA fusion. *Blood* 2021;138(18):1773-7.
10. Lo-Coco F, Avisati G, Vignetti M, and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.
11. Pession A, Masetti R, Rizzari C, and the AIEOP AML Study Group. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170-8.
12. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015;125(7):1083-90.
13. Leardini D, Messelodi D, Muratore E, et al. Role of CBL Mutations in Cancer and Non-Malignant Phenotype. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):839.
14. Lipka DB, Witte T, Toth R, Yet al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun* 2017;8(1):2126.
15. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):117-22.
16. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after  $\alpha\beta$  T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017;130(5):677-85.
17. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood* 2020;135(2):85-96.
18. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3021-32.
19. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(9):843-54.
20. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439-48.

Per contattare l'autore **Andrea Pession**: [andrea.pession@unibo.it](mailto:andrea.pession@unibo.it)





A cura di **Nicola Principi**

Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

## EFFETTO DELLA SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA C ALLA GRAVIDA CHE FUMA SULLO SVILUPPO DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA E SUL RISCHIO DI *WHEEZING* NEL BAMBINO DI 5 ANNI.

*Effect of Vitamin C Supplementation for Pregnant Smokers on Offspring Airway Function and Wheeze at Age 5 Years: Follow-up of a Randomized Clinical Trial.*

McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, et al. *JAMA Pediatr.* 2023;177:16-24.

**L**o sviluppo del polmone inizia durante le prime fasi della vita embrionale e continua poi per tutta la gravidanza arrivando, al termine di questa, a determinare una strutturazione polmonare sufficiente a consentire la respirazione autonoma. Alla nascita, tuttavia, l'albero respiratorio è ben lontano dall'essere formalmente e funzionalmente definito, tant'è che profondi cambiamenti avvengono per tutta l'età pediatrica fino praticamente all'adolescenza, anche se la gran parte delle caratteristiche dell'albero respiratorio che si ritrovano nell'adulto viene già raggiunta verso la fine del secondo anno di vita.

Numerosissimi studi hanno da tempo dimostrato che l'esposizione al fumo di tabacco in utero e nei primi periodi di vita ha pesanti influenze negative sul regolare sviluppo del polmone e comporta tutta una serie di problematiche cliniche di rilievo che possono fortemente compromettere lo stato di salute e la qualità di vita già dopo la nascita e per molti anni a seguire. In pratica, si è visto che il fumo passivo aumenta, per tutta l'età pediatrica, il rischio di infezioni respiratorie e di sviluppo di broncospasmo e peggiora i sintomi respiratori nei bambini con patologia polmonare cronica. Da qui, l'impegno dei pediatri a raccomandare ai genitori di non fumare, specie in presenza dei figli, e di evitare che questi frequentino persone che fumano e che stazionino per lungo tempo in ambienti inquinati dal fumo. Le raccomandazioni valgono, ovviamente, per tutti i bambini, ma sono soprattutto necessarie per quelli più piccoli, proprio perché l'effetto del fumo diventa in questi casi il fattore di rischio per modifiche strutturali e funzionali permanenti dell'albero respiratorio, con pesanti ripercussioni a lungo termine. Il rischio che il fumo passivo durante la vita fetale o nei primi due anni di vita sia uno dei fattori favo-

renti lo sviluppo della broncopneumopatia cronica (BPCO) dell'adulto e dell'anziano sembra, oggi, qualcosa di più che un'ipotesi. Si è visto, infatti, che i bambini che hanno sofferto di polmonite hanno maggiori probabilità di sviluppare BPCO in età adulta e che i soggetti esposti al fumo passivo hanno maggior rischio di polmonite. Collegare il fumo in età pediatrica alla BPCO dell'adulto diventa, quindi, teoricamente possibile.

In questi ultimi anni, nel tentativo di intervenire quanto prima sui danni prodotti dal fumo sullo sviluppo dell'albero respiratorio e sulle malattie conseguenti, si è cercato di intervenire sulla gravida, cercando di convincere con campagne informative pressanti le donne in stato interessante ad astenersi dal fumo e a evitare che esse stesse fossero esposte al fumo passivo. Inoltre, laddove ciò fosse difficile e non certo, si è cercato di verificare se certe forme di terapia somministrate alla madre potevano di per sé essere efficaci nel contribuire a contenere i danni provocati dal fumo materno sul nascituro. Tra queste la somministrazione di vitamina C (VC), anche se non tutti i dati raccolti sono stati sempre perfettamente concordanti. Partiti da quanto era stato dimostrato nelle scimmie, un gruppo di ricercatori ha eseguito due studi successivi nell'uomo. Nel primo hanno evidenziato che la somministrazione di VC alla madre durante la gravidanza si traduceva in un significativo miglioramento, rispetto ai controlli non trattati, delle funzioni respiratorie dei neonati a 3 mesi e alla riduzione del 47,5% del rischio di sviluppo di *wheezing* a 12 mesi. All'anno, tuttavia, la differenza nelle funzioni respiratorie tra trattati e controlli non era più dimostrabile. Nel secondo studio si è confermato l'effetto a breve termine perché, nei soggetti nati da madre trattata, a tre mesi di vita i valori di FEF<sub>50</sub> e

FEF<sub>75</sub> erano sensibilmente migliori di quelli dei controlli. L'effetto era, in questo caso, mantenuto anche ai controlli eseguiti all'anno, suggerendo la possibilità che l'interferenza positiva fatta dalla VC avesse effetto a distanza. In questi bambini, tuttavia, all'anno non vi era differenza nel rischio di sviluppo di *wheezing*.

Per tentare di meglio definire il problema, McEvoy e collaboratori hanno eseguito un terzo studio nel quale i controlli sono stati anche più attenti e protratti nel tempo. In pratica, questi autori hanno seguito 192 bambini nati da madri che avevano assunto VC (500 mg/die) o un placebo a tempi variabili dal concepimento e hanno misurato a 5 anni tutta una serie di variabili di funzionalità respiratoria (FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEV<sub>75</sub>, FEV<sub>1</sub>), oltre che valutato gli episodi di *wheezing* occorsi dalla nascita. I dati raccolti hanno dimostrato che i figli di madre trattata presentavano, in media, rispetto ai controlli, valori di FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub> e FEV<sub>1</sub> superiori del 17,2%, 14,1%, 25,9% e 4,4%, rispettivamente. Inoltre, l'analisi dei dati in base al momento in cui era stata somministrata la VC alla madre ha dimostrato che l'effetto positivo era tanto maggiore quanto più precoce era la somministrazione. Infine, i bambini con VC hanno presentato un significativo minor rischio di *wheeze* (28,3% vs 47,2%; OR 0,41 [IC 95%: 0,23-0,74]; p=0,003). Tutto ciò, secondo

l'interpretazione degli autori, confermerebbe in modo molto sostanzioso il fatto che la VC in gravidanza, specie se somministrata molto precocemente, potrebbe esercitare un effetto tampone sui danni prodotti dal fumo materno, con un effetto che sembrerebbe essere mantenuto almeno fino ai 5 anni di vita. Poiché a quell'epoca la gran parte della struttura delle vie aeree è stabilita definitivamente, la supplementazione alla gravida della VC potrebbe addirittura avere effetti positivi sulla patologia dell'adulto.

Il lavoro è certamente interessante soprattutto sul piano biologico perché sembra portare acqua al mulino di chi sostiene che l'utilizzo di antiossidanti come VC può avere numerosi effetti protettivi sul feto, sul bambino e, forse anche sull'adulto. In realtà, in questo caso ciò che conta sarebbe che le madri non fumassero e non il dimostrare che qualcosa mette una pezza a un danno che potrebbe essere evitato con comportamenti eticamente più corretti. In ogni caso, il lavoro merita conferma perché è difficile trarre conclusioni definitive da una ricerca che, sia pure randomizzata, in cieco e con placebo, controlla un relativamente piccolo numero di soggetti a oltre 5 anni da un intervento farmacologico, senza tener conto di quanto può essere successo nel frattempo che, di per sé, potrebbe aver fortemente condizionato i risultati.

## L'IMPATTO DEGLI ACIDI GRASSI, DELLE VITAMINE E DEI MINERALI SUL DECORSO DELLA DERMATITE ATOPICA. UNA REVISIONE SISTEMATICA.

*The effect of fatty acids, vitamins, and minerals on pediatric atopic dermatitis: A systematic review.*

Labib A, Golpanian RS, Aickara D, Smith P, Yosipovitch G. *Pediatr Dermatol* 2022 Oct 20.

**L**a dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica della cute che si ritiene dovuta al concorrere di più meccanismi patogenetici, tra i quali un'alterazione dell'immunità innata e adattativa ha l'importanza principale. Proprio per questo, la terapia di base della dermatite atopica, riconosciuta e raccomandata dalle autorità scientifiche, si basa, oltre che sull'uso di emollienti e idrattanti, sulla somministrazione di farmaci che possono inibire il sistema immunitario per via topica (corticosteroidi) o, nei casi più gravi, sistemica (ciclosporina, azatioprina, metotrexato), anche se i farmaci sistemici sono molto discussi per la loro tossicità. Recentemente, nei casi che non rispondono alla terapia di base, si è anche tentato l'impiego di farmaci attivi contro componenti immunitarie che sostengono l'infiammazione come anticorpi monoclonali contro IgE, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 e IL-33, con risultati apparentemente favorevoli. Tuttavia, proprio perché non sempre si riesce a ottenere con questi interventi una riso-

luzione rapida e persistente delle lesioni cutanee, una certa attenzione è stata anche rivolta all'uso di diete particolari e all'impiego di integratori alimentari. Da tempo si sa che il microbiota intestinale gioca un ruolo di rilievo nella regolazione delle funzioni del sistema immunitario e che la dieta può, a sua volta, influenzare in modo determinante la composizione della flora batterica intestinale. Da qui l'idea che la somministrazione di pre- e probiotici e l'aggiunta alla dieta di certi alimenti o di integratori alimentari potesse in qualche modo aiutare a limitare o far scomparire le lesioni tipiche della dermatite atopica. Come spesso è accaduto in altre patologie su base immunitaria, l'uso dei probiotici non ha dato risultati univoci, rendendo, quindi, discutibile il loro impiego sistematico nella pratica di tutti i giorni. Una metanalisi degli studi condotti nell'adulto (Li Y, et al. *J Dermatolog Treat* 2022) ha dimostrato che, se l'impiego di questi preparati era in grado di migliorare la gravità e l'estensione delle lesioni, nessun effetto era

dimostrabile nei confronti del prurito e dei valori di IgE, IL-4, TNF- $\gamma$ , lasciando sospettare un possibile effetto solo transitorio del trattamento. Anche più negativi sono i dati derivati da un'analisi degli studi pediatrici (D'Elia S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2020) che conclude come, proprio per le differenze evidenziate tra le diverse valutazioni cliniche, riesce impossibile oggi definire con esattezza se questi preparati siano o meno utili nella terapia della dermatite atopica pediatrica. Per quanto riguarda le variazioni dietetiche e gli integratori alimentari, tentativi sono stati fatti con l'aggiunta alla dieta di componenti ad alto contenuto di acidi grassi insaturi, e con la somministrazione di minerali e vitamina D, rispettivamente. L'impiego degli omega 3 e degli omega 6 nasce dal fatto che essi contribuiscono alla formazione delle ceramidi, sostanze essenziali per la costituzione della barriera lipidica cutanea e per il mantenimento dell'idratazione. Inoltre, gli acidi grassi polinsaturi giocano un ruolo determinante nella risoluzione dei processi infiammatori, dato che possono limitare l'attività di alcune molecole pro-infiammatorie come i leucotrieni e le prostaglandine e di altre sostanze che si crede siano in grado di attivare le reazioni allergiche. Inoltre, dagli omega 3 deriverebbero direttamente potenti antiinfiammatori come protettine e resolvine. La somministrazione di vitamina D e di zinco deriva, invece, dalla dimostrazione che entrambe queste componenti dietetiche possono influenzare positivamente l'attività del sistema immunitario, reindirizzando verso la norma deviazioni patologiche delle diverse funzioni.

La revisione sistematica della letteratura fatta da Labib e colleghi va proprio nella direzione di verificare se l'aggiunta di acidi grassi polinsaturi, di vitamina D e di zinco può aiutare i soggetti con dermatite atopica a risolvere del tutto o almeno in parte i loro problemi cutanei. I dati relativi all'impiego della vitamina D ripetono in modo speculare quello che frequentemente si è dimostrato quando si è analizzato tutto ciò che era disponibile circa l'impiego di questa vitamina nella terapia di patologie immunitarie. Gli studi disponibili, in genere moltissimi, finiscono per condurre a risultati del tutto opposti. Alla dimostrazione di un effetto strabiliante si oppongono risultati del tutto negativi, portando gli autori delle metanalisi a concludere che, non potendo arrivare a conclusioni definitive, l'unica soluzione possibile è quella di utilizzare la vitamina D solo nei soggetti con dimostrata carenza, evitando una somministrazione sistematica del tutto inutile nei soggetti normali. È lo

stesso discorso fatto da Labib e colleghi per la dermatite atopica, per la quale gli studi disponibili dimostrano tutto e il contrario di tutto. Una conclusione simile vale per lo zinco, elemento essenziale per un buon funzionamento del sistema immune, per il quale tuttavia, in assenza di carenze, non serve una supplementazione.

Un discorso un poco diverso può essere fatto per l'uso degli acidi grassi polinsaturi, anche se, pure in questo caso, la maggior parte dei lavori porta a conclusioni spesso del tutto opposte che rendono impossibile un qualsiasi giudizio sull'utilità del loro uso. Ciò che sembra chiaro è che in questo caso i lavori con esito negativo possono dipendere dall'impiego di una dieta contenente un eccesso di omega 6 rispetto agli omega 3, come può facilmente avvenire con il tipo di alimentazione più spesso seguita nel mondo occidentale. Gli omega 6 sono anche implicati nella sintesi di eicosanoidi, che promuovono la flogosi e, quindi, se somministrati in eccesso, possono addirittura favorire un'infiammazione sistemica. Di conseguenza, se in un caso che non risponde ai rimedi classici, si decide di tentare l'impiego degli acidi grassi polinsaturi, ci si deve ricordare di usare cibi ad alto contenuto di omega 3 (oli e carni del pesce azzurro, semi e relativi oli di chia, kiwi, perilla, lino, mirtillo rosso, canapa, colza, canola), riducendo drasticamente quelli a contenuto elevato di omega 6 (semi di girasole, germe di grano, sesamo, mais, olive e relativi oli) e contenendo il consumo di noci e semi di soia che contengono alte quantità di entrambi questi acidi grassi polinsaturi.

In conclusione, la dermatite atopica resta una patologia talora assai difficile da curare. Gli interventi con integratori vanno fatti solo nei soggetti che abbiano una dimostrata carenza di questa o quella componente. In caso contrario, non solo non servono ma sono una spesa inutile e, in certi casi, possono pure essere negativi. Le variazioni dietetiche vanno attentamente valutate, con il convincimento che l'effetto finale può essere addirittura negativo. In definitiva, per il pediatra di libera scelta che spesso si trova di fronte a bambini con dermatite atopica, meglio attenersi alle vere conclusioni scientifiche e seguire le classiche linee guida partendo dagli idratanti e dagli steroidi topici senza avventurarsi in terapie più complesse, in ogni caso da concordare con validi immunologi e dermatologi.

# INFEZIONI BATTERICHE GRAVI NEL LATTANTE FEBBRILE CON ESAME DELLE URINE POSITIVO.

*Serious Bacterial Infections in Young Febrile Infants With Positive Urinalysis Results.*

*Mahajan P, VanBuren JM, Tzimenatos L, et al. Pediatrics 2022;150:e2021055633.*

L'approccio al lattante febbrile è da sempre oggetto di discussioni soprattutto legate all'approfondimento diagnostico, in particolare alla necessità di eseguire, quanto più rapidamente possibile, un prelievo per emocoltura e la rachicentesi. L'esclusione dell'esistenza di una patologia batterica invasiva e di una meningite sembra, infatti, essenziale per un corretto approccio terapeutico a fronte di situazioni cliniche potenzialmente devastanti che sono, invece, affrontabili con successo se diagnosticate precocemente e trattate in modo adeguato. L'esecuzione di questi esami urta, tuttavia, contro diversi problemi, non ultimo il fatto che i genitori spesso si oppongono agli interventi diagnostici particolarmente invasivi come la rachicentesi e che gli operatori sanitari hanno difficoltà a reperire vasi per l'emocoltura e a ottenere adeguati campioni di liquor. Per superare questi problemi e selezionare i casi per i quali l'approfondimento diagnostico può essere indispensabile, nella logica di evitare danni irreversibili al bambino, sono stati suggerite diverse forme di valutazione del soggetto in esame. Queste, sulla base del quadro clinico e dei risultati di alcune analisi laboratoristiche semplici e di rapida esecuzione (conteggio dei globuli bianchi totali, percentuale dei neutrofili, esame delle urine), portano alla formulazione di punteggi di gravità della situazione che sono, a loro volta, suggestivi del rischio dell'esistenza di una patologia importante per la quale sono indicati sia l'approfondimento diagnostico sia l'intervento terapeutico. Un modo di affrontare il problema può essere quello di partire dall'esame delle urine e agire in base alla positività di questo. La presenza di un esame urinario patologico si associa spesso a infezione delle vie urinarie, una condizione a sua volta potenzialmente associata a emocoltura positiva e a meningite. Il lavoro di Mahajan e collaboratori ha valutato proprio quest'associazione, cercando non solo di valutarne la frequenza, ma puntando anche a capire se i dati ottenuti potessero in qualche modo dare indicazioni pratiche sul comportamento migliore ai fini diagnostici e terapeutici. A questo scopo hanno analizzato tutti i dati relativi a lattanti di età  $\leq 60$  giorni con febbre  $\geq 38^\circ\text{C}$  presentatisi in 26 Pronto Soccorso tra il 2011 e il 2019, per i quali erano disponibili sia i risultati dell'esame delle urine sia quello dell'emocoltura, oltre a quelli dell'emocromo e agli indici di flogosi. Partendo da questi dati, hanno calcolato la prevalenza della batteriemia e della meningite batterica nei bambini con o senza esame delle urine positivo (presenza di nitriti, esterasi leucocitaria o  $>5$  globuli bianchi per campo microscopico ad alto ingrandimento). Dei 7.180 lattanti arruolati, 1.090 (15,2%) avevano un esame delle urine patologico. Questo

dato si è associato molto più frequentemente, rispetto ai soggetti con esame delle urine normale, alla presenza di batteriemia (63/1.090, 5,8% vs 69/6.090, 1,1%). Tuttavia, quando si è correlato il dato urinario con la diagnosi di meningite, si è visto che la prevalenza di questa malattia era del tutto simile nei due gruppi nei bambini  $\leq 28$  giorni (~1% in entrambi i gruppi) mentre in quelli di età compresa tra 29 e 60 giorni era addirittura superiore in quelli con urine negative (nessun caso tra quelli con urine patologiche in confronto a 9 su 4.153 [0,2%] nel gruppo con urine negative). Inoltre, nessun caso di batteriemia o meningite è stato diagnosticato nei soggetti con urine positive che avevano un conteggio di neutrofili  $<4 \times 10^3$  cell/mm<sup>3</sup> e un valore di procalcitonina sierica  $<0,5$  ng/ml, indipendentemente dall'età. Partendo da queste osservazioni, gli autori dello studio concludono che un esame delle urine patologico può essere un indicatore della possibile presenza di batteriemia e che, quindi, l'emocoltura sembra necessaria in questi casi, indipendentemente dall'età del lattante. D'altra parte, e questa è una conclusione personale, l'esame sembra essere utile solo per un controllo a distanza dell'evolversi della situazione perché in un lattante di meno di 2 mesi la presenza di una possibile infezione delle vie urinarie porta immediatamente a prescrivere un antibiotico che ha grande probabilità di essere efficace anche sulla batteriemia, limitando il rischio di ulteriori diffusioni dell'infezione. Diverso è il rischio di meningite e il bisogno della rachicentesi. I dati escludono questa procedura nel lattante di 29-60 giorni anche con urine positive, specie se neutrofili e procalcitonina sono bassi. Nel neonato, quindi nel bambino  $\leq 28$  giorni, il problema resta aperto perché quanto raccolto da Mahajan e collaboratori sembra indicare che, per questi soggetti, non vi sia rischio anche con urine patologiche e, quindi, la rachicentesi potrebbe essere inutile. Tuttavia, questi autori hanno trovato nel primo mese di vita un'alta prevalenza di batteriemie, dato che non esclude la possibile successiva comparsa di meningite. Ciò spiega perché l'*American Academy of Pediatrics* consiglia comunque una rachicentesi in tutti i neonati febbrili di 8-21 giorni e in quelli di 22-28 giorni, se con indici infiammatori alterati. Ciò per il rischio che la mancata diagnosi di meningite virale o batterica in questi soggetti possa creare danni neuropsichiatrici devastanti o, addirittura, portare a morte in grandissima parte dei seppur rari casi. Infine, i dati raccolti sottolineano ancora una volta come l'associazione all'esame delle urine degli indici di flogosi e del conteggio dei bianchi possa dare ulteriori elementi di giudizio per un corretto approccio al lattante febbrile.



# SEMAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA NEGLI ADOLESCENTI OBESI.

*Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity.*

*Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. N Engl J Med 2022;387:2245-57.*

**I**l sovrappeso e l'obesità sono condizioni morbose molto diffuse in pediatria nei Paesi industrializzati. Una recente ricerca ha dimostrato che in Italia, in terza elementare, il 20,4% dei bambini è in sovrappeso e il 9,4% è obeso. Dati europei sottolineano che, considerando globalmente tutta l'età pediatrica, inclusi, quindi, gli adolescenti, il sovrappeso è dimostrabile nel 42% dei maschi e nel 38% delle femmine e l'obesità nel 21% e nel 14%, rispettivamente. Come questi dati dimostrano, l'eccesso di peso è spesso già manifesto nei primi anni di vita e tende ad aggravarsi successivamente, tanto da rappresentare un problema medico, sociale ed economico di estrema importanza non solo per i bambini e gli adolescenti affetti, ma per la società tutta. È ben noto, infatti, che sovrappeso e obesità, in modo tanto maggiore quanto più elevato è l'accumulo di grasso corporeo, si associano a un enorme aumento del rischio di sviluppo di moltissime patologie, tra le quali le malattie metaboliche, cardiovascolari, respiratorie, neoplastiche e ortopediche sono le più frequenti. A esse si aggiungono, specie negli adolescenti, gravi problematiche psicologiche che devastano spesso in modo pesantissimo l'equilibrio mentale di questi soggetti e peggiorano significativamente la loro condizione. Tutte queste patologie riducono prima la qualità di vita e poi la sopravvivenza del malato, ma hanno anche un impatto devastante sulla sua famiglia e sull'intera società, soprattutto per le pesanti ricadute sul sistema sanitario. Da qui, i ripetuti tentativi di intervento da parte delle autorità sanitarie sulle cause principali che portano a favorire l'aumento di peso, in primo luogo la cattiva gestione dell'alimentazione e la sedentarietà. In realtà, se molti studi hanno chiaramente evidenziato quali siano le ragioni che portano all'aumento di peso, assai poco efficace si è dimostrato finora ogni tentativo di limitarne lo sviluppo e le conseguenze. La necessità di un apporto nutrizionale quantitativamente e qualitativamente adeguato al fabbisogno, così come quella di una vita attiva, è ben chiara nella mente dei pediatri, ma assai spesso ottenere la collaborazione del paziente e della famiglia alle raccomandazioni è assai difficile. Non è raro, infatti, constatare che il sovrappeso è presente anche negli stessi componenti del nucleo familiare e che far cambiare abitudini e stili di vita a chi da anni si comporta in modo discutibile senza considerarlo un problema è estremamente difficile, se non impossibile. D'altra parte, anche quando sembra che tutti, bambino e famiglia, abbiano capito l'importanza della situazione e si sforzino di seguire i consigli del pediatra, i risultati sono spesso solo transitori e dopo qualche chilo perso, il mantenere, o addirittura migliorare, i risultati raggiunti diventa uno sforzo immane. Da qui la necessità di intervenire, oltre che con

la dieta e con la richiesta di un cambiamento radicale nelle abitudini della vita di tutti i giorni, anche con farmaci, naturalmente quando ci si trovi di fronte a una obesità molto significativa (BMI  $\geq 95^{\circ}$  percentile o  $85^{\circ}$ , se con coesistente patologia peso-correlata) e ogni tentativo diverso sia fallito. Negli USA sono approvati per il trattamento dell'obesità nei soggetti  $\geq 12$  anni: liraglutide (3 mg), un analogo del peptide-1 simil-glucacone (GLP-1) che promuove la secrezione d'insulina da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas ma agisce anche sui centri della fame e della sazietà, (orlistat 120 mg), un inibitore delle lipasi intestinali che agisce impedendo l'assorbimento lipidico, e l'associazione fentermina-topiramato (7,5 mg di fentermina con 46 mg di topiramato o 15 mg di fentermina con 92 mg di topiramato), che funzionano come anoressizzanti centrali. In Europa solo la liraglutide è approvata in pediatria (bambini  $\geq 12$  anni). Tutti questi trattamenti prevedono una singola somministrazione giornaliera.

Il lavoro di Weghuber e collaboratori riporta i dati relativi a un altro preparato farmacologico, la semaglutide, il cui interesse è soprattutto legato al fatto che può essere somministrato una sola volta alla settimana in quanto dotato di una lunghissima emivita. Come liraglutide, semaglutide è un analogo del GLP-1 e può essere utilizzato nel trattamento del diabete di tipo 2, ma sembra avere un eccezionale effetto centrale inibendo la fame e favorendo il senso di sazietà. Già sperimentato con successo negli adulti obesi, è stato adesso valutato in un gruppo di adolescenti ( $\geq 12$  anni) arruolati in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 68 settimane. Un totale di 120 soggetti ha ricevuto il farmaco (2,4 mg per *os* una volta alla settimana) e 60 il placebo. Tutti hanno continuato gli interventi di razionalizzazione della dieta e dello stile di vita già raccomandati. Al termine della terapia farmacologica i trattati hanno avuto un calo del BMI del 16,1% rispetto allo 0,6% del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). In termini di peso, il 73% dei trattati ha avuto un calo ponderale del 5% o più mentre ciò si è verificato in solo il 18% dei controlli (OR 14,0; IC 95% 6,3-31,0). Gli esami di rilievo metabolico (emoglobina glicata e lipidi sierici) sono migliorati più spesso nei bambini con semaglutide che negli altri. Il trattamento si è associato a un'aumentata frequenza di eventi avversi gastrointestinali di breve durata e senza ricadute cliniche rilevanti (62% vs 42%), e alla segnalazione di 5 casi di colelitiasi rispetto a nessuno del gruppo controllo. Gli eventi avversi gravi sono stati però egualmente frequenti nei 2 gruppi (11% nei trattati e 9% nei controlli). Malgrado manchino confronti diretti tra i vari

farmaci utilizzabili per il controllo del peso negli adolescenti, questi dati sono sostanzialmente migliori di quelli ottenuti con liraglutide, orlistat e la combinazione fentermina-topiramato. Considerata la comodità del trattamento settimanale, se confermati, i risultati di questo studio sembrano offrire una buona soluzione al problema dell'obesità pediatrica intrattabile con metodi classici, almeno nei soggetti di età  $\geq 12$  anni. È ovvio, tuttavia, che prima dell'autorizzazione a un largo uso di semaglutide, oltre alla conferma dell'efficacia, serve poter

dimostrare quale sia la durata totale dell'effetto dimagrante e se questo si mantiene nel tempo. Nell'adulto si è accertato che l'efficacia massima si ottiene dopo 60 settimane, ma che l'ulteriore somministrazione del farmaco mantiene la riduzione di peso raggiunta senza ulteriori ricrescite. Studi analoghi vanno ripetuti negli adolescenti ed eventualmente estesi, una volta ulteriormente valutata la sicurezza e la tollerabilità, anche ai soggetti di età scolare con situazioni di peso "disperate" e del tutto intrattabili con tutti gli interventi classici.

Per contattare l'autore **Nicola Principi**: [nicola.principi@unimi.it](mailto:nicola.principi@unimi.it)

**XXXV**  
Congresso Nazionale SIPPSS

**Pediatria 5P**  
Preditiva, Preventiva, Personalizzata,  
Partecipata, Proattiva

23|26 Novembre 2023  
Bologna



## DISTRESS RESPIRATORIO

Leo Venturelli  
Pediatra, Bergamo

### RIASSUNTO

La difficoltà a respirare può verificarsi in diverse malattie, a cominciare dal comune raffreddore. Esistono, tuttavia, altre situazioni in cui il bambino può soffrire di difficoltà respiratorie anche gravi, come la bronchiolite, il broncospasmo, la laringite, la febbre, la polmonite, l'asma e l'inalazione di corpo estraneo. È importante che il pediatra identifichi subito i casi che necessitano di attenzione immediata per non mettere in pericolo la salute del bambino.



### ■ Introduzione e definizione

Il distress è caratterizzato da una difficoltà respiratoria che implica problemi quasi sempre **importanti**; si può presentare come:

**LIEVE:** nessun affanno a riposo, lieve affanno durante la camminata, il bambino parla normalmente, compone frasi, può stare sdraiato o supino senza affanno;

**MODERATO:** affanno a riposo, il bambino parla in modo spezzato, con poche frasi, non riesce a stare sdraiato supino, preferisce stare seduto, presenta modeste retrazioni costo-sternali, udibile il fischio mentre respira;

**GRAVE:** grave affanno a riposo, il bambino è in grado di dire solo qualche parola per fatica a respirare, gravi retrazioni costo-sternali, di solito si apprezza un netto respiro con sibili o può avere crisi di apnea e cianosi.

### ■ Domande iniziali

- **Età** del bambino e condizioni di eventuale patologia di fondo
- **Descrizione** dell'affanno respiratorio: c'è respiro sibilante o stridore? (1)
- **Severità:** quanto sembra grave l'affanno, anche in base all'età (2), sembra che non riesca a fare nulla? (3)
- **Stato generale:** quanto sembra sofferente? (4)
- **Disturbo costante o intermittente:** l'affanno va e viene o dall'inizio è sempre stato presente? (5)
- **Durata:** quando è incominciato il problema? Da pochi minuti, da ore o da giorni?
- **Ricorrenza del disturbo:** ha avuto in precedenza dispnea simile? Se sì, quando è stata l'ultima volta? Cosa è successo allora?
- **Causa:** il caregiver attribuisce il respiro difficoltoso a una causa in particolare?

### ■ Visita urgente (in Pronto Soccorso o dal pediatra) se

- Insorgenza improvvisa
- Insorgenza graduale con gravità crescente
- Si associa a trauma
- Inalazione di sostanza tossica
- Assunzione di farmaci o puntura d'ape o calabrone (6)
- Risveglio notturno con crisi di apnea

### Abstract

Breathing difficulties can occur in several diseases, including the common cold. There are, however, other situations in which the child may suffer from serious breathing difficulties, such as bronchiolitis, bronchospasm, laryngitis, fever, pneumonia, asthma and inhalation of a foreign body. The pediatrician should be able to immediately identify all the situations which need immediate attention, in order not to endanger the child's health.

### Parole chiave

triage, respiro, affanno, asma

### Keywords

triage, breathe, breathlessness, asthma



- Si associa a tosse, febbre, dolore toracico, respiro con frequenza elevata (7)
- Emottisi (8)
- Spasmo laringeo (9)
- Soffocamento
- Respiro affannoso, mucose e labbra bluastre
- Annegamento
- Respiro rumoroso, anche dopo lavaggio nasale (10)
- Storia di diabete (11)
- Episodi di apnea (12)
- Affanno successivo a iperventilazione

### ■ Visita programmata durante le ore di studio se

- Respiro sibilante o respiro corto di lieve entità (il pediatra deve seguirne l'evoluzione)
- I genitori hanno iniziato trattamento per crisi respiratoria come da protocollo concordato (in bambino con patologia respiratoria ricorrente, per esempio asma)
- Il bambino, se lattante, comincia a rifiutare i pasti

### ■ Consigli telefonici

- Aumentare l'assunzione di liquidi
- Non forzare l'alimentazione solida
- Mantenere un ambiente con umidità relativa tra il 50% e il 60%
- Mettere il bambino in una stanza fresca e ventilata
- Non fumare nell'ambiente dove vive il bambino
- In caso di stridore laringeo e tosse: favorire l'umidificazione diretta mediante vapore acqueo caldo
- Nel caso di *wheezing* consigliare di proseguire la terapia di fondo dell'asma e di somministrare la terapia broncodilatante con beta 2 adrenergici, se già usata in precedenza in altre occasioni simili

### ■ Richiamare se

- Peggioramento della sintomatologia
- Nessun miglioramento con il trattamento a domicilio

### Note e commenti

- (1) Ricordare che, se c'è stridore con tosse abbaiente metallica, si deve pensare più a una patologia del laringe o della trachea, mentre se respiro con sibili o fischi con tosse secca insistente, stizzosa, si è probabilmente davanti a una forma respiratoria che interessa le basse vie.
- (2) **Valutazione di gravità del respiro mediante frequenza respiratoria:**
  - per bambini 0-2 mesi: >60 atti respiratori/minuto
  - per bambini da 2 a 12 mesi: >50 atti/minuto
  - per bambini da 1 a 5 anni: >40 atti/minuto
  - per bambini da 6 a 12 anni: >30 atti/minuto
  - dai 12 anni: >20 atti/minuto.
- (3) Le condizioni severe hanno tutte la necessità di interventi di rianimazione cardiopolmonare o di intubazione; se si presenta crisi di apnea, il respiro si blocca e non riprende, c'è indicazione a iniziare manovre di rianimazione da parte di figure laiche presenti all'evento.
- (4) Un respiro lento, superficiale, debole è probabilmente segno di apnea imminente: pensare a una sepsi o ad avvelenamento acuto, specie davanti a uno stato generale di sofferenza e pallore.
- (5) Pensare a eventuale inalazione di corpo estraneo con meccanismo a valvola che interrompe il respiro in modo non costante.
- (6) Sospettare shock anafilattico che interviene spesso dopo pochi minuti e fino a 30 minuti successivi a puntura di vespa o a ingestione di cibo che scatena allergia in quel soggetto.
- (7) Pensare a una polmonite, a volte il quadro si complica con retrazioni costo-sternali.
- (8) L'emottisi può derivare da bronchiectasie di origine infettiva, tbc, aspergillosi, cisti, forme tumorali polmonari, traumi e alterazioni cardiocircolatorie.
- (9) La respirazione è compromessa nella fase inspiratoria con netta difficoltà a inalare aria con classico verso di stridore laringeo.
- (10) Bisogna considerare anche il fatto che un bambino piccolo, sotto i 6 mesi, potrebbe presentare dispnea semplicemente per naso chiuso (rinite ostruttiva): l'azione dirimente per fare diagnosi è il netto miglioramento della dispnea dopo aver eseguito un buon lavaggio nasale.
- (11) Nel coma diabetico il respiro è stertoroso, frequente, tachipnoico, con alito acetemico per chetoacidosi metabolica.
- (12) L'apnea si definisce come mancanza di respiro per 20 secondi o più; episodi ripetuti di apnea determinano perdita di coscienza e sincope ipossica. In bambini nei primi mesi di vita tale condizione si verifica spesso in associazione a infezioni respiratorie acute (virus respiratorio sinciziale, pertosse, clamidia).

### Bibliografia essenziale

- Breathing difficulties in children. Visto in <https://www.healthnavigator.org.nz/health-a-z/b/breathing-difficulties-in-children/#:~:text=Breathing%20difficulties%20in%20children%20can,the%20airway%20or%20cystic%20fibrosis>.
- Bronchiolitis. Visto in: <https://www.nhs.uk/conditions/bronchiolitis/#:~:text=Immediate%20action%20required%3A%20Call%200999,wake%20up%20or%20stay%20awake>.
- Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):31.
- Distress respiratorio. Visto in [http://www.simeup.com/doc/congresso2014/2\\_PECCARISI.pdf](http://www.simeup.com/doc/congresso2014/2_PECCARISI.pdf).
- Schmitt BD. *Pediatric Telephone Protocols.* 16<sup>th</sup> edition. Publisher: American Academy of Pediatrics (2018).

Per contattare l'autore **Leo Venturelli**: [leoventu@libero.it](mailto:leoventu@libero.it)

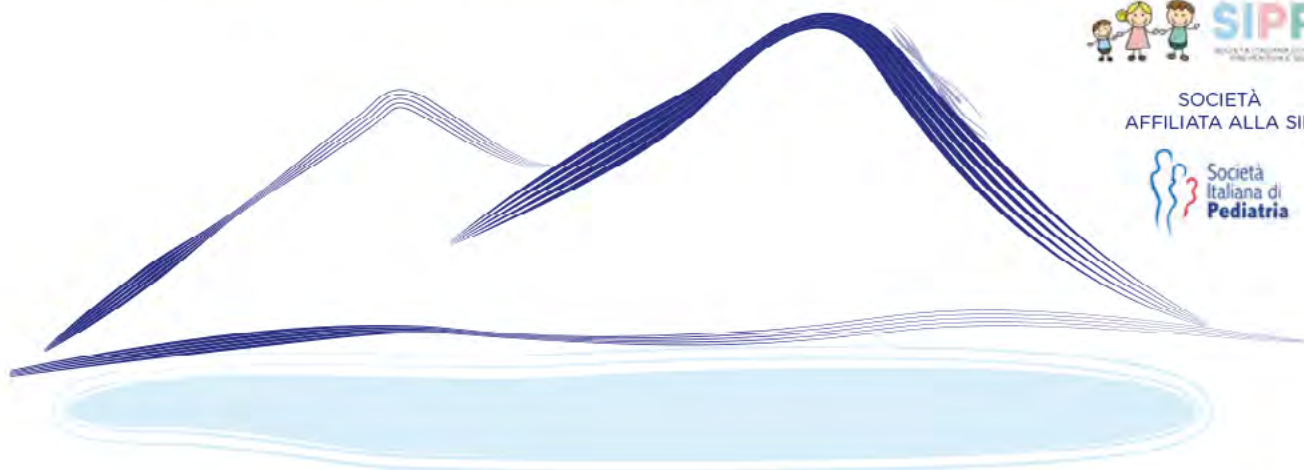


# Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ  
AFFILIATA ALLA SIP



**LUCI OMBRE ABBAGLI**

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

29 Aprile - 01 Maggio 2023

*Evento Residenziale*

Hotel Royal Continental, Napoli



Presidente del congresso: **Giuseppe Di Mauro**