

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Il long CoViD in pediatria:
dimensioni e origine del
problema

Le cefalee in età evolutiva:
approccio del pediatra al
bambino con cefalea

Dermatite atopica:
considerazioni pratiche

I segni precoci dei Disturbi dello
Spettro Autistico... una nuova
prospettiva della valutazione
neuroevolutiva

Il bambino con il diabete tipo 1:
problemi e possibili soluzioni



2023

Cari soci e amici, terminate le vacanze, che i nostri autori hanno impiegato in gran parte per finalizzare i documenti per i pediatri italiani, il Consiglio Direttivo allargato della SIPPS si riunirà a breve, dal 23 al 25 settembre, per definire gli ultimi dettagli e dare l'imprimatur conclusivo alle Guide pratiche e alle Consensus che verranno presentate e discusse al nostro Congresso Nazionale, a Bologna. Come ormai da tradizione, non saremo solo noi membri, ma, poiché sono davvero in tanti a voler dare il proprio personale contributo, il nostro Consiglio Direttivo è da tempo ormai esteso anche **ai Presidenti delle Società scientifiche con cui collaboriamo e a tutti i professionisti** che desiderano fornire un contributo concreto, partecipare attivamente all'ideazione e alla messa in pratica dei nostri progetti, e contribuire ad alimentare l'officina delle nostre idee. Questa tre giorni rappresenterà anche un'occasione preziosa per mettere in cantiere le iniziative per il 2024, grazie al contributo di tutti i partecipanti, più di 30 persone pronte a mettersi in gioco per la Pediatria italiana. Ci stiamo dunque preparando al meglio per il nostro Congresso Nazionale, in programma dal 23 al 25 novembre: **Pediatria 5P Predittiva, Preventiva, Personalizzata, Partecipata, Proattiva** e per questo desidero davvero ringraziare tutti i componenti del Consiglio Direttivo e tutti coloro che hanno partecipato alla stesura e all'organizzazione del programma scientifico e tutti i Relatori, Moderatori, Presidenti e Discussant che, con la loro disponibilità e professionalità, hanno permesso la realizzazione di tale evento. È davvero un lavoro enorme e impegnativo ma, che diventa possibile solo all'impegno e all'entusiasmo inesauribile di tutti voi. Il programma di quest'anno è ricco di novità, con argomenti di grandissimo interesse nell'ambito della Prevenzione e del Sociale. Saranno presentate e discusse tutte le principali iniziative di quest'anno: venerdì dedicheremo un'intera sessione alle Consensus Intersocietarie: **Il bambino e l'adolescente che praticano sport, Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva, Effetti extrascheletrici della vitamina D, Utilizzo dei sistemi sanitari di telemedicina nell'assistenza in età pediatrica**. In diverse sessioni verrà dato spazio alla 4 Guide pratiche intersocietarie elaborate quest'anno: venerdì mattina presenteremo **Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra**, mentre, nel pomeriggio, sarà il turno della **Guida pratica sui disturbi del comportamento alimentare**. Sabato mattina introdurremo invece, il **WHO Pocket Book**, un testo di riferimento per le cure primarie pediatriche in Italia, di cui abbiamo curato l'edizione italiana. **Un corso specifico, invece, sarà dedicato alla Guida pratica di Bioetica dell'età evolutiva nel pomeriggio di giovedì**, prima dell'inaugurazione dei lavori.

Ma gli argomenti sono tanti, innovativi e preziosi per la nostra attività: vi invito a visionare il programma con attenzione per potervi organizzare al meglio e frequentare il maggior numero di sessioni possibile. Sul programma potrete inoltre trovare anche tutte le informazioni utili per poter procedere con l'iscrizione, nel caso ancora non l'aveste fatto: le modalità sono le stesse degli altri anni e, vi ricordo inoltre che, per gli Specializzandi e i Dottorandi, questo evento di formazione è a titolo gratuito.

Tutti i Soci SIPPS che parteciperanno all'evento riceveranno in cartella congressuale tutte le iniziative editoriali disponibili in formato cartaceo, oltre al libro degli Atti del Congresso, che comprenderà la sintesi di tutte le Relazioni e le Comunicazioni presentate.

È tutto quasi pronto vi aspetto numerosi

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 3 - 2023
ISSN 1970-8165

AGORÀ	4
Il long CoViD in pediatria: dimensioni e origine del problema <i>Nicola Principi</i>	8
Le cefalee in età evolutiva: approccio del pediatra al bambino con cefalea <i>Giorgia Sforza, Lavinia Di Meglio, Massimiliano Valeriani</i>	13
Dermatite atopica: considerazioni pratiche <i>Cristiana Colonna, Nicola Adriano Monzani</i>	20
I segni precoci dei Disturbi dello Spettro Autistico... una nuova prospettiva della valutazione neuroevolutiva <i>Carmelo Rachele, Leo Venturelli</i>	25
Il bambino con il diabete tipo 1: problemi e possibili soluzioni <i>Francesco Candia, Barbara Predieri, Lorenzo Iughetti</i>	32
DALLA LETTERATURA <i>A cura di Nicola Principi</i>	41
IL TRIAGE TELEFONICO <i>A cura di Leo Venturelli</i>	47

INTERVISTE**GUARDA I VIDEO****Medicine alternative, tra scelte personali ed evidenza scientifica***Intervista al professor Gianni Bona***Focus sulla PFAPA, una patologia difficile da inquadrare e diagnosticare***Intervista al professor Fabio Cardinale***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 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, SIAIP, 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.



■ 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 si-

stematica 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).



Le Guide pratiche

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

"Una Guida pratica rivolta ai pediatri, che non affronti queste patologie in maniera specialistica ma pratica, rivolta al sospetto diagnostico, all'inquadramento di patologie molto complesse (e rare) e alla gestione sul territorio dei piccoli pazienti" spiega **Michele Fiore, pediatra di famiglia**, ideatore della Guida e componente del Consiglio Direttivo nazionale della SIPPS (co-responsabile Educazione salute e comunicazione SIPPS). "Ci muoveremo sulla falsa riga della prima edizione pubblicata a fine del 2016, ma negli anni le nuove tecniche di sequenziamento genomico hanno consentito la caratterizzazione molecolare di un numero sempre maggiore di immunodeficienze primitive: l'edizione precedente deve dunque essere aggiornata alla luce di tutte le novità di un settore che ha visto un'evoluzione e accelerazione impressionante delle conoscenze. "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.

Al lavoro dunque più di 40 autori di ben 4 Società scientifiche: SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica) e SITIP (Società Italiana di Infettivologia Pediatrica). I lavori per la realizzazione di questa Guida sono in fase di conclusione e il

documento verrà presentato in occasione del XXXV Congresso Nazionale SIPPS di Bologna.



■ Guida sulla bioetica in età pediatrica

Promotrice di questa nuova iniziativa è la Dr.ssa **Maria Elisabetta di Cosimo**. Navigare nel mare della bioetica è un processo difficile, arduo e con questa Guida, la SIPPS, in collaborazione con la FIMP, si propone di dare un aiuto a tutti i pediatri: i frutti del lavoro di questi mesi verranno pubblicati sempre in occasione del Congresso Nazionale SIPPS.



■ "Handbook" in ORL Pediatrica

"In tema di otorinolaringoiatria pediatrica abbiamo deciso di curare la stesura di un manuale che contenga 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 multidisciplinare 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".

■ 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.

Altri progetti

■ 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.

■ Traduzione *Who Pocket Book*

È stato affidato alla SIPPS l'importantissimo e prestigioso compito di tradurre in lingua italiana il *Who Pocket Book On Primary Care In Pediatrics*. Tale richiesta è motivo di orgoglio della nostra Società. Si tratta di un manuale edito da un panel di esperti (numerose) dell'OMS e di revisori esterni (altrettanto numerosi), un volume tascabile dove vengono prese in considerazione la gran parte delle patologie dell'età pediatrica, in maniera schematica e sintetica. Inoltre, tutta la parte iniziale del "tascabile" è dedicato alla *primary care* pediatrica e ai suoi bilanci di salute.

■ 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.

■ Guida pratica in oncologia dell'età pediatrica

La Guida avrà lo scopo di sistematizzare il sospetto diagnostico, la "care" e la presa in carico del paziente pediatrico oncologico, da parte del pediatra "generalista". "Abbiamo deciso di curare la stesura di una Guida pratica che contenga uno degli argomenti più sentiti anche dai pediatri di famiglia", così ci dice il Prof. **Andrea Pession (Bologna)**. "Daremo molta enfasi a come si sospetta una patologia oncologica e forniremo gli strumenti pratici per la gestione di questi pazienti complessi da parte del pediatra di riferimento. Le nuove terapie (e le loro "complicanze" a gestione domiciliare), i nuovi progressi fatti dall'oncologia pediatrica, i campanelli di allarme, il calendario vaccinale, sono solo alcuni degli argomenti che tratteremo nella Guida", conclude il Prof. Pession.

IL LONG COVID IN PEDIATRIA: DIMENSIONI E ORIGINE DEL PROBLEMA

Nicola Principi

Professore Emerito di Pediatria
Università di Milano

Riassunto

Il long CoViD (LC) pediatrico resta una condizione della quale poco si sa in termini di frequenza, manifestazioni cliniche, evoluzione a distanza e necessità di trattamento. Ciò che le ricerche recenti vanno documentando è che, nell'insieme dei bambini che presentano a distanza dalla fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 manifestazioni cliniche di cui in precedenza non avevano mai sofferto, esistono due gruppi di soggetti diversi. Quelli che hanno effettivamente sintomi e segni di malattia che dipendono ancora da SARS-CoV-2 e quelli che hanno manifestazioni dipendenti da altre cause, in primis lo stress indotto dalla pandemia e dalle norme restrittive messe in atto per limitare la circolazione del virus. Possono più facilmente rientrare nel primo gruppo i bambini che hanno avuto un CoViD-19 grave e quelli che avevano a monte una malattia cronica clinicamente rilevante. Tutti avranno prevalentemente sintomi fisici che interessano i più vari organi e apparati. Rientrano, invece, prevalentemente, nel secondo gruppo, i bambini che hanno manifestato, nel quadro del LC, variazioni significative dell'umore e della qualità del sonno o veri e propri disturbi mentali, come ansia o depressione. La precoce identificazione di questi casi è essenziale per poterli affrontare in modo efficace, riducendo i tempi di persistenza dei sintomi e l'eventuale cronicizzazione.



Introduzione

Con l'evolversi della pandemia da CoViD-19 e l'ampliarsi del numero di casi studiati in modo longitudinale, è apparso chiaro che una consistente parte della popolazione infettata da SARS-CoV-2 poteva presentare, al di là delle 4 settimane che tipicamente caratterizzavano la fase acuta della malattia, tutta una serie di altri sintomi, variabili per tipo, intensità, gravità e durata, ma comunque sufficienti a interferire in modo significativo sulla qualità di vita del singolo paziente. Più di 200 sintomi sono stati considerati, da soli o in associazione, rappresentativi del long CoViD (LC). Tra questi, senso di affaticamento, malessere generale, alterazioni del gusto e dell'odorato, disturbi della respirazione e della capacità di concentrazione sono stati quelli più comuni, anche se non sono mancate numerose segnalazioni inerenti i più vari organi e apparati, con particolare importanza per quelli neuropsichiatrici, cardiovascolari, polmonari, e gastrointestinali.¹ Che una malattia infettiva potesse essere seguita da effetti a lungo termine non ha, in realtà, particolarmente meravigliato gli esperti del settore, essendo da tempo dimostrato che un fenomeno consimile era stato da tempo segnalato a valle di altre malattie in prevalenza, anche se non solo, virali. Gli esempi della malattia post infezione da virus Ebola, da virus Dengue, da virus Chikungunya, da virus *West Nile*, da *Coxiella burnetii* o da *Giardia lamblia* sono ben noti agli esperti, anche se, in genere, non hanno trovato chiaro inquadramento patogenetico né precise indicazioni diagnostico-terapeutiche.²

Per quanto riguarda il CoViD-19, la presenza di una situazione di LC è stata segnalata sia nell'adulto, sia nel bambino, anche se nella massima parte degli

Abstract

Pediatric long CoViD (LC) remains a poorly known condition in terms of frequency, clinical manifestations, distant evolution and need for treatment. Recent research is documenting that, in the set of children who present, after the acute phase of the SARS-CoV-2 infection, clinical manifestations from which they had never previously suffered, there are two different groups of subjects. Those who have symptoms and signs of illness that still depend on SARS-CoV-2 and those who have manifestations which are dependent on other causes, primarily the stress induced by the pandemic and the restrictive rules put in place to limit the circulation of the virus. Children who have had severe CoViD-19 and those who had a serious chronic disease upstream can more easily fall into the first group. These generally have physical symptoms regarding the most various organs and systems. On the other hand, children who have shown significant changes in mood and quality of sleep or real mental disorders, such as anxiety or depression, fall mainly into the second category. The early identification of these cases is essential to deal with them effectively, reducing the duration of symptoms and any chronicity.

Parole chiave

long CoViD-19, diagnosi, sintomi, pandemia, infezione, virus

Keywords

long CoViD-19, diagnosis, symptoms, pandemic, infection, viruses

studi gli adulti sono sembrati più spesso colpiti dei bambini. Moltissimi problemi su questa condizione restano, comunque, aperti, specie per quello che riguarda la pediatria. Tra questi, l'esatta frequenza e l'origine del problema, elementi la cui conoscenza è di fondamentale importanza per valutare il peso clinico, le necessità e il tipo di intervento da proporre nel singolo caso. Scopo del lavoro è quello di discutere questi punti in modo da offrire al pediatra una logica di comportamento razionale a fronte di un sospetto caso di LC.

■ La definizione di long CoViD in pediatria

Definire il LC è stato apparentemente facile fin dai primi mesi di pandemia. Genericamente si è definito LC ogni manifestazione clinica presente dopo la fase acuta di malattia, in genere dopo 4 settimane dall'infezione da SARS-CoV-2, che non fosse presente in precedenza e non fosse attribuibile ad altre cause. Queste manifestazioni cliniche potevano essere semplicemente la prosecuzione di ciò che si era visto durante la fase acuta o, esaurite queste, essere sintomi e segni di malattia completamente nuovi e diversi. In realtà, ciò che sembrava semplice si è non poco complicato perché le Società scientifiche non si sono trovate d'accordo soprattutto su un punto, vale a dire sulla durata del periodo successivo alla fase acuta, nella quale la presenza di sintomi poteva configurare la diagnosi di LC. Diverse definizioni sono state proposte e utilizzate negli studi volti a capire le caratteristiche del LC.³⁻⁵ La conseguenza maggiore è stata che i risultati degli studi non sono stati, a priori, comparabili, essendo ovvio che più casi sarebbero stati raccolti quando il periodo di follow up diveniva maggiore e che la caratterizzazione dei casi poteva essere differente proprio in funzione della diversa lunghezza del periodo di controllo. Ad aggravare la situazione, almeno per quanto riguardava la pediatria, è intervenuto, poi, un secondo elemento. Le definizioni di LC di cui si è detto sono state preparate considerando ciò che veniva descritto per l'adulto, senza tener conto delle peculiarità dell'espressività clinica di CoViD-19 nel bambino e del fatto che, soprattutto nei bambini più piccoli, la raccolta di informazioni sui sintomi a distanza poteva essere assai più complessa per le difficoltà o addirittura l'impossibilità di comunicare i sintomi dei quali i piccoli potevano soffrire. Risultato finale, i dati pediatrici raccolti per molti mesi con le definizioni riferite al LC dell'adulto sono stati molto diversi da studio a studio e potenzialmente molto discutibili nei singoli casi. Solo molto recentemente è stata preparata una definizione di LC pediatrico,⁶ molto dettagliata e precisa che certamente permette di individuare senza grossi errori i veri casi di LC (Tabella 1). Sfortunatamente, questa definizione è stata usata in pochissimi casi, cosicché molte delle valutazioni sul LC pediatrico possono essere fatte solo tenendo conto degli studi, questi molto numerosi, nei quali sono state utilizzate le definizioni preparate per l'adulto. Ciò spiega, almeno in parte, le difficoltà emerse tutte le volte che si è cercato di capire quali fossero le caratteristiche del LC pediatrico.

Tabella 1. Definizione di LC pediatrico.

Il LC pediatrico è quella condizione nella quale un soggetto di età pediatrica presenta sintomi, almeno uno dei quali è di tipo fisico, che:
a. sono continuati o si sono sviluppati dopo una diagnosi di CoViD-19 confermata da uno o più test di laboratorio;
b. impattano sulla salute fisica e mentale o sulla socialità;
c. interferiscono con alcuni aspetti della vita quotidiana (scuola, lavoro, relazioni sociali) e
d. persistono per un minimo di 12 settimane dopo il test iniziale per il CoViD-19 (anche se l'intensità dei sintomi aveva presentato oscillazioni nel corso del periodo).

■ La frequenza del LC in pediatria

Secondo quanto riportato dalle principali metanalisi delle pubblicazioni che hanno tentato di caratterizzare il LC pediatrico, la frequenza di diagnosi di LC nel bambino è di circa il 25%.^{7,8} Ciò significa che, considerando nel loro insieme tutti gli studi disponibili, si arriva a concludere che un bambino su 4 soffre di LC. In realtà, come si è già accennato, i valori riscontrati nei singoli studi sono assai diversi tra loro. Si va da studi con frequenza di riscontro di LC di pochi punti percentuali a studi nei quali questa sale ben al di sopra del 60%. Il valore del 25% è riferito alla media, ma non esprime certo un dato sicuro. Le ragioni delle differenze tra i vari lavori sono soprattutto legate al già ricordato uso di criteri diversi per definire il LC pediatrico. A questo, vanno, inoltre, aggiunti altri fattori capaci di portare a determinazioni di frequenza assai diverse. Tra questi, soprattutto le carenze metodologiche presenti nella massima parte dei lavori finora prodotti. In molti casi, la raccolta dei dati è stata fatta tramite questionari, con il rischio che molte risposte date da genitori apprensivi o, all'opposto, superficiali non corrispondessero alla realtà. Inoltre, in molti studi, sono stati inclusi soggetti per i quali l'infezione da SARS-CoV-2 è stata solo supposta ma non dimostrata dalla positività di attendibili esami di laboratorio. Infine, in certi casi, sono state raccolte le informazioni riguardanti soltanto certe manifestazioni cliniche stabilite a priori, trascurando altri segni e sintomi che potevano essere quantitativamente importanti. Non abbiamo, quindi, nessuna certezza sull'esatta frequenza di LC nei bambini. Solo quando verranno effettuati studi metodologicamente ineccepibili che tengano conto della definizione di LC pediatrico potremo avere dati vicini alla realtà. Ciò che è, comunque, certo, che il LC pediatrico esiste e che i bambini che hanno avuto il CoViD-19 debbono essere seguiti per questo problema.

■ L'origine del LC pediatrico

Un'idea dell'origine del LC nel bambino può essere desunta dagli studi pediatrici che hanno avuto la correttezza di includere, accanto al gruppo dei bambini con pregressa infezione da SARS-CoV-2, anche bambini sani. La presenza di un gruppo di controllo è essenziale per distinguere se una certa situazione, in questo caso il LC, è realmente legata a una causa definita, cioè l'infezione da SARS-CoV-2, o dipende da altro. Se si analizzano

i dati raccolti dagli studi che includono un gruppo controllo, si vede molto bene che una grandissima parte delle manifestazioni cliniche rilevata nei soggetti infetti (Tabella 2), è documentabile con una frequenza assai simile anche nei bambini che non lo sono. Scorporando dalla metanalisi di Lopez-Leon e collaboratori gli studi con controllo e confrontando la frequenza dei sintomi riportati negli infetti e nei non infetti si è visto che variazioni di umore, senso di affaticamento, cefalea, problemi di concentrazione, perdita dell'appetito, rinite, mialgie/artralgie, tosse, mal di gola, nausea/vomito erano egualmente rappresentati nei 2 gruppi e solo dispnea persistente (OR 2,69; IC 95% 2,30–3,14), anosmia/perdita del gusto (OR 10,68; IC 95% 2,48–46,03), febbre (OR 2,23; IC 95% 1,2–4,07) erano più comuni negli infetti. Ciò sembra suggerire che a costituire il LC pediatrico siano presenti due diverse entità: da un lato le patologie realmente dovute a SARS-CoV-2 e dall'altro quelle dipendenti da cause diverse che nello stesso periodo hanno agito sia sugli infetti sia sui non infetti, aumentando significativamente il numero di bambini con problemi. Se si considerano quelli che dai lavori meglio eseguiti sembrano i fattori di rischio per lo sviluppo di LC nel bambino si può capire quali siano i casi nei quali questa sindrome dipende probabilmente dal virus in modo diretto e quali possono dipendere da altre cause. A maggior rischio di LC sono soprattutto i bambini che hanno avuto una forma grave di CoViD-19, specie se erano anche portatori di un'importante patologia cronica.⁹ Guarda caso, le forme di CoViD-19 più spesso associate a LC sono quelle nelle quali la gravità della forma si è spesso associata a una dimostrata abnorme risposta immunitaria all'infezione che, oltre a determinare la tempesta citochinica responsabile del danno, può favorire la persistenza di SARS-CoV-2, la riattivazione di altri virus già presenti in forma latente nell'organismo o, più semplicemente, l'aggravio

di patologie già in atto.¹⁰ Sono questi, probabilmente, i soggetti con più ampia probabilità di avere un LC direttamente dovuto al virus e che devono, quindi, essere attentamente controllati dopo la fase acuta. Al contrario, è molto probabile che abbiano un LC indipendente dal virus coloro che presentano manifestazioni di tipo comportamentale, con variazioni dell'umore e dello stato d'animo, o abbiano sintomi fortemente indicativi di un vero e proprio disagio mentale. Tutti i controlli epidemiologici eseguiti in campo neuropsichiatrico hanno chiaramente evidenziato che durante la pandemia si è dimostrato un costante e progressivo aumento dei casi di bambini e adolescenti che presentavano disturbi mentali e che questo fenomeno era egualmente presente sia tra coloro che si erano infettati, sia tra i non infetti. La pandemia e le misure restrittive messe in atto dalle autorità sanitarie per contenere la circolazione di SARS-CoV-2 hanno comportato profonde modifiche delle abitudini di vita di tutti i soggetti di età pediatrica, causando una condizione di stress cronico che si è inevitabilmente ripercossa sull'equilibrio psichico di questi soggetti, con il rischio di creare problemi nuovi in quelli precedentemente sani e di peggiorare la situazione in quelli già compromessi.^{11,12} Tra l'altro, la dipendenza dalla pandemia e dalle misure restrittive di una parte dei casi di LC renderebbe ragione del perché il LC è stato diagnosticato anche in soggetti con infezione del tutto asintomatica, di per sé a basso rischio di gravi lesioni organiche sia acute sia di lunga durata. Tutto ciò porta a dire che i bambini che hanno avuto il CoViD-19 meritano un occhio di riguardo nel periodo successivo alla fase acuta, specie se già prima di questa soffrivano di qualche patologia cronica.¹³ D'altra parte, soprattutto per gli adolescenti, quattro chiacchiere con il paziente e, quando serve, con i genitori per capire l'eventuale disagio mentale e la necessità di un supporto psichiatrico sembrano proprio opportune.

Tabella 2. Principali sintomi riferiti o evidenziati nei soggetti di età pediatrica con LC. (Modificato da 7)

NEUROPSICHIATRICI	(%)	CARDIORESPIRATORI	(%)
Cambiamento di umore	16,50	Sintomi respiratori	7,62
Senso di affaticamento	9,66	Congestione nasale	7,53
Sonno disturbato	8,42	Ipotensione ortostatica	6,92
Mal di testa	7,84	Attività fisica difficoltosa	5,73
Difficoltà di concentrazione e apprendimento	6,27	Dolori al torace	4,52
Disturbi neurologici (formicolio, tremori)	0,86	Rinorrea	4,15
		Tosse	3,80
		Alterazioni ritmo cardiaco	2,29
		Palpitazioni	1,27
GASTROINTESTINALI	(%)	DERMATOLOGICI	(%)
Dolori addominali	2,91	Iperidrosi	4,66
Stipsi	2,05	Cute secca, rash	2,61
Diarrea	1,68	Perdita di capelli	1,17
Vomito/nausea	1,53		
ALTRI SINTOMI	(%)		
Perdita dell'appetito	6,07		
Alterazioni dell'olfatto	5,60		
Modificazioni del peso	3,99		
Mialgie/artralgie	3,76		
Alterazioni del gusto	3,65		
Disturbi uditivi (dolori, tinnito)	3,41		
Disturbi visivi (fotofobia, congiuntivite, ecc.)	3,00		

■ Il futuro del LC pediatrico

Una domanda che sorge spontanea, quale che sia l'origine del LC, è se questa sindrome continuerà a creare le stesse problematiche viste durante la pandemia o, nel tempo, potrà cambiare in frequenza e caratteristiche. La pandemia è dichiarata ufficialmente finita, ma SARS-CoV-2 continua a circolare, sia pure sotto forme diverse da quelle iniziali. Numerose varianti si sono succedute, con capacità di infettare e di causare danni di volta in volta differenti. Attualmente, Omicron e le sue subvarianti restano preminenti, ma è assai probabile che nel tempo altre varianti acquistino un ruolo maggiore. Inoltre, un sempre più elevato numero di bambini si è immunizzato o perché si è infettato o perché è stato vaccinato. Le varianti e i vaccini possono modificare frequenza e clinica del LC? I dati raccolti finora sembrano dare una risposta affermativa e suggeriscono che i casi di LC pediatrico dovrebbero ridursi, sia per quello che riguarda i casi virus-dipendenti, sia per gli altri. Esistono dati che indicano che i soggetti con Omicron hanno rischio più basso di sviluppare LC, forse perché questa variante sembra avere minore patogenicità e, quindi, più bassa probabilità di innescare i meccanismi di cronicizzazione dell'infezione o del peggioramento del danno preesistente.¹⁴ Inoltre, i vaccini sono correlati con un minore rischio di LC, anche in questo caso per il fatto che i soggetti vaccinati hanno minor rischio di sviluppare CoViD-19 grave.¹⁵ La sommatoria del ruolo delle varianti con quello dell'immunità fa, quindi, pensare che in futuro, a meno della comparsa di varianti del tutto diverse, con maggiore patogenicità e capacità di sfuggire ai vaccini disponibili, il LC legato al virus sarà meno presente e meno importante. Lo stesso si può pensare per i casi derivati dallo stress legato

alla pandemia perché la totale rimozione delle restrizioni e il ridimensionamento del problema infettivo dovrebbero portare a una progressiva diminuzione dei casi legati a queste variabili. Un dato in questo senso è stato recentemente segnalato negli USA¹⁶ dove una ricerca condotta su larga scala ha dimostrato che negli ultimi mesi le richieste di accesso in Pronto Soccorso per problemi di salute mentale sono finalmente diminuiti, dopo un lungo periodo di crescita e di frequenza sempre a livello superiore a quello registrato prima della pandemia.

■ Conclusioni

IL LC pediatrico è un dato di fatto. Di esso si sa, però, troppo poco per poter dare sicure linee guida sia di diagnosi, sia di intervento successivo. Sulla diagnosi, qualcosa si sta chiarendo, anche se il dettaglio è del tutto da definire. D'altra parte, è possibile che le cose in futuro cambino, proprio in funzione del variare del virus, della rimozione delle misure di contenimento della sua diffusione e della disponibilità di vaccini. Del tutto non risolto è, invece, il problema di cosa fare nei casi con diagnosi molto probabilmente certa. Se nella stragrande maggioranza dei casi i sintomi legati al virus tendono a scomparire entro breve tempo, è anche vero che in certi rimangono molto a lungo. Differenziare, a priori, i primi dai secondi sembra molto difficile, anche se è ovvio che chi aveva già qualcosa corre il maggior rischio non solo di avere LC, ma di averlo di lunga durata. Tutto ciò impone molta attenzione da parte del pediatra che segue questi soggetti. Anche più difficile è affrontare i casi con problemi comportamentali o di salute mentale, per i quali il lavoro del pediatra non può rimanere isolato ma deve essere affiancato almeno dai servizi neuropsichiatrici di territorio, non sempre disponibili come sarebbe necessario.

Bibliografia

1. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;55:101762.
2. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasakiet A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022;28(5):911-23.
3. World Health Organization. Post CoViD-19 condition (Long CoViD). Visto in: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.
4. National Institute of Health. Long CoViD Resources and Research about Long COVID. Visto in: <https://www.nhlbi.nih.gov/covid/long-covid#:~:text=Long%20COVID%2C%20long%20Dhaul%20COVID,than%20symptoms%20of%20COVID%2D19%20>.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). CoViD-19 rapid guideline: managing the long-term effects of CoViD-19. Visto in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
6. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, et al. Long CoViD (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child* 2022;107(7):674-80.
7. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-CoViD in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* 2022;12(1):9950.
8. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, et al. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Public Health* 2023;16(5):660-72.
9. Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J, et al. Post CoViD-19 condition diagnosis: A population-based cohort study of occurrence, associated factors, and healthcare use by severity of acute infection. *J Intern Med* 2023;293(2):246-58.
10. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-CoViD-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2022;59(2):2101341.
11. Radhakrishnan L, Leeb RT, Bitsko RH, et al. Pediatric Emergency Department Visits Associated with Mental Health Conditions Before and During the CoViD-19 Pandemic - United States, January 2019-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(8):319-24.
12. Leeb RT, Bitsko RH, Radhakrishnan L, et al. Mental health-related emergency department visits among children aged <18 years during the CoViD-19 pandemic - United States, January 1-October 17, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1675-80.
13. Esposito S, Principi N, Azzari C, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr* 2022;48(1):42.
14. Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, et al. Long-CoViD Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses* 2022;14(12):2629.
15. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of CoViD-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293-302.
16. Anderson KN, Johns D, Holland KM, et al. Emergency Department Visits Involving Mental Health Conditions, Suicide-Related Behaviors, and Drug Overdoses Among Adolescents - United States, January 2019-February 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72(19):502-12.

LE CEFALEE IN ETÀ EVOLUTIVA: APPROCCIO DEL PEDIATRA AL BAMBINO CON CEFALEA

Giorgia Sforza¹, Lavinia Di Meglio², Massimiliano Valeriani^{1,3}

¹Developmental Neurology Unit, Ospedale pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

²University Hospital Pediatric Department, Ospedale pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Università Tor Vergata, Roma

³Center for Sensory-Motor Interaction, Denmark Neurology Unit, Aalborg University; Denmark

Riassunto

La cefalea rappresenta la patologia neurologica più frequente in età pediatrica. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di una situazione benigna che può, tuttavia, non infrequentemente divenire causa di limitazioni significative. L'approccio al bambino con cefalea inizia con una descrizione dettagliata della cefalea, seguita dall'esame obiettivo neurologico e dall'eventuale esecuzione di ulteriori accertamenti (neuroimaging, esami di laboratorio) al fine di discriminare le cefalee di natura primaria (le più frequenti: emicrania e cefalea di tipo tensivo) dalle secondarie (in cui la cefalea è sintomo di un'altra patologia sottostante). La diagnosi di cefalea primaria è clinica, secondo i criteri diagnostici ICDH-3. Gli analgesici e i triptani rappresentano la prima linea terapeutica dell'attacco acuto. In presenza di >4 episodi di cefalea al mese, è indicata la terapia profilattica; in età evolutiva l'amitriptilina e il topiramato sono i farmaci indicati. Primi trial clinici sulla popolazione pediatrica sono in corso sull'utilizzo degli antagonisti del recettore CGRP e della tossina botulinica.



Introduzione

La cefalea rappresenta la patologia neurologica più frequente in età pediatrica, con una prevalenza in età evolutiva stimata tra il 5,9 e l'82%.¹ In particolare, all'età di 3 anni, il 3-8% dei bambini ha lamentato almeno un episodio di cefalea e l'incidenza aumenta parallelamente con l'età, con una prevalenza nella fascia 7-15 anni del 26-82%, e un picco di presentazione intorno agli 11-13 anni.¹ L'incidenza tra maschi e femmine è sovrapponibile sino alla pubertà; successivamente, si assiste a una maggior incidenza nel sesso femminile (legata a fattori ormonali), soprattutto dell'emicrania, con un rapporto M/F di 1:3.^{1,2} Nella maggior parte dei casi, le cefalee rappresentano una condizione benigna e possono essere di natura primaria (le più frequenti: emicrania e cefalea di tipo tensivo) o secondaria (in cui la cefalea è sintomo di un'altra patologia sottostante).

L'emicrania, forma primaria più comune in età pediatrica, rappresenta una delle principali cause di disabilità, con limitazioni sui rapporti sociali, l'attività fisica e la frequenza scolastica. Nel 2016, nel *Global Burden of Disease*, l'emicrania è risultata la prima causa di disabilità nella fascia di età 15-49 anni.²

La patogenesi dell'emicrania è multifattoriale e coinvolge meccanismi genetici, neuronali e vascolari; la familiarità rappresenta il principale fattore di rischio. Altri fattori associati sono: obesità, comorbilità psichiatriche, alterazioni del ritmo sonno-veglia e presenza di equivalenti emicranici.^{1,3} Il primo approccio a un bambino con cefalea ha il fine principale di discriminare le cefalee primarie dalle secondarie, essendo le cefalee secondarie di importante gravità clinica e spesso soggette a terapia eziologica risolutiva.

Abstract

Headache is the most common pediatric neurological disease. In most cases headache is a benign condition, however, it is a main cause of disability in children. The diagnostic approach starts with a detailed description of the headache features followed by a complete medical history, physical and neurological examination and, if necessary, other exams (neuroimaging, blood exams) to differentiate primary (with migraine and tension-type headache) from secondary headache (caused by an underlying pathology). The diagnosis is clinical according to the ICDH-3 diagnostic criteria. Analgesics and triptans are the main drugs for acute treatment. Prophylaxis is indicated in case of recurrent headache (>4 episodes per month) with amitriptyline and topiramate being the first-choice drugs. The first trials on the use of CGRP antagonists and botulinum toxin in children are underway.

Parole chiave

cefalea, emicrania, diagnosi, analgesici, triptani, terapie sperimentali

Keywords

headache, migraine, diagnosis, analgesics, triptans, experimental therapies

■ Classificazione ed eziologia

Le cefalee si dividono classicamente in: forme primarie, alla cui base vi sarebbe un'interazione tra fattori genetici predisponenti e ambientali; e forme secondarie, nelle quali il dolore rappresenta il sintomo di molteplici condizioni che possono coinvolgere il sistema nervoso e le strutture intracraniche o, anche originarsi a livello extracranico.^{1,4}

Analogamente all'emigrania degli adulti, una volta escluse le cause secondarie, si può procedere con la diagnosi di cefalea primaria, che risulta essere clinica. L'attuale sistema di classificazione internazionale delle cefalee (ICDH-3) propone i medesimi criteri diagnostici per la popolazione pediatrica e adulta (a eccezione di alcuni aspetti dell'emigrania in età evolutiva, vedi Tabella 1).⁴

Il bambino non è "un piccolo adulto", è importante conoscere le peculiarità della presentazione delle cefalee primarie in età evolutiva, al fine di non incorrere in ritardo diagnostico o sottostima delle diagnosi.^{4,7}

Le cefalee primarie si dividono classicamente in emigrania con o senza aura, cefalea tensiva, cefalee autonomico-trigeminali e altre cefalee primarie.⁴

Emigrania con o senza aura: cefalea primaria più comune in età pediatrica, è associata a sintomi neurologici, autonomici, emotivi e cognitivi. Si tratta di una patologia multifattoriale derivante da un complesso meccanismo d'interazione di fattori genetici e ambientali, che determinano alterazioni del sistema neurale e vascolare cerebrale, con conseguente attivazione trigeminale e innesco della cosiddetta *cortical spreading depression*, responsabile dei sintomi dell'emigrania.⁵ In età evolutiva il dolore risulta spesso martellante o pulsante, prevalentemente bilaterale (>80%), nella regione frontale (60,9%). Il criterio temporale risulta di difficile applicazione; spesso i bambini con età inferiore ai 6 anni presentano attacchi di durata inferiore ai 30 minuti.^{4,7} Caratteristica dell'emigrania è l'associazione del dolore a sintomi neurovegetativi come nausea e vomito, fotofobia e fonofobia.^{1,4,7}

La maggiore difficoltà nella diagnosi di emigrania in età pediatrica è rappresentata dalla scarsa capacità dei bambini di descrivere le caratteristiche del dolore e dei sintomi associati: la fotofobia e la fonofobia si possono rilevare più spesso da comportamenti evitanti tali stimoli.^{4,7} L'emigrania può essere preceduta o accompagnata dall'aura, complesso di sintomi neurologici focali transitori ricorrenti seguiti da completa risoluzione entro 60 minuti. In età evolutiva, l'aura è solitamente unilaterale e di tipo visivo (87,1%) e la prevalenza è inferiore (1,6%), infatti non sempre gli attacchi di emigrania sono accompagnati da aura.⁸ L'emigrania si può classificare in: episodica (<15 attacchi/mese) o cronica (≥15 o più giorni/mese di cefalea per più di tre mesi con almeno 8 giorni/mese con caratteristiche di tipo emigranico).⁴ Uno dei principali fattori di cronicizzazione è l'elevato utilizzo di farmaci; pertanto, in quel caso verrà inquadrata come *Medication Overuse Headache* (MOH).^{1,4} Peculiari dell'età evolutiva sono le "sindromi periodiche infantili", anche note come equivalenti emigranici, ribattezzate dall'ICHD-3 come le *sindromi episodiche che possono essere associate all'emigrania*.

crania. Condividono con l'emigrania il meccanismo patogenetico e appartengono a questo gruppo quattro condizioni principali: due disturbi gastrointestinali ricorrenti (sindrome del vomito ciclico ed emigrania addominale), la vertigine parossistica benigna e il torcicollo benigno parossistico.^{1,4,9} Sono caratterizzate da completo benessere tra gli episodi, stereotipia degli episodi, familiarità per emigrania o cefalea. Pazienti con questo tipo di disturbi possono presentare emigrania (con o senza aura) o è probabile che la sviluppino in futuro. Seppur non riconosciuti dalla ICHD-3, anche la cinetosi, le coliche gassose del lattante, i disturbi periodici del sonno e il bruxismo sono fattori di rischio per il futuro sviluppo di emigrania.⁹

Cefalea di tipo tensivo: seconda cefalea più comune in età pediatrica. La cefalea muscolo-tensiva causa un dolore diffuso, bilaterale, non accompagnato da nausea, vomito o aura. Si divide in tipo tensivo episodica-sporadica, tensivo episodica-frequente, tensivo-cronica.⁴

Cefalee autonomico-trigeminali: cefalee molto rare in età pediatrica, sono caratterizzate da dolore nella regione trigeminale con caratteristiche autonome. La più comune è la cefalea a grappolo, contraddistinta da dolore urente fronte-orbitario monolaterale accompagnato da chemosi congiuntivale, rinorrea monolaterale, miosi e ptosi. Spesso è associata a iperattività motoria, poiché il paziente non riesce a trovare una posizione di sollievo.⁴

Altre cefalee primarie: ICDH-3 ne riconosce molteplici; riveste sempre più importanza la cefalea quotidiana persistente di nuova insorgenza (*new daily persistent headache*), caratterizzata da un inizio ben definito, dolore continuo e non remittente che dura più di 3 mesi.^{4,10}

Cefalee secondarie: cefalee *de novo* che si verificano contestualmente a un altro evento patologico in grado di causare cefalea. La ICHD-3 riconosce le seguenti cefalee secondarie, attribuite a: trauma o lesione cranica e/o cervicale, patologia vascolare cranica o cervicale, patologia intracranica non vascolare, uso di una sostanza o dalla sua sospensione, infezione, disturbo dell'omeostasi, disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o cervicali, disturbo psichiatrico.^{1,4,11}

■ Approccio al bambino con cefalea

L'approccio al bambino con cefalea inizia con una descrizione dettagliata della cefalea, seguita dall'esame obiettivo neurologico e dall'eventuale esecuzione di ulteriori accertamenti.^{1,11}

La caratterizzazione della cefalea è il primo passo fondamentale per dirimere tra forme primarie e secondarie.

Criterio temporale

Il criterio temporale secondo la classificazione di Rothner divide le cefalee in quattro categorie:^{1,11,12}

- cefalea acuta, primo episodio di cefalea in assoluto. Si tratta spesso di cefalee secondarie o dell'esordio di una cefalea primaria;

Tabella 1. Criteri diagnostici per le cefalee primarie secondo ICDH-3.

	<i>Eemicrania senza aura</i>	<i>Eemicrania con aura</i>	<i>Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica*</i>
Criteria	<p>A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D</p> <p>B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione unilaterale 2. dolore di tipo pulsante 3. dolore con intensità media o forte 4. aggravata da/che limiti le attività fisiche di routine (ad esempio, camminare, salire le scale) <p>D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. presenza di nausea e/o vomito 2. presenza di fotofobia e fonofobia <p>E. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3</p>	<p>A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C</p> <p>B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. visivi 2. sensitivi 3. parola/linguaggio 4. motori 5. del tronco encefalico 6. retinici <p>C. Almeno tre delle sei seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti 2. due o più sintomi dell'aura si manifestano in successione 3. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti 4. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale 5. almeno un sintomo dell'aura è positivo 6. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea <p>D. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3</p>	<p>A. Almeno 10 episodi di cefalea che si verificano in media < 1 giorno al mese (< 12 giorni all'anno) e che soddisfano i criteri B-D</p> <p>B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o moderata 4. non aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. assenza di nausea e vomito 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe <p>E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3</p>
Note	<p><i>Nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) gli attacchi possono durare 2-72 ore e il dolore è spesso bilaterale</i></p>		<p><i>*Criterio A per episodica frequente: almeno 10 episodi di cefalea che si verificano in media 1-14 giorni al mese per più di 3 mesi (≥ 12 e < 180 giorni all'anno)</i></p>

- cefalea acuta ricorrente, episodi di cefalea intervallati da periodi di completo benessere; a questo gruppo appartengono le cefalee primarie;
- cefalea cronica progressiva, cefalea caratterizzata da un progressivo aumento della frequenza e della severità. Questo gruppo va particolarmente attenzionato poiché potrebbe celarsi una patologia secondaria coinvolgente il sistema nervoso centrale (SNC);
- cefalea cronica non progressiva, cefalea che si manifesta per più di 4 ore al giorno e per più di 15 giorni al mese per almeno 3 mesi. La cefalea più frequente di questo gruppo in età pediatrica è l'emicrania cronica.

Localizzazione del dolore

La localizzazione del dolore comprendente la sede di inizio, in associazione a unilaterale/bilateralità, fondamentali nel processo diagnostico. Va sempre posta attenzione al dolore in sede occipitale poiché potrebbe rappresentare la spia di

un processo occupante spazio in fossa cranica posteriore; tuttavia, in assenza di anomalie all'esame obiettivo neurologico e nella storia anamnestica, spesso è causato da cefalee benigne.^{1,4,11}

Caratteristiche, sintomi associati e durata

È importante indagare circa le caratteristiche del dolore (pulsante, trafittivo, costrittivo, martellante), l'eventuale presenza di nausea, vomito, fonofobia, fotofobia. Molta attenzione va posta a eventuali risvegli notturni per cefalea e al vomito nelle prime ore del mattino.^{1,4,11}

Background e fattori trigger

L'esecuzione di una corretta anamnesi patologica prossima e remota è fondamentale (febbre, storia di trauma recente, familiarità, presenza di equivalenti emicranici, anamnesi farmacologica). Vanno valutati eventuali fattori trigger e le terapie concomitanti.^{1,11}

Esame obiettivo

A seguire, si procede con l'esecuzione di esame obiettivo generale ed esame obiettivo neurologico. Vanno sempre valutate la cute (per evidenziare eventuali discromie cutanee), la circonferenza cranica e la presenza di segni meningei.^{1,11} Nelle forme secondarie a patologie neurologiche acute (emorragia, trombosi, tumori del SNC, meningite), l'esame obiettivo è in gran parte dei casi patologico. L'esame del fondo oculare è uno step fondamentale dell'esame obiettivo neurologico e, in assenza di definita causa secondaria o primaria, andrebbe sempre eseguito. Qualora il pediatra non abbia familiarità con tale metodica, è necessario farlo eseguire in tempi brevi.^{1,4,5,11}

Red flags

Durante la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo va ricercata l'eventuale presenza di *red flags*, divise in *high risk red flags* e *relatively red flags* (Tabella 2).¹³

Neuroimaging ed eventuali altri accertamenti

L'esecuzione di uno studio di *neuroimaging* non va proposta routinariamente: l'esperienza e la valutazione clinica rivestono infatti un ruolo primario nella scelta del *management* diagnostico. La presenza di *high risk red flags* e, nell'ambito delle cefalee primarie, la presenza di aura o le modifiche dell'abituale pattern di presentazione, rappresentano un'indicazione all'esecuzione di *neuroimaging*; in presenza di *relatively red flags* l'approccio è personalizzato. Le metodiche a disposizione sono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). L'esame di prima scelta è la

RM; rispetto alla TC è la metodica più accurata per lo studio del SNC e non espone il bambino a radiazioni, tuttavia, necessita di tempi di acquisizione maggiori, collaborazione (spesso anestesia nei bambini <6 anni) e ha costi più elevati. La TC va soprattutto considerata nelle situazioni di emergenza nel setting di pronto soccorso, in cui è necessario un esame rapido, o in presenza di controindicazioni alla RM.^{1,11,13}

Eventuali esami del sangue e/o puntura lombare vanno eseguiti sulla base del sospetto diagnostico; l'elettroencefalogramma non è indicato, a eccezione di manifestazioni visive peculiari o nei casi di *Migralepsy*.^{1,11}

Terapie dell'attacco acuto

Le cefalee primarie possono portare a una compromissione del funzionamento globale del bambino. La risoluzione dell'attacco acuto con pronta ripresa delle attività routinarie rappresenta il primo obiettivo terapeutico. Uno strumento fondamentale è rappresentato dal diario delle cefalee. Il diario permette al clinico di valutare l'eventuale necessità di terapia profilattica e la risposta alla stessa. Al fine di limitare la MOH, non andrebbero assunti analgesici per più di 14 giorni al mese e triptani per più di 9 giorni al mese (Tabella 3).^{1,11,14} Durante l'attacco acuto va garantito un ambiente idoneo alla patologia, privo di inquinamento sonoro e luminoso.¹

Analgesici

I farmaci ad azione analgesica (FANS e paracetamolo) rappresentano la prima linea terapeutica per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo, vanno assunti durante i primi 30 minuti

Tabella 2. *Red flags*.

High risk red flags	Relatively red flags
Modifiche nel tono dell'umore o nella personalità in giorni/settimane	Cefalea occipitale
Cefalea correlata a vomito importante, soprattutto al risveglio	Età <5 anni
Cefalea che si accentua con l'attività fisica o con la tosse	
Cefalea notturna, che si presenta in posizione supina o con la manovra di Valsalva	
Stato di coscienza alterato	
Papilledema	
Deficit neurologici focali o meningismo	
Convulsioni o febbre	
Popolazioni ad alto rischio (pazienti con anemia falciforme, neoplasie, trauma cranico recente, derivazione ventricolo-peritoneale)	
Alterazione del pattern della cefalea in pazienti con diagnosi di cefalea primaria	
Condizioni generali scadenti	
Aumento della circonferenza cranica	
Paralisi dei nervi cranici	
Movimenti oculari anomali, strabismo, riflesso pupillare patologico, difetti del campo visivo, atassia, disturbo della deambulazione, difficoltà di coordinazione	
Insorgenza improvvisa della cefalea (per la prima volta o peggior mal di testa della vita)	
Peggioramento dell'intensità o delle caratteristiche della cefalea	

Tabella 3. Terapia dell'attacco acuto e profilattica.

Farmaco (livello di evidenza)	Posologia	Eventi avversi	Controindicazioni
Terapia dell'attacco acuto			
Paracetamolo A	15 mg/kg, massimo 1 g dose	Rash cutaneo, eritema, orticaria, epatopatia	Ipersensibilità, epatopatia, grave anemia emolitica
Ibuprofene A	10 mg/kg per via orale, dose massima di 40 mg/kg/die o 600 mg	Gastralgia, ulcera gastrica e duodenale, nausea, vomito, orticaria/anafilassi, crisi asmatiche, insufficienza renale	Ipersensibilità, ulcera peptica attiva o ricorrente, emorragia gastrointestinale, MICI, insufficienza epatica e/o renale, diatesi emorragica, insufficienza cardiaca severa, lupus eritematoso sistemico e malattie del collagene, terzo trimestre di gravidanza
Ketoprofene C	40 mg (se peso >40 kg 80 mg)		Età <6 anni (vedi sopra)
Naprossene C	10 mg/kg massimo 20 mg/kg die		Età <5 anni (vedi sopra)
Zolmitriptan B	Puff nasale 2,5 mg max 5 mg dose, ripetibile dopo 24 h	Astenia, capogiro, sbandamento, vertigini, secchezza delle fauci, torpore, arrossamento, sensazione di caldo, ipersensibilità	Età <12 anni, ipersensibilità, patologia cerebro-cardiovascolare ischemica, insufficienza epatica e renale grave, ipertensione non controllata, trattamento con derivati dell'ergot, altri agonisti dei recettori 5-HT _{1B} e I-MAO.
Sumatriptan A	Puff nasale da 10 mg, ripetibile dopo 24 h		
Terapia profilattica			
Amitriptilina B	0,25-0,5 mg/kg/die	Sintomi anticolinergici, sonnolenza, xerostomia, nausea, stipsi, incremento ponderale, reazioni cutanee, ipotensione ortostatica, sindrome serotoninergica, disturbi del ritmo	Età <12 anni, ipersensibilità, IMA, disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza coronarica, trattamento concomitante con I-MAO
Topiramato A	1-1,5 mg/kg/die	Parestesie, sonnolenza, vertigine, anoressia, acidosi metabolica, anomalie cognitive	Età <12 anni, ipersensibilità, donne in età fertile
Acido valproico B	30 mg/kg/die	Sonnolenza, nausea, trombocitopenia, epatopatia, vomito, alopecia, tremore, disturbi dell'umore	Ipersensibilità, epatopatia, porfiria epatica, malattie mitocondriali, malattie del midollo e della coagulazione
Flunarizina A	5-10 mg/die la sera	Sedazione, vertigini, stipsi, incremento ponderale, astenia, depressione, sintomi extrapiramidali	Età <18 anni, ipersensibilità, cardiopatia, depressione, epatopatia
Propranololo A	2 mg/kg/die in 2/3 somministrazioni	Bradycardia, ipotensione, disturbi del sonno e della memoria	Età >18 anni, asma bronchiale, blocco AV, insufficienza cardiaca, diabete, vasculopatie periferiche, depressione

dall'insorgenza degli attacchi moderati-severi. Agiscono sulle ciclossigenasi. In età evolutiva i farmaci approvati sono paracetamolo, ibuprofene e ketoprofene. Altri farmaci come ketorolac e indometacina sono riservati agli adolescenti di età maggiore di 16 e 14 anni, rispettivamente. La scelta dell'analgésico va personalizzata. In caso di mancato controllo, la seconda strategia terapeutica è rappresentata dai triptani.^{1,11}

Triptani

Molto utilizzati nell'attacco acuto emicranico e nelle cefalee trigemino-autonomiche i triptani sono agonisti serotoninergici con affinità per il recettore 5-HT_{1B/1D}: questi farmaci inibiscono il rilascio di peptidi vasoattivi, bloccano i *pathway* nocicettivi cerebrali e promuovono la vasocostrizione. In età pediatrica, in Italia, sono approvati, dall'età di 12 anni, sumatriptan 10 mg spray nasale e zolmitriptan spray nasale.^{1,11}

■ **Terapia profilattica per l'emicrania**

Dopo un monitoraggio di almeno due mesi, in presenza di più di quattro episodi al mese o incompleta risposta alla terapia sintomatica dell'attacco acuto, è indicata la terapia profilattica (Tabella 3). I farmaci approvati e più utilizzati in età pediatrica sono amitriptilina e topiramato.^{1,11}

Antidepressivi triciclici e inibitori della serotonina

Amitriptilina fa parte della classe degli antidepressivi triciclici, in grado di aumentare la biodisponibilità di serotonina. Amitriptilina viene utilizzata a una posologia inferiore alla dose antidepressiva. Gli effetti collaterali principali sono legati al blocco colinergico. In Italia è approvata a partire dei 12 anni.^{1,14} Appartengono alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina cipropeptadina e pizotifene; tuttavia, non sono utilizzati di routine in età pediatrica; cipropeptadina si è dimostrata efficace per la gestione della sindrome del vomito ciclico.^{1,14}

Farmaci antiepilettici

Tra i farmaci antiepilettici, i più utilizzati nel trattamento profilattico dell'emicrania sono topiramato e acido valproico.^{1,11,14}

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato topiramato a partire dai 12 anni (in Italia non è approvato per tale fine). I principali effetti collaterali sono irritabilità, riduzione dell'appetito e dimagrimento. Anche acido valproico si è dimostrato efficace: il meccanismo è probabilmente legato a una modulazione degli impulsi neuronali. Tra gli eventi avversi si registrano sonnolenza, tremore, rash cutanei, alopecia e anoressia.^{11,14} Per entrambi i farmaci la posologia va raggiunta e sospesa gradualmente.

Antagonisti del canale del calcio e beta-bloccanti

Flunarizina, calcio-antagonista, agisce a livello vascolare cerebrale e ha mostrato una riduzione del 50% degli attacchi acuti. In Italia è approvata dai 18 anni di età, tuttavia è largamente utilizzata *off label*, considerando il buon profilo di

sicurezza e la sua efficacia.

L'azione di propranololo (beta-bloccante) come farmaco profilattico fu scoperta causalmente in pazienti che assumevano il farmaco come antipertensivo. In Italia non è approvato come profilassi nell'età evolutiva.^{11,14}

Nutraceutici e terapie complementari

Lo studio CHAMP, pubblicato nel 2017, ha confrontato l'efficacia del trattamento profilattico con topiramato, amitriptilina e placebo in pazienti pediatriche con emicrania episodica e cronica.¹⁴ L'endpoint primario (riduzione di oltre il 50% dei giorni con cefalea dopo 4 settimane) è stato raggiunto in ogni gruppo. In considerazione dell'efficacia dell'effetto placebo e del profilo di sicurezza, sono molto utilizzati i nutraceutici (riboflavina, magnesio, coenzima Q10, melatonina, farfaraccio, triptofano, partenio), nonostante siano supportati da scarse evidenze. Un primo studio pilota sui bambini ha documentato risultati promettenti per l'utilizzo di palmitoil-etanolamide, lipide endogeno modulatore delle vie nocicettive e della neuroinfiammazione.¹⁴

■ **Trattamenti non farmacologici**

Le comorbilità psichiatriche sono fattori di rischio e trigger per lo sviluppo di emicrania e cefalee di tipo tensivo a elevata frequenza. In pazienti con comorbilità psichiatriche o ad alto rischio di manifestarle, l'associazione di terapia cognitivo-comportamentale e terapia farmacologica è risultata efficace.^{1,14}

■ **Prospettive future**

Negli adulti sono sempre più utilizzati farmaci biologici antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab) e del suo recettore (erenumab). Questo peptide è un vasodilatatore e ha un ruolo principe nella neurotrasmissione. Questi farmaci, rivelatisi estremamente efficaci nell'adulto, non sono ancora approvati in età evolutiva.¹⁴

Anche la terapia con tossina botulinica (OBT-A) ha ottenuto risultati incoraggianti. L'efficacia di OBT-A nel trattamento dell'emicrania è dovuta all'inibizione della nocicezione nei gangli dei neuroni del trigemino. OBT-A agisce sul nervo periferico, interferendo con l'esocitosi dipendente dalla proteina Snare. La conseguenza è il blocco della fusione delle vescicole sinaptiche sulla faccia interna della membrana cellulare e l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori. I primi trial clinici pediatrici sono stati eseguiti in Italia, con risultati promettenti.^{15,16}

■ **Conclusioni**

La cefalea è la patologia neurologica pediatrica più frequente. L'approccio del pediatra al bambino con cefalea è volto inizialmente a distinguere le cefalee primarie da quelle secondarie. In considerazione della disabilità e del *discomfort* secondari alle cefalee, è fondamentale per il pediatra conoscere

e offrire le terapie d'attacco e, valutato il diario delle cefalee, identificare quei pazienti che trarrebbero beneficio da una terapia profilattica. Solo le forme di emicrania resistenti o

refrattarie dovrebbero essere indirizzate ai Centri cefalea specializzati per l'età evolutiva.

Bibliografia

1. Papetti L, Capuano A, Tarantino S, et al. Headache as an emergency in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19(3):3.
2. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2023;24(1):8.
3. Waldie KE, Thompson JM, Mia Y, et al. Risk factors for migraine and tension-type headache in 11 year old children. *J Headache Pain* 2014;15(1):60.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
5. Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(3):167-73.
6. Torriero R, Capuano A, Mariani R, et al. Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years: A clinical challenge. *Cephalalgia* 2017;37(10):947-54.
7. Papetti L, Salfa I, Battan B, et al. Features of Primary Chronic Headache in Children and Adolescents and Validity of ICHD-3 Criteria. *Front Neurol* 2019;10:92.
8. Frattale I, Papetti L, Ursitti F, et al. Visual Disturbances Spectrum in Pediatric Migraine. *J Clin Med* 2023;12(8):2780.
9. Frattale I, Ruscitto C, Papetti L, et al. Migraine and Its Equivalents: What Do They Share? A Narrative Review on Common Pathophysiological Patterns. *Life (Basel)* 2021;11(12):1392.
10. Papetti L, Sforza G, Frattale I, et al. The Enigma of New Daily Persistent Headache: What Solutions for Pediatric Age? *Curr Pain Headache Rep* 2022;26(2):165-72.
11. Merison K, Victorio MCC. Approach to the Diagnosis of Pediatric Headache. *Semin Pediatr Neurol* 2021;40:100920.
12. Rothner AD. Headaches in children and adolescents. Classification and recommendations. *Postgrad Med* 1987;81(8):223-30.
13. Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, et al. Management of Childhood Headache in the Emergency Department. Review of the Literature. *Front Neurol* 2019;10:886.
14. Papetti L, Ursitti F, Moavero R, et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol* 2019;10:771.
15. Papetti L, Frattale I, Ursitti F, et al. Real Life Data on OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Age. *J Clin Med* 2023;12(5):1802.
16. Shah S, Calderon MD, Crain N, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxin-A (BOTOX) in pediatric patients experiencing migraines: A randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study in the pediatric pain population. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46(1):41-8.

Per contattare l'autore **Massimiliano Valeriani**: massimiliano.valeriani@opbg.net

DERMATITE ATOPICA: CONSIDERAZIONI PRATICHE

Cristiana Colonna, Nicola Adriano Monzani

Unità di Dermatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Cà Granda Policlinico di Milano

Riassunto

La dermatite atopica (DA) è la manifestazione infiammatoria cutanea più frequente nei bambini (15-20%). Il ripristino di una barriera cutanea efficace è un punto cardine nella terapia della DA, sia essa lieve, moderata o severa e gli emollienti rappresentano dunque la base della terapia: la scelta del prodotto più adatto è quindi molto importante. Oltre al trattamento, risulta fondamentale l'adozione di alcune misure comportamentali durante l'igiene. Il controllo del prurito, sintomo principale della malattia, può essere raggiunto rapidamente con i corticosteroidi topici: sebbene anche gli antistaminici abbiano un ruolo attivo, non sempre risultano di beneficio. Sono a disposizione infine nuovi farmaci biologici, che hanno dimostrato ottima efficacia e sicurezza, ma sono da riservare a pazienti selezionati, per le forme moderate/severe o per quei soggetti non responsivi ad altre terapie più convenzionali.



Introduzione

La dermatite atopica (DA) è la manifestazione infiammatoria cutanea più frequente nei bambini, con un'incidenza pari a circa il 15-20% in Italia. Questo significa che 1-2 bambini su 10 presentano una forma di DA. Questo dato si riduce di molto nell'età adulta, scendendo al 3-6% circa e confermando la tendenza della DA a migliorare, sino addirittura in genere a risolversi con lo sviluppo, soprattutto durante la pubertà.

Questi dati sono importanti per il messaggio positivo che veicolano: la pelle del bambino si modifica crescendo, così come anche il suo sistema immunitario, sistemico e cutaneo, quindi anche la tendenza all'infiammazione, all'iperreattività, alla maggiore sensibilità, si riducono con il passare degli anni. Nonostante parliamo in ogni caso di anni e non di mesi, la tendenza è a ogni modo chiaramente verso una risoluzione (in circa il 70% dei casi) o comunque verso un miglioramento, fattori da non trascurare nella gestione generale di questi bambini e dei loro genitori.

Cosa significa avere la dermatite atopica?

Prima di parlare di dermatite atopica è necessario dare una definizione di "pelle atopica", cioè una pelle più permeabile e reattiva.

L'organo pelle svolge numerose funzioni importanti per il nostro organismo e una delle principali è quella di barriera isolante: la pelle è il "muro" che ci separa da contatti e aggressioni provenienti dall'esterno, intesi come contatti sia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is the most frequent inflammatory skin manifestation in children (15-20%). The restoration of an effective skin barrier is a cornerstone in the treatment of AD, be it mild, moderate or severe and emollients represent the basis of the therapy; the choice of the most suitable product is therefore very important. In addition, the adoption of some behavioral measures during hygiene is essential. Control of itching, the main symptom of the disease, can be rapidly achieved with topical corticosteroids; although antihistamines also play an active role, they are not always beneficial. Finally, new immunomodulating drugs are available, which have demonstrated excellent efficacy and safety, but should be reserved in selected patients, (e.g. moderate/severe forms or for those subjects who do not respond to other conventional therapies).

Parole chiave

dermatite atopica, emollienti, antistaminici, corticosteroidi, immunomodulatori

Keywords

atopic dermatitis, emollients, antihistamines, corticosteroids, immunomodulators

diretti (prodotti per l'igiene, tessuti) sia indiretti (ambiente, polveri, pollini, smog). Inoltre, la pelle ha la funzione di regolare la perdita di acqua in relazione alle condizioni di temperatura e umidità ambientali. La pelle atopica non svolge efficacemente il suo ruolo isolante a causa dell'alterazione della filaggrina, importante proteina dei ponti di aggancio inter-cheratinocitari; la sua maggiore permeabilità determina una maggiore perdita di acqua transepidermica (TEWL) e favorisce un più intenso assorbimento di sostanze dall'esterno all'interno.

A causa di queste caratteristiche cutanee di base, il bambino con pelle atopica tenderà ad assorbire di più ciò con cui entrerà in contatto e a perdere una quota maggiore di acqua, soprattutto in condizioni di basse temperature esterne.

Una considerazione importante merita la pelle dei lattanti, che raggiunge la sua completa maturazione intorno ai 18/24 mesi di vita: l'imaturità fisiologica dei bambini nei primi 2 anni di vita è caratterizzata da una ancor maggiore permeabilità della pelle atopica e si traduce in una più difficoltosa gestione della dermatite atopica in questa fascia d'età. La pelle svolge anche un importante ruolo immunitario, proteggendo l'organismo dalle aggressioni da parte di batteri e virus, e nell'interazione con possibili agenti immunostimolanti come acari e pollini.

■ Il trattamento della patologia

Il ripristino di una barriera cutanea efficace (isolante) è punto cardine nella terapia della DA, sia essa lieve, moderata o severa (Figura 1).

La cosmesi pediatrica ha visto, negli ultimi decenni, un aumento dei prodotti per l'infanzia: tuttavia non sempre l'ampia disponibilità si traduce in una scelta sicura.

La ricerca di un prodotto adeguato alla pelle atopica nei bambini deve tenere conto della sicurezza degli ingredienti ma, soprattutto, della presenza di una quantità limitata di ingredienti: più elevato è il numero, infatti, maggiore è il rischio di sviluppare complicanze di tipo irritativo e/o l'insorgenza di sensibilizzazione.

In una percentuale elevata di lattanti e bambini affetti da DA l'estensione e l'intensità dell'infiammazione cutanea peggiorano a causa del contatto con componenti dei prodotti topici (emollienti, detergenti) che non vengono tollerati: ciò può confondere il clinico sulle reali cause del peggioramento, in quanto si potrebbe tendere a ipotizzare una causa alimentare e non al fatto che il trattamento sia in realtà peggiorativo.

Allora, di fronte a un bambino che manifesta peggioramento della dermatite e intensificazione del prurito, una volta esclusi stimoli endogeni infettivi e stabilito che dal punto di vista generale è un soggetto sano, sarà opportuno procedere eliminando, in primis, tutti i topici in uso, reinviando il paziente a una rivalutazione dopo alcuni giorni per verificare il decorso della patologia. In alternativa si potrebbe decidere di passare a un emolliente con una formula più essenziale, una strategia apparentemente semplice ma che in realtà non lo è affatto, poiché in commercio sono sempre meno i topici emollienti con una formulazione povera di ingredienti ed è sempre più difficile, anche per chi si occupa in modo specifico di dermatite atopica nel bambino, trovare un emolliente

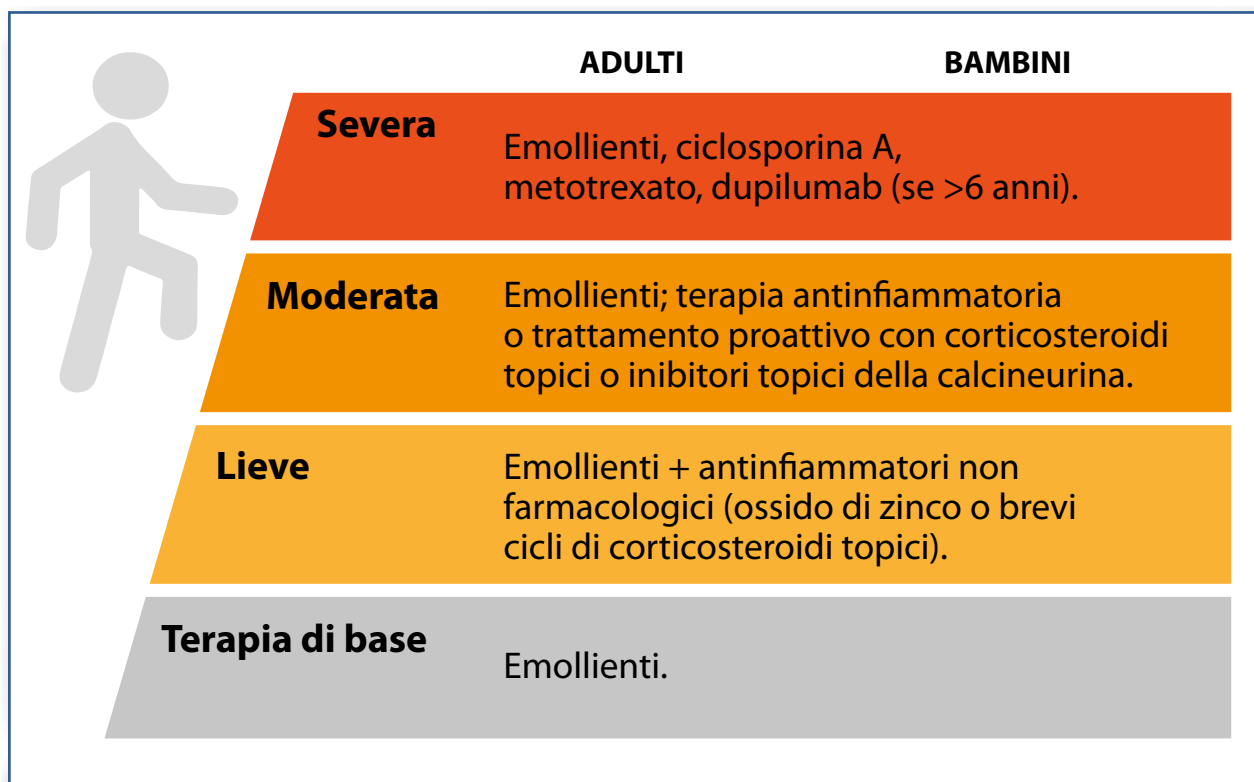


Figura 1. L'approccio terapeutico a seconda dell'intensità della dermatite atopica.

che ristrutturano la barriera cutanea senza contribuire al peggioramento dell'inflammazione.



**E se nel lattante il quadro persiste?
Qual è il ruolo dell'allergia alimentare?**

Circa il 30% delle DA severe nel lattante può associarsi ad allergia alimentare, ma attenzione: **l'alimento non è da intendere come causa bensì come stimolo concomitante al mantenimento dello stato infiammatorio**. È quindi importante saper individuare quali bambini meritano un approfondimento allergologico, considerando i sintomi gastroenterici, la perdita di peso, l'incremento dell'intensificazione della DA, in genere ritardata di 24-36 ore rispetto all'assunzione. Questo periodo di sviluppo è particolarmente importante se consideriamo che il bambino affronta lo **svezamento** e con esso un'esposizione quanto mai variabile ad alimenti e consistenze a lui ignote. I bambini atopici in questa fascia di età meritano un'attenzione particolare nell'esposizione a cibi nuovi che vanno certamente introdotti senza timori, purché si mantenga uno schema di presentazione graduale, lento, con inserimento di un nuovo alimento alla volta.

Il momento migliore per l'applicazione dell'emolliente è dopo il bagno o la doccia, a pelle umida, dopo avere tamponato delicatamente, per favorire un maggiore assorbimento.

A questo proposito va sottolineato come, ancora oggi, sia spesso riferito ai genitori dei bimbi affetti da DA che sarebbe meglio non fare loro il bagno o, in generale, di lavarli poco: questo è un messaggio sbagliato. È infatti la durata del lavaggio, bagno o doccia che sia, a essere importante, e non la sua frequenza. La pelle atopica, proprio perché presenta una barriera alterata con escoriazioni ed erosioni conseguenti al grattamento, può favorire la penetrazione di agenti microbici in grado di mantenere o peggiorare lo stato infiammatorio. Per ridurre il rischio di sovrainfezioni la pelle atopica va pertanto regolarmente detersa, seguendo alcune regole importanti (Figura 2):

- tempo di lavaggio non superiore ai 5 minuti;
- temperatura dell'acqua non elevata (34-36 °C);
- utilizzo di detergenti non schiumogeni, privi di profumazione o fragranza, contenenti conservanti non aggressivi. Se il detergente ha una componente oleosa, la secchezza potrebbe migliorare, ma in ogni caso, comunque non la peggiorerà.

Il prurito è il sintomo principale della DA, ma non è per forza direttamente proporzionale al grado di severità della patologia, si manifesta quindi con una certa variabilità da bambino a bambino, ma risulta tuttavia molto disturbante: interferisce infatti sul ritmo sonno-veglia, soprattutto nei più piccoli, e sulla concentrazione a scuola nei più grandicelli. Il farmaco in genere più prescritto è l'antistaminico, ma oggi sappiamo che l'istamina gioca un ruolo parziale nella mediazione del prurito della DA, mentre il ruolo principale è attribuito alle interleuchine (in particolare IL4, IL13, IL17, IL22, IL31). Ciò spiega la frequente inefficacia degli antistaminici prescritti, soprattutto i non sedativi, mentre è rapido il controllo del prurito da parte dei corticosteroidi topici. Il consiglio, pertanto, in caso di prurito moderato/severo è di provare la terapia antistaminica per alcuni giorni ma, in caso di inefficacia, di non insistere con il trattamento.

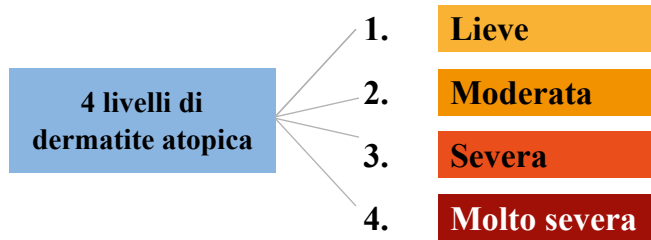
Considerando che la pelle è colonizzata da numerosi germi, tra cui lo *Staphylococcus aureus*, e che la pelle atopica lo è ancora di più rispetto alla pelle cosiddetta normale (quindi i lavaggi devono essere eseguiti quotidianamente, vedi sopra) talvolta la dermatite può complicarsi con sovrainfezioni. Questa complicanza viene però spesso sovrastimata per cui molti bambini in fase acuta vengono trattati o comunque coperti con l'antibiotico sistemico, pratica che può favorire lo sviluppo di ceppi antibiotico-resistenti.

I segni dell'infezione batterica, quando presenti, sono rappresentati da squame e croste di colore giallo o giallo-arancione, come il miele (da qui la definizione mieliceriche) spesso umide, appiccicose, lucide... è in questo caso che l'infezione batterica va trattata con antibiotico sistemico. Per i casi dubbi invece, meglio un trattamento antisettico, come un impacco di soluzione fisiologica associato a un antibiotico locale, con rivalutazione a breve.

Ampia discussione a livello scientifico è stata condotta sulla possibilità di agire a scopo preventivo con formulazioni pro- e prebiotiche per bocca. Quando parliamo di probiotici intendiamo microrganismi vivi presenti nel tratto intestinale, come batteri (tra cui i bifidobatteri e i lattobacilli) e lieviti (come *Saccharomyces boulardii*), di cui esistono decine di specie diverse. I probiotici hanno un effetto positivo grazie all'antagonismo nei confronti di microrganismi patogeni e alla produzione di sostanze antimicrobiche. Oltre a questi, anche i prebiotici sono elementi essenziali per l'equilibrio del microbiota. Si tratta di sostanze non digeribili dall'organismo, la cui azione favorisce lo sviluppo e l'attività di quei batteri "buoni", utili per la salute di sistema immunitario e metabolico. Certamente l'assunzione di prodotti che contribuiscano a migliorare il quadro cutaneo per via orale rappresenterebbe un effettivo vantaggio, sia per la presunta efficacia sia per la comodità di assunzione: l'applicazione di topici non è infatti sempre tollerata e gradita a tutti i bambini. A oggi, tuttavia, non esistono formulazioni verificate che contribuiscano a un miglior controllo cutaneo. Nelle ultime linee guida europee per il trattamento della DA in adulti e bambini viene sottolineato come gli effetti dei pre/probiotici siano ancora tutti da dimostrare. È presente una vastissima letteratura scientifica che riporta studi sull'utilizzo di svariate

I livelli della dermatite

In base all'estensione delle aree interessate dalla dermatite, all'intensità, alla presenza di vescicole, squame, croste, si identificano 4 livelli di DA:



Il bambino con DA può fare il bagno?

Il contatto prolungato con l'acqua favorisce la perdita di acqua dalla pelle. Sono quindi preferibili docce o bagni brevi (< 5 min). Ciò non significa che il bambino con la DA non debba lavarsi! Ma meglio una doccia o un bagno brevi a giorni alterni rispetto a un solo bagno settimanale di 20 minuti.

Cosa devo usare per la detersione della cute atopica?

No a detergenti schiumogeni e profumati
Sì a detergenti non schiumogeni e quindi più delicati

Emollienti: non è un banale cosmetico!

Il trattamento emolliente è un momento FONDAMENTALE per la cura della dermatite. La pelle atopica è secca e non svolge un'efficace barriera isolante: dobbiamo rafforzarla!

Come applicare l'emolliente?

Il modo migliore per ottenere efficacia con l'emolliente è quello di applicarlo sulla pelle umida dopo la doccia: scivolerà meglio e verrà assorbito di più.

Quanta crema usare?

Va applicato uno strato abbondante con un massaggio prolungato ed esteso per fare assorbire bene. Un'applicazione ben eseguita per durata e quantità raggiunge migliori risultati rispetto a diverse applicazioni male eseguite.

Lavaggio dei vestiti

Utilizzare POCO detersivo liquido, eseguire un programma di lavaggio LUNGO con doppio risciacquo. Non utilizzare disinfettanti per la biancheria. A discrezione è possibile aggiungere pochissimo ammorbidente.

Come controllare le fasi acute?

Le fasi acute necessitano di valutazione medica, al fine di stabilire la terapia, la sua durata e la posologia.

Figura 2. Le buone norme nella gestione della dermatite atopica.

formulazioni contenenti, in particolare, lattobacilli; tuttavia, per quanto alcuni di questi microrganismi siano stati associati a un miglioramento dei sintomi nella popolazione trattata, per molti altri non sono stati registrati effetti significativi. La nostra esperienza *real life* sull'utilizzo di pre/probiotici, per quanto riguarda il controllo sia del prurito sia dello stato di flogosi, non ha dato i risultati sperati, mentre abbiamo osservato una riduzione dello stafilococco aureo a livello cutaneo: potremmo quindi riservare l'utilizzo di questi preparati nelle DA complicate da frequenti sovrainfezioni.

Stabilizzare una DA significa ridurre il sintomo prurito, ma anche le fasi acute e, quindi, la possibilità di penetrazione dei germi e le sovrainfezioni: in questo, ancora oggi, è il cortisone topico a venirci in aiuto, rappresentando la terapia di prima scelta nelle linee guida: nessun trattamento, neppure sistemico, è in grado di controllare così velocemente la flogosi cutanea e il prurito; è necessario però sottolineare che alla prescrizione andrebbe sempre associata una spiegazione approfondita sul funzionamento di tale farmaco, sul corretto

dosaggio, sulla frequenza di applicazione e, soprattutto andrebbe chiaramente specificato che la sua azione, utile per controllare la fase infiammatoria, non è tuttavia risolutiva.

■ Gestione della DA severa

Fortunatamente, la maggior parte delle DA che si manifestano in lattanti, bambini e adolescenti è di grado lieve o moderato, e le terapie topiche, se ben eseguite a domicilio (e quindi ben spiegate in ambulatorio), nella maggior parte dei casi sono in grado di agire efficacemente sulla permeabilità di barriera, l'infiammazione e il prurito. Nei casi resistenti alle terapie cortisoniche oppure in quelli che richiedono un'applicazione del trattamento su aree molto estese o sensibili, come ad esempio il volto, è possibile somministrare, come seconda scelta, farmaci immunomodulatori topici come pimecrolimus 1% in crema e 0,1% in unguento. La raccomandazione rimane quella, nei primi 7-10 giorni di trattamento, di non applicare su lesioni in fase infiammatoria, ma su quelle spente da una precedente applicazione di cortisone, per evitare dermatiti irritative da contatto.

Più complessa la gestione delle forme severe, meno frequenti, che vanno gestite in Centri specializzati nella cura della DA, dove si effettuano terapie topiche di tipo complesso in ambiente ospedaliero: qui, infermieri specializzati eseguono direttamente bagni medicati, applicazione di farmaci, emollienti galenici privi di conservanti; nelle forme resistenti ai trattamenti topici verranno avviate terapie sistemiche con immunosoppressori come la ciclosporina o, più recentemente, farmaci biologici. Il farmaco biologico autorizzato per la dermatite atopica, prima nei pazienti adulti (da marzo 2017), successivamente negli adolescenti a partire dai 12 anni e recentemente nei bambini dai 6 anni, è dupilumab. Dupilumab è un anticorpo monoclonale che inibisce il segnale di IL4 e IL13, citochine prodotte principalmente dalle cellule Th2 con un ruolo centrale nella patogenesi della dermatite atopica e di altre malattie di natura atopica e, in generale, nell'infiammazione di tipo 2 (asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale ed esofagite eosinofila). È stato osservato come dupilumab riduca significativamente i livelli sierici

di chemochine attivate, sottoregolando i marcatori associati all'attivazione dei linfociti T e degli eosinofili. La somministrazione è per via sottocutanea. Le iniezioni possono essere somministrate da un operatore sanitario o da un *caregiver* o possono essere autosomministrate nei pazienti adolescenti collaboranti. Oltre alla dose di carico (a seconda del peso e dell'età) lo schema terapeutico di mantenimento prevede un'iniezione sottocutanea ogni 4 settimane nei pazienti fino agli 11 anni e un'iniezione ogni 2 settimane nei pazienti tra i 12 e i 18 anni. Il farmaco garantisce, oltre al controllo sulla dermatite, un miglioramento significativo per quanto riguarda la qualità della vita e la qualità del sonno. Si caratterizza inoltre per essere ben tollerato, maneggevole, con ridotti effetti collaterali (congiuntivite) ma che necessita comunque di uno stretto monitoraggio ospedaliero per il corretto follow up. Ancora oggi sotto monitoraggio AIFA, rappresenta un ottimo strumento terapeutico, da riservare però esclusivamente alle forme moderate/severe non responsive alle terapie di primo e secondo livello.

Bibliografia essenziale

- Basra MK, Sue-Ho R, Finlay AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol* 2007;156(3):528-38. Erratum in: *Br J Dermatol* 2007;156(4):791.
- Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1316-21.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(5):1282-93.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(5):657-82.
- Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019;181(4):761-9.

Per contattare l'autore **Cristiana Colonna**: cristiana.colonna@policlinico.mi.it

I SEGNI PRECOCI DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO... UNA NUOVA PROSPETTIVA DELLA VALUTAZIONE NEUROEVOLUTIVA

Carmelo Rachele¹, Leo Venturelli²

¹Pediatra di Famiglia, Responsabile Nazionale Neurosviluppo della Federazione Italiana Medici Pediatri (Fimp)

²Pediatra, Responsabile Educazione alla Salute e Comunicazione della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (Sipps)

RIASSUNTO

I Disturbi dello Spettro Autistico sono condizioni che insorgono precocemente e si manifestano in età prescolare con sintomi che appaiono alquanto eterogenei, variando da limitazioni molto specifiche a compromissioni globali delle abilità cognitive e sociali. La letteratura scientifica più recente conferma che l'individuazione precoce del rischio di sviluppare autismo e l'avvio di un tempestivo intervento, ancor prima che le manifestazioni cliniche si esprimano nella loro pienezza, possano ridurre la loro interferenza sullo sviluppo, attenuare la gravità del quadro clinico e migliorare, sensibilmente, la qualità della vita del bambino e della sua famiglia. La sorveglianza neuroevolutiva, effettuata attraverso l'utilizzo dei Bilanci di Salute e le nuove schede del Neurosviluppo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), consente al pediatra di definire al meglio il profilo funzionale del bambino e il riconoscimento tempestivo, sin dai primi mesi di vita, di indicatori di rischio, soprattutto nell'ambito della dimensione sensomotoria, rispetto alle atipie comportamentali e psicorelazionali che possono comparire più tardivamente.



■ Impatto epidemiologico e rischio neuroevolutivo

I Disturbi del Neurosviluppo rappresentano un'emergenza sociosanitaria che richiede interventi immediati per evitare che da iniziali condizioni disfunzionali si passi, senza un trattamento mirato e tempestivo, a disabilità più complesse.

Negli ultimi decenni si è osservato un incremento significativo delle condizioni cliniche ad andamento evolutivo, specie quelle correlate al neurosviluppo (Disturbi dello Spettro Autistico, della comunicazione, Disturbi Specifici dell'Apprendimento, Disturbo da Deficit di attenzione/iperattività [ADHD], Disabilità Intellettiva).

Tali disturbi possono condizionare le acquisizioni delle abilità psicofisiche, le capacità sensoriali e la dimensione relazionale del bambino. Le disabilità a esse correlate limitano le opportunità educative, professionali e sociali e, indirettamente, possono essere causa di discriminazione. Il ritardo nella diagnosi rappresenta un rilevante elemento di criticità che può dipendere da fattori diversi, tra cui, l'inadeguatezza dei modelli organizzativi, la mancanza di opportune conoscenze da parte dei sanitari, la presenza di segni clinici singolarmente non diagnostici e la limitata disponibilità di test diagnostici, specie per le forme a esordio ed evoluzione subdola.

Le attuali potenzialità correlate alle terapie più innovative, unitamente ai trattamenti di supporto, riabilitativi ed educativi, possono modificare favorevolmente il decorso clinico, il grado di autonomia e la stessa qualità di vita.

Abstract

Autism spectrum disorders are conditions that begin early onset and manifest in the preschool age with disorders that appear quite heterogeneous, ranging from very specific limitations to global impairments of cognitive and social skills. The most recent scientific literature confirms that the early identification of the risk of developing autism and the initiation of timely intervention, even before the clinical manifestations are expressed in their fullness, can reduce their interference on development, mitigate the severity of the clinical picture and significantly improve the quality of life of the child and his family. Neurodevelopmental surveillance, carried out through the use of Health Reports and the new Neurodevelopment cards of the ISS, allows the pediatrician to better define the functional profile of the child and the timely recognition of risk indicators from the first months of life, especially in the sensory-motor dimension, regarding to the behavioral and psycho-relational atypias that can appear later.

Parole chiave

neurosviluppo, disturbi dello spettro autistico, neuropsichiatria, diagnosi

Keywords

neurodevelopment, autism spectrum disorders, neuropsychiatry, diagnosis

■ Progetto nazionale Neurosviluppo ISS: ruolo del pediatra di famiglia

Il pediatra ha il “privilegio” di conoscere il bambino e la sua famiglia sin dai primi giorni di vita.¹ Si trova nella condizione più favorevole per osservare le prime fasi della sua crescita e sostenere, tra l’altro, i comportamenti dei genitori utili a promuovere la qualità dello sviluppo psicomotorio inteso come **un processo unitario** ove aspetti motori, sensoriali, comportamentali, cognitivi e psicorelazionali sono inscindibilmente legati e interdipendenti.²

Sempre di più si pone l’esigenza di fornire al pediatra strumenti clinici che siano efficaci, semplificati e coerenti allo specifico modello delle cure primarie e alla necessità di una diagnosi e un trattamento tempestivi.

In relazione a tali bisogni, nel 2016 è stato avviato un Progetto Ministeriale coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la costituzione della Rete Pediatria-Neuropsichiatria Infantile, finalizzata a promuovere percorsi progettuali per la diagnosi precoce dei Disturbi del Neurosviluppo, dello Spettro Autistico in particolare.

Per il raggiungimento di alcuni obiettivi di salute, sono state elaborate 7 schede del Neurosviluppo con 44 item complessivi, tra i più specifici e sensibili ai fini del riconoscimento precoce degli indicatori di rischio e dei segnali di allarme, somministrabili, in rapporto all’età del bambino, durante la finestra evolutiva 0-3 anni (Figura 1).

I Disturbi dello Spettro Autistico rientrano tra i Disturbi del Neurosviluppo e sono caratterizzati da una compromissione qualitativa nelle aree dell’interazione sociale e della comunicazione, e da modelli ripetitivi e stereotipati di comportamento, interessi e attività.³

Questo complesso di disturbi comporta un elevato carico sanitario, sociale ed economico, trattandosi di disturbi a elevata complessità che, nella maggior parte dei casi, accompagnano l’individuo per tutta la durata della sua vita.⁴ La diagnosi precoce, l’intervento riabilitativo, il sostegno alle famiglie, la formazione degli operatori sanitari e degli educatori sono azioni da implementare per favorire l’integrazione e il miglioramento della qualità della vita delle persone affette, in linea con le indicazioni dell’*European Pact for Mental Health and Well-Being*, EC 2008, e del *WHO Global Plan of action for children’s environmental health 2010-2015*. Per quanto riguarda, in particolare, i disturbi dello spettro autistico, le linee di azione e le politiche da intraprendere urgentemente a livello europeo sono contenute nella recente *WHO Resolution Comprehensive and Coordinated Efforts for the Management of ASD EB133/4*.

Negli ultimi anni si è osservato un sensibile incremento dei Disturbi dello Spettro Autistico con dati della letteratura che segnalano punte di prevalenza pari ad 1:54. Vi è evidenza crescente che l’individuazione precoce del rischio di autismo e un tempestivo intervento, ancor prima che il disturbo si esprima nella sua pienezza, possano significativamente ridurre la sua interferenza sullo sviluppo e attenuarne il quadro clinico finale. Tuttavia, vi è ancora un grande ritardo temporale tra l’insorgenza delle prime pre-

occupazioni dei genitori, la prima consultazione e l’età in cui viene fatta la diagnosi che si aggira, attualmente, intorno ai 4 anni. Da quanto sopra si pone l’esigenza di pianificare iniziative progettuali tese a migliorare la conoscenza dei Disturbi dello Spettro Autistico e i tempi di diagnosi.

■ Indicatori di rischio e diagnosi precoce

L’idea di creare, per il riconoscimento precoce, percorsi semplificati nell’ambito delle cure primarie, nasce dalla consapevolezza che, a oggi, la ricchezza culturale acquisita negli ultimi decenni dalla pediatria di famiglia possa, più facilmente, intercettare la sfida della ricerca e delle novità scientifiche con l’obiettivo di identificare tempestivamente, indicatori di rischio e segnali di allarme nel corso dei vari momenti evolutivi.^{5,6}

La valorizzazione dei Bilanci di Salute (BS), le nuove schede dell’ISS e la ricerca, attraverso questi, di percorsi diagnostici con gli item più sensibili e specifici, potrà garantire un sensibile miglioramento dei tempi di diagnosi.⁷⁻⁹

Per i disturbi ad andamento evolutivo, compreso l’autismo, particolare rilevanza possono rivestire alcuni item cronologici capaci di intercettare caratteristici sintomi e atipie comportamentali che si manifestano in determinati momenti dello sviluppo. Va sottolineato, pertanto, che non è il singolo segnale di allarme a giustificare il sospetto diagnostico. È, semmai, l’occorrenza di più segni e comportamenti anomali, osservati utilizzando una fine semeiotica che consenta una valutazione qualitativa e quantitativa, a giustificare il sospetto.

Il sospetto diagnostico e la diagnosi differenziale saranno quindi meglio definiti, sia dalla presenza dei dati estrapolati dal racconto anamnestico e clinico dei BS del pediatra di famiglia (Item di Base dei BS), sia da item caratteristici, età dipendenti (Item Cronologici Aggiuntivi - ISS) (Figura 2); tutto ciò potrà favorire il processo di *early referral* presso i Centri di riferimento territoriale. In definitiva, gli Item Cronologici di cui sopra costituiranno l’elemento di maggior interesse per lo sviluppo di algoritmi capaci di facilitare il pediatra nel processo di decodifica di alcuni parametri clinici che più facilmente possono essere evocativi di Disturbi dello Spettro Autistico.

A rafforzare ulteriormente questo concetto è oggi evidente dai dati della letteratura la necessità di considerare come segni precocissimi dei Disturbi dello Spettro Autistico non tanto le atipie comportamentali e psicorelazionali, quanto le alterazioni della dimensione sensomotiva^{6,10} e dell’asse di regolazione che possono essere colte sin dai primissimi mesi di vita (disturbi della motricità spontanea, asimmetrie postuomotorie del primo e secondo semestre di vita, disturbi del pianto, disturbi del sonno).

In tale contesto, pertanto, gli algoritmi vogliono rappresentare un valore aggiunto nel percorso di sorveglianza longitudinale del bambino nei diversi momenti evolutivi, per favorire il riconoscimento tempestivo degli indicatori di rischio e dei segnali di allarme. La strategia individuata non contempla, quindi, procedure aggiuntive o attività

1° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Muove le braccia e le gambe in maniera fluida e armonica coinvolgendo entrambi i lati del corpo
	2	Solleva lievemente il capo quando è a pancia in giù (prono)
	3	Sussulta in risposta a rumori improvvisi
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	4	Guarda, segue il viso/gli occhi del genitore
	5	Risponde e partecipa agli approcci giocosi del genitore (modifica l'espressione mimica facciale e muove gli arti)
REGOLAZIONE: sonno, consolabilità e impulsività	6	Di solito, quando piange si consola in contatto con il genitore

3° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Tiene la testa ferma ed eretta nella manovra di trazione (posizione supina e manovra di trazione in avanti)
	2	Porta entrambi gli arti sulla linea mediana
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Vocalizza ("aaa, uuu") e sorride
	4	Ha un contatto di sguardo e un inseguimento visivo sostenuto e comunicativo
	5	Dimostra di ascoltare cambiando espressione e orientandosi alla voce del genitore
REGOLAZIONE	6	Di solito si consola facilmente (con voce, contenimento, suzione, autoconsolazione)

6° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Sta seduto con sostegno (all'altezza delle anche)
	2	Protende le mani verso oggetti e persone, afferra un oggetto, in modo uguale con la destra e con la sinistra
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Comunica con suoni vocalico-consonantici ("ga, de")
	4	Dimostra di riconoscere e preferire i genitori (e. protendendosi verso di loro, sorridendo)
	5	Sposta l'attenzione/lo sguardo dall'oggetto a chi lo propone e/o al genitore
REGOLAZIONE	6	Ha un sonno regolare durante il giorno e la notte (anche se ancora fa poppate notturne)

9° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Sta seduto e si sposta in autonomia
	2	Afferra piccoli oggetti (pezzettini di cibo) usando la pinza (pollice e indice) e aiutandosi con le altre dita
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Utilizza lallazioni e ripete suoni proposti dai genitori ("da, da")
	4	Imita dei gesti mentre gioca (es. batte le mani, fa smorfie)
	5	È interessato alle persone (incluse le loro espressioni facciali, movimenti, gesti e parole)
REGOLAZIONE	6	Di solito, di adatta ai cambiamenti delle abitudini/routine quotidiane

12° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Fa passaggi di posizione e si alza in piedi sorreggendosi agli oggetti (si porta eretto con appoggio)
	2	Utilizza gesti per comunicare spontaneamente: scuota la testa per dire "no", fa gesto "non c'è più" o "ciao ciao"
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Comprende verbi o parole che fanno riferimento a un'azione (vieni, prendi, fermati) e ordini semplici
	4	Cerca spontaneamente di condividere giochi e interesse nei confronti degli altri
	5	Reagisce se chiamato per nome quando è impegnato in un'altra attività (es. si gira e guarda negli occhi con vivacità espressiva, comunica verbalmente, interrompe quanto stava facendo)
REGOLAZIONE	6	Si riaddormenta facilmente da solo o con la presenza/contatto del genitore

18-24° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Cammina da solo/a, calcia la palla o un altro oggetto - Si alza da terra senza alcun sostegno - Tiene una matita o un bastoncino (in qualunque modo) e scarabocchia sulla carta/per terra/sul pavimento
	2	Usa il dito indice per indicare (richiedere o mostrare)
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Capisce ed esegue un ordine semplice (es. "porta le scarpe") anche se non accompagnato da gesto
	4	Imita il comportamento degli altri (ricambiando i saluti, mandando baci, imitando gesti)
	5	Gioca a far finta di dare da mangiare a qualcuno o alla bambola, di guidare la macchinina
REGOLAZIONE	6	Quando gli viene negato qualcosa e/o presenta delle reazioni di frustrazione, di solito lo si riesce a calmare in poco tempo

36° MESE – SCHEDA DEL NEUROSVILUPPO ISS

Dominio		Comportamenti da osservare
MOTORIO	1	Sale e scende le scale (con o senza appoggio)
	2	Usa cucchiaio, forchetta e tazza funzionalmente
LINGUAGGIO SOCIO COMUNICATIVO GIOCO	3	Formula frasi composte da almeno 3 parole con un linguaggio comprensibile e contestuale
	4	Si interessa, ascolta e presta attenzione alla lettura di storie
	5	Capisce consegne verbali che prevedono 2 azioni (es. "vai in cucina e portami il piatto")
REGOLAZIONE	6	Di solito riesce a terminare il gioco in autonomia e rispetta i turni quando gioca con i coetanei e/o con l'adulto

Figura 1. Schede di sorveglianza evolutiva.


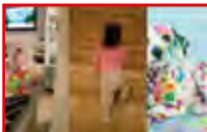
	1 mese Motricità spontanea povera
	3 mesi Ritardato controllo del capo, aggancio visivo e contatti di sguardo meno sostenuti
	6 mesi Acquisizione ritardata di vocalizzi e suoni vocalico-consonantici, sorriso sociale deficitario
	9 mesi Asimmetrie posturomotorie
	12 mesi Difficoltà nella risposta al nome, scarsa condivisione giochi sociali, povertà gesti comunicativi
	12 mesi Deficit imitazione, povertà modulazione polisillabica e lallazione
	18-24 mesi Difficoltà nella coordinazione e nelle performance motorie, ritardo del linguaggio
	18-24 mesi Deficit gioco funzionale, deficit attenzione condivisa
	24-36 mesi Deficit gioco simbolico

Figura 2. Item Cronologici Aggiuntivi ISS.

specifiche nella pratica ambulatoriale del pediatra di famiglia e neppure prevede l'acquisizione di competenze "specialistiche" oltre a quelle pediatriche.

Il percorso di revisione dei BS avviato nell'ultimo decennio e lo sviluppo delle schede del Neurosviluppo dell'ISS consentiranno ai pediatri di famiglia un approccio più competente e consapevole su alcune tematiche intrinsecamente

complesse, favorendo, tra l'altro, l'utilizzo di un linguaggio che maggiormente si adatta a progetti e percorsi condivisi con gli specialisti e gli esperti del settore, presupposto essenziale per ottimizzare tempi di diagnosi e interventi tempestivi capaci di promuovere, contestualmente, una genitorialità responsiva.

CONSIGLI AL 12° MESE**MOTRICITÀ**

- fa passaggi di posizione e si alza in piedi sorreggendosi agli oggetti (si porta eretto con appoggio)

SUGGERIMENTI AI GENITORI

- durante momenti di gioco, collocate un giocattolo ad una altezza a cui il bambino non possa arrivare da seduto (ad es. il divano), sostenendo la sua motivazione ed interesse per andare a prenderlo e fare l'esperienza di alzarsi e di rimettersi poi seduto, sorvegliandone la sicurezza

LINGUAGGIO SOCIO-COMUNICATIVO/GIOCO

- utilizza gesti per comunicare spontaneamente: scuote la testa per dire no, fa gesto "non c'è più"
- comprende verbi/parole che fanno riferimento a un'azione (es. vieni, prendi, fermati) ed esegue ordini semplici
- cerca spontaneamente di condividere divertimento ed interesse nei confronti degli altri
- reagisce se chiamato per nome quando è impegnato in un'altra attività

SUGGERIMENTI AI GENITORI

- favorite momenti di interazione giocosa con il bambino in cui il linguaggio verbale dell'adulto è accompagnato da una chiara comunicazione gestuale (gioco del mettere dentro e fuori, gioco del cucù, aprire e chiudere, avvicinare un telo per prendere un oggetto)
- durante le attività di gioco quotidiane, potreste descrivere e commentare le azioni e i gesti attraverso l'uso di un linguaggio un po' più ampio del repertorio di comprensione del bambino (ad esempio con frasi variate e complete ma non eccessivamente complesse)
- particolarmente utile proseguire o iniziare l'esperienza della lettura ad alta voce
- durante un momento di gioco che appassiona il bambino (con o senza oggetti, ad es canzoni, cu-cù, canzoncine, bolle...) rispettate i suoi tempi e favorite le sue proposte, come la richiesta di proseguire il gioco o di iniziarlo lui
- quando avete l'impressione che il bambino sia coinvolto e si stia divertendo, potrebbe essere utile aspettare qualche istante prima di proseguire il gioco e dare modo al bambino di continuare il gioco (ad esempio guardandovi, sorridendo, alzando le braccia o facendo altri gesti comunicativi o vocalizzi)
- quando giocate ed interagite con il bambino, favorite le sue proposte, rispettando i suoi tempi, ma alternate a volte con nuove proposte a lui gradite, per facilitare sia la concentrazione che la flessibilità e lo spostamento dell'attenzione
- mentre giocate con lui, chiamatelo spesso per nome

REGOLAZIONE

- si riaddormenta facilmente da solo o con la presenza/contatto del genitore

SUGGERIMENTI AI GENITORI

- Cercate di favorire una regolarità nei ritmi della giornata: è bene che l'orario di risveglio al mattino e quello di addormentamento serale vengano mantenuti costanti, perché daranno il ritmo a tutte le altre attività diurne, favorendo il consolidarsi del ritmo circadiano
- Nelle ultime ore del pomeriggio proponete giochi tranquilli che non lo agitano e dedicate un po' di tempo alla lettura
- Proponete situazioni in cui alla sera il bambino possa prevedere e controllare la sequenza degli avvenimenti al momento dell'addormentamento, ad es. con routine in cui partecipa attivamente (mettersi il pigiama, canzoncina, libricino...) e facendo sì che al risveglio si trovi nello stesso luogo in cui si è addormentato (in vicinanza o meno all'adulto)

A cura di Leo Venturelli, fonte: Schede di osservazione e promozione del neuro-sviluppo, ISS

Figura 3. Scheda consigli genitore 12° mese.

Fonte: Schede di osservazione e promozione del Neurosviluppo, ISS.

■ L'informazione ai genitori al bilancio di salute e con schede anticipatorie

Così come è fondamentale implementare i bilanci di salute per garantire una diagnosi precoce da parte del pediatra nell'ambito del Neurosviluppo, massima attenzione deve essere posta al flusso informativo che la famiglia può ricevere per essere attivamente coinvolta nel processo di sensibilizzazione e promozione dello sviluppo psicomotorio del bambino. Organismi internazionali come il *Nurturing Care Framework*¹¹ ci ricordano come sia importante valorizzare il ruolo dei genitori nel conoscere le traiettorie di sviluppo del proprio bambino e nello stimolare in modo accorto ed efficace il potenziale intrinseco di evolutività motoria, comunicativa, emotiva e di regolazione del bambino fin dai primi 1.000 giorni, periodo di massima plasticità delle aree neuroevolutive. Si può affermare che, se il pediatra deve possedere strumenti di controllo dello sviluppo per intercettare precoci sintomi di allarme, al genitore è richiesta l'attenzione per osservare la crescita del suo bambino, cercando di monitorare, contestualmente, le tappe del Neurosviluppo, come ben affermato dal *Developmental Milestones dei CDC and Prevention*.¹² Un'occasione preziosa per trovare una sintesi tra le schede del Neurosviluppo dell'ISS e altrettante schede elaborate appositamente per i genitori con l'obiettivo di fornire, anche attraverso immagini, utili consigli sulle medesime aree dello sviluppo elaborate dal

gruppo di lavoro dell'ISS. In buona sostanza le schede per genitori rappresentano l'aspetto educativo e informativo che, nella pediatria di famiglia, è parte integrante della professione, aspetto non meno importante del depistaggio diagnostico precoce dei disturbi dello sviluppo. Si ritiene che un genitore preparato e formato a conoscere la traiettoria neuroevolutive del bambino sia pronto a informare tempestivamente il pediatra sui possibili segnali di allarme che saranno confermati dalla visita del sanitario. Entrando nel merito di come sono state realizzate le schede per genitori, si è dato spazio, nella parte introduttiva della scheda, alle diverse aree di sviluppo considerate (motricità, linguaggio sociocomunicativo/gioco, regolazione), facendo poi seguire, per ciascuna area, i suggerimenti pratici di attività per stimolare il bambino in modo accurato e puntuale. La Figura 3 rappresenta un esempio delle schede utilizzate per i consigli ai genitori e si riferisce, come momento evolutivo, al 12° mese di vita del bambino: utile notare la coincidenza dei consigli tra la scheda per genitori e quelle del bilancio di salute in carico ai pediatri (Figura 4). In un sistema dove a passi rapidi avanza la telemedicina¹³ sarebbe interessante inviare per via telematica le schede dei consigli ai genitori poco prima del bilancio di salute, in modo da stimolare l'interesse della famiglia, in attesa che il pediatra, in studio, si confronti con i genitori sulle abilità e competenze effettivamente raggiunte dal bambino.

Che cosa suggerire ai genitori per promuovere le abilità?

Durante momenti di gioco, può essere utile collocare un giocattolo ad una altezza a cui il bambino non può arrivare da solo (ad es. il soffitto), suscitando la motivazione ed interesse per andare a prenderlo e fare l'esplorazione di alcuni e di stimolare gli sguardi, sorvegliandone la sicurezza.

Può essere utile favorire momenti di interazione giocosa con il bambino in cui il linguaggio verbale dell'adulto è accompagnato da una chiara comunicazione gestuale (gioco del mettere dentro e fuori, gioco del cucù, aprire e chiudere, avvicinare un telo per prendere un oggetto).

Durante le attività di gioco quotidiane, potrebbe essere utile dedicarsi a colonizzare le azioni e i gesti attraverso l'uso di un linguaggio un po' più ampio del repertorio di comprensione del bambino (ad esempio con frasi variate e complesse ma non eccessivamente complesse). Particolarmente utile proseguire/riprendere l'esperienza della lettura ad alta voce.

Durante un momento di gioco che oppalano il bambino (con o senza oggetti, ad es. canzoni, cucci, canzoncine, bolle...) rispettare i tempi del bambino, favorire la richiesta di proseguire il gioco o di aiutarlo lui.

Quando avete l'impressione che il bambino si annoia e si sta divertendo, potrebbe essere utile:

LINGUAGGIO SOCIO-COMUNICATIVO/GIOCO

- utilizza gesti per comunicare spontaneamente: scuote la testa per dire no, fa gesto "non c'è più"
- comprende verbi/parole che fanno riferimento a un'azione (es. viene, avanti, fermati) ed esegue ordini semplici
- cerca spontaneamente di condividere divertimento ed interesse nei confronti degli altri
- reagisce se chiamato per nome quando è impegnato in un'altra attività

SUGGERIMENTI AI GENITORI

- favorire momenti di interazione giocosa con il bambino in cui il linguaggio verbale dell'adulto è accompagnato da una chiara comunicazione gestuale (gioco del mettere dentro e fuori, gioco del cucù, aprire e chiudere, avvicinare un telo per prendere un oggetto)
- durante le attività di gioco quotidiane, potreste descrivere e commentare le azioni e i gesti attraverso l'uso di un linguaggio un po' più ampio del repertorio di comprensione del bambino (ad esempio con frasi variate e complesse ma non eccessivamente complesse)
- particolarmente utile proseguire o trionfare l'esperienza della lettura ad alta voce
- durante un momento di gioco che appassiona il bambino (con o senza oggetti, ad es. canzoni, cucci, canzoncine, bolle...) rispettate i suoi tempi e favorite le sue proposte, come la richiesta di proseguire il gioco o di aiutarlo lui
- quando avete l'impressione che il bambino sia coinvolto e si sta divertendo, potrebbe essere utile aspettare qualche istante prima di proseguire il gioco e dare modo al bambino di continuare il gioco (ad esempio guardandovi, sorridendo, alzando le braccia o facendo altri gesti comunicativi o vocalizzi)
- quando giocate ed interagite con il bambino, favorite le sue proposte, rispettando i suoi tempi, ma alternate a volte con nuove proposte a lui gradite, per facilitare sia la concentrazione che la flessibilità e lo spostamento dell'attenzione
- mentre giocate con lui, chiamatelo spesso per nome

Figura 4. Corrispondenza tra la scheda del 12° mese dell'ISS e quella per i genitori.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. The pediatrician role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2000;107(5):1221-6.
2. Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, et al. Parent- mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10059):2501-9.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
4. Rachele C, Porto A. Verso un nuovo modello assistenziale: il pediatra di famiglia e il bambino con disturbi dello spettro autistico. Audizione dei rappresentanti della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) presso la XII Commissione Igiene e Sanità del Senato, 13 febbraio 2014.
5. Micai M, Fulceri F, Caruso A, et al. Early behavioral markers for neurodevelopmental disorders in the first 3 years of life: An overview of systematic reviews. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;116:183-201.
6. Noritz GH, Murphy NA, Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics* 2013;140(3):e20172081.
7. Rachele C, Doria M. Riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo: il ruolo del pediatra di famiglia. *Il Medico Pediatra*, 2020. Visto in: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/wp-content/uploads/2020/10/Documento_PeterPan_final.pdf
8. Rachele C, Doria M, Annichiarico G, et al. Position Paper Progetto Peter PaN. Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne). *Il Medico Pediatra* 2019;28(Suppl 1):1-8.
9. Gangemi M, Rachele C. Ruolo dei Pediatri di famiglia nel riconoscimento precoce e nella presa in carico dei Disturbi dello Spettro Autistico in età evolutiva. Rapporti ISTISAN Istituto Superiore di Sanità 17/16. Visto in: www.iss.it/documents/20126/45616/17_16_web.pdf/180e0642-b28c-cc3d-db59-a3204227b896?t=1581099285972.
10. Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children. *Am Fam Physician* 2015;91(1):38-44.
11. The Nurturing Care Framework for Early Childhood Development. Visto in: <https://nurturing-care.org/ncf-for-ecd>.
12. CDC's Developmental Milestones. Visto in: <https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/milestones/index.html>.
13. Telepediatria, raccomandazioni e indicazioni su come gestire il paziente pediatrico con l'ausilio della medicina online. Visto in: https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/telepediatria-raccomandazioni-e-indicazioni-su-come-gestire-il-paziente-pediatrico-con-l-aiuto-della-medicina-online.

Per contattare l'autore **Carmelo Rachele**: carmelo.rachele@virgilio.it

IL BAMBINO CON IL DIABETE TIPO 1: PROBLEMI E POSSIBILI SOLUZIONI

Francesco Candia, Barbara Predieri, Lorenzo Iughetti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

RIASSUNTO

Il diabete tipo 1 è una patologia cronica che richiede un ruolo costantemente attivo da parte delle famiglie dei pazienti, giorno per giorno e in ogni circostanza, sia per la terapia insulinica sia per quanto riguarda l'aderenza a uno stile di vita sano, caratterizzato da dieta e attività fisica adeguate. Negli ultimi decenni l'incidenza di questa patologia è in aumento e, quindi, risulta essere sempre più importante per i pediatri conoscere le caratteristiche e le problematiche correlate per poter sostenere al meglio questi pazienti e le loro famiglie. L'educazione dei genitori, possibile solo se si conosce bene la patologia, e la gestione delle insuline e delle tecnologie attualmente disponibili rappresentano la risorsa principale per prevenire le complicanze acute e croniche correlate al diabete e per ridurre il peso psicologico che grava su queste famiglie. Questo articolo espone alcuni dei concetti più importanti da conoscere al riguardo per poter rispondere ai loro quesiti riguardo alla quotidianità e permettere ai nostri pazienti di avere la qualità di vita migliore possibile.



Definizione ed epidemiologia

Il termine diabete mellito si riferisce a un eterogeneo gruppo di patologie caratterizzate da iperglicemia cronica conseguente a difetti nella secrezione e/o nel funzionamento dell'insulina.

I criteri diagnostici per il diabete mellito sono i seguenti:

- sintomatologia compatibile con diabete (poliuria, polidipsia, nicturia, enuresi, perdita di peso, alterazioni comportamentali, astenia) e riscontro di glicemia occasionale ≥ 200 mg/dl;
- glicemia a digiuno (almeno 8 ore) ≥ 126 mg/dl;
- glicemia ≥ 200 mg/dl dopo test da carico orale di glucosio (OGTT);
- emoglobina glicata $\geq 6,5\%$.

In assenza di sintomatologia indicativa di diabete mellito, la diagnosi può essere posta con due risultati patologici ai test sopra riportati.

A seconda della causa patogenetica possiamo distinguere il diabete mellito in:

- diabete tipo 1 (T1D), caratterizzato da una distruzione delle beta cellule pancreatiche, su base autoimmune;
- diabete tipo 2, secondario a insulino-resistenza;
- diabete monogenico (*maturity-onset diabetes of the young - MODY* - e diabete neonatale), caratterizzato da mutazione di geni coinvolti nella secrezione di insulina;
- diabete gestazionale.

La diagnosi specifica del tipo di diabete è di fondamentale importanza dal punto di vista educativo e terapeutico: nella popolazione pediatrica il diabete tipo 1 rimane la forma di gran lunga più comune, ma è da segnalare l'aumento

Abstract

Type 1 diabetes is a chronic disease that requires an active role for the patients' families, both for the insulin-based therapy and for the adherence to a healthy lifestyle, characterized by diet and constant physical exercise. In the last decades the incidence of the disease has increased, therefore the pediatrician has to know the the problems related to this condition, in order be able to support these patients and their families at best. Parental education, insulin management and the knowledge of the currently available technologies, are the main resources to prevent acute and chronic complications related to diabetes and to reduce the psychological burden of these families. The following paper explains some of the most important concepts to know about type 1 diabetes to provide our patients with the best possible quality of life.

Parole chiave

diabete tipo 1, insulina, screening, complicanze, microinfusori

Keywords

type 1 diabetes, insulin, screening, complications, insulin pump

dei casi di diabete tipo 2, soprattutto negli adolescenti, dovuto a una sempre minor aderenza a un corretto stile di vita e, quindi, a una maggior tendenza all'obesità. È in aumento parimenti anche l'incidenza del MODY, probabilmente correlata a una maggiore attenzione diagnostica.

Nei soggetti con iperglicemia la presenza di autoanticorpi quali GAD, IA2, IAA, ZnT8 permette di porre diagnosi di T1D. La possibilità di un diabete diverso dal T1D deve essere presa in considerazione in assenza di autoanticorpi e:

- storia di diabete a trasmissione autosomica dominante in almeno 3 generazioni con esordio prima dei 35 anni;
- diabete diagnosticato nei primi 6-12 mesi di vita;
- iperglicemia a digiuno tra 100 e 150 mg/dl;
- sordità, atrofia ottica o condizioni sindromiche;
- esposizione a farmaci tossici per le beta cellule (ciclosporina e tacrolimus) o che determinano insulino-resistenza (corticosteroidi o antidepressivi).

Il diabete tipo 1 è caratterizzato da varie fasi che possono

durare da qualche mese ad, addirittura, alcuni anni e che precedono in genere la comparsa della sintomatologia acuta. Nello stadio 1 il paziente ha già iniziato la produzione degli autoanticorpi e, di conseguenza, l'insulite autoimmune che porterà al T1D, ma la glicemia risulta essere ancora in range di normalità; nello stadio 2 si osserva un'alterata tolleranza al glucosio non associata a sintomatologia (fase di pre-diabete), mentre nello stadio 3 si possono osservare livelli di glicemia già diagnostici per il diabete secondo i criteri sopra riportati; lo stadio 4 è, infine, la fase vera e propria dell'esordio, caratterizzata da iperglicemia sintomatica.

L'incidenza del T1D è molto variabile tra i vari Paesi e tra le varie regioni all'interno dei singoli stati (Figura 1): Finlandia, Svezia e Sardegna hanno tra i tassi di incidenza maggiore a livello mondiale.

L'età media di insorgenza riportata in letteratura è di 10-14 anni; studi relativi alla Finlandia riportano però età medie inferiori (5-9 anni) e, negli ultimi anni comunque, si sta assistendo a un'importante riduzione dell'età media di esordio a

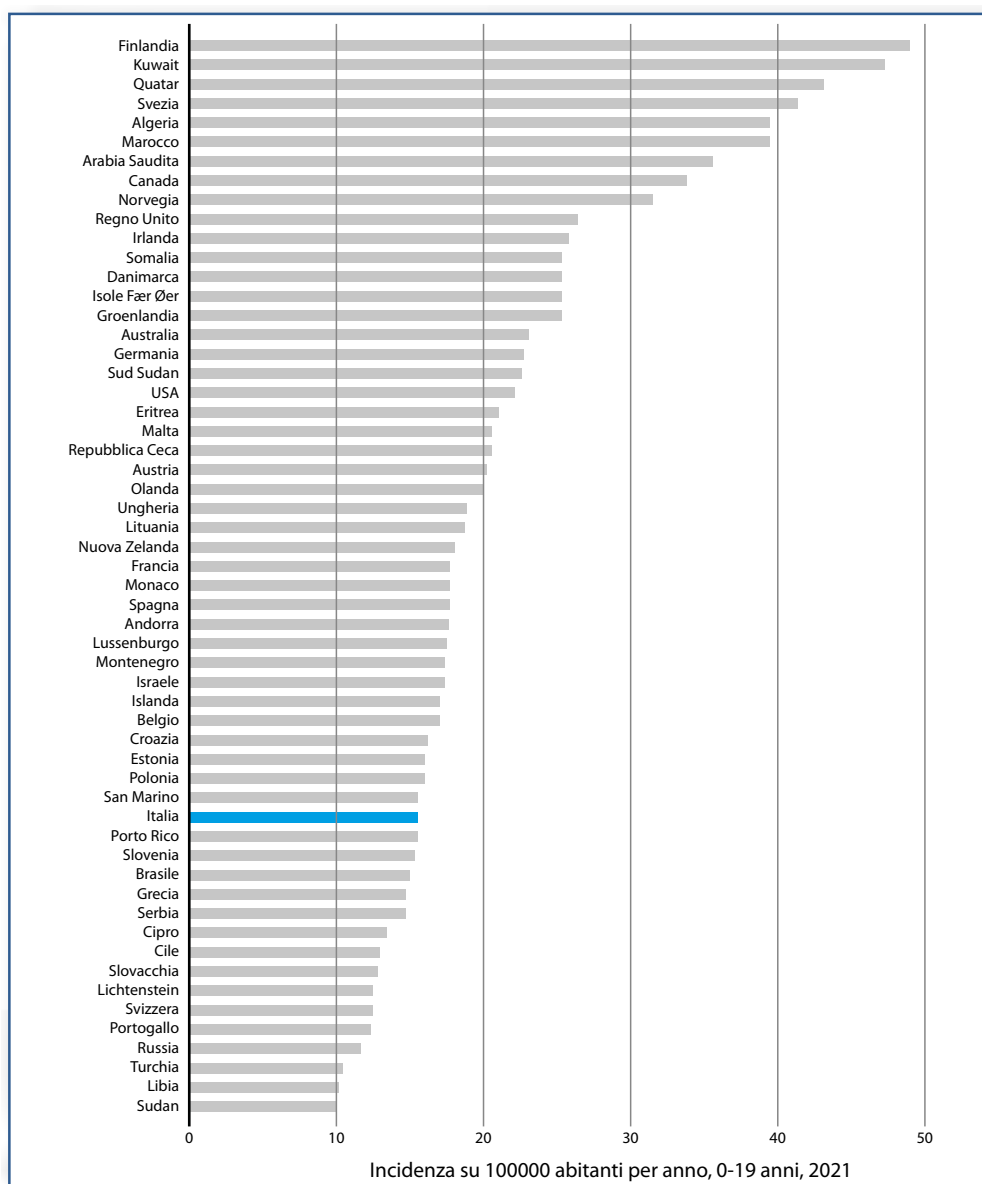


Figura 1. Incidenza di T1D (su 100.000 abitanti per anno, 0-19 anni, 2021).

livello mondiale. L'incidenza del T1D inoltre sta crescendo nel corso degli anni, con un aumento di circa il 3-4% per anno.

Il rischio di sviluppare T1D nella popolazione generale è dello 0,4%; il rischio aumenta in caso di familiare di primo grado con T1D, nello specifico sale a 6-7% in caso di fratelli con T1D, 8% se gemello dizigote, 30% se gemello monoziogote (a dieci anni dalla diagnosi del gemello, la concordanza arriva al 65% entro i 60 anni di vita), 1,3-4% in caso di madre con T1D e 6-9% in caso di padre con T1D. L'epidemiologia del T1D è costantemente in evoluzione e tende a essere molto diversa a seconda delle nazioni, considerando le differenze in termini di esposizione agli inquinanti, agenti patogeni, clima, condizioni sociali medie e di tutti quei vari fattori ambientali, molti dei quali tuttora non noti, che influenzano la patogenesi di questa malattia.

■ Screening

Il tema dello screening del T1D per individuare la fase di pre-diabete è sempre più attuale e discusso. In particolare, è al centro del dibattito la possibilità di effettuare uno screening sui familiari di primo grado dei pazienti con T1D per identificare precocemente gli autoanticorpi e, quindi, la predisposizione a esordire con il T1D prima che questo avvenga.

Questo tipo di screening potrebbe portare sicuramente a ridurre al minimo la possibilità di chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio e le complicanze a essa correlate, fornire il tempo necessario per preparare i pazienti e le famiglie alla diagnosi sia da un punto di vista psicologico e sia per quanto riguarda la formazione relativa alla gestione della patologia. Dall'altro lato è stato osservato che solo una percentuale molto bassa di pazienti con esordio di T1D, che ha un parente di primo grado già affetto, è caratterizzata da DKA all'esordio, probabilmente per un grado di attenzione nei confronti dei sintomi da iperglicemia più elevato rispetto a quello della popolazione generale: questo permette di fare diagnosi di T1D precocemente. Per massimizzare il beneficio in termini di riduzione di DKA all'esordio lo screening dovrebbe essere pianificato su scala più larga, a livello di tutta la popolazione pediatrica, con tutte le problematiche economiche, organizzative e psicologiche che gli screening sull'intera popolazione comportano. In più, è dibattuto il *timing* a cui eventualmente sottoporre la popolazione pediatrica a tale screening: tanto più precocemente si vanno a dosare gli autoanticorpi, tanto più aumenta il rischio di perdere quella parte di popolazione che svilupperà gli stessi solo più avanti; tuttavia, dall'altro lato, uno screening tardivo porterebbe a non ottenere i benefici nella popolazione pediatrica più giovane, più a rischio di DKA e complicanze severe al momento dell'esordio. Ulteriori studi risultano quindi fondamentali per poter progettare al meglio questo tipo di screening, sia in termini di popolazione bersaglio sia in termini di tempistica.

In caso di evidenza di positività a uno o più autoanticorpi specifici di T1D prima dell'esordio di malattia l'approccio successivo può essere vario e personalizzato. Il *gold*

standard per la valutazione dello stadio di malattia è rappresentato dall'OGTT: una glicemia a due ore <140 mg/dl corrisponderà a uno stadio 1, compresa tra 140 e 199 mg/dl corrisponderà a uno stadio 2, >200 mg/dl corrisponderà a uno stadio 3. È opportuno considerare che l'OGTT è un test non sempre di facile applicazione nella popolazione pediatrica e la sua esecuzione risulta fondamentale solo in coloro che entrano a far parte di trial (dove è importante la precisa caratterizzazione dello stadio); per la restante parte di pazienti possono essere trovate delle soluzioni alternative, quali la valutazione seriata dell'emoglobina glicata (ogni 6-12 mesi) e i controlli glicemici a scacchiera, sia a digiuno sia a due ore dal pasto. In letteratura viene riportato che la maggior parte dei pazienti che viene sottoposta a screening perché a rischio elevato di sviluppare diabete non svilupperà mai la patologia, e anche coloro che la svilupperanno potrebbero impiegare anni prima di farlo: nell'approccio a questi pazienti è da tenere in considerazione lo stress relativo al controllo glicemico e alla paura dell'esordio, che comunque è dimostrato ridursi in termini di 3-12 mesi; dall'altro lato, nei pazienti che vengono sottoposti allo screening è molto ridotto invece lo stress psicologico al momento dell'esordio, essendo già formati e preparati alla gestione del T1D.

Molti approcci, farmacologici e non, sono stati studiati per un intervento preventivo ma, al momento attuale, solo teplizumab, anticorpo monoclonale contro il marker di superficie CD3 dei linfociti T, ha dato prova di essere efficace nel rallentare di 2-3 anni la progressione dallo stadio 2 allo stadio 3. Nel novembre 2022 teplizumab è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e la disponibilità di questo farmaco potrebbe realmente rappresentare uno stimolo ai progetti di screening nei pazienti a rischio di sviluppare T1D, non solo per prepararli precocemente alla patologia, ma soprattutto per offrire loro la possibilità di guadagnare anni liberi dalla patologia stessa.

La prevenzione della DKA, e in generale di un esordio "critico" di T1D, è comunque al momento rappresentata dal semplice, ma non banale, "pensare al diabete": una madre che sottolinea quanto il figlio stia bevendo di più rispetto ai suoi compagni di scuola, un'addominalgia in assenza di patologia gastrointestinale alla valutazione obiettiva, una stanchezza strana, un episodio di enuresi secondaria, un bimbo che inizia ad alzarsi di notte per andare in bagno: nessuna di queste condizioni è sicuramente specifica di T1D, ma ognuna rappresenta un buon motivo per fare un semplice stick glicemico risparmiando al bambino e alla famiglia quello che è sicuramente il modo peggiore di entrare in contatto con una malattia cronica e totalizzante quale il T1D.

■ Chetoacidosi diabetica

La DKA è una delle principali cause di morte e disabilità nei bambini con diabete tipo 1. L'esito infausto è generalmente imputabile a un ritardo della diagnosi per il mancato o ritardato riconoscimento dei sintomi correlati all'iperglicemia e al conseguente ritardo nell'inizio della terapia reidratante e insulinica. È proprio per questo che è importante che i sintomi

precoci di comparsa del T1D vengano intercettati subito al fine di evitare la comparsa di questa complicanza.

La DKA si può manifestare all'esordio del diabete tipo 1 in soggetti in cui non era stata fatta una diagnosi di diabete, oppure in soggetti con diabete già noto per l'interruzione (volontaria o accidentale) della somministrazione di insulina. La DKA è un'emergenza clinica che può portare a gravi complicanze acute, ha un tasso di mortalità e morbilità ancora molto elevato e gravato da un elevato costo per il sistema sanitario. I criteri diagnostici per DKA sono: iperglicemia (>200 mg/dl), acidosi (pH $<7,30$, bicarbonati <15 mmol/l), chetosi (beta-idrossibutirrato >3 mmol/l), glicosuria e chetonuria. Tali segni sono la conseguenza di una carenza di insulina (assoluta o relativa) e dell'effetto dell'aumento degli ormoni controregolatori, tra cui catecolamine, glucagone, cortisolo e ormone della crescita. In base al grado possiamo distinguere:

- acidosi lieve: pH $<7,30$ e bicarbonati <15 mmol/l;
- acidosi moderata: pH $<7,20$ e bicarbonati <10 mmol/l;
- acidosi severa (o grave): pH $<7,10$ e bicarbonati <5 mmol/l.

I bambini più piccoli hanno un rischio di DKA, soprattutto DKA severa, più alto. In uno studio retrospettivo del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP condotto tra il 2012 e il 2013 in 68 Centri di Diabetologia Pediatrica su tutto il territorio nazionale, l'incidenza di DKA all'esordio di T1D è stata pari a 38,5%, di cui 10,3% di grado severo (pH $<7,1$).

Nei casi di DKA lieve generalmente predominano i sintomi tipici del T1D sopra riportati. Tanto più grave è il quadro di DKA, tanto più è probabile che compaiano disidratazione, obnubilamento del sensorio fino al coma, respiro di Kussmaul, nausea, vomito, dolore addominale, oligo/anuria, astenia, crampi e ipotonia muscolare. La gestione della DKA prevede monitoraggio serrato di parametri vitali, glicemia, chetonemia, elettroliti, equilibrio acido-base, funzionalità renale e diuresi. La terapia si compone di un'iniziale reidratazione endovenosa che deve precedere la somministrazione e.v. di insulina. La risoluzione della chetosi e la normalizzazione della glicemia devono essere raggiunte in modo molto lento e progressivo per evitare una rapida riduzione dell'osmolarità plasmatica che potrebbe portare a edema cerebrale.

■ Dieta e stile di vita

Seguire un corretto stile di vita e un corretto regime dietetico è la condizione necessaria e non sostituibile per ottenere un buon controllo glicemico e, di conseguenza, prevenire le complicanze acute e croniche del diabete. Le raccomandazioni riguardo alla dieta seguono le raccomandazioni generali relative alla popolazione sana e pertanto sono e devono essere generalizzate anche ai familiari del paziente. Un dietista esperto in diabete in età pediatrica dovrebbe seguire ogni paziente con T1D in modo da consigliare un regime alimentare adeguato e rispondere a eventuali dubbi riguardo a particolari tipi di cibi o abitudini. Una dieta corretta dovrebbe essere costituita da un 40-50% di carboidrati, 15-25% proteine, 30-35% grassi dei quali $<10\%$ saturi (percentuali riferite alla quota energetica giornaliera assunta), assunti durante colazione, pranzo, cena e,

a seconda della volontà e delle abitudini del paziente, spuntini (idealmente, metà mattina e metà pomeriggio).

La terapia insulinica deve essere adattata alle necessità e abitudini alimentari del singolo paziente, il che rende impossibile avere un unico schema di trattamento; inoltre la durata d'azione più prolungata di alcune insuline può essere sfruttata per coprire le merende, specialmente nei bambini più piccoli, o alcuni determinati tipi di cibi con assorbimento più lento e/o duraturo (alimenti contenenti grassi, pizza, sushi) o eventi in cui il pasto viene consumato in un lasso di tempo più lungo rispetto al solito (compleanni, matrimoni).

L'attività fisica dovrebbe essere sempre incoraggiata nel paziente con T1D e deve essere condotta in condizioni di glicemia quanto più possibile entro i valori di norma. È consigliato consumare un pasto a contenuto carboidratico tanto prima quanto dopo l'attività fisica, adeguato a fornire l'energia necessaria all'attività e a ripristinare le riserve consumate nel corso della stessa ed eseguire controlli glicemici prima dell'inizio e dopo il termine dell'attività fisica; nei pazienti di età minore, e in generale le prime volte in cui si pratica attività fisica dopo l'esordio di T1D, è consigliabile eseguire controlli glicemici anche durante, per evitare di incorrere in ipoglicemie gravi.

■ Insuline

La somministrazione sottocutanea di insulina rappresenta, a oggi, l'unica terapia sostitutiva nel T1D. Il fabbisogno insulinico varia moltissimo nelle varie fasi della malattia e, in generale, con la crescita: di norma, a distanza di qualche settimana dall'esordio, la dose di insulina giornaliera necessaria a mantenere un buon controllo glicemico può calare molto (fino ad arrivare quasi a 0): è il periodo definito "luna di miele" o remissione temporanea. Dopo la remissione il fabbisogno si attesta su 0,7-1 UI/kg/die e può salire anche considerevolmente (fino a 2 UI/kg/die) durante la pubertà.

In commercio esistono tantissimi tipi di insulina, diversi tra loro per tempo necessario a entrare in azione, picco e durata complessiva; nel paziente pediatrico generalmente vengono utilizzati tre tipi di insulina: analogo rapido, regolare e basale. Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche delle rispettive insuline.

Tabella 1. Caratteristiche delle insuline comunemente utilizzate nel setting pediatrico.

Insulina	Inizio (h)	Picco (h)	Durata (h)
Analogo rapido (aspart, glulisina, lispro)	0,15-0,35	1-2	3-5
Regolare (insulina solubile umana)	0,5-1	2-4	5-8
Basale			
Glargine	2-4	8-12	22-24
Detemir	1-2	4-7	20-24
Glargine U300	2-6	-	30-36
Degludec	0,5-1,5	-	>42

Le caratteristiche delle insuline devono essere ben comprese dalla famiglia del paziente pediatrico e, appena possibile, dal paziente stesso, per avere piena coscienza dell'importanza del tempo di attesa (tempo che deve intercorrere tra l'iniezione dell'insulina e l'inizio del pasto), per la gestione delle merende e per la corretta tempistica delle correzioni delle iperglicemie senza rischiare di incorrere in ipoglicemie successive da multiple somministrazioni di insulina in tempi ravvicinati.

Nella Figura 2 sono riportate le zone a livello delle quali è possibile somministrare l'insulina: è importante ricordare che l'assorbimento di tale farmaco è più veloce nella regione addominale (che quindi viene preferita per la somministrazione dell'insulina necessaria alle correzioni delle iperglicemie), mentre la zona del gluteo ha un assorbimento più lento e viene pertanto preferita per la somministrazione dell'insulina basale.

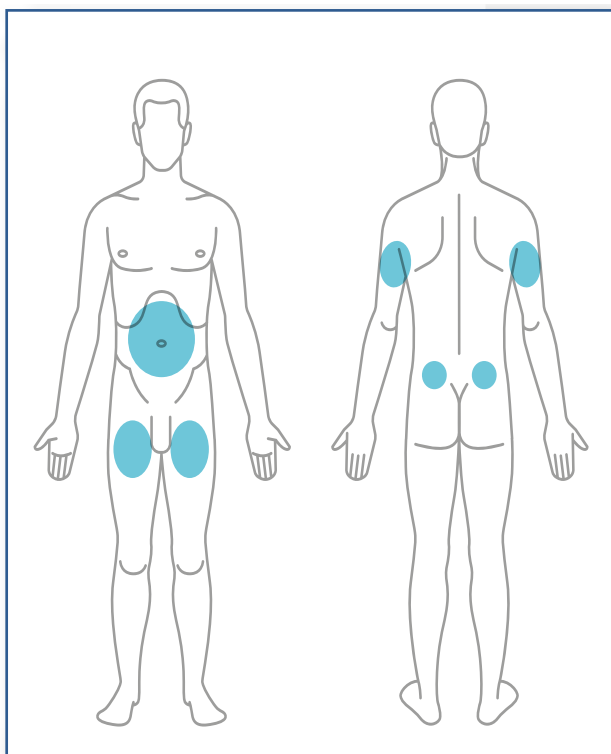


Figura 2. Aree corporee utili per la somministrazione di insulina.

È opportuno controllare l'eventuale formazione, nelle zone utilizzate, di aree di lipodistrofia (zone rilevabili come più dure e a volte lievemente rilevate rispetto al resto della cute), che potrebbero determinare un'alterazione della cinetica di assorbimento e, quindi, un peggioramento del controllo glicemico: nel caso di riscontro di lipodistrofie la somministrazione di insulina deve essere effettuata in zone diverse fino al ripristino dell'integrità dell'area.

La somministrazione di insulina può essere effettuata in due modi:

- *multiple daily insulin injection* (MDI), ovvero una (o in alcuni casi due) iniezione di insulina basale al giorno e iniezioni di insulina rapida o regolare prima di ogni pasto. Questo regime si avvale generalmente delle penne preriempite;

- mediante pompa insulinica o microinfusore, apparecchio dotato di un software che permette l'erogazione di insulina tramite cannula sottocute (in alcuni casi attraverso un catetere che collega il microinfusore alla cannula).

L'insulina tende a degradarsi con il tempo, soprattutto se esposta al caldo o alla luce diretta del sole: quella non in uso dovrebbe quindi essere conservata in frigorifero, a una temperatura tra 2 e 8 °C, fino alla data di scadenza, mentre quella in uso può essere tenuta a temperatura ambiente per 4 settimane, cercando di evitare sbalzi di temperatura o l'esposizione alla luce solare; l'insulina all'interno del serbatoio del microinfusore tende a degradarsi più velocemente, essendo esposta costantemente alla temperatura cutanea.

■ Tecnologia e T1D

Quando si parla di tecnologia applicata al T1D ci si riferisce a due grossi capitoli: monitoraggio glicemico e somministrazione di insulina. Il soggetto con T1D deve eseguire controlli della glicemia in diversi momenti della giornata: almeno prima di ogni pasto e quindi di ogni somministrazione di insulina per decidere il corretto dosaggio da utilizzare, a due ore dalla somministrazione dell'insulina per valutare l'efficacia della stessa, e in tutte le circostanze in cui le condizioni cliniche dovessero far pensare a una situazione di ipoglicemia o iperglicemia. L'autocontrollo glicemico mediante stick capillare prende il nome di *self-monitoring blood glucose* (SMBG). Questo tipo di controllo permette di eseguire una serie di fotografie in momenti ben precisi dell'andamento glicemico nell'arco della giornata.

Da diverso tempo ormai, e sempre più in evoluzione, esistono sistemi definiti *continuous glucose monitoring* (CGM), sensori che una volta applicati sulla pelle del paziente rilevano in continuo, o quasi, la glicemia interstiziale trasferendo questa informazione a un ricevitore o al telefono del paziente e fornendo al paziente un'informazione molto più dettagliata, in tempo reale e arricchita delle informazioni dell'andamento glicemico complessivo. Questi sistemi forniscono informazioni relative all'andamento della glicemia tramite le cosiddette frecce di tendenza (Tabella 2), fornendo così informazioni predittive dell'andamento glicemico.

Per riprendere l'esempio fatto prima, con il CGM è come se si eseguisse un video della glicemia nell'arco della giornata, ottenendo informazioni anche relative a quelle parti della giornata in cui non si effettuano generalmente delle prove glicemiche, quali la notte o il periodo immediatamente successivo alla somministrazione di insulina e all'inizio del pasto. In più, questi strumenti sono dotati di specifiche notifiche che avvertono il paziente (e, in alcuni casi, anche i *caregiver*, che possono ricevere parimenti sul loro telefono la notifica) quando si supera o si va al di sotto di una determinata soglia glicemica o quando ci si sta velocemente avvicinando a un determinato valore. Questi sistemi registrano l'andamento glicemico nel corso del tempo, rendendo possibile una revisione dei dati al paziente e al diabetologo in sede di controllo ambulatoriale per poter prendere al meglio le decisioni terapeutiche.

Tabella 2. Freccce di tendenza dei sensori in commercio.

Tipo di CGM	Frecccia	Variatione glicemia in 15 minuti (mg/dl)
Sensori Abbott	↑	Aumento >30
	↗	Aumento 15-19
	→	Aumento/riduzione <15
	↘	Riduzione 15-29
	↓	Riduzione >30
Sensori Dexcom	↑↑	Aumento >45
	↑	Aumento 30-44
	↗	Aumento 15-19
	→	Aumento/riduzione <15
	↘	Riduzione 15-29
	↓	Riduzione 30-44
	↓↓	Riduzione >45
Sensori Medtronic	↑↑↑	Aumento >45
	↑↑	Aumento 30-44
	↑	Aumento 15-19
	→	Aumento/riduzione <15
	↓	Riduzione 15-29
	↓↓	Riduzione 30-44
	↓↓↓	Riduzione >45

L'informazione relativa al valore glicemico, a seconda del tipo di dispositivo utilizzato, può essere fornita in tempo reale a priori da azioni specifiche o dopo scansione del lettore o del telefono del paziente sul sensore. La maggior parte di questi sistemi sono approvati anche per le decisioni terapeutiche, risulta quindi possibile somministrare l'insulina basandosi sul valore riferito dal sensore senza dover ricorrere allo stick capillare.

È importante sottolineare che questi sensori necessitano di un buono stato di idratazione per funzionare correttamente, hanno bisogno di un'adeguata manutenzione (generalmente dopo il posizionamento del primo sensore sono i genitori stessi, al momento del cambio, a posizionare i sensori successivi) e di una piccola, ma è anche indispensabile praticità con i sistemi informatici da parte dei genitori che devono utilizzarli. Alcune sostanze, tra cui paracetamolo, acido acetilsalicilico e vino rosso, possono, a determinate dosi, alterare la capacità di lettura di questi sistemi.

La somministrazione di insulina mediante pompe o microinfusori nella gestione del T1D risale agli anni '70 anche se bisogna aspettare il nuovo millennio per avere una diffusione di questi sistemi in maniera abbastanza ampia. Da allora, la tecnologia ha permesso di avere dei sistemi sempre più precisi e tendenzialmente autonomi nel controllo glicemico. Le ultime linee guida internazionali considerano il microinfusore come la metodica di somministrazione da preferire nel paziente di

età inferiore a 7 anni, in considerazione dell'elevato miglioramento del controllo glicemico nella popolazione pediatrica, specie quando i genitori non possono, per questioni lavorative, costantemente essere con i propri figli durante tutta la giornata. Dall'altro lato, la gestione del microinfusore richiede una capacità gestionale relativa al cambio dei set di infusione, con tutto ciò che esso comporta, alla gestione del cambio cannula e, a seconda del tipo di microinfusori, alla gestione della conta dei carboidrati per decidere le unità di insulina da erogare ai pasti che non è sempre facile da padroneggiare. È inoltre sempre importante considerare che ogni tipo di microinfusore è approvato sopra una certa età, precludendo spesso il loro utilizzo nella popolazione più fragile, nella quale probabilmente si avrebbero i benefici maggiori.

Il funzionamento del microinfusore si basa su algoritmi che garantiscono diverse funzionalità. Attualmente possiamo avere:

- terapia insulinica sottocutanea continua semplice (CSII), pompe insuliniche grazie alle quali si può impostare una determinata quantità di basale da erogare, diversa a seconda delle varie fasi della giornata sulla base delle richieste del paziente, e si può erogare una quota di insulina ai vari pasti senza effettuare punture aggiuntive;
- sistemi integrati microinfusore-CGM
 - SAP, *sensor-augmented pump*, con l'informazione fornita dal CGM che viene integrata con la pompa insulinica, permettendo di scegliere la quota di insulina da erogare ai pasti e gli eventuali boli correttivi, sulla base del monitoraggio continuo visualizzato direttamente sulla pompa insulinica;
 - *low glucose suspend (LGS)/predictive low glucose suspend (PLGS)*. In aggiunta a quanto visto precedentemente, questi sistemi sono dotati di un algoritmo che sospende l'erogazione dell'insulina basale quando il valore di glicemia rilevato dal CGM raggiunge un determinato livello (LGS) o quando il sensore prevede che, nell'immediato futuro, raggiungerà un determinato livello (PLGS);
- sistemi automatizzati, anche noti come sistemi ad ansa chiusa:
 - *hybrid closed loop*: in aggiunta alle funzionalità precedentemente descritte, l'algoritmo è in grado di aumentare il livello dell'insulina basale in risposta all'iperglicemia, permettendo di prevenire anche l'iperglicemia oltre all'ipoglicemia;
 - *advanced hybrid closed loop*: in caso di iperglicemia l'algoritmo eroga veri e propri boli di insulina sulla base delle impostazioni fornite e del fattore di insulino-sensibilità (FSI), con un impatto molto maggiore sulla correzione delle iperglicemie.

È opportuno formare adeguatamente i genitori riguardo alle possibili problematiche relative al malfunzionamento dell'intero sistema come le ostruzioni della cannula del sistema di infusione, che, se non intercettati per tempo possono condurre a DKA secondaria. In generale, in caso di iperglicemia resistente a uno o massimo due boli somministrati tramite microinfusore è consigliabile effettuare correzioni tramite penna insulinica e cambiare il set di infusione.

■ Ipoglicemie

L'ipoglicemia e la paura dell'ipoglicemia rappresentano sicuramente una delle situazioni più stressanti correlate al T1D. Parliamo di ipoglicemia per valori di glicemia <70 mg/dl, che spesso si accompagnano a un corteo sintomatologico molto variabile, dalla completa assenza dei sintomi fino ai sintomi gravi. Distinguiamo i sintomi in:

- neuroglicopenici
 - scarsa concentrazione
 - vista offuscata o visione doppia
 - riduzione memoria a breve termine
 - capogiri, vertigini
 - scarsa capacità di ascolto
 - scarsa capacità di giudizio
 - afasia
 - emiparesi
 - perdita di coscienza
 - convulsioni
 - morte
- adrenergici (autonomici)
 - sensazione di instabilità
 - sudore
 - tremore
 - palpitazione
 - pallore
- aspecifici (tipici dei bambini più piccoli)
 - irritabilità
 - comportamento erratico
 - agitazione
 - incubi
 - pianto inconsolabile
 - fame
 - mal di testa
 - nausea
 - stanchezza.

L'eziologia dell'ipoglicemia può essere varia: dose di insulina troppo elevata, pasto non assunto/ritardato/povero in carboidrati, esercizio fisico, malattie intercorrenti, abuso alcolico. In caso di utilizzo di un sistema CGM è consigliabile confermare la presenza di ipoglicemia con stick capillare, soprattutto quando le condizioni cliniche sono discordanti con il dato glicemico riportato dal sensore. In caso di glicemia è consigliato somministrare 0,3 g/kg di carboidrati semplici (zollette o bustine di zucchero, succo di frutta o similari) e ricontrollare la glicemia dopo 15 minuti, ripetendo la somministrazione in caso di persistenza dell'ipoglicemia. Coloro che utilizzano un sistema CSII devono inoltre sospendere l'erogazione della basale qualora non automaticamente effettuato dall'algoritmo del microinfusore. Se è presente ancora dell'insulina attiva non basale in circolo (vedi Tabella 1) è consigliabile far assumere al paziente anche un piccolo spuntino di carboidrati complessi per evitare la recidiva a breve termine dell'ipoglicemia.

In caso di ipoglicemia severa (ipoglicemia accompagnata da perdita di coscienza o incapacità a deglutire) è necessario contattare il 118, somministrare glucagone e successiva-

mente, alla ripresa della coscienza, somministrare carboidrati semplici e complessi. Al momento attuale esistono due forme farmaceutiche di glucagone disponibili: intramuscolo, da somministrare alla dose di 0,5 mg per pazienti con peso <25 kg e 1 mg per pazienti con peso >25 kg, e sotto forma di spray nasale da 3 mg, approvato per i bambini di età superiore a 4 anni.

■ Situazioni particolari

La gestione delle malattie intercorrenti è da sempre motivo di preoccupazione per i genitori dei pazienti con T1D: sia le iperglicemie sia le ipoglicemie sono infatti molto frequenti in questi casi, così come la necessità di adeguare le dosi insuliniche alle condizioni del paziente. Fornire informazioni relative alla gestione dei giorni di malattia in anticipo, durante la formazione all'esordio, nei vari controlli ambulatoriali specialistici e nell'ambulatorio del pediatra di famiglia può essere una scelta vincente per ridurre l'ansia parentale e anche il numero di errori che spesso si compie in queste circostanze. In queste situazioni è consigliabile eseguire un monitoraggio più serrato della glicemia e della chetonemia che permette di intercettare precocemente eventuali chetosi prolungate, le quali potrebbero essere seguite da DKA secondarie con necessità di ospedalizzazione. Mantenere un adeguato stato di idratazione è fondamentale, tanto con acqua quanto con soluzioni glucosaline in caso di glicemie tendenzialmente basse. Evitare di sospendere totalmente la somministrazione di insulina, piuttosto adeguare la dose di insulina somministrata alla quota di carboidrati assunti dal paziente; frequentemente sarà necessario aumentare le dosi di insulina per far fronte all'aumento della produzione degli ormoni controinsulari come il cortisolo. Se non si è certi che il bambino consumerà tutto il pasto a causa della patologia intercorrente o se si è presentato vomito potrebbe essere consigliabile somministrare l'insulina dopo il termine del pasto, in modo da adeguare la dose alla reale quota di carboidrati assunta. È sempre opportuno entrare in contatto con un medico in caso di condizioni generali in peggioramento, febbre persistente, incapacità di gestire la patologia intercorrente a domicilio, presenza di comorbidità, età <5 anni, difficoltà a mantenere glicemia >70 mg/dl.

Il vomito persistente che non permette l'idratazione e l'assunzione di zuccheri *per os* rappresenta un criterio per l'accesso in pronto soccorso e l'eventuale avvio di idratazione per via endovenosa.

■ Conclusioni

È bene ricordare che, nella maggior parte dei casi, un esordio di T1D in un paziente pediatrico influenza la vita di tutti i giorni di un'intera famiglia, a partire da quelle più semplici; riuscire a creare intorno alla famiglia una rete funzionale caratterizzata da endocrinologo/diabetologo pediatra, pediatra di famiglia, psicologo, dietista e tutte le altre figure eventualmente necessarie permette di ridurre il peso della malattia su queste famiglie, aiutandole ad affrontare le varie situazioni.

Bibliografia essenziale

- Abraham MB, Karges B, Dovc K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1322-340.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(suppl 1):S17-S38.
- Annan SF, Higgins LA, Jellery E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1297-321.
- Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1175-87.
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1277-96.
- Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica. *Acta Biomed* 2015;86:Quad. 1.
- Gruppo di studio S.I.E.D.P. sul Diabete in Età Pediatrica. Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica. *Acta Biomed* 2015;86: Quad. 4.
- Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica. Consensus guidelines: raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica. *Acta Biomed* 2018;89: Quad. 1.
- Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Consensus guidelines: raccomandazioni per la gestione dell'esercizio fisico nel diabete tipo 1 in età pediatrica. *Acta Biomed* 2018;89: Quad. 2.
- Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1160-74.
- Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes* 2020;21(8):1375-93.
- Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(3):226-38.
- Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109083.
- Phelan H, Hanas R, Hofer SE, James S, et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(7):912-25.
- Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1406-31.
- Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1390-405.

Per contattare l'autore **Lorenzo Iughetti**: lorenzo.iughetti@unimore.it



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

VALUTAZIONE DEI VACCINI ANTI COVID-19 A mRNA NEI BAMBINI PICCOLI

Safety of COVID-19 mRNA Vaccination Among Young Children in the Vaccine Safety Datalink.
Goddard K, Donahue JG, Lewis N, et al. *Pediatrics* 2023;152:e2023061894.

Evaluation of BNT162b2 CoViD-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age.
Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, et al. *N Engl J Med* 2023;388(7):621-34.

Come è noto, la logica di una vaccinazione universale anti CoViD-19 nei bambini di età inferiore a 5 anni non è stata accolta con favore dalla massima parte degli esperti del settore, anche tra quelli ben noti per essere, per principio, estremamente favorevoli all'uso incondizionato dei vaccini autorizzati per i bambini. La gran parte degli esperti ha accettato e, anzi, propugnato, l'idea che il vaccino dovesse essere somministrato ai soggetti a rischio di CoViD-19 grave perché affetti da malattie croniche di importante rilievo clinico ma ha ritenuto non sostenibile l'idea di una vaccinazione universale dei bambini più piccoli per tutta serie di problemi sia di conoscenza sia di convenienza. Sul piano della conoscenza, si è sostenuto che le sperimentazioni che avevano portato all'autorizzazione all'uso dei vaccini a mRNA nei lattanti e nei bambini di età prescolare erano state condotte su un numero troppo piccolo di soggetti per garantire che l'immunogenicità, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questi preparati offrissero un'effettiva protezione senza rischio di eventi avversi significativi. D'altra parte, per l'efficacia, qualche dubbio poteva essere considerato legittimo, visto il diverso, e molto inferiore, dosaggio di mRNA presente nei preparati destinati ai piccoli rispetto a quello contenuto nei vaccini autorizzati per i bambini più grandi e gli adolescenti. Lo stesso discorso poteva valere per sicurezza e tollerabilità, visto che alcuni eventi avversi gravi come miocardite e pericardite, segnalati con frequenza non trascurabile negli adolescenti vaccinati con i vaccini a mRNA, non potevano essere esclusi nel bambino più piccolo da sperimentazioni limitate dal numero dei soggetti arruolati. Per quanto riguardava la convenienza, si è addotto che una vaccinazione di massa nei bambini piccoli avrebbe avuto uno scarso vantaggio clinico, mentre sarebbe stata molto difficile da organizzare e avrebbe comunque richiesto

un impegno economico non indifferente. Si è detto che non valeva la pena di vaccinare i piccoli sani perché il rischio di forme gravi di CoViD-19 in questi soggetti era estremamente basso e i bambini molto piccoli avevano poco peso nella diffusione del virus perché con pochi contatti sociali. Si è aggiunto, inoltre, che l'eventuale protezione del bambino attraverso la vaccinazione avrebbe avuto poco valore ai fini della diffusione del virus perché il vaccino era estremamente efficace nel proteggere dalla malattia grave, ma lo era relativamente poco nell'impedire l'infezione e, quindi, non escludeva il possibile ruolo di untore del vaccinato. In realtà, con il tempo, alcuni dati hanno un poco ridimensionato alcune di queste limitazioni, riaprendo il discorso sull'opportunità di vaccinare i piccoli sani. Si è, ad esempio, dimostrato che il peso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 nel bambino piccolo poteva essere maggiore di quanto inizialmente creduto, come dimostrato dall'elevato numero di ricoveri di bambini sotto i 5 anni registrato in diversi Paesi nella prima fase di diffusione della variante Omicron. Inoltre, si è smentito che i bambini avessero poco peso come diffusori del virus, visto quanto messo in evidenza da alcune ricerche epidemiologiche che hanno documentato la chiara origine da bambini piccoli, frequentanti la comunità, di alcune epidemie di CoViD-19 in certe ben definite aree geografiche. I due lavori che qui si commentano aggiungono qualcosa sugli aspetti relativi ai vaccini, in particolare sull'immunogenicità e sull'efficacia da un lato, e sulla sicurezza e sulla tollerabilità dall'altro, e potrebbero, forse, essere utilizzati, pur con i necessari distinguo, per spezzare una lancia a favore della vaccinazione per tutti i bambini sotto i 5 anni.

Quello certamente più convincente è lo studio sulla sicurezza e sulla tollerabilità, per l'accuratezza con cui è stato svolto e per l'importanza delle istituzioni che l'hanno condotto.

Gli autori si sono avvalsi dei dati di VSD, un progetto di collaborazione tra i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) degli USA e una serie di istituzioni sanitarie americane da sempre volte alla ricerca scientifica di alto livello in campo sanitario, per analizzare il rischio della comparsa di eventi avversi gravi dopo vaccinazione a mRNA anti CoViD-19 in una popolazione di alcune centinaia di migliaia di bambini di età inferiore a 5 anni. In pratica, con monitoraggio settimanale, si è verificato quanto successo nei primi 21 giorni successivi alla somministrazione di una delle dosi del ciclo primario di vaccino anti CoViD-19, controllando in modo particolare l'insorgenza di una larga serie di situazioni cliniche, incluse miocardite, pericardite, convulsioni, encefalite, disturbi della coagulazione, embolie e anafilassi. I dati raccolti sono stati confrontati con quanto registrato a distanza di 22-42 giorni dalla vaccinazione più recente in un gruppo controllo di bambini della stessa età che avevano ricevuto gli stessi vaccini con gli stessi tempi. Dal 18 giugno 2022 al 18 marzo 2023 sono state somministrate 135.005 dosi del vaccino Pfizer-BioNTech a bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni (60.134 prime dosi, 50.903 seconde dosi e 23.968 terze dosi) e 112.006 dosi di vaccino Moderna a bambini di 6 mesi-5 anni (59.872 prime dosi e 52.134 seconde dosi). Molte delle variabili studiate non sono state evidenziate né nel gruppo in studio né nei controlli. In particolare, non si sono verificati casi di miocardite o pericardite. Le uniche manifestazioni segnalate con una certa frequenza sono state le convulsioni, presenti, per altro, più frequentemente nel gruppo controllo, senza sostanziale differenza tra i 2 vaccini. Un caso di emorragia cerebrale e uno di embolia polmonare sono stati considerati non correlati con la vaccinazione perché insorti in bambini portatori di malformazioni congenite. Anche non correlato alla vaccinazione è stato un caso di anafilassi perché dimostrato legato all'ingestione di cibo. Infine, un caso di malattia infiammatoria multisistemica (MIS-C) si è rivelato indipendente dalla vaccinazione perché insorto in un bambino che aveva contratto l'infezione da SARS-CoV-2 dopo il vaccino e prima della diagnosi di MIS-C.

Questi dati sono sicuramente molto confortanti, soprattutto per quello che riguarda miocardite e pericardite che non sembra debbano più essere considerate un problema per discutere la vaccinazione. D'altra parte, che i bambini più piccoli fossero a bassissimo rischio di miocardite era già stato dimostrato nei soggetti di 5-12 anni. Negli USA, con il vaccino monovalente, sono stati diagnosticati nei bambini di 5-12 anni 21 casi di miocardite su 8.000.000 di dosi di vaccino somministrate, quindi circa 1 caso ogni 400.000. Qui, nessun caso su circa 250.000 vaccini è stato diagnosticato, in linea con i dati riferiti. Per onestà, tuttavia, qualche precisazione è necessaria. Innanzitutto, i dati raccolti sono relativi al monitoraggio di alcuni problemi clinici, scelti tra quelli che era stato possibile considerare come potenziali eventi avversi sulla base delle sperimentazioni pre-registrative e nei controlli successivi all'autorizzazione all'uso dei vaccini nei bambini grandi e, soprattutto, negli adolescenti e negli

adulti. Nulla si può sapere sul rischio di eventi avversi non monitorati, magari troppo rari per essere evidenziati con le casistiche studiate o dipendenti dalla possibile differente risposta del piccolo rispetto al grande a qualsiasi stimolazione esterna. In secondo luogo, i dati raccolti sono stati ottenuti valutando soggetti che avevano ricevuto i primi vaccini, quelli contro il virus originario e, quindi, monovalenti. Oggi si va verso un adeguamento della composizione dei vaccini sulla base della necessità di coprire le varianti via via emergenti e le raccomandazioni più recenti ne suggeriscono già l'uso anche nei bambini più piccoli, almeno per i richiami. Anche se non sembra esistano ragioni per pensare che la tollerabilità e la sicurezza dei vaccini a mRNA possano sostanzialmente cambiare con il cambiare della o delle varianti da intercettare, è ovvio che il convincimento che i vaccini non creino problemi sarà più facilmente raggiunto quando i dati raccolti saranno ottenuti sui vaccini in uso.

Un poco meno esaltanti sono, invece, i dati dello studio di Muñoz e collaboratori che riporta i risultati di una sperimentazione di fase II-III relativi alla somministrazione del vaccino Pfizer-BioNTech contenente 3 µg di mRNA nei bambini di 6 mesi-4 anni. A 1.178 bambini di 6 mesi-<2 anni e a 1.835 bambini di 2-4 anni è stato somministrato il ciclo completo di vaccino (2 dosi a distanza di 3 settimane e una terza dose dopo 8 settimane dalla seconda) e i dati di immunogenicità ed efficacia sono stati confrontati con quelli di 598 e 915 bambini degli stessi gruppi di età che avevano ricevuto un placebo. Tutte le rilevazioni sono state ottenute con il vaccino monovalente iniziale, con dimostrazione, dopo la terza dose, di una risposta immunitaria specifica non sostanzialmente diversa da quella dimostrata in passato negli adulti che avevano ricevuto le stesse 3 dosi di vaccino contenente, per altro, una quantità di mRNA ben più elevata. L'efficacia, a partire da 7 giorni dopo la terza dose, è stata del 73,2%, valore di per sé buono, essendo il vaccino stato utilizzato in un periodo con vasta prevalenza di circolazione della variante Omicron, ma forse da prendere con le pinze vista la bassa frequenza di casi con infezione sia tra i vaccinati sia tra i controlli.

Anche qui, però, un commento ci sta tutto. Non esistono dati definitivi sulla persistenza dell'immunità e, quindi, dell'efficacia a distanza. È questo un dato essenziale, vista la pressoché certa caduta nel tempo della protezione indotta e, quindi, la necessità di stabilire se e quando fare dosi di richiamo anche in funzione della comparsa di varianti. È assai probabile che i piccoli siano diversi dai grandi e, quindi, sembra necessario affrontare anche questo problema. Inoltre, se si pensa di vaccinare i piccoli, e questo vale anche per i bambini con fattori di rischio, per i quali nessuno discute la necessità del vaccino, non si capisce perché non si considerino anche per il ciclo primario i vaccini più moderni, quelli adeguati alle nuove varianti, oggi di fatto autorizzati nei piccoli solo per i richiami. Finché non si avranno più dati sulla risposta immunitaria e sulla persistenza della protezione nel tempo con i vaccini adatti alla realtà in cui ci si muove,

ben difficilmente coloro che pensano di non vaccinare i soggetti sani cambieranno idea. D'altra parte, che il vaccino per i più piccoli piaccia poco lo dimostrano i dati di utilizzo. Negli USA solo il 10% dei bambini <5 anni ha ricevuto almeno una dose di vaccino. In Italia, i valori sono ancora più bassi, con il Ministero della Salute che lo raccomanda solo per i soggetti a rischio.

In conclusione, alcune delle perplessità circa l'uso dei vac-

cini a mRNA nel lattante e nel bambino di età prescolare possono essere superate. Restano, tuttavia, aperti i problemi dell'efficacia e di cosa somministrare, oltre che quello, valido, per altro, per le vaccinazioni anti CoViD-19 in genere, di quale schema eventualmente adottare. Molta ricerca deve ancora essere fatta. Il tutto corredato anche da un calcolo esatto dei costi/benefici della vaccinazione, effettuato sulla base delle valutazioni epidemiologiche e cliniche più aggiornate del CoViD-19 pediatrico.

EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D SULLA MASSA OSSEA DI LATTANTI CON CONCENTRAZIONE SIERICA DI IDROSSIVITAMINA D INFERIORE A 50 NMOL/L

Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Mass in Infants With 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Less Than 50 nmol/L: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.
Gharibeh N, Razaghi M, Vanstone CA, et al. *JAMA Pediatr.* 2023;177:353-62.

Mentre si continua a discutere se e quando la vitamina D (VD) possa avere un ruolo determinante nel funzionamento del sistema immunitario, di quello endocrino e dell'apparato cardiovascolare, la sua importanza per lo sviluppo e il mantenimento in salute del sistema scheletrico è certa e ben dimostrata da moltissimi anni. Chi ha ormai i capelli bianchi ricorda certamente i non pochi casi di rachitismo che ancora negli anni '60 e '70 potevano essere facilmente diagnosticati, per le caratteristiche deformazioni ossee, come, tra l'altro, il rosario costale, i braccialetti, le gambe arcuate, l'ispessimento di caviglie e ginocchia, la ritardata chiusura delle fontanelle e la ritardata eruzione dentaria. Da qui, gli studi che hanno dimostrato come il latte materno non possa assicurare un apporto quantitativo di VD adeguato alle necessità del bambino nel primo anno di vita e come solo l'integrazione con 400 UI/die di VD dalla nascita e per tutto questo periodo possa assicurare livelli di 25(OH)D entro i limiti di sicurezza (tra 16 e 20 ng/ml) per lo sviluppo normale del sistema scheletrico. Apporti superiori (fino a 1.000 UI/die) si sono dimostrati inutili, perché, pur assicurando concentrazioni sieriche di 25(OH)D ampiamente al di sopra del valore minimo necessario, non hanno portato ad alcuna significativa variazione dei processi di crescita e di ossificazione delle ossa. In realtà, gli studi che hanno confermato le 400 UI/die come l'apporto ideale hanno genericamente considerato tutta la popolazione pediatrica senza differenziare all'interno del campione studiato i soggetti che alla nascita presentavano valori normali di 25(OH)D da quelli che, perché nati da madri carenti, partivano con valori di 25(OH)D bassi e, quindi, più difficili da normalizzare. È questo un gruppo di una certa

consistenza numerica visto che dati raccolti recentemente in Canada hanno dimostrato che circa il 30% dei bambini di quel Paese presentava alla nascita valori di 25(OH)D <20 ng/ml. Come è noto, si sa da tempo che nella gravida è raccomandata la supplementazione di 600 UI/die proprio per evitare carenze fetali, ma è anche altrettanto noto che non sempre la compliance alle raccomandazioni è ottimale. Di conseguenza, specie quando la gravidanza si evolve prevalentemente nei mesi autunno-invernali nei quali l'esposizione al sole è bassa e la sintesi endogena di VD è minima, non è raro che nascano bambini carenti, teoricamente a rischio di insufficiente disponibilità di 25(OH)D per alcuni mesi dopo la nascita, anche se correttamente profilassati per tutto il primo anno. La domanda che sorge spontanea è: in questi casi, è necessario aumentare l'apporto e andare al di là delle 400 UI classiche? E, anche, dobbiamo pensare di controllare tutti i neonati per definire quale sia la loro condizione alla nascita e dosare la VD a seconda dei valori trovati?

Lo studio di Gharibeh e collaboratori ha cercato di chiarire questi punti. Gli autori hanno arruolato bambini nati con concentrazioni di 25(OH)D <20 ng/ml figli di donne che assicuravano la volontà di allattare al seno almeno per i primi 3 mesi e li hanno suddivisi in 2 gruppi. Il primo ha continuato a ricevere dal primo al dodicesimo mese il dosaggio di VD raccomandato. Il secondo è stato, invece, trattato con 1.000 UI di VD. In tutti i casi è stato misurato il contenuto minerale delle ossa (BMC) e la densità minerale delle ossa (BMD) sia a livello dell'intero sistema scheletrico sia, in particolare, a livello delle vertebre lombari da L1 a L4 a 1, 3, 6 e 12 mesi, con valutazione delle modifiche realizzatesi tra 1 e 3

mesi, tra 3 e 6 mesi e tra 6 e 12 mesi. Naturalmente, durante tutto lo studio, sono stati misurati i livelli di 25(OH)D, di 1,25(OH)2D e di altri metaboliti della VD. L'apporto dietetico è stato accuratamente controllato, registrando per ogni caso l'effettiva durata dell'allattamento al seno esclusivo e raccomandando lo svezzamento al 6° mese. Come controllo, è stato anche arruolato un gruppo di bambini nati con valori di 25(OH)D >20 ng/ml che ha ricevuto il classico apporto di 400 UI/die di VD. Lo studio ha coinvolto un totale di 139 bambini, 49 nel gruppo con 1.000 UI/die di VD, 49 nel gruppo con 400 UI/die di VD e 41 nel gruppo controllo. Tutte le misurazioni effettuate nel tempo per BMC e BMD sono risultate assolutamente sovrapponibili nei 3 gruppi, mentre come atteso, i valori di 25(OH)D sono risultati significativamente più elevati nei bambini con 1.000 UI/die che non quelli degli altri gruppi. Le concentrazioni medie di 25(OH)D nel gruppo con 1.000 UI/die sono state di 46,08 ng/ml a 3 mesi, di 48,64 ng/ml a 6 mesi e di 39,84 ng/ml a 12 mesi rispetto a 30,96 ng/ml, di 34,04 ng/ml e 32,93 ng/ml agli stessi tempi nei bambini con 400 UI/die. In linea con queste ultime sono state le misurazioni effettuate nel gruppo controllo.

Gli autori hanno concluso sottolineando come il loro studio confermi la validità delle raccomandazioni attualmente fatte dalla stragrande maggioranza delle Società scientifiche circa la quantità di VD da supplementare nel primo anno di vita senza necessità di incrementi anche quando alla nascita esistono rischi di concentrazioni di 25(OH)D inferiori a quelle considerate ottimali.

È questa una conclusione molto confortante, dando per scontato che l'integrazione di VD nella gravida è tutt'altro che costante e il controllo perinatale dei valori di 25(OH)D nel sangue del neonato non rientra nelle regole delle neonatologie. Se si fosse dimostrato che chi nasce da madre carenziata con bassi livelli di 25(OH)D deve prendere più VD, è ovvio che questo avrebbe creato non pochi problemi. C'è da chiedersi se non esistano eccezioni e se, per quanto lo studio sia stato svolto nell'arco di un intero anno e la dieta sia stata attentamente controllata, una diversa esposizione al sole e una differenziazione dietetica in alcuni casi, non abbiano influenzato i risultati. Ma si tratta in ogni caso di limiti modesti e ciò dovrebbe rassicurare il pediatra nella gestione della prevenzione del rachitismo e della carenza di VD.

ULTIME NOVITÀ PER L'OTTIMIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA AL BAMBINO CON SINDROME DI DOWN

Clinical practice - latest insights in optimizing the care of children with Down syndrome. van Gameren-Oosterom HBM, Weijerman ME, van Wieringen H, et al. Eur J Pediatr 2023;182(5):2027-39.

La sindrome di Down o trisomia 21 è relativamente comune perché in media si diagnostica in un caso ogni circa 1.000 nati, sia pure con qualche differenza tra le diverse aree geografiche. Nel suo insieme, la sindrome è caratterizzata da moltissime manifestazioni cliniche che devono essere inquadrare e opportunamente valutate per un possibile intervento terapeutico nel modo più rapido e quanto più efficace possibile, per evitare complicanze e migliorare sia la qualità sia la durata di vita dei soggetti affetti. Ciò spiega perché diverse riviste scientifiche periodicamente pubblicano linee guida su come affrontare le problematiche di assistenza ai soggetti con sindrome di Down, introducendo ogni volta quei miglioramenti che derivano dalle più recenti ricerche in materia. È questo il caso del lavoro di van Gameren-Oosterom e collaboratori che aggiorna quanto già pubblicato in precedenza da un gruppo di lavoro olandese.

Al di là della necessità di escludere la presenza di cardiopatie congenite e di seguirle in collaborazione con i cardiologi, la prima sottolineatura fatta da questi autori riguarda il rapporto che il pediatra deve avere con i genitori. Viene soprattutto

evidenziata la necessità che il pediatra valuti molto bene il quoziente intellettivo del paziente in modo da informare i genitori sulle sue effettive possibilità di sviluppo mentale e, quindi, sulle possibilità di inserimento scolastico nel tempo, oltre che sui supporti da dare per garantire la massima espressività del potenziale disponibile. Si ricorda che possono esistere differenze notevoli da caso a caso e che il vecchio criterio di dividere per 1,9 l'età cronologica per ottenere l'età di sviluppo mentale in ogni momento dello sviluppo vale solo fino a un certo punto. Inoltre, e questo viene spesso sottovalutato, non si deve confondere lo sviluppo intellettivo con le capacità di relazione sociale. Spesso, i pazienti con sindrome di Down sono molto facilmente emozionabili e, malgrado possano avere un quoziente di intelligenza non tragico, sembrano molto meno svegli di quanto non siano realmente. Un controllo preciso in questa direzione, eventualmente appoggiandosi a specialisti di neuropsichiatria infantile, soprattutto nei primi anni di vita, è essenziale.

Un secondo problema a cui prestare attenzione è l'apnea ostruttiva durante il sonno. È questa una condizione

estremamente frequente nei bambini con sindrome di Down e, proprio perché si associa a mancanza di sonno, problemi comportamentali, deficit di attenzione, ritardo nell'acquisizione del linguaggio e difficoltà di comunicazione, aggrava non poco la situazione di base. Al minimo sospetto, viene consigliato di eseguire una polisonnografia per confermare la diagnosi e, se questa è confermata, è necessario ricorrere rapidamente a un consulto con l'otorinolaringoiatra e con altri specialisti, per decidere insieme quale intervento fare, se la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) o l'adenotonsillectomia.

Un altro problema non da poco nei Down è quello delle infezioni respiratorie. Queste sono assai più frequenti che nei soggetti normali e, come dimostrato per l'infezione da RSV, generalmente più gravi. Da qui, la necessità che questi bambini ricevano tutte le vaccinazioni utili in questo senso, inclusa quella anti CoViD-19, e che rientrino tra quelli per i quali è prevista la somministrazione di anticorpi monoclonali per la prevenzione dell'RSV e siano sottoposti a controlli clinici frequenti. Viene addirittura consigliato che, per far fronte al problema dell'apnea ostruttiva e a quello delle infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori, sia prevista una visita otorinolaringoiatrica una volta all'anno nei primi 2 anni di vita e una visita ogni 2 anni nei periodi successivi.

Durante i controlli clinici particolare attenzione deve essere posta anche alla presenza di sintomi che possano far pensare all'esistenza di patologie oncoematologiche. Il 5%-10% dei neonati con Down sviluppa la cosiddetta mielopoiesi anomala transitoria (TAM), una condizione pre-leucemica caratterizzata dalla presenza nel sangue periferico di blasti in misura superiore al 10% del totale. Anche se spesso la situazione evolve spontaneamente verso la normalizzazione, nel 10%-15% dei casi diviene sintomatica con la comparsa di versamento pleurico e pericardico, epato- e splenomegalia, rash cutaneo vescicolare. Il ricovero in ospedale e la terapia diventano obbligatori. Inoltre, indipendentemente dallo sviluppo di TAM, è possibile che il 15% dei bambini con sindrome di Down sviluppi leucemia mieloide entro i 5 anni; una precisa valutazione dei sintomi può essere molto utile a cogliere tempestivamente lo sviluppo di malattia.

Anche l'ipotiroidismo è un problema più frequente in questi soggetti sia alla nascita sia più tardi. Rispetto al bambino normale nel quale l'ipotiroidismo congenito viene diagnosticato in 2-5 casi ogni 10.000 nati, nel Down la frequenza sale a 9,9-69 casi per 1.000. È chiaro che la diagnosi di ipotiroidismo congenito viene fatta alla nascita in base ai risultati degli screening neonatali ma è poi compito del pediatra verificare che la terapia sia fatta secondo quanto prescritto e vengano mantenuti rapporti continuativi con il Centro endocrinologico che segue il paziente. Diretto compito del pediatra è, invece, diagnosticare lo sviluppo di ipotiroidismo a distanza poiché questo può comparire nel 7% dei casi entro i 5 anni e nel 24% nel bambino più grande.

Particolare attenzione deve essere posta anche alle possibili anomalie nefrologiche e urologiche, anch'esse più frequenti nei Down. Il testicolo ritenuto e l'ipospadia sono riportati nel 7%-8% e nell'1%-2%, rispettivamente. Comuni sono anche le malformazioni delle vie urinarie e la relativa incidenza delle infezioni. Da non trascurare nella visita un'attenta valutazione dei testicoli, non solo perché questi sono spesso ritenuti, ma anche perché a maggior rischio di sviluppo di tumore.

Infine, occhio ai problemi ortopedici. Per la lassità muscolare e quella legamentosa, l'instabilità della colonna è una regola, così come quella dell'anca. Tutto ciò, oltre a rendere difficili i movimenti, favorisce l'insorgere di artropatie infiammatorie dolorose e invalidanti. Anche in questo caso, un'attenta valutazione, eventualmente integrata dall'opera del fisioterapista e dell'ortopedico, può essere utile a una diagnosi precoce e a evitare danni significativi a distanza.

In conclusione, è chiaro da quanto ricordato da questi autori olandesi che i bambini con Down debbono essere seguiti in modo attento e continuativo, con controlli periodici ben più vasti e completi di quanto non si debba fare per i bambini senza questa anomalia cromosomica. Più specialisti debbono essere coinvolti, ma il pediatra di libera scelta resta il perno sul quale deve girare tutto il sistema di assistenza a questi soggetti. I Centri per bambini con Down, ormai presenti in quasi tutte le grandi città, possono aiutarlo laddove siano necessari specialisti di settore.

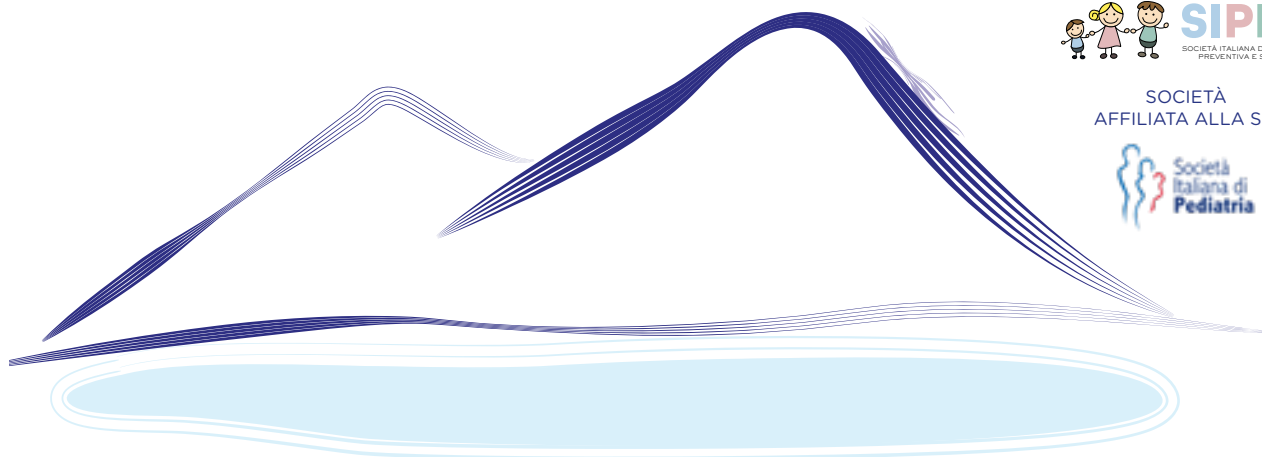
Per contattare l'autore **Nicola Principi**: nicola.principi@unimi.it

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

26 - 28 Aprile 2024

Hotel Royal Continental, Napoli

Presidente del congresso: **Giuseppe Di Mauro**

LA STIPSI

Leo Venturelli
Pediatra, Bergamo

RIASSUNTO

La stipsi è un problema molto frequente nel bambino, ed è di solito conseguente ad abitudini alimentari non corrette, come una dieta povera di fibre o di liquidi. Se non si interviene prontamente il disturbo può però cronicizzare; il pediatra deve quindi inquadrare il problema velocemente con l'obiettivo di interrompere il circolo vizioso che caratterizza questa problematica (ritenzione per paura a scaricarsi a causa del dolore intenso e peggioramento del quadro clinico).



■ Introduzione e definizione

Si parla di stipsi o stitichezza quando vengono eliminate, con fatica e dolore, feci dure (caprine, cioè a “palline”), spesso con una frequenza inferiore a 2-3 volte a settimana. A volte le feci si presentano come massa voluminosa e compatta a livello dell’ampolla rettale. Non si considera propriamente stitichezza, invece, l’emissione con fatica, ma senza eccessivo dolore, di feci in genere morbide nei primi 6 mesi di vita: si parla in questi casi di dischezia. La causa più frequente della stipsi nel bambino è il forte dolore che prova durante l’evacuazione, a tal punto che ne consegue la decisione di rimandare ogni volta l’evacuazione a tempo indefinito.

■ Domande iniziali

- Con che frequenza il bambino evacua?
- Quanto sforzo impegna? Quanto dura?
- C’è dolore o pianto durante il tentativo di evacuazione?
- Le feci sono di dimensioni maggiori del normale, quanto?
- Il problema è ricorrente? Da quanto tempo è iniziato?
- C’è presenza di striature di sangue sulle feci?
- C’è stato recentemente un cambio nelle abitudini alimentari?
- Ha in corso terapie farmacologiche? Se sì, quali?

■ Visita pediatrica urgente se

- Gonfiore addominale notevole e improvviso (1)
- Vomito ripetuto (1)
- Dolore al basso ventre per 2 ore, costante (1)
- Assenza di espulsione di materiale fecale sotto sforzo nella defecazione o emissione di scarse feci a “gelatina di ribes” (2)
- Dolore intenso localizzato alla zona anale (3)

Abstract

Constipation is a very frequent problem in children, and is usually the result of incorrect eating habits, such as a diet low in fiber or liquids. However, if a prompt action is not taken, the disorder can become chronic, and the pediatrician must therefore quickly recognize the problem, aiming at interrupting the vicious circle that characterizes this problem (retention due to the fear of defecation due to the intense pain and worsening of the clinical presentation).

Parole chiave

triage, stipsi, alimentazione, terapia

Keywords

triage, constipation, nutrition, therapy

■ Visita durante le ore di studio se

- Stipsi ostinata in lattante sotto i 2 mesi di età (4)
- Lesioni dell'area perianale
- Ripetuti episodi di sanguinamento durante le evacuazioni (5)
- Addome teso e gonfio con feci dure striate di sangue
- Feci molli sulle mutandine (6)
- La costipazione è un problema ricorrente
- Evacuazioni spontanee solo oltre il 4° giorno
- C'è resistenza alla defecazione nella fase di educazione all'uso del vasino (7)
- Mancata efficacia dei trattamenti domiciliari consigliati

■ Consigli telefonici (trattamento domiciliare)

- **Informarsi su farmaci di recente introduzione** che potrebbero avere causato stipsi e dare consigli appropriati sul mantenimento della terapia o sulla sua eventuale sospensione, se non necessaria
- **Consigliare la modifica della dieta alimentare, valutare e correggere uno scarso apporto di liquidi**
 - Aumentare l'assunzione di acqua durante la giornata e di prodotti ricchi in acqua, come frutta e verdure
 - Consigliare la frutta (prugne/succo di prugne, pesche, pere, albicocche, uvetta, da servire a pezzetti)
 - Aumentare la crusca nella dieta (crusca di cereali, farina d'avena, riso integrale, pane integrale, cracker)
 - Evitare prodotti lattiero-caseari, riso bianco, purea di mele, banane, carote cotte
- **Discutere interventi inerenti allo stile di vita**
 - Aumentare il livello di esercizio fisico e di movimento in generale del bambino
 - Mantenere una routine fissa nell'evacuazione, meglio nell'ambito familiare e non a scuola
- **Azioni locali**
 - Utilizzo di bagno caldo o impacchi al basso ventre
 - Si può far uso di microclismi a base di miele e/o glicerina, se dopo 2-3 giorni non avviene l'evacuazione
 - Ricordare ai genitori che esiste una variabilità individuale nella frequenza dell'alvo
 - Trattare, se presenti, le ragadi anali dolorose con prodotti anestetici locali e con antinfiammatori

• Farmaci

- Nel lattante: macrogol o lattulosio
 - Nel bambino: macrogol ad alte dosi all'inizio per il disimpatto, poi a dosi regolari per settimane per evacuazioni giornaliere di feci morbide
- **Ricordare che** l'obiettivo della terapia è quello di interrompere il circolo vizioso della defecazione dolorosa, della ritenzione fecale, della presenza di feci dure e delle conseguenti ragadi anali

■ Richiamare se

- Si presentano crampi intensi, che non danno tregua, in seguito al trattamento domiciliare
- Assenza di evacuazione dopo 2 giorni di trattamento dietetico
- Comparsa di sangue nelle feci
- Comparsa di altri disturbi

Note e commenti

- (1) Ricordare che l'ostruzione intestinale si può presentare con sintomi quali gonfiore e tensione intestinale diffusa, vomito, dolore al basso ventre continuativo (oltre le due ore).
- (2) Sotto i 3 anni di età la presenza di feci assomiglianti a gelatina di ribes, associata a dolore addominale intermittente, deve far pensare a una possibile invaginazione intestinale, che richiede immediata valutazione chirurgica in tempi stretti, per il rischio di danno vascolare.
- (3) Infezioni come l'anite e l'ascesso perianale sono legate a dolore, arrossamento ed edema alla zona anale; anche il prolasso rettale, raro nell'infanzia, può determinare dolore ano-rettale.
- (4) Nel neonato o nel piccolo lattante che ha stipsi persistente valutare morbo di Hirschsprung, spesso associato a ritardata emissione di meconio, ipotiroidismo, stenosi anale.
- (5) Ragadi anali severe sono responsabili di sanguinamento ripetuto durante l'evacuazione.
- (6) Lo sporcare frequentemente le mutandine in un bambino che tende alla costipazione viene definita encopresi, incontinenza fecale dovuta alla perdita di feci che aggirano il bolo duro e voluminoso che si forma nell'ampolla rettale.
- (7) Nella fase di *toilet training*, se introdotta dai genitori in modo disinvolto e coercitivo in tempi non coincidenti con la fisiologia del singolo bambino, si possono creare momenti di vera e propria resistenza alla defecazione. La tolleranza nell'introduzione dell'uso del vasino dovrebbe costituire una buona regola per la famiglia.

Bibliografia essenziale

- AAVV. Consensus. I disordini funzionali gastro intestinali in età prescolare, RIPPSS 2015, Supplemento al vol. 3.
- Calia M, Lattuada M. La stipsi funzionale in età pediatrica, RIPPSS 2022, vol. 2:28-31.
- Marani M. La stipsi nel bambino: qualche informazione per le famiglie. Quaderni ACP 2003, vol. 4:47.
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(2):258-74.

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



XXXV

Congresso Nazionale SIPPS

Pediatria 5P

Predittiva, Preventiva, Personalizzata,
Partecipata, Proattiva

23|25 Novembre 2023

Bologna

