

# PEDIATRIA preventiva e sociale

Organo Ufficiale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

ISSN 1970-8165

## EDITORIALE

**Smartphone e minori:  
rischi e prospettive**

**Bassa statura: le coordinate  
per un approccio multidisciplinare  
con genetista ed endocrinologo**

**Le sostanze biologicamente attive  
presenti nel colostro e i vantaggi  
che comportano**

**La diagnosi e il management  
dell'ipercolesterolemia familiare  
nel setting pediatrico**

**La grave minaccia rappresentata  
dalle infezioni invasive  
da *Streptococcus pyogenes***

**Vaccino anti-papillomavirus:  
l'opzione contro il cancro  
per le ragazze e i ragazzi**

**TRIAGE TELEFONICO  
Convulsioni febbrili**

**DALLA LETTERATURA**

**PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**  
Organo ufficiale della SIPPS

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, Gian Luigi Marseglia, Andrea Pession, Giuseppe Saggese, Luigi Terracciano, Giovanna Tezza, Attilio Varricchio, Leo Venturelli, Maria Carmen Verga**

Sede SIPPS  
Via Salvatore Di Giacomo, 14 - Aversa (CE)  
Tel. 335.6351051  
E-mail: presidenza@sipps.it

Editore: **Servizi Aretré Srl**  
Via Gustavo Fara, 39 - Milano  
E-mail: info@serviziaretre.com  
Tel. 02.22199780

Periodicità: **trimestrale**

Copyright 2025 © SIPPS. Tutti i diritti sono riservati



**Società Italiana  
di Pediatria Preventiva  
e Sociale**

Presidente: **Giuseppe Di Mauro**

Vice Presidenti: **Gianni Bona**

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**

## Sommario

### 3 EDITORIALE

**Smartphone e minori: rischi e prospettive**

### 4 AGORÀ

**6 Bassa statura: le coordinate per un approccio multidisciplinare con genetista ed endocrinologo**

**17 Le sostanze biologicamente attive presenti nel colostro e i vantaggi che comportano**

**23 La diagnosi e il management dell'ipercolesterolemia familiare nel setting pediatrico**

**29 La grave minaccia rappresentata dalle infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes***

**34 Vaccino anti-papillomavirus: l'opzione contro il cancro per le ragazze e i ragazzi**

### 42 DALLA LETTERATURA

a cura di **Nicola Principi**

### 46 TRIAGE TELEFONICO

a cura di **Leo Venturelli**

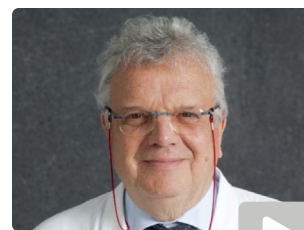
## VIDEO INTERVISTE

### Inquinamento atmosferico



Intervista al Prof.  
**Sergio Bernasconi**  
Università di Modena e Reggio Emilia e di Parma

### Oncoematologia pediatrica



Intervista al Prof.  
**Andrea Biondi**  
Università degli Studi di Milano-Bicocca



## EDITORIALE

# SMARTPHONE E MINORI: RISCHI E PROSPETTIVE

**S**i è tenuto alla Sala Matteotti della Camera dei Deputati il convegno “Smartphone e minori: i rischi e le prospettive”, nell’ambito di un importante dibattito sull’uso di smartphone e dispositivi elettronici da parte di bambini e adolescenti.

Al convegno, organizzato dal questore della Camera Filippo Scerra, hanno preso parte pediatri, pedagogisti, psichiatri, genitori, giornalisti e politici. Il problema, particolarmente sentito dai pediatri italiani che affrontano quotidianamente le conseguenze dell’uso precoce e distorto di questi dispositivi, ha portato alla presentazione di diverse proposte di legge, tuttora in esame in Parlamento. A queste si aggiungono iniziative regionali: una proposta del pediatra Carlo Gilistro, deputato regionale siciliano, è già stata approvata in Commissione all’Assemblea Regionale Siciliana.

Nello stesso tempo, in Australia è stato proibito l’uso dei social sotto i 16 anni.

Da anni la SIPPS sensibilizza pediatri e famiglie sulla gravità del problema. Già nel 2016 ha pubblicato raccomandazioni sull’effetto della esposizione precoce agli strumenti multimediali (videogiochi, cellulari, tablets) sullo sviluppo neurocognitivo nella prima infanzia (“Consensus Help® Human Early Life Prevention. Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo” [https://www.sipps.it/pdf/rivista/2016\\_03ss.pdf](https://www.sipps.it/pdf/rivista/2016_03ss.pdf)). Nel complesso le esperienze offerte dallo schermo multimediale, sia esso TV, computer, tablet o smartphone, sono per natura bidimensionali (2D) e in quanto tali non forniscono di per sé occasioni di apprendimento costruttivo sul piano mentale e motorio, né su quello sociale, essendo privi dell’interazione sociale propria del mondo reale.

La ricerca, sebbene ancora limitata per questa fascia d’età, è chiara nell’indicare come i bambini apprendano meglio e in maniera più efficiente nel mondo “reale” tridimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco. Nonostante molteplici interventi di implementazione, le raccomandazioni,

inserirle anche in alcuni sussidiari adottati nelle scuole italiane, non sembra siano state recepite fino in fondo, soprattutto dai genitori. Nel 2021 si auspicava quindi una legge che vietasse l’uso di questi dispositivi da 0 a 3 anni e lo consentisse dai 4 ai 12 anni in modo limitato e solo in presenza di un adulto. Ancora, al Congresso nazionale del 2023, la SIPPS promuoveva la campagna “Ora che lo so. Il cellulare può aspettare”, iniziativa dell’assessorato all’Istruzione del Comune di Bergamo, in collaborazione con Ats Bergamo, pediatri di famiglia Bergamo, Garante per i diritti dell’infanzia e adolescenza del comune di Bergamo, Associazione “Parole O\_Stili” Il 60% dei bambini di 11-15 mesi di età utilizza gli smartphone. A Roma si è ribadito che questi dispositivi fanno ormai parte della vita quotidiana, anche per i ragazzi. Lo smartphone offre opportunità che non possono essere ignorate, ma anche i noti e comprovati rischi: perdita della privacy, cyberbullismo, dipendenza digitale, esposizione a contenuti inappropriati, disturbi del sonno, isolamento e limitazione delle interazioni reali con familiari e amici. La sovraesposizione ai social media può contribuire a problemi di autostima, generando ansie legate all’apparenza o alla ricerca di approvazione virtuale. Non è quindi solo un problema relativo alla quantità di tempo trascorso davanti allo schermo, ma anche alla qualità dei contenuti e al contesto in cui il dispositivo viene utilizzato.

Per aiutare i ragazzi a sviluppare un giusto equilibrio tra mondo digitale e realtà è quindi necessario creare regole chiare, favorire momenti di disconnessione, proporre attività alternative, come la lettura o lo sport ed educare bambini e ragazzi al senso critico. Per questo motivo è fondamentale promuovere un’educazione digitale che coinvolga famiglie, scuole e istituzioni, puntando su prevenzione e consapevolezza. Solo un approccio condiviso e responsabile potrà infatti contrastare le conseguenze negative, proteggendo i nostri ragazzi.

**Giuseppe Di Mauro**

*Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale*



## AGORÀ

# Le iniziative editoriali e i gruppi di lavoro SIPPS

### Presentata la consensus “Il bambino e l’adolescente che praticano sport”

«É un documento rivolto a tutti gli operatori per parlare dei molteplici vantaggi che lo sport comporta per l’età evolutiva, ma anche per invitare a prestare attenzione ai suoi eventuali rischi, perché lo sport non è semplice attività fisica ma richiede competizione e regole» spiega **Domenico Meleleo**, pediatra di famiglia, esperto di nutrizione sportiva, responsabile dell’area attività fisica di FIMP e SIPPS. «Lo sport – prosegue Meleleo – dà tanti benefici fisici e psicologici, ma può anche comportare possibili rischi per la salute sia fisica sia psicologica che il pediatra deve conoscere».

La consensus “Il bambino e l’adolescente che praticano sport” intende quindi mettere a disposizione degli operatori uno strumento affinché lo sport venga incoraggiato, ma si possano anche riconoscere eventuali segnali di disagio. Il documento è realizzato da SIPPS, FIMP, SIAP (Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica), SITOP (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica), SIMA (Società Italiana di Medicina dell’Adolescenza), SINUT (Società Italiana di Nutraceutica), SISMES (Società Italiana di Scienze Motorie e Sportive), Sipec (Società Italiana di Pediatria Condivisa), SIMPE (Società Italiana Medici Pediatri) e Associazione Psicologi dello sport.

### La versione italiana del “Who Pocket Book On Primary Care In Pediatrics”

É stato affidato alla SIPPS il prestigioso compito di tradurre in italiano il “Who Pocket Book On Primary Care In Pediatrics”. L’incarico è motivo di orgoglio per la nostra società scientifica: si tratta di un manuale realizzato da un ampio panel di esperti dell’Organizzazione Mondiale della Sanità e di revisori esterni, un volume tascabile che prende in considerazione in maniera schematica e sintetica gran parte delle patologie dell’età pediatrica. Tutta la parte iniziale è inoltre dedicata alla primary care pediatrica e ai suoi bilanci di salute. Il coordinamento è stato affidato a **Margherita Caroli**, pediatra e nutrizionista, esperta SIPPS per i problemi alimentari.

### Presentato l’aggiornamento della “Guida pratica per la gestione di febbre e dolore in età pediatrica”

La febbre rappresenta uno dei segni/sintomi di più comune osservazione nella pratica clinica del pediatra. Anche il dolore acuto costituisce un sintomo molto frequente nei bambini di ogni età. Se la gestione della febbre tende a caratterizzarsi per un

eccesso di trattamento, spesso a causa dell’ansia e della fever phobia dei genitori, quella del dolore appare al contrario improntata al sotto-trattamento. Pubblicata dalla SIPPS nel 2016, la “Guida pratica per la gestione di febbre e dolore in età pediatrica” è stata per tutti questi anni un vero e proprio riferimento per i pediatri italiani che necessitavano



di una linea di indirizzo per la gestione ottimale di questi disturbi. In questi anni, tuttavia, la letteratura scientifica si è arricchita di nuove evidenze, che hanno reso necessaria una revisione dei contenuti. Il lavoro è stato portato avanti dagli estensori iniziali del documento in collaborazione con le “nuove leve”, per fornire direttive aggiornate alle più recenti evidenze. L’aggiornamento è stato presentato in occasione del Congresso Nazionale della SIPPS.

## La “Guida Pratica di ortopedia pediatrica” è stata aggiornata e distribuita

Nel 2020 la SIPPS, in collaborazione con la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica (SITOP), ha realizzato la “Guida pratica di ortopedia pediatrica”, nata dall’esigenza di rafforzare e consolidare la collaborazione tra i pediatri – in particolare i pediatri di famiglia – e gli ortopedici nella prevenzione e nell’intercettazione delle patologie ortopediche in età pediatrica, soprattutto (ma non solo) in occasione dei bilanci di salute. La Guida non rappresenta un esaustivo trattato di ortopedia: il suo scopo principale è di affrontare le diagnosi delle patologie ortopediche e di fornire gli strumenti per promuoverne un rapido riconoscimento e indirizzare i bambini e gli adolescenti alla consulenza ortopedica nei tempi e nei modi corretti e condivisi.

A causa della pandemia, il documento era stato presentato esclusivamente online, ma in occasione del Congresso Nazionale SIPPS di Firenze tutti i partecipanti ne hanno ricevuto una copia cartacea. Per l’occasione, gli autori ne hanno rivisto alcune parti, aggiornando la pubblicazione con le più recenti novità nel frattempo emerse. Ha supervisionato il lavoro **Antonio Andreacchio**, nuovo Presidente della SITOP, insieme ad **Antonio Memeo**, Presidente uscente.



## Guida a diagnosi, prevenzione e 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 un incremento dei casi a esordio precoce rispetto a quelli cui si era usualmente abituati. Da qui la necessità di realizzare una guida per aggiornare il pediatra, portando all’attenzione anche i disturbi meno noti per migliorare la prognosi, associata a una diagnosi tardiva» spiega **Margherita Caroli**, pediatra e nutrizionista, esperta SIPPS per i problemi alimentari. «Oltre ai disturbi comportamentali maggiori come anoressia e bulimia, ci sono infatti anche altri problemi come per esempio il difetto di masticazione, che in alcuni casi viene favorito da paure materne di soffocamento: il bambino si rifiuta di imparare a masticare e i genitori continuano a proporgli cibi omogeneizzati, con conseguente rischio di alimentazione selettiva e danni odontoiatrici». Questi problemi rappresentano un importante focus di fronte al quale il pediatra deve sapersi orientare in modo da poter intervenire il più precocemente possibile.

## Iniziativa “Chiedi a me”: ginecologi e pediatri rispondono alle domande dei giovani sulla sessualità

Prosegue con successo il progetto “Chiedi a me”, scaturito dalla “Guida di ginecologia dell’infanzia e dell’adolescenza”, destinato agli adolescenti e ai loro genitori. L’iniziativa può contare su un linguaggio innovativo, proprio quello degli adolescenti, e si basa su una serie di brevi video, della durata massima di un minuto. Si tratta di un modo per testimoniare la presenza della nostra società scientifica al fianco delle nuove generazioni, quelle presenti e quelle future. Anche quest’anno, dunque, la SIPPS dà e darà un contributo importante a 360 gradi. I video sono disponibili sul sito della SIPPS all’indirizzo <https://www.sipps.it/attiva-editoriale/video-intervista/video-ginecologia/>.



# Bassa statura: le coordinate per un approccio multidisciplinare con genetista ed endocrinologo

Sara Vandelli<sup>1,2</sup>, Chiara Sartori<sup>3</sup>, Luca Pagliai<sup>1</sup>, Roberta Zuntini<sup>1</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>2</sup>, Sergio Bernasconi<sup>4</sup>, Livia Garavelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SOC di Genetica Medica, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>2</sup>Unità di Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena; <sup>3</sup>Dipartimento della madre e del bambino, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>4</sup>Centro Interdipartimentale di Ricerca per il Microbiota, Università di Parma



**Abstract** When assessing a child with short stature, it is important to take an accurate physiological and family history, paying attention to possible consanguinity, family pedigree and genetic potential. An outpatient assessment, combined with basic tests, can identify the main causes of short stature. Clinical examination should always look for signs of associated pathologies or dysmorphic features and should include the assessment of body segments to differentiate between proportionate and disproportionate short stature. There are currently no defined criteria, but in the presence of severe short stature or specific features, it is important in the diagnostic process to rule out a possible genetic cause, with the aim of identifying monogenic causes. In this article, we have attempted to suggest, through a modified algorithm based on the ACMG clinical practice resources, the best way to identify the test with the highest diagnostic yield in relation to the phenotype. Skeletal examinations are an important resource and should be performed at the appropriate time.

**Riassunto** Nella valutazione del bambino con bassa statura è importante eseguire un'accurata anamnesi fisiologica e familiare, prestando attenzione all'eventuale consanguineità, all'albero familiare e al potenziale genetico. La valutazione ambulatoriale associata ad esami di base permette di identificare le principali cause di bassa statura. Nell'esame obiettivo sono sempre da ricercare segni di patologie associate o note dismorfiche, procedendo alla valutazione dei segmenti corporei in modo da differenziare le basse stature in proporzionate e sproporzionate. Attualmente non esistono criteri definiti, ma in presenza di bassa statura severa o particolari caratteristiche è fondamentale nell'iter diagnostico escludere una possibile causa genetica, mirando a identificarne le cause monogeniche. Attraverso un algoritmo modificato in base alle risorse di pratica clinica ACMG, si suggerisce il percorso migliore per identificare il test con la maggior resa diagnostica in relazione al fenotipo. Le indagini scheletriche sono una risorsa importante, da eseguire nel corretto timing.

La crescita staturale è regolata da molteplici fattori: genetici, epigenetici, nutrizionali, ormonali e ambientali<sup>1</sup>. La bassa statura è la causa più comune di invio dei pazienti all'attenzione dei pediatri che si occupano di endocrinologia<sup>2</sup> e una delle cause più comuni dell'invio ai genetisti clinici e viene definita come statura inferiore a -2 deviazioni standard (SD) rispetto a una popolazione di riferimento distinta per sesso ed età. Nella maggior parte dei casi la bassa statura dipende da varianti del normale processo accrescitivo quali ritardo costituzionale di crescita e pubertà (CDGP) o bassa statura familiare (FSS). Sebbene alcune cause di scarso accrescimento siano facilmente identificabili attraverso anamnesi, esame obiettivo



e analisi biochimiche (come celiachia, malattie renali, ipotiroidismo, deficit di ormone della crescita), non sempre è possibile identificarne la causa, con conseguente diagnosi di esclusione di bassa statura idiopatica (ISS)<sup>3</sup>.

Una componente rilevante della statura finale dell'individuo è rappresentata dai fattori genetici, come dimostrato da diversi studi di associazione genomica su larga scala, ed è influenzata dall'impatto combinato di ciascun polimorfismo nei geni associati alla crescita lineare. Si potrebbe quindi ipotizzare che varianti deleterie in ciascuno di questi geni possano compromettere la crescita durante l'infanzia, portando a una bassa statura originata da un'unica causa genetica<sup>4</sup>. Sebbene esistano molti disturbi monogenici già noti come causa di ipostaturalismo, non c'è ancora un consenso sul ruolo dei test genetici in questo ambito<sup>5</sup>. Negli ultimi anni, grazie ai progressi della genetica e della biologia molecolare, numerose condizioni precedentemente inquadrate come ISS sono state comunque ricondotte a cause genetiche note e questi sviluppi richiedono pertanto un continuo aggiornamento dell'approccio diagnostico dell'endocrinologo e del genetista medico ai bambini con bassa statura.

In un recente studio sull'eziologia della bassa statura severa, condotto da Kärkinen et al. all'Ospedale Universitario di Helsinki, sono stati esaminati 785 soggetti di cui 376 femmine e 409 maschi con altezza <-3 SD, nati dal 1990 in poi, e inseriti nell'Helsinki University Hospital district growth database. In questi pazienti, è stata diagnosticata una causa patologica di bassa statura nel 76% dei maschi e nel 71% delle femmine. La causa più frequente è stata identificata nelle sindromi (20%), a seguire i disturbi d'organo (16%), il deficit di ormone della crescita (12%), i bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA) senza recupero di crescita (9%) e le displasie scheletriche (7%). Nel 27% dei soggetti la diagnosi è stata di ISS. La probabilità di patologie legate alla crescita, in particolare di una sindrome o di una displasia scheletrica, aumentava con il diminuire della deviazione standard dell'altezza e con la maggior deviazione dall'altezza target<sup>6</sup>.

### Analisi della crescita staturale

Nell'ambito della valutazione auxologica pediatrica vanno considerati diversi fattori. È importante condurre un'accurata anamnesi sia fisiologica che familiare, comprensiva di parametri auxologici alla nascita, decorso della gravidanza e periodo perinatale, eventuale consanguineità, sviluppo puberale dei genitori e parametri antropometrici dei genitori. Dalle altezze dei genitori è possibile calcolare il potenziale genetico o altezza target, stimato attraverso la seguente formula:  $[(\text{altezza padre} + \text{altezza madre})/2] + 6,5 \text{ cm}$  se maschio o  $- 6,5 \text{ cm}$  se femmina. A seguire si deve eseguire un esame obiettivo dettagliato, associato alla rilevazione dei parametri antropometrici che devono essere valutati sempre in funzione di curve di crescita ap-

proprie. L'esame obiettivo sarà inoltre mirato a rilevare segni e sintomi di patologie sistemiche o la presenza di note dismorfiche<sup>3</sup>.

L'iter diagnostico procede poi con l'esecuzione di esami ematici di base comprensivi della valutazione dei fattori GH-dipendenti, come il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1) e la proteina legante l'IGF (IGFBP)-3, e l'esecuzione di una radiografia di mano e polso per studiare l'età ossea. In quest'ultima indagine, quando osservata da occhi esperti, si possono individuare eventuali segni di displasia scheletrica, come la triangularizzazione e l'aumentata trasparenza del radio distale e la morfologia a piramide delle ossa del carpo, tipiche di difetti nel gene SHOX<sup>7</sup>. Tali segni radiologici sono di regola evidenti nell'adolescente, ma possono essere molto sfumati in età infantile.

In pazienti selezionati, in base a specifiche caratteristiche cliniche e biochimiche, verrà effettuata la misurazione diretta dei livelli di GH dopo test di stimolo. In caso di diagnosi di deficit dell'ormone della crescita, l'imaging encefalico con studio della regione ipotalamo-ipofisi dovrà completare la valutazione al fine di escludere cause malformative o neoplastiche del deficit. Come già sottolineato, sempre più frequentemente è possibile riscontrare alla base di una bassa statura una causa genetica, che rimane quindi un punto fondamentale dell'iter diagnostico<sup>7</sup>.

Conoscere il timing di insorgenza del deficit accrescitivo risulta fondamentale durante la valutazione auxologica, identificandone un'origine prenatale o postnatale. Il neonato SGA rappresenta una sfida per il genetista medico. La diagnosi di SGA viene fatta alla nascita, in neonati con peso e/o lunghezza inferiori alle -2 SD rispetto a una popolazione di neonati di uguale sesso ed età gestazionale<sup>8</sup>. Spesso il termine SGA e il termine IUGR, ossia ritardo di crescita intrauterino, sono utilizzati come sinonimi, ma questo non è corretto in quanto lo IUGR viene identificato in epoca precedente, ovvero durante le ecografie prenatali. Spesso il neonato nato SGA ha ricevuto in precedenza una diagnosi di IUGR, ma ciò non è sempre vero; allo stesso modo, un neonato IUGR può nascere con parametri antropometrici adeguati all'età gestazionale<sup>9</sup>.

La crescita intrauterina può essere ostacolata da numerosi fattori sia materni che fetali, ma può anche essere la spia di una patologia genetica del feto<sup>1</sup>. In questi pazienti, quindi, le informazioni dettagliate su parametri antropometrici dei familiari alla nascita e modello di crescita, statura materna, parità, eventuale gemellarità, potenziali esposizioni teratogene, epoca di insorgenza del deficit di crescita, funzione placentare, volume del liquido amniotico e presenza o assenza di anomalie strutturali sono fondamentali per la valutazione. La restrizione della crescita fetale soprattutto nelle ultime fasi della gravidanza è suggestiva spesso di insufficienza placentare. La salute materna è importante per determinare il potenziale contribuito alla restrizione della crescita (per es. malattie vascolari



materne, storia di carenza nutrizionale, infezioni, fumo) e l'esame della placenta può fornire importanti informazioni sui fattori che contribuiscono al deficit staturale. La maggior parte dei neonati SGA va incontro al completo recupero di crescita di solito entro i due anni di età, tuttavia in circa il 10% dei casi ciò non accade e giungono quindi all'attenzione del pediatra per bassa statura<sup>5,8</sup>.

### Approccio genetico alla bassa statura

Le cause genetiche note dei disturbi della crescita lineare sono altamente eterogenee e coinvolgono diverse vie cellulari; i principali geni interessati sono quelli che codificano per componenti diverse delle cartilagini di accrescimento<sup>7</sup>.

Quando si valuta l'esecuzione di test genetici nei soggetti con bassa statura, è importante ricordare che è possibile la compresenza di molteplici varianti che hanno un impatto minimo a livello individuale, ma che sommate possono determinare quadri definiti "oligogenici" o "poligenici", più spesso associati a bassa statura non severa, spesso da considerare nei pazienti con FSS. In altri casi è invece possibile che una singola variante genetica sia alla base della bassa statura, che viene quindi definita "monogenica", di più frequente riscontro in pazienti con stature ai percentili estremi nei quali si riscontrano spesso mutazioni di singoli geni che determinano grandi effetti sulla statura, come accade per esempio nell'acondroplasia. Gli attuali test genetici sono progettati per identificare questi ultimi casi<sup>1</sup>. Pertanto, quando si considera di inserire un test genetico nell'iter diagnostico, è fondamentale selezionare i pazienti che più probabilmente hanno una bassa statura da singola causa genetica. Se non si stabilisce questo criterio di esclusione, è più probabile che i test risultino negativi.

Uno dei metodi di selezione dei pazienti per tali test è la valutazione dell'altezza dei genitori e il target genetico, oltre alla valutazione dell'albero familiare e della possibile storia di consanguineità all'interno della famiglia<sup>10</sup>:

- se l'altezza di entrambi i genitori rientra in un percentile basso e il deficit staturale del paziente rientra all'interno del target genetico, il paziente potrebbe essere affetto da FSS e rientrare in uno dei quadri "poligenici", in cui l'identificazione della causa genetica risulta difficoltosa. Tuttavia, se il deficit staturale del paziente si discosta dal target, potrebbe rientrare nei casi di singolo difetto genetico<sup>11</sup>

- se il paziente presenta un deficit staturale simile a quello di un genitore, il difetto genetico può essere ereditato dal genitore in modo autosomico dominante. In questo caso, valutando l'albero familiare, è possibile il riscontro di più membri della famiglia con bassa statura, come accade nei pazienti con mutazioni ACAN o SHOX<sup>12</sup>

- quando entrambi i genitori hanno invece altezza normale è possibile che la bassa statura sia dovuta a una causa genetica verificatasi de novo o ereditata con modalità autosomica recessiva o X-linked (se il paziente è maschio)<sup>10</sup>.

Lo scopo della valutazione genetica nei pazienti con bassa statura è di fornire una diagnosi accurata, informare il paziente e la famiglia sulla storia naturale della malattia, fornire informazioni prognostiche, facilitare la sorveglianza di altre condizioni associate che potrebbero richiedere un trattamento, guidare il trattamento con ormone della crescita di alcuni pazienti o evitarlo nei rari casi in cui sia controindicato (per esempio nei pazienti con sindrome di Bloom), individuare eventuali trattamenti disponibili e promuovere la consulenza genetica per la futura prole e i membri della famiglia. Una diagnosi genetica può fornire inoltre tranquillità al paziente e a chi lo assiste, ponendo fine all'odissea diagnostica<sup>7,10</sup>.

Linee guida sull'approccio genetico alle basse stature sono state pubblicate dall'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) nel 2009<sup>5</sup> e revisionate e riclassificate come risorse di pratica clinica nel 2021<sup>13</sup>, partendo dal presupposto che le varianti del normale processo di accrescimento e le cause organiche siano già state escluse. Tali linee guida si applicano ai pazienti che potrebbero presentarsi alla valutazione genetica con la preoccupazione principale della bassa statura, anche se associata ad anomalie minori e ad alcune anomalie maggiori, mentre non includono tutte le condizioni genetiche per le quali la bassa statura può essere una caratteristica secondaria.

Allo stato attuale delle conoscenze quindi, l'utilizzo dei test genetici nei pazienti con bassa statura deve mirare a identificarne le cause monogeniche, in quanto l'identificazione della bassa statura poligenica in un singolo paziente non è fattibile né utile dal punto di vista clinico. Come per tutti i test diagnostici, la selezione pre-test dei pazienti ne varierà in modo significativo la resa. Attualmente, non esistono criteri di selezione per sottoporre pazienti a tali test, ma tra i fattori che possono aumentare la probabilità di un'eziologia monogenica rientrano la presenza di grave deficit di ormone della crescita, il deficit multiplo di ormoni ipofisari, l'insensibilità al GH, lo SGA con bassa statura persistente, la presenza di dismorfismi facciali, anomalie scheletriche, malformazioni congenite o disabilità intellettiva, la microcefalia e un'altezza  $<-3$  SD<sup>1,14</sup>.

### Valutazione genetica: l'algoritmo diagnostico

L'approccio genetico ai pazienti con bassa statura deve iniziare dalla raccolta dell'albero familiare, da un'attenta anamnesi clinica e dello sviluppo psicomotorio, associata ad un esame fisico dettagliato per documentare la presenza di eventuali malformazioni maggiori e/o minori, il grado di ritardo nello sviluppo, se presente, e altre caratteristiche



che che potrebbero suggerire un'anomalia cromosomica sottostante o una sindrome riconoscibile. Di fronte, infatti, a una sospetta patologia di origine genetica è importante per il pediatra e il genetista valutare l'epoca di insorgenza del fenotipo individuato (prenatale, alla nascita, durante i primi anni di vita o nell'età pediatrica) e valutare i tratti del viso (fronte, ponte nasale, regione malare, mandibola, ecc.). Per poter riconoscere una sindrome nota, è fondamentale ricercare altre caratteristiche distintive, valutando eventuali anomalie oculari (per esempio sclere blu nell'osteogenesi imperfetta, associazione miopia e COL2), anomalie dentali (osteogenesi imperfetta), anomalie del palato (palatoschisi – sindrome di Pierre-Robin, COL2, sindrome di Larsen, displasia campomelica), anomalie di cute e annessi cutanei compresi i capelli, anomalie dei genitali (displasia campomelica), disautonomie (sindrome di Stuve-Wiedemann), deficit immunitario (Cartilage Hair Hypoplasia), l'eventuale presenza di ipermobilità articolare, con valutazione della Beighton hypermobility scale, o di contratture (iperlassità e dislocazioni multiple – sindrome di Larsen) ed eventuali alterazioni dell'udito (ipoacusia in COL2).

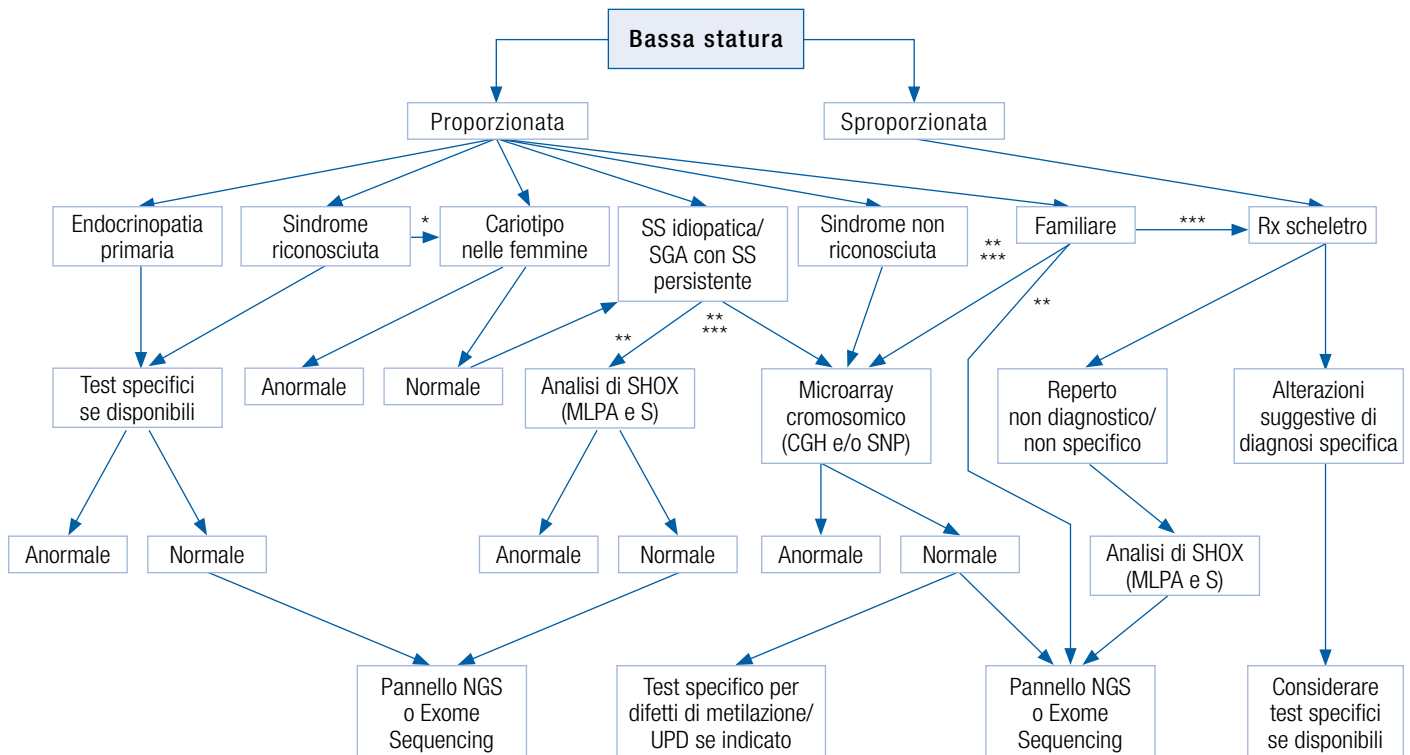
La visita deve includere inoltre la misurazione dei vari segmenti corporei, con la valutazione quindi di avambraccio/braccio e gamba/coscia. In presenza di accorciamento della porzione prossimale dell'arto (coscia o braccio) si verifica un quadro definito rizomelia, se l'accorciamento

interessa la parte centrale (intermedia – gamba o avambraccio) viene definito mesomelia, in caso di accorciamento delle estremità (porzioni distali degli arti – mani o piedi), si definisce acromelia. In presenza di un paziente con bassa statura associata a mesomelia, la prima ipotesi da escludere è un difetto nel gene SHOX. È necessario considerare inoltre parametri come il rapporto tra l'ampiezza delle braccia (arm SPAN) e l'altezza, e il rapporto tra segmento superiore e inferiore, in modo da differenziare i pazienti con bassa statura in proporzionata e sproorzionata.

Da non dimenticare la valutazione della circonferenza cranica, che è un parametro aggiuntivo che può essere suggestivo di sindromi riconoscibili, permettendo di identificare pazienti con microcefalia, normocefalia e macrocefalia. Nel contesto per esempio dei disturbi con ritardo di crescita ad insorgenza prenatale, la presenza di macrocefalia o macrocefalia relativa può aiutare a differenziare condizioni come la sindrome di Silver-Russell, la sindrome 3M e molte displasie scheletriche da altri quadri caratterizzati da microcefalia come il nanismo primordiale microcefalico<sup>1</sup>. Nella figura 1 è rappresentato un algoritmo diagnostico per la valutazione genetica nei pazienti con bassa statura patologica.

Se l'esame clinico rivela una bassa statura proporzionata, un esame obiettivo dettagliato può mostrare segni com-

Figura 1. **Algoritmo per la valutazione genetica della bassa statura**



\*Caratteristiche della sindrome di Turner. \*\*Può essere fatto in modo corrente o in serie. \*\*\*Può essere considerato.

Fonte: modificato da Mintz CS, Seaver LH, Irons M et al. Genet Med. 2021 May;23(5):813-815



patibili con una sindrome genetica riconoscibile (presenza di malformazioni associate o dismorfismi del fenotipo), per la cui conferma, in alcune di queste condizioni, sono disponibili test genetici molecolari mirati. Nella *tabella 1*

sono elencate le più comuni sindromi genetiche associate a bassa statura. In questo contesto è inoltre necessario escludere la presenza di un'endocrinopatia primaria (*tabella 2*), in quanto molteplici geni ad essa associati sono

Tabella 1. **Bassa statura e altre anomalie: le più comuni sindromi genetiche**

	Gene/Locus	Tecnica	Ereditarietà
Sindrome di Aarskog-Scott	FGD1	S	XLR
Sindrome di Bloom	RECQL3	Cyt,S	AR
Sindrome di Cockayne	ERCC6,ERCC8	S,NGS,Cyt	AR
Sindrome di Coffin-Lowry	RPS6KA3(RSK2)	S,MLPA	XLD
Sindrome di Cornelia de Lange	NIPBL,RAD21,SMC3,BRD4	S,NGS,MLPA	AD,Sp
	SMC1A,HDAC8	S,NGS,MLPA	XLD
Sindrome di Dubowitz	Sconosciuto		AR
Sindrome di Floating Harbor	SRCAP	S	AD,Sp
Sindrome di Kabuki	KMT2D	S,NGS,MLPA	AD,Sp
	KDM6A	S,NGS,MLPA	XLD
Sindrome di Langer-Giedion (Tricorinofalangeale tipo II)	8q24.11-q24.13		
TRPS1,	Cyt,FISH,CGH,S,MLPA	AD	
Sindrome 3M	CUL7,OBSL1,CCDC8	S,NGS	AR
Nanismo Mulibrey	TRIM37	S	AR
Sindrome da rotture di Nijmegen	NBS1(NBN)	S,NGS,MLPA,Cyt	AR
Sindrome di Noonan	PTPN11,RAF1,KRAS,SOS1, BRAF, SOS2, LZTR1, altri	S,NGS,MLPA	AD
	LZTR1	S,NGS,MLPA	AR
Sindrome di Prader-Willi	15q11-q13	FISH,MS-MLPA,UPD,SNP	AD,Sp
Sindrome di Robinow	ROR2, NXN	S,NGS	AR
	WNT5A,DVL1,DVL3	S,NGS	AD
Sindrome di Rubinstein-Taybi	16p13.3,CREBBP,EP300	FISH,S,NGS,MLPA	AD,Sp
Sindrome di Silver-Russell	UPD7,UPD11,H19,CDKN1C	UPD,MS-MLPACr11e7, SNP, S (CDKN1C, H19)	AD,Sp
Displasia immuno-ossea di Schimke	SMARCAL1	S,NGS	AR
Sindrome SHORT	PIK3R1	S,NGS	AD
Sindrome di Smith-Magenis	17p11.2/RAI1	Cyt, FISH,S,MLPA, CGH	Sp
Sindrome di Turner	Xp	Cyt,CGH	Sp
Sindrome di Di George	22q11.2,10p14-13	Cyt,FISH,MLPA,CGH	AD,Sp
Sindrome di Williams	7q11.23	FISH,CGH,MLPA	AD,Sp
XLMR-hypotonicfacies	ATRX	S,NGS,MLPA	XLR

AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; Cyt, analisi citogenetica; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; MS-MLPA, MLPA per metilazione; UPD, disomia uniparentale tramite analisi microsatelliti; CGH, Comparative Genomic Hybridization; SNP, SNP-array; FISH, ibridazione in situ a fluorescenza; S, sequenziamento genico; NGS, Next Generation Sequencing; Sp, sporadico; XLD, X-linked dominante; XLR, X-linked recessivo.

Fonte: modificata da Seaver LH, Irons M. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):465-70



Tabella 2. **Principali cause di bassa statura associate a endocrinopatia**

	Gene	Tecnica	Ereditarietà
Deficit ipofisario combinato (CPD)	PROP1, RNPC3, ROBO1	S, NGS, MLPA	AR
	LHX4, OTX2	S, NGS, MLPA	AD
	POU1F1	S, NGS, MLPA	AD, AR
CPD/Displasia setto-ottica	HESX1	S, NGS, MLPA	AD, AR, Sp
Sindrome di Laron	GHR	S, NGS, MLPA	AR
	CPDIII/rachide cervicale rigido	LHX3	S, NGS, MLPA, AR
Deficit di GH + disabilità intellettiva	SOX3	FISH, S, NGS, CGH	XLR
Ipopituitarismo X-linked	SOX3	FISH, S, NGS, CGH	XLR
IGF1 deficiency	IGF1	S, NGS, MLPA	AR
	IGF1 resistenza	IGF1R	S, NGS, MLPA, AD, AR
GHD isolato tipo IA, IB	GH1	S, NGS, MLPA	AR
GHD isolato tipo II	GH1	S, NGS, MLPA	AD
Resistenza agli ormoni tiroidei	THRB	S, NGS	AD, AR

AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; Cyt, analisi citogenetica; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; CGH, Comparative Genomic Hybridization; FISH, ibridazione in situ a fluorescenza; S, sequenziamento genico; NGS, Next Generation Sequencing; Sp, sporadico; XLR, X-linked recessivo.

Fonte: modificata da Seaver LH, Irons M. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):465-70

stati identificati come causa di bassa statura inspiegata, come le sindromi dell'asse GH/IGF-1<sup>4,7,13</sup>. Il GH svolge un ruolo critico nella crescita, principalmente attraverso la regolazione della produzione di IGF-1. Nel contesto dell'asse GH/IGF-1 sono stati identificati diversi disordini genetici che vanno dal GHD, isolato o come parte di una carenza multipla di ormoni ipofisari, alla carenza primaria di IGF-1 e alla resistenza all'IGF-1. Nell'11% dei pazienti con GHD isolato e nel 34% dei casi familiari sono state individuate mutazioni in geni candidati rilevanti; cause rare sono identificate in varianti eterozigoti in HESX1 e SOX3. La maggior parte delle varianti patogenetiche che determinano un GHD isolato coinvolgono i geni per il GH (GH1) o il recettore del GHRH (GHRHR)<sup>1-5</sup>.

Le bambine che mostrano una bassa statura persistente o evolutiva durante l'infanzia dovrebbero essere sottoposte, durante l'iter diagnostico iniziale, a un esame del cariotipo come screening per la sindrome di Turner, diagnosi che spesso viene ritardata fino all'età adolescenziale<sup>16</sup> con conseguente perdita di opportunità di interventi specifici. Se la sindrome di Turner è stata esclusa, si devono considerare l'analisi di SHOX e il microarray.

Il microarray cromosomico (ibridazione genomica comparativa [CGH] e/o polimorfismo a singolo nucleotide [SNP]) dovrebbe far parte della valutazione genetica ini-

ziale nei pazienti con bassa statura sindromica, dal momento che in letteratura il riscontro di varianti di numero di copie (CNV) patogenetiche e probabilmente patogenetiche è stato riportato fino al 10% in questa popolazione. Tale indagine deve essere considerata, parallelamente all'analisi di SHOX, anche nei pazienti con ISS e nei pazienti SGA con bassa statura persistente. È importante notare che il microarray cromosomico basato su SNP può documentare l'isodisomia uniparentale, ma non l'eterodisomia uniparentale o i modelli di metilazione; pertanto, ulteriori test specifici dovrebbero essere presi in considerazione per qualsiasi condizione correlata a difetti di metilazione, come per esempio la sindrome di Silver-Russell e la sindrome di Temple<sup>17,13</sup>. Per quanto riguarda i bambini nati SGA, l'approccio è simile a quello per i bambini con bassa statura a insorgenza post-natale, considerando però che esistono alcune sindromi associate a IUGR per le quali è nota la base genetica (Tabella 3). Il rapido sviluppo tecnologico ha portato alla scoperta di un numero crescente di nuove cause genetiche di bassa statura e molteplici geni che causano displasia scheletrica sono stati implicati in casi di ISS e SGA con bassa statura persistente<sup>4,7,13</sup>.

I fenotipi clinici delle sindromi associate a bassa statura sono destinati ad espandersi e i test molecolari in questi soggetti dovrebbero essere presi in considerazione (in



Tabella 3. **Principali sindromi associate a ritardo di crescita intrauterino (IUGR)**

	Gene	Tecnica	Ereditarietà
Sindrome di Bloom	RECQL3	Cyt,S	AR
	Sindrome di Cockayne	ERCC6, ERCC8	S, NGS, Cyt, AR
	Sindrome di Donohue	INSR	S, NGS, MLPA, AR
Sindrome di Dubowitz	Sconosciuto		AR
Sindrome di Laron	GHR	S, NGS, MLPA	AR
	IGF1 deficienza	IGF1	S, NGS, MLPA, AR
IGF1 resistenza	IGF1R	S, NGS, MLPA	AD, AR
Sindrome di Kenny-Caffey	TBCE	S, NGS	AR
	FAM111A	S, NGS	AD
	Sindrome da rotture di Nijmegen	NBS1 (NBN)	NGS, MLPA, Cyt, AR
Sindrome di Silver-Russell	UPD7, UPD11, H19, CDKN1C	UPD, MS-MLPA Cr 11 e 7, SNP, S (CDKN1C, H19)	AD, Sp
Displasia immuno-ossea di Schimke	SMARCAL1	S, NGS	AR
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	S, NGS	AR

AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; Cyt, analisi citogenetica; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; SNP, SNP-array; S, sequenziamento genico; NGS, Next Generation Sequencing; Sp, sporadico.

Fonte: modificata da Seaver LH, Irons M. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):465-70

particolare SHOX con analisi MLPA e sequenziamento) anche in assenza di segni evidenti di displasia scheletrica o endocrinopatia. Infatti, sebbene la maggior parte delle mutazioni nel gene SHOX provochi alterazioni scheletriche caratteristiche (deformità di Madelung e mesomelia), ne sono state identificate varianti anche in casi categorizzati precedentemente in ISS o FSS<sup>18</sup>. Bisogna considerare che i segni radiologici delle condizioni correlate a SHOX possono non essere evidenti in età infantile, o essere riconoscibili solo da professionisti esperti, mentre diventano più chiari in epoca adolescenziale. La frequenza di varianti nel gene SHOX nei bambini con ISS varia dall'1% al 12,5% secondo i criteri di selezione e la metodologia di analisi. Può quindi essere indicato in questi casi considerare l'imaging scheletrico, che dovrebbe essere preso in considerazione anche nei casi di bassa statura severa con altezza <-3 SD e se non sono evidenti altre diagnosi.

Se l'esame clinico rivela una bassa statura sproporzionata, è raccomandata fin dall'inizio dell'iter diagnostico un'indagine scheletrica per ricercare alterazioni radiologiche compatibili con la presenza di una displasia scheletrica. Per arrivare infatti a una corretta e rapida diagnosi, in questo tipo di patologie è fondamentale una stretta collaborazione tra l'endocrinologo, il genetista e un radiologo esperto in displasie scheletriche. Per la conferma di alcune di queste condizioni sono disponibili test genetici molecolari mirati (Tabella 4). In alcune delle displasie scheletriche più lievi, un imaging eseguito nei primi anni di vita può non essere diagnostico e si rende pertanto necessaria una rivalutazione clinica e radiografica nel tempo. In altre displasie invece, per esempio la condrodiplosia

punctata, i tratti caratteristici possono scomparire se le radiografie vengono eseguite troppo tardi.

In tutti i pazienti in cui risulta necessario eseguire un'indagine scheletrica, si può identificare un programma di minima composto da RX cranio in laterale (L), colonna toraco-lombare in anteroposteriore (AP) e L, pelvi in AP, arto inferiore (dalla testa del femore alla cavaglia) in AP ed entrambe le mani in AP. In alternativa, se è necessario disporre di un quadro globale, può essere utilizzato un programma standard, composto da RX cranio in L e AP, colonna cervicale in L, colonna toraco-lombare in AP e L, pelvi in AP, arto inferiore in AP, entrambe le mani in AP ed entrambi i piedi in AP. Nel neonato invece può essere eseguito il babygram in AP e L, ottimo per valutare le proporzioni corporee, o la colonna vertebrale in L, in entrambi i casi con il bambino mantenuto in posizione per evitare artefatti di movimento. È necessario inoltre studiare le mani in AP e se necessario si possono eseguire RX aggiuntive e specifiche in funzione del sospetto diagnostico, come il rachide cervicale, le vie aeree, ecc. Nella condrodiplosia punctata, infatti, le caratteristiche punctae possono essere ben evidenti a livello della colonna cervicale, per poi scomparire.

Nella figura 2 e nella figura 3 possono essere osservati aspetti radiografici caratteristici di alcune displasie scheletriche, che trovano nell'esecuzione dell'imaging scheletrico un importante supporto diagnostico.

Spesso, soprattutto nei casi più complessi risulta poi necessario in presenza di alterazioni radiografiche, discutere



il caso specifico con colleghi genetisti esperti di displasie scheletriche, come per esempio il gruppo Skeldys.

È fondamentale per il clinico tenere a mente la resa diagnostica e le altre limitazioni dei singoli pannelli di sequenziamento di nuova generazione (NGS) e delle tecnologie array, considerando sempre la presenza di regioni difficili da sequenziare, come i geni situati in regioni altamente omologhe e ripetitive, discutendo il caso con il genetista di laboratorio. Un esempio sono i geni SHOX e GH1, situati in regioni di duplicazione segmentale per i quali NGS ha una copertura limitata e limiti di rilevamento. Nei pazienti con caratteristiche altamente suggestive di una causa monogenica di bassa statura, è necessario per il genetista medico non interrompere la ricerca in caso di test negativi, ma si può considerare l'esecuzione di sequenziamento di pannelli NGS, di esoma clinico o di Whole Exome Sequencing (WES)<sup>1,14</sup>. In letteratura, la resa diagnostica del sequenziamento dell'esoma per la bassa statura sindromica con cariotipo, microarray e pannelli mirati NGS negativi, è riportata tra il 16,5% e il 46%<sup>19,13</sup>. Il Whole Genome Sequencing (WGS) ha iniziato a essere disponibile in laboratori selezionati, la maggior parte nel contesto di progetti di ricerca, e può essere preso in considerazione in particolare in pazienti con quadri sindromici altamente complessi<sup>20</sup>. Tali test possono dare riscontro di varianti patogenetiche, probabilmente patogenetiche, di significato incerto (VUS), probabilmente benigne. Nell'interpretazione dei risultati, in particolare per le VUS, è necessaria l'esperienza di un genetista medico, basata sulle conoscenze scientifiche attuali della letteratura e sulla valutazione del fenotipo del paziente.

Se dopo la valutazione clinica iniziale e gli studi di laboratorio e radiografici appropriati non emerge alcuna diagnosi, è indicata una rivalutazione periodica. Il momento della rivalutazione dipende dall'età del bambino, dalla presenza o meno di altre caratteristiche fisiche o di sviluppo significative, dall'apprensione della famiglia e dai cambiamenti nella storia familiare. Una diagnosi specifica può divenire evidente con l'evoluzione del fenotipo e della storia familiare aggiuntiva. Inoltre, nuovi test e tecniche diagnostiche possono consentire la diagnosi o la conferma di una diagnosi clinica che in precedenza non era disponibile<sup>5</sup>. Una rivalutazione clinica, inoltre, può essere utile per considerare a distanza la rivalutazione di VUS che possono acquisire un significato clinico in base all'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Tra le risorse da utilizzare per la valutazione e la gestione dei pazienti con una diagnosi genetica che include la bassa statura si devono considerare le curve di crescita specifiche per patologia (consultabili su CDC.gov o sui siti web delle organizzazioni specifiche per patologia), GeneReviews® e le linee guida di ACMG e American Academy of Pediatrics (AAP)<sup>13</sup>.

## Conclusioni

La crescita lineare dell'infanzia è un processo complesso, influenzato da numerosi fattori nutrizionali, ormonali, genetici e ambientali. Quando la valutazione dei pazienti con bassa statura non rivela un'etiologia definitiva, è fondamentale ricercare l'eventuale presenza di cause gene-

Tabella 4. **Principali displasie/disostosi scheletriche**

	Gene	Tecnica	Ereditarietà
Acondroplasia	FGFR3	SNGS, TM	AD
Pseudoipoparatiroidismo tipo 1A, Osteodistrofia ereditaria di Albright	GNAS	S, MS-MLPA	AD
Cartilage-Hair Hypoplasia	RMRP	S	AR
Condrodisplasia puntata			
X-linked R	ARSL	A, S, NGS, MLPA	XLR
Rizomelica, tipo 1	PEX7	A, S, NGS	AR
Rizomelica, tipo 2 e tipo 3	GNPAT, AGPS	A, E, S, NGS	AR
X-linked D, Conradi-Hunermann	EBP	A, S, NGS	XLD
Brachitefalangica (BCDP)	ARSE	S, NGS	XLR
Rizomelica, tipo 5	PEX5	S, NGS	AR
Displasia cleidocranica	RUNX2	S, NGS, Cyt, MLPA	AD
Displasia diastrofica	SLC26A2	S, NGS	AR
Esostosi multipla ereditaria	EXT1, EXT2	S, NGS, MLPA	AD
Ipocondroplasia	FGFR3	S, TM	AD
Ipofosfatasia	ALPL	A, S, NGS, MLPA	AD, AR

Segue



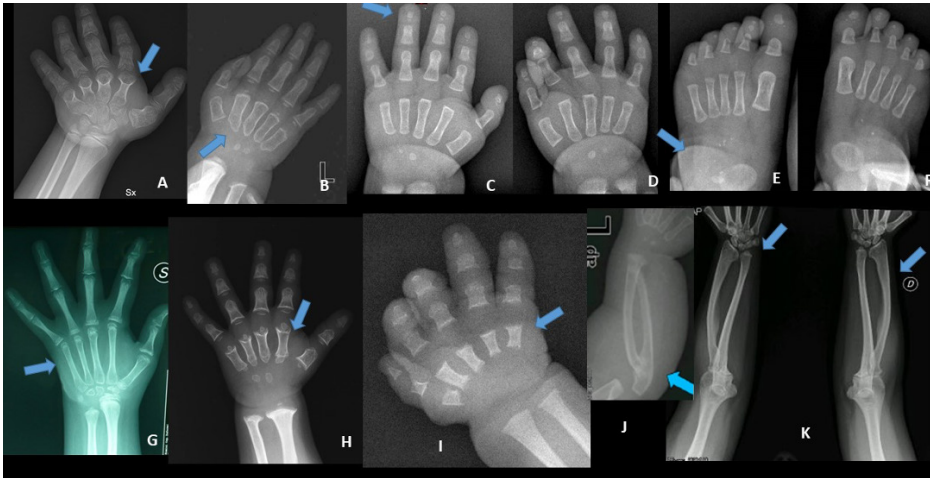
	Gene	Tecnica	Ereditarietà
Rachitismo ipofosfatemico			
X-linked dominante	PHEX	S, MLPA, MGS	XLD
Autosomico dominante	FGF23	S, NGS	AD
Autosomico recessivo	ENPP1	S, NGS	AR
X-linked recessivo	CLCN5	S, NGS	XLR
Displasia di Kniest	COL2A1	S, NGS, MLPA	AD
Displasia mesomelica di Langer	SHOX, SHOXY	S, MLPA	AR
Discondrosteosi di Léri-Weill	SHOX, SHOXY	S, MLPA	XLD
Displasia epifisaria multipla	COL9A1, COL9A2, CO-L9A3, COMP, MATN3, altri	S, MLPA, NGS	AD
	DTDST, SLC26A2	S, NGS	AR
Mucopolisaccaridosi			
Tipo IH, IS, IH/S	IDUA	A, E, S, NGS	AR
Tipo II	IDS	A, E, S, NGS	XLR
Tipo IVA e IVB	GALNS, GLB1	A, E, S, NGS	AR
Tipo VI	ARSB	A, E, S, NGS	AR
Tipo VII, Tipo IX, Tipo X	GUSB, HYAL1, ARSK	A, E, S, NGS	AR
Osteogenesi imperfetta			
Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3, Tipo 4	COL1A1, COL1A2	S, NGS, MLPA	AD
Tipo 5	IFITM5	S, NGS	AD
Tipo 6	SERPINF1	S, NGS	AR
Tipo 7	CRTAP	S, NGS	AR
Tipo 8	LEPRE1	S, NGS	AR
Tipo 9	PPIB	S, NGS	AR
Tipo 10	SERPINH1	S, NGS	AR
Tipo 11	FKBP10	S, NGS	AR
Tipo 12	SP7	S, NGS	AR
Tipo 15	WNT1	S, NGS	AR
Tipo 16	CREB3L1	S, NGS	AR
Tipo 19	MBTPS2	S, NGS	XLR
Tipo 20	MESD	S, NGS	AR
Tipo 21	KDELR2	S, NGS	AR
Tipo 22	CCDC134	S, NGS	AR
Tipo 23	PHLDB1	S, NGS	AR
Pseudoaccondroplasia	COMP	S, NGS	AD
Picnodisostosi	CTSK	S, NGS	AR
Displasia spondilometafisaria tipo Schmidt	COL10A1	S, NGS	AD
Schwartz-Jampel	HSPG2, LIFR	S, NGS	AR
Displasia spondiloepifisaria congenita	COL2A1	S, NGS, MLPA	AD
Displasia spondiloepifisaria tarda, X-linked	SEDL (TRAPPC2)	S, NGS	XLR
Sinostosi spondilo-carpo-tarsale	FLNB	S, NGS, MLPA	AR
Sindrome tricinofalangea tipo 1	TRPS1	S, FISH, MLPA, Cyt	AD

A, analita (biochimico); AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; Cyt, analisi citogenetica; CGH, Comparative Genomic Hybridization; FISH, ibridazione in situ a fluorescenza; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; MS-MLPA, MLPA per metilazione; NGS, Next Generation Sequencing; S, sequenziamento genico; Sp, sporadico; TM, analisi mirata delle mutazioni; XLD, X-linked dominante; XLR, X-linked recessivo.

Fonte: modificata da Seaver LH, Irons M. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):465-70

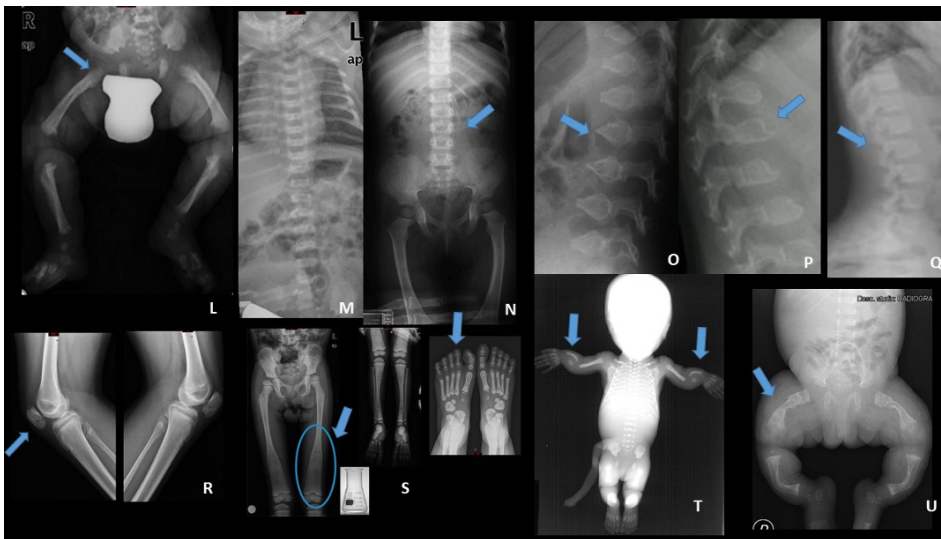


Figura 2. **Indagini scheletriche degli arti superiori in sindromi riconosciute**



A - Acrodisostosi: variante c.1102 C>T, p.([R368X]) nell'esone 11 del gene PRKAR1A – Metacarpi e falangi corte con epifisi a cono; B - Mucopolisaccaridosi IV: varianti c.1058C>A, p.(A353E) e c.1175C>T, p.(A392V) nel gene GALNS in eterozigosi composta – Pointing dei metacarpi; C-F: Condrodisplasia punctata brachitelefalangica – Falangi distali corte a livello delle mani e dei piedi. Punctae nella regione tarsale; G - SEMD con lassità articolare (Hall type or leptodactylic type) KIF22-related: variante c.446G>A, p.(Arg149Gln) nel gene KIF22 – Falangi e metacarpi sottili; H - Pseudoaccondroplasia: delezione della tripletta GAC all'interno della ripetizione di cinque codoni GAC nell'esone 13 del gene COMP – Brachidattilia con metacarpi e falangi corte e tozze, con metafisi marcatamente irregolari, epifisi piccole e deformate; I - Opsismodysplasia INPPL1-related: variante ereditata dalla madre introne 24 c.2738+1G>A e variante ereditata dal padre esone 12, c.1497G>A p.(Pro499Pro) – Marcatissima ipoplasia dei metacarpi e delle falangi, con metafisi irregolari; J - Sindrome di Ehlers-Danlos spondilodisplasica di tipo 1 B4GALT7-related: varianti in eterozigosi composta, c.277\_278insC, p.(His93Profs\*73) e c.628C>T, p.(His210Tyr), negli esoni 2 e 3, rispettivamente – Incurvamento e sinostosi radio-ulnare; K - Discondrosteosi: delezione che include il gene SHOX e la regione dell'enhancer a valle del gene – Inclinazione ulnare e palmare della superficie articolare radiale e triangolarizzazione dell'epifisi distale del radio, sublussazione dorsale dell'ulna, triangolarizzazione delle ossa del carpo con lunato all'apice prossimale.

Figura 3. **Indagini scheletriche in sindromi riconosciute**



L-N - Acondroplasia – Caratteristico aspetto ovale e lucente dei femori prossimali; diminuzione della distanza interpeduncolare dalla colonna lombare superiore a quella inferiore; peduncoli corti in laterale; O - Pseudoaccondroplasia: delezione della tripletta GAC all'interno della ripetizione di cinque codoni GAC nell'esone 13 del gene COMP – Sporgenza anteriore a forma di lingua della porzione centrale dei corpi vertebrali; P - Mucopolisaccaridosi IV: varianti c.1058C>A, p.(A353E) e c.1175C>T, p.(A392V) nel gene GALNS in eterozigosi composta – Ipoplasia anteriore dei corpi vertebrali lombari; Q - Ipocondroplasia: variante c.1620 C>G, in eterozigosi, nell'esone 12 del gene FGFR3; sostituzione aminoacidica p.(Asn540Lys). – Peduncoli vertebrali corti in laterale; R - Displasia Epifisaria Multipla SLC26A2-related autosomica recessiva (rMED): variante c.862C>T, p.(Arg279Trp) in omozigosi nel gene SLC26A2 (DTDST) – Doppia patella; S - Osteopetrosi con acidosi tubulare renale CA2-related: variante c.191delA, p.(His64LeufsTer27) in omozigosi nel gene CA2 – Addensamento delle ossa lunghe, dei metatarsi e delle falangi, con perdita della differenziazione cortico-midollare, slargamento della metafisi distale del femore; T - Displasia mesomelica di Langer: delezione in omozigosi del 3' enhancer del gene SHOX – Estrema ipoplasia del radio e dell'ulna; U - Osteogenesi imperfetta COL1A1-related: variante c.1714G>C, p.(Gly572Arg) nel gene COL1A1 – Fragilità ossea con incurvamento e fratture dei femori e delle tibie.



tiche. In seguito all'evoluzione delle conoscenze scientifiche in ambito genetico, i test attualmente disponibili sono numerosi ed è pertanto necessario procedere per step confrontandosi con il genetista medico in modo multidisciplinare, per identificare il test con la maggior resa diagnostica possibile in relazione al fenotipo, ricordando di includere sempre nelle femmine, nell'iter diagnostico iniziale, l'esame del cariotipo come screening per la sindrome di Turner. La diagnosi corretta in questi bambini spesso non può prescindere da una stretta collaborazione tra l'endocrinologo, il genetista sia clinico che di laboratorio

e il radiologo esperto. È necessario inoltre ricordare l'importanza del timing dell'esecuzione delle radiografie dello scheletro, per evitare che i tratti caratteristici di sindromi riconoscibili possano sfuggire se vengono eseguite troppo tardi o troppo presto. In considerazione della possibilità di modifiche del fenotipo nel tempo, se dopo visita, esami di laboratorio, esami radiografici e test genetici appropriati non emerge alcuna diagnosi, è indicata una rivalutazione periodica sia dal punto di vista endocrinologico che nell'ambulatorio di genetica medica, tra i quali è fondamentale una stretta collaborazione.

## Bibliografia

1. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3080-92.
2. Bellotto E, Monasta L, Pellegrin MC et al. Pattern and Features of Pediatric Endocrinology Referrals: A Retrospective Study in a Single Tertiary Center in Italy. *Front Pediatr.* 2020 Oct 2;8:580588.
3. Polidori N, Castorani V, Mohn A et al. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Jun;25(2):69-79.
4. Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):70-78.
5. Seaver LH, Irons M; American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee. ACMG practice guideline: genetic evaluation of short stature. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):465-70.
6. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T et al. Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. *Eur J Endocrinol.* 2020 Nov;183(5):481-488.
7. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):564-574.
8. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC et al. International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.
9. Tornese G. Ma che fine fanno gli SGA? *Medico e Bambino* 2019;38(6):355-364.
10. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Aug 1;33(4):458-463.
11. Plachy L, Strakova V, Elblova L et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4273-4281.
12. Stavber L, Hovnik T, Kotnik P et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature. *Eur J Endocrinol.* 2020 Mar;182(3):243-253.
13. Mintz CS, Seaver LH, Irons M et al. ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med.* 2021 May;23(5):813-815.
14. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(1):2-10.
15. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3191-9.
16. Grimberg A, Feemster KA, Pati S et al. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):696-702.
17. Del Gaudio D, Shinawi M, Astbury C et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020 Jul;22(7):1133-1141.
18. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev.* 2016 Aug;37(4):417-48.
19. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med.* 2018 Jun;20(6):630-638.
20. Thiffault I, Farrow E, Zellmer L et al. Clinical genome sequencing in an unbiased pediatric cohort. *Genet Med.* 2019 Feb;21(2):303-310.



# Le sostanze biologicamente attive presenti nel colostro e i vantaggi che comportano

Ovidia Galipò, Salvatore Musumeci

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania



**Abstract** Colostrum is nowadays known to contain a large number of chemical substances that provide immune protection to suckling newborns and that may also promote the development of neonatal immune competence. The primary components, divided into two classes, include immune factors and growth factors. These specialized components participate to hormone-regulated events that prepare the breast to lactation and protect the mammary gland from pathogen colonization. In addition to the hormonal function, colostrum represents a source of essential substances, important for the development of infants such as lipids for the brain development, oligosaccharides for the development of intestinal flora to modulate the immune response, endorphin and s100b proteins to protect the infant during the post-natal adaptation.

**Riassunto** Oggigiorno si sa che il colostro contiene un gran numero di sostanze chimiche che forniscono protezione immunitaria ai neonati allattati al seno e che possono anche promuovere lo sviluppo della competenza immunitaria neonatale. I componenti primari, divisi in due classi, includono fattori immunitari e fattori di crescita. Oltre alla funzione ormonale, il colostro rappresenta una fonte di sostanze essenziali, importanti per lo sviluppo dei neonati come i lipidi per lo sviluppo del cervello, gli oligosaccaridi per lo sviluppo della flora intestinale in modo da modulare la risposta immunitaria, le endorfine e le proteine s100b per proteggere il neonato durante l'adattamento postnatale.

Il colostro, la forma più precoce di latte materno perché secreto solo nei primissimi giorni dopo il parto, in genere dal 2° al 5°, è stato per molti anni considerato solo dal punto di vista nutrizionale e, per il suo modesto effetto lassativo, come un mezzo per accelerare l'emissione del meconio e contenere il rischio di sviluppo dell'ittero fisiologico del neonato. Con il passare del tempo e lo studio approfondito della sua composizione, si è poi compreso che il colostro aveva molte altre funzioni e che poteva rappresentare un elemento essenziale per permettere al neonato di affrontare meglio tutte le problematiche connesse con il passaggio dall'ambiente protetto della cavità uterina alla vita extrauterina<sup>1</sup>.

Il colostro viene secreto in quantità molto modeste rispetto a quanto avviene con la montata latte (2-10 mL per pasto), ma queste piccole quantità sono sufficienti a creare un ambiente molto più favorevole di quanto avvenga in sua assenza. Con un apporto di carboidrati e lipidi più ridotto rispetto al latte maturo, il colostro ha un maggiore contenuto proteico che, sul piano puramente calorico, non basta a compensare il ridotto apporto di carboidrati e lipidi. Sono, tuttavia, le differenze qualitative che dimostrano l'importanza del colostro. Sono paradigmatici a questo riguardo il più elevato contenuto o la pressochè esclusiva presenza di molte molecole correlate con l'attività del sistema immunitario o con la crescita cellulare, come oligosaccaridi (HMO), immunoglobuline A secretorie (IgA), lactoferrina, lisozima, citochine, leucociti, cellule staminali, microRNA (miRNA) e fattori di crescita epidermica<sup>2-4</sup>). D'altra parte, l'importanza del colostro come mezzo essenziale per garantire la salute del bambino durante le prime fasi della vita extrauterina è



bene evidenziata dal fatto che la sua composizione non è assolutamente fissa, ma può variare in dipendenza di diversi fattori come la genetica materna, la salute, la dieta, il parto pretermine/a termine, l'area geografica, l'inquinamento. Soprattutto è interessante a questo proposito il fatto che la composizione del colostro e la durata della sua secrezione variano in modo inversamente proporzionale alla durata della gravidanza, cosicché il colostro delle madri dei bambini con alto grado di prematurità contiene molto più elevate concentrazioni di gran parte dei fattori protettivi di quello delle madri con parto a termine. Inoltre, l'effetto protettivo esercitato dal colostro sui neonati prematuri si protrae più a lungo perché il passaggio da colostro a latte di transizione avviene un po' più tardi, così da massimizzare l'effetto in funzione dei limiti del neonato. Inoltre, la composizione del colostro può essere significativamente diversa in alcune popolazioni ed etnie rispetto ad altre, in conseguenza di specifiche condizioni cliniche o ambientali di rischio che possono essere meglio affrontate se certi componenti del colostro sono presenti in particolari quantità. Paradigmatici a questo proposito sono i dati raccolti negli studi che hanno confrontato la composizione del colostro di donne del Burkina Faso con quello di donne siciliane<sup>5</sup>. Questi studi hanno messo in evidenza che il quantitativo di determinate componenti del colostro possono significativamente variare laddove si vengano a creare condizioni negative per il neonato e l'eventuale aumento o la più precoce comparsa di queste componenti può ridurre il rischio di danno. In questo articolo si cercherà di delineare il ruolo specifico di certe sostanze presenti nel colostro e di indicare come il loro quantitativo possa variare in presenza di determinate condizioni di rischio.

### Sviluppo del sistema immunitario e ampliamento delle difese organiche

**Immunoglobuline** - Le immunoglobuline (Ig) forniscono la prima protezione immunologica del neonato, in attesa che il suo sistema immunitario maturi. Si trovano nel colostro come Ig secretorie in concentrazioni enormemente maggiori che nel latte maturo. Le concentrazioni di IgA secretorie, che sono la forma dominante, sono per esempio di circa 12 mg/ml mentre il latte maturo ne contiene soltanto 1 mg/ml circa. La progressiva diminuzione del contenuto in Ig passando dal colostro al latte di transizione e poi a quello maturo, riflette il ridotto fabbisogno dei neonati man mano che il loro sistema immunitario diventa più funzionale. Inoltre, riflette la crescente incapacità dell'intestino del neonato di assorbire proteine intere, poiché la permeabilità intestinale alle macromolecole diminuisce dopo i primi giorni di vita. La protezione dai patogeni invasivi sulla superficie della mucosa si basa in gran parte sugli anticorpi del latte materno, poiché le secrezioni neonatali contengono solo tracce di IgA e IgM. In accordo con questo, le IgA si trovano nelle feci di tutti i neonati che ricevono colostro già nel

secondo giorno di vita, rispetto al 30% dei neonati allattati con latte artificiale (la formula non contiene IgA), le cui feci contengono IgA solo a un mese dal parto. Gli anticorpi trovati nel latte materno si sviluppano come risultato della stimolazione antigenica del tessuto linfoide associato alla mucosa materna (MALT) e dell'albero bronchiale (via broncomammaria)<sup>6</sup>. Gli anticorpi del colostro prendono di mira gli agenti infettivi incontrati dalla madre nel periodo precedente il parto, il che significa che sono efficaci contro i patogeni che hanno maggiori probabilità di essere incontrati dal neonato. Per esempio, l'immunizzazione materna con un vaccino contro la *Neisseria meningitidis* ha dimostrato elevati anticorpi IgA specifici per questo batterio nel colostro. Le IgA secretorie agiscono con meccanismi diversi, sia immobilizzando i patogeni e impedendone così l'aderenza alle superfici delle cellule epiteliali, sia neutralizzando tossine e fattori di virulenza. Poiché le IgA sono relativamente resistenti alla proteolisi, sono in grado di fornire protezione contro i patogeni tradizionalmente responsabili delle infezioni del tratto gastrointestinale come dimostrato dal fatto che il colostro può interferire con la moltiplicazione di *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Giardia lamblia*. Inoltre, sono attive anche contro le infezioni respiratorie, come dimostrato dal fatto che l'aderenza di *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* alle cellule retrofaringee umane è bloccata dall'anticorpo IgA specifico presente nel colostro.

**Oligosaccaridi** - Gli oligosaccaridi (HMO) sono carboidrati complessi che si trovano in grande quantità nel latte materno, ma in concentrazioni assai maggiori nel colostro che nel latte prodotto successivamente. I valori assoluti possono comunque variare significativamente da caso a caso, con valori che possono andare da 5 a 23 g/L nel colostro a non più di 4-6 g/L nel latte raccolto dopo sei mesi dalla nascita. Diversi fattori influenzano le differenze quantitative del contenuto del latte materno in HMO, come la genetica materna, la salute, la dieta, il parto pretermine/a termine, l'area geografica, l'inquinamento e altri fattori. Ciò che interessa maggiormente, tuttavia, per quanto riguarda il ruolo protettivo svolto dagli HMO, è il fatto che il colostro ha sempre un contenuto più elevato in modo da permettere un più facile adattamento del neonato alla vita extrauterina. Gli HMO sono indigeribili e, arrivati nel tratto intestinale, sono in grado di espletare diverse attività biologiche, tra cui effetti prebiotici, immunomodulazione e proprietà antiossidanti e antivirali<sup>7</sup>. Come prebiotici promuovono la crescita di batteri benefici, come *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium bifidum*, che possono stimolare la produzione di muco da parte delle cellule caliciformi, cellule specializzate presenti nel tratto intestinale. Questa maggiore produzione di muco migliora la funzione protettiva della mucosa intestinale, inattivando le sostanze nocive e prevenendo la loro interazione con le cellule epiteliali. Di conseguenza, si riducono il rischio di infiammazione e i potenziali danni.



Gli HMO possiedono inoltre caratteristiche immunomodulatorie e antiossidanti che li rendono preziosi nel trattamento di diverse malattie. In presenza di uno squilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno e meccanismi cellulari antiossidanti si produce il cosiddetto stress ossidativo che può essere tanto negativo da portare a profonde lacerazioni funzionali di vari organi e apparati fino alla morte delle cellule. Gli HMO hanno la capacità di alleviare lo stress ossidativo e facilitare il processo di recupero funzionale cellulare.

È stato infine dimostrato che gli HMO influenzano direttamente o indirettamente l'immunità mucosale e sistemica, ulteriore passo verso un aumento delle difese nel periodo iniziale della vita extrauterina<sup>8</sup>. Possono modulare la funzione dei recettori di riconoscimento dei patogeni e la maturazione del tessuto linfoide, influenzando così le reti di citochine/chemiochine che sopprimono i composti pro-infiammatori e regolano l'equilibrio dei linfociti T helper 1/T helper 2 (Th1/Th2). Pertanto, aiutano a prevenire le infezioni e supportano l'immunità innata e adattiva, riducendo il rischio di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, obesità e malattie metaboliche.

Tra tutti gli HMO, quello presente in maggiore concentrazione nel colostro è il 2-fucosillattosio (2-FI) la cui concentrazione può tuttavia variare considerevolmente da etnia a etnia e in rapporto a eventuali trattamenti seguiti dalle partorienti. Alcuni dati indicano che ci sono notevoli differenze tra il colostro di donne africane e quello di donne messicane e tra queste ultime e le donne italiane. Mentre nel primo caso le differenze si fanno risalire a fattori genetici, nel secondo sembra assai più probabile che dipendano dall'utilizzo di diergotamina nelle donne italiane che hanno partorito, che invece non viene fatto nelle donne del Burkina Faso<sup>9</sup>. L'effetto vasocostrittore del farmaco ridurrebbe la produzione di colostro nelle donne italiane, con ovvie ricadute sulla concentrazione di 2-FI (Figura 1).

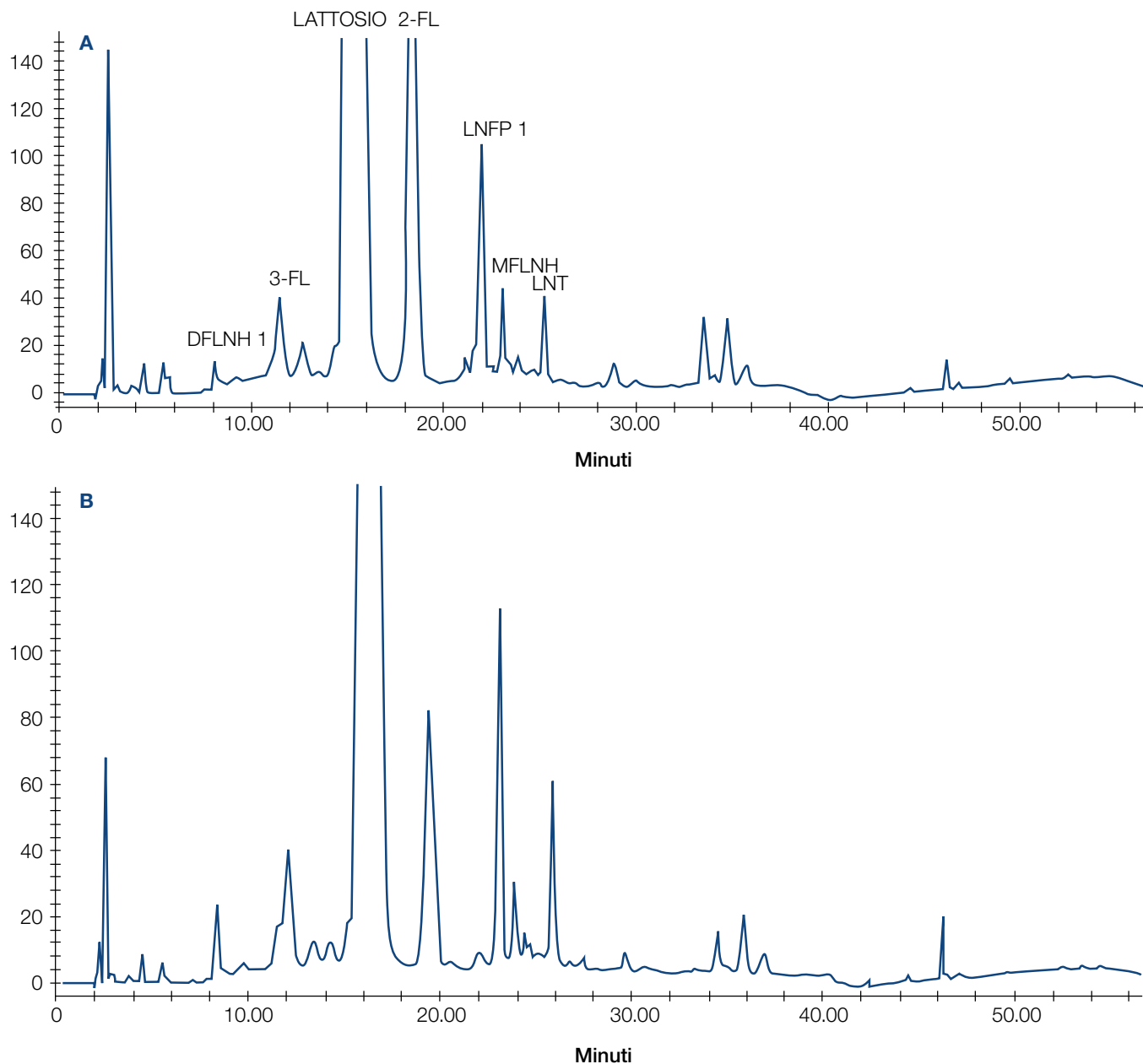
**Immunomodulazione** - Il colostro contiene elevate quantità di neutrofili, macrofagi, linfociti e una piccola percentuale di cellule epiteliali. Neutrofili e fagociti esercitano attività difensive dirette attraverso la fagocitosi degli agenti infettivi ma possono ampliare in modo consistente le azioni di difesa attraverso fenomeni di segnalazione della presenza di patogeni al sistema immune che è così in grado di montare una risposta difensiva efficace. La produzione di mediatori solubili, le cosiddette citochine, è il mezzo più semplice per l'attivazione dell'immunità. Il colostro contiene, assai più del latte maturo, grandi quantità di citochine quali IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , G-CSF, M-CSF, GM-CSF che possono assolvere diverse funzioni di per sé utili. Per esempio, il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) regola l'infiammazione e la riparazione delle ferite e previene le malattie allergiche, mentre il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) influisce positivamente sullo sviluppo intestinale

e sul trattamento delle infezioni gravi. Il G-CSF non è ben assorbito dalla superficie intestinale, ma aumenta l'area dei villi, la profondità delle cripte e la proliferazione cellulare, cioè agisce come un fattore di crescita intestinale. Anche altre citochine del latte umano (IL-10 e IL-7 per esempio) possono attraversare la parete intestinale, con IL-7, in particolare, che influenza lo sviluppo timico<sup>10</sup>. Le citochine proinfiammatorie presenti nel latte umano sono TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IFN $\gamma$ . Sebbene le loro quantità siano relativamente ridotte nel latte materno e anche nel colostro, sono comunque considerate sufficienti per reclutare neutrofili e migliorare lo sviluppo della mucosa intestinale. L'IL-8 può proteggere dai danni tissutali mediati dal TNF $\alpha$ . L'IFN $\gamma$ , che migliora la risposta Th1/infiammatoria e sopprime la risposta Th2/allergica, è stato riscontrato sia più basso nel colostro di madri che soffrivano di allergie, e i livelli delle citochine Th2 IL-4 e IL-13 in quei campioni erano più alti di quelli nelle cellule del colostro di madri senza allergie. Riguardo alla differente concentrazione di citochine nelle diverse popolazioni di madri va ricordato che un ampio studio che ha preso in considerazione madri provenienti da tre diverse regioni geografiche, ambienti diversi, dieta e stili di vita differenti, ha mostrato risultati abbastanza omogenei. La presenza di IL-2 e IL-13 è stata associata a una minore incidenza di eczema quando rilevabile nel colostro e nel latte materno. Inoltre, una grande quantità di IL-13 nel colostro ha avuto attività protettiva su allergia alimentare e sensibilizzazione. Al contrario, livelli aumentati di fattore di crescita  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 2 sono stati associati a una maggiore incidenza di eczema. È noto che il colostro contiene tre diverse isoforme di TGF- $\beta$ . E che la presenza dell'una o dell'altra isoforma può condizionare o prevenire le malattie allergiche. Inoltre, è stato riportato che il TGF- $\beta$  potrebbe sopprimere l'attività dei linfociti T neonatali per promuovere la tolleranza orale e intestinale. Il TGF- $\beta$ , infine, stimola la produzione di IgA.

Un'altra citochina antinfiammatoria è l'IL-10 la cui concentrazione varia da 5,9 a 7,3 ng/L nel colostro delle madri a termine e da 1,1 a 8,8 ng/L nel colostro delle madri pretermine. Le differenze nelle concentrazioni di IL-10 tra latte pretermine e a termine sono ancora controverse, ma è stato riportato che livelli più bassi di IL-10 sono correlati a un aumentato rischio di NEC. Al contrario, le citochine pro-infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF $\alpha$ ), IL-1, IL-6, IL-8 e IFN- $\gamma$  sono presenti a basse concentrazioni, a seconda dell'età gestazionale. Per esempio, le concentrazioni di IL-6 variano tra 4,4-340 ng/L nel colostro delle madri a termine, tra 15,3-362 ng/L nei pretermine e tra 9,3-67,9 ng/L (12) nei molto pretermine. La stessa tendenza è stata riscontrata per IL-8, con concentrazioni di 0,04-26,3  $\mu$ g/L nei nati a termine, di 0,13-14,7  $\mu$ g/L nei pretermine e di 0,1-3,0  $\mu$ g/L nel colostro molto pretermine. Tuttavia, un ulteriore studio ha dimostrato i livelli più elevati di IL-8 nel colostro con un calo nella fase di allattamento. Non sono state comunque osservate differenze nella sua concentrazione tra colostro a termine e



Figura 1. **Oligosaccaridi nel colostro di madri africane (A) e siciliane (B) nel terzo giorno dopo il parto**



DFLNH 1, disialyllattosio-N-tetraosio; 3-FL, 3-fucosillattosio; 2-FL, 2-fucosillattosio; LNFP 1, latte-N-fucopenta.

Fonte: modificata da Musumeci M, Simpre J, D'Agata A et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:372-378

pretermine. Non si può infine dimenticare il ruolo di insulin-like growth factor 1 (IGF-I) e prolattina (PRL) sull'attività delle cellule immunocompetenti, come dimostrato dall'evidenza che queste ultime dispongono di recettori specifici per queste componenti ormonali<sup>11</sup>.

### Fattori che agiscono a livello del sistema nervoso centrale

Alcuni fattori, specifici del latte materno e contenuti in

elevate quantità nel colostro, possono avere notevole importanza sul normale sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC). Tra questi gli HMO. Altri fattori possono positivamente interferire con il danno potenzialmente legato a condizioni pre e postnatali che, al momento della nascita o nelle prime ore successive, possono condurre ad alterazioni dirette o indirette delle strutture del SNC con rischio di danni permanenti. Tra questi S100B, e beta endorfine ( $\beta$ -EP).

**Oligosaccaridi** - Oltre all'azione difensiva, gli HMO pos-



sono esercitare una rilevante azione di regolazione dello sviluppo del SNC. Diversi lavori hanno dimostrato una stretta correlazione tra introduzione degli HMO e sviluppo cognitivo. I dati sottolineano come questa correlazione sia certa ed evidente solo nel caso l'assunzione di HMO 2'FL sia estremamente precoce come avviene con l'assunzione di colostro mentre non è più dimostrabile in caso questa avvenga più tardi anche se appena dopo i primi mesi di vita. Si suppone che HMO 2'FL agisca sul SNC attraverso diversi meccanismi tutti connessi con la capacità degli HMO di condizionare le caratteristiche del microbiota intestinale. Tra questi, l'aumentata produzione intestinale di acidi grassi a catena corta con attivazione dell'asse intestino-cervello, l'ampliamento delle connessioni tra i due organi e l'aumento delle attività di sviluppo funzionale del cervello.

**S100B** - S100B è una proteina vitamina D-dipendente legante il calcio che risulta coinvolta nella regolazione di molti aspetti delle funzioni cellulari, specie a livello del sistema nervoso dove è ampiamente presente, particolarmente nelle cellule gliali. Per quanto le sue esatte funzioni non siano state completamente definite, si ritiene che eserciti un elevato effetto neurotrofico e regoli la maturazione cerebrale in tutte le espressioni biochimiche, morfologiche ed elettrofisiologiche. È stato riportato che i livelli di S100B sono correlati con l'età gestazionale e aumentano progressivamente durante le fasi di maturazione dell'allattamento. È stato inoltre dimostrato che le concentrazioni di A100B in alcuni liquidi biologici, come il liquido amniotico, il sangue del cordone ombelicale e le urine, sono proporzionali al grado di maturazione cerebrale del feto e del neonato. Da qui l'ipotesi che il contenuto di S100B nel latte materno sia uno degli elementi naturali che condizionano la maturazione cerebrale dei bambini allattati al seno. Inoltre, il suo riscontro nel colostro e nel latte maturo, sia pure in concentrazioni diverse, ha indotto a ritenere che questa proteina abbia un ruolo fondamentale nel condizionare positivamente l'adattamento del neonato alla vita extrauterina, riducendo potenziali danni che potrebbero condizionare il successivo sviluppo neurologico<sup>13</sup>. Dati molto interessanti a questo proposito vengono dagli studi che hanno confrontato le concentrazioni di S100B nel colostro di madri siciliane con quelle del colostro di madri africane. I dati hanno dimostrato che S100B è presente in concentrazioni molto maggiori nel colostro africano che in quello siciliano. Tali differenze sono state interpretate come l'espressione di un effetto protettivo di S100B sul cervello del neonato quando questo si trova esposto a un maggior rischio di danno come avviene quando l'assistenza al parto è meno valida. Poiché si tratta di un'evenienza più probabile in Africa che in Italia, ecco che il maggior rischio di danno ipossico potrebbe essere limitato o escluso dall'aumento delle concentrazioni di S100B. D'altra parte, studi recenti hanno dimostrato che le concentrazioni di S100B nelle madri e nei loro bambini nati da parto con travaglio

prolungato per via naturale sono maggiori di quelle delle donne e dei bambini nati da parto senza alcun problema, come se i livelli notevolmente elevati di questa proteina fossero la conseguenza di condizioni compressive sul cervello del feto durante modalità di parto potenzialmente traumatiche.

**Beta-endorfina** - La beta-endorfina ( $\beta$ -EP) viene rilasciata in quantità relativamente elevate nella circolazione materna e fetale durante il travaglio e il parto per aiutare le donne a sopportare lo stress e tollerare il dolore acuto. La concentrazione di  $\beta$ -EP nel plasma materno diminuisce drasticamente immediatamente dopo il parto e la fase del puerperio. Le  $\beta$ -EP nel plasma neonatale sono importanti per lo sviluppo di diverse funzioni adattative come l'analgesia, la genesi degli steroidi e le funzioni cardiovascolari ed endocrine e nell'adattamento allo stress extrauterino. Le concentrazioni medie di  $\beta$ -EP fetali sono infatti significativamente inferiori ai valori misurati nei neonati. Dopo il parto, quando inizia l'allattamento, la  $\beta$ -EP viene secreta nel latte a un livello doppio rispetto a quello del plasma materno, per poi diminuire progressivamente durante le fasi di maturazione dell'allattamento, suggerendo che questo peptide abbia il suo effetto massimo sui neonati durante i primi giorni di allattamento e dimostrando l'alto valore dell'assunzione del colostro.

La  $\beta$ -EP contenuta nel colostro è importante per lo sviluppo di diverse attività biologiche utili a favorire un adattamento ottimale del neonato nei primi giorni di vita extrauterina. Soprattutto di rilievo sono gli effetti analgesici, in quanto la  $\beta$ -EP interagisce con i recettori per gli oppioidi, ma non si possono dimenticare gli effetti sulla steroidogenesi, la regolazione delle funzioni cardiovascolari, endocrine e immunologiche. Diversi studi hanno infatti dimostrato la presenza di recettori  $\beta$ -EP su diversi tipi di cellule immunitarie e hanno attestato che la  $\beta$ -EP interagisce specificamente con i linfociti T, potenziando la proliferazione delle cellule T indotta da mitogeni in vitro e aumentando l'attività citotossica delle cellule natural killer (NK). Peptidi derivati dalla  $\beta$ -EP, inoltre, possono stimolare le capacità dei macrofagi di agire contro microrganismi patogeni. Per quanto riguarda l'effetto analgesico e il ruolo protettivo della  $\beta$ -EP va sottolineato che la presenza di questa sostanza è risultata assai maggiore nel colostro delle madri del Burkina Faso rispetto a quelle siciliane<sup>14</sup>. Anche se non esistono dati definitivi al riguardo, sembra logico pensare che queste differenze siano strettamente legate alla diversa qualità dell'assistenza al parto praticata nel paese africano rispetto alla Sicilia. D'altra parte, la quantità di  $\beta$ -EP rilevata nelle donne africane si è dimostrata strettamente correlata con la durata del 2° stadio del travaglio, vale a dire del periodo che va dal momento della dilatazione completa del collo fino all'espulsione del feto e risulta tanto maggiore quanto minore è l'assistenza. In altre parole, la minore qualità dell'assistenza ostetrica sarebbe associata a periodi di travaglio e parto nettamen-



te più protratti, con maggior dolore e aumentato stress anche per il neonato. Ciò condurrebbe a un aumento della secrezione di  $\beta$ -EP nel colostro, con il vantaggio di ridurre tutte le problematiche negative che possono insorgere nel neonato in queste condizioni, compreso il danno cerebrale ipossico, e di garantire un migliore adattamento alla vita extrauterina.

### Conclusioni

Il colostro è una forma speciale del latte materno, specificatamente sviluppatosi per far fronte ai problemi che incontra il neonato nel passaggio dall'utero all'ambiente extrauterino. In questo articolo sono state prese in considerazione alcune delle sue caratteristiche, anche se non ne sono stati dettagliatamente analizzati tutti i possibili

vantaggi. Si ricordi, a questo proposito, anche il ruolo dei lipidi<sup>15</sup>. Va comunque sottolineato che alcuni dei vantaggi oggi chiaramente delineati hanno trovato larga applicazione in clinica in modo da poterli estendere ai bambini al di là dei primi giorni di vita. Si pensi all'aggiunta degli oligosaccaridi alle formule artificiali, all'uso del colostro bovino in varie condizioni che necessitano di un incremento delle difese, all'impiego dello stesso colostro umano nel grande prematuro. Come dimostrato da studi condotti su popolazioni diverse, il colostro non ha sempre la stessa composizione per ciò che riguarda la quantità degli elementi qualificanti in esso presenti. In molti casi, le differenze non hanno spiegazione se non nella genetica, in altre sembrano invece dettate da interventi esterni come le modalità del parto o l'impiego di certi farmaci. In ogni caso va ricordato che il neonato non può che trarne vantaggio.

### Bibliografia

1. Kelleher SL, Lönnerdal B. Immunological activities associated with milk. *Adv Nutr Res*. 2001;10:39-65.
2. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3374-6.
3. Blum JW, Baumrucker CR. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:397-422.
4. Ninkina N, Kukharsky MS, Hewitt MV et al. Stem cells in human breast milk. *Hum Cell*. 2019 Jul;32(3):223-230.
5. Musumeci M, Simporè J, D'Agata A et al. et al. Biologic substances present in human colostrums demonstrate the evolution of this essential nutrient for growth and development: Insulin-like growth factor-I and prolactin. *Nutrition Research* 2005; 25: 133-142.
6. Pierzynowska K, Wolirski J, Weström B et al. Maternal Immunoglobulins in Infants-Are They More Than Just a Form of Passive Immunity? *Front Immunol*. 2020;11:855.
7. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients*. 2018;10(9):1161
8. Sotgiu S, Arru G, Fois ML et al. Immunomodulation of fucosyl-lactose and lacto-N-fucopentaose on mononuclear cells from multiple sclerosis and healthy subjects. *Int J Biomed Sci*. 2006;2:114-120.
9. Musumeci M, Simporè J, D'Agata A et al. Oligosaccharides in colostrum of Italian and Burkinabe women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:372-378.
10. Han X, Vollmer D, Yan X et al. Immunomodulatory Effects of Modified Colostrum, Whey, and Their Combination With Other Natural Products: Effects on Natural Killer Cells. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2024;101:100750.
11. Malaguarnera L, Musumeci M, Licata F et al. Prolactin induces chitotriosidase gene expression in human monocyte-derived macrophages. *Immunol Lett*. 2004 15;94:57-63.
12. Garofoli F, Civardi E, Pisoni C. Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Properties of Colostrum from Mothers of Full-Term and Preterm Babies: The Importance of Maternal Lactation in the First Days. *Nutrients*. 2023 Oct 2;15(19):4249.
13. Musumeci M, Betta P, Magro E et al. S100B concentration in colostrums of Burkinabe and Sicilian women. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:15.
14. Ombra MN, Musumeci M, Simporè J et al. beta-Endorphin concentration in colostrums of Burkinabe and Sicilian women. *Nutrition*. 2008;24:31-36.
15. Rocquelin G, Tapsoba S, Kiffer J et al. Human milk fatty acids and growth of infants in Brazzaville (The Congo) and Ouaga-dougou (Burkina Faso). *Public Health Nutr*. 2003;6:241-248.



# La diagnosi e il management dell'ipercolesterolemia familiare nel setting pediatrico

Cristina Pederiva<sup>1</sup>, Elisa Travaglia<sup>2</sup>, Annagrazia Stefanelli<sup>1</sup>, Giuseppe Banderali<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servizio Clinico Dislipidemie per lo studio e la prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica, UOC Pediatria, ASST-Santi Paolo e Carlo, Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano



**Abstract** Familial hypercholesterolemia (FH) is a common genetic disorder with a prevalence of 1/250 for the heterozygous form (HeFH) and 1/300,000 for the homozygous form (HoFH). Primarily caused by pathogenic variants in the LDLR gene, it leads to an accumulation of LDL-C in the blood from childhood, increasing the risk of early atherosclerosis and cardiovascular disease. Diagnosis in children is based on family history and lipid screening with genetic testing for confirmation in some cases. Treatment focuses on a healthy diet, lifestyle and pharmacological therapy, including statins. Early detection can significantly improve prognosis and reduce the risk of cardiovascular complications in adulthood.

**Riassunto** L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica comune, con una prevalenza di circa 1/250 per la forma eterozigote (HeFH) e 1/300.000 per la forma omozigote (HoFH). E' causata principalmente da varianti patogenetiche nel gene LDLR e comporta un accumulo di LDL-C nel sangue fin dall'infanzia, aumentando il rischio di aterosclerosi precoce e malattia cardiovascolare. La diagnosi di FH nei bambini si basa sulla anamnesi familiare mirata al rischio cardiovascolare e sulla determinazione del profilo lipidico con eventuale conferma genetica. Il trattamento è incentrato su una dieta sana e uno stile di vita corretto, ma nella maggior parte dei casi richiede anche la terapia farmacologica. Una diagnosi precoce, già a partire dall'infanzia, può migliorare significativamente la prognosi e ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari in età adulta.

L'ipercolesterolemia familiare (FH) rappresenta una delle malattie geneticamente determinate a più alta incidenza nella popolazione pediatrica e generale; la prevalenza della forma eterozigote (HeFH), è di circa 1/250-300 individui, mentre la stima per la forma omozigote (HoFH) è di 1/300.000-1.000.000 individui<sup>1</sup>. Se si considera che un pediatra di famiglia ha in carico in media tra i 1000 e 1500 assistiti, possiamo affermare che circa 4-6 sono affetti da ipercolesterolemia familiare.

Si tratta di una malattia autosomica dominante a penetranza completa, caratterizzata da un'alterazione del metabolismo del colesterolo che condiziona una ridotta capacità del fegato di rimuovere dal torrente ematico le lipoproteine aterogene con conseguente accumulo di LDL-colesterolo (LDL-C) in circolo<sup>2,3,4</sup>. Un'elevata concentrazione ematica di lipoproteine a bassa densità su base genetica comporta l'esposizione a elevati livelli di LDL-C fin dalla nascita con conseguente accelerazione del processo di deposizione aterogena endoteliale. Alcuni studi autoptici eseguiti alla fine degli anni Novanta hanno documentato la presenza di depositi lipidici (strie lipidiche) addirittura in epoca pre-natale: feti esposti ad elevati livelli di LDL-C per una condizione di ipercolesterolemia materna e morti per altra causa, presentavano depositi lipidici a livello dell'aorta<sup>5</sup>. Nei bambini affetti da FH nella forma eterozigote non trattata è stato inoltre documentato un aumentato spessore medio-intimale a livello carotideo (c-IMT) mediante ecografia già a partire dall'età di 8 anni, mentre nei soggetti che presentano la malattia in forma omozigote (HoFH), l'esposizione a livelli di LDL-C elevatissimi determina un'aterosclerosi molto precoce, con possibilità di infarto



miocardico acuto o ischemia anche prima dei 10 anni di età<sup>6,7</sup>. Come mostra la *figura 1*, l'esposizione cumulativa ad elevati livelli di LDL-C è ben rappresentata da una linea retta che descrive la correlazione diretta tra l'esposizione al colesterolo (g di LDL-C per anno) e la soglia per lo sviluppo di malattia coronarica.

Nei soggetti HoFH la malattia clinicamente manifesta avviene prima dei 20 anni, nei soggetti eterozigoti (HeFH) tra i 20 e i 40 anni, mentre nei soggetti non affetti dopo i 65 anni di età<sup>7</sup>.

Nella maggior parte dei casi la FH è determinata dalla presenza di varianti patogenetiche a carico del gene LDLR con conseguente formazione di recettori per LDL mal funzionanti o addirittura assenti. Nel 5-10% dei casi circa si possono riscontrare varianti patogenetiche a carico del gene codificante per l'apolipoproteina B (gene APOB), frazione proteica della lipoproteina che funge da ligando per il recettore delle LDL. Nell'1-3% dei casi la proteina mutata è la convertasi subtilidina/kexina tipo 9 (gene PCSK9), enzima che regola la degradazione del recettore LDL; in altri rari casi è infine possibile trovare varianti patogenetiche nel gene delle proteine adattatrici del recettore LDL (gene LDLRAP1) che stanno alla base della forma di ipercolesterolemia familiare recessiva. Tuttavia non sempre è possibile identificare l'esatta causa genetica di FH: in circa il 5-30% dei casi, la malattia è determinata da geni non ancora identificati oppure è riconducibile a una causa poligenica<sup>4</sup>.

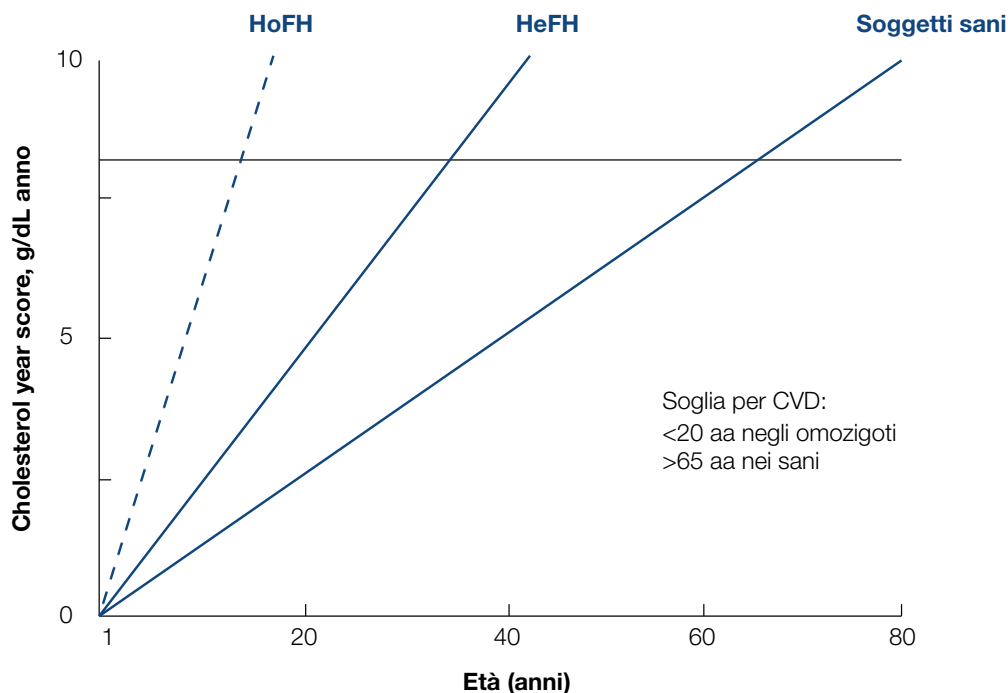
## Metodi di screening in USA, Europa e Italia

L'attuazione dello screening per FH in età infantile è ancora piuttosto controversa; l'ipercolesterolemia familiare è una malattia genetica, facilmente identificabile e per la quale esiste un trattamento efficace e ben codificato, ma la manifestazione clinica in età pediatrica risulta silente o molto sfumata e, se escludiamo la forma omozigote (HoFH), è certamente meno impegnativa rispetto ad altre malattie genetiche rapidamente invalidanti.

Dal 2011, l'AAP (American Academy of Pediatrics) raccomanda uno screening universale per bambini tra i 9 e gli 11 anni di età e un secondo screening tra i 17 e 21 anni in caso di negatività al primo. Le stesse linee guida indicano invece uno screening mirato già a partire dall'età di 2 anni nei bambini con storia familiare positiva per eventi cardiovascolari, diagnosi di ipercolesterolemia familiare o di cui non si hanno notizie della storia familiare<sup>8</sup>. L'aderenza a questo modello di screening di popolazione negli USA è risultata negli anni molto bassa (2-20%), probabilmente a causa della discrepanza con le raccomandazioni della USPSTF (US Preventive Services Task Force) che, basandosi sui risultati di alcuni trial clinici, ritiene non utile uno screening universale per FH prima dei 20 anni di età.

In Europa, lo screening per FH è stato riconosciuto nel 2021 dall'European Commission Public Health Best Practice Portal come una delle migliori pratiche nella prevenzione delle malattie non trasmissibili<sup>9</sup> e si basa sulla misurazione dei livelli di colesterolo plasmatico e sull'esecuzione del test

Figura 1. **Esposizione cumulativa (cholesterol years) in base all'età: FH vs soggetti sani**



Fonte: modificata da A. Wiegman. *Lipid Screening d Action, and Follow-up in Children and Adolescents. Curr Cardiol Rep. 2018;20:80*



genetico. Grazie alla dichiarazione di Praga del 2022<sup>10</sup>, è aumentata la consapevolezza riguardo a questa patologia genetica, al diritto di diagnosi precoce che hanno i pazienti affetti e all'importante ruolo che possono rivestire le amministrazioni politiche nel creare un programma di screening adattato al sistema di assistenza sanitaria vigente in ogni Paese dell'Unione Europea.

La metodica più efficace per eseguire lo screening di popolazione rappresenta un tema ancora dibattuto in ambito di sanità pubblica, sia in relazione alla possibile attuazione sia per i costi-benefici che porta con sé.

L'Olanda è stata una delle prime nazioni a istituire un importante programma di screening per FH su scala nazionale a partire dal 1994 per circa 20 anni, utilizzando lo screening a cascata dei parenti del soggetto indice con confermata diagnosi genetica: questo metodo però consente una parziale identificazione della popolazione pediatrica soprattutto nei casi in cui i genitori non presentano evidenza di malattia cardiovascolare e/o sono ignari dei propri livelli di colesterolo plasmatico<sup>2</sup>.

Negli stessi anni la Slovenia ha proposto invece uno screening universale sulla popolazione pediatrica: lo screening è diretto a tutti i bambini di 5 anni di età e prevede un approccio a step, comprendente anche lo screening a cascata per i parenti di primo grado; come negli USA l'aderenza è stata inizialmente molto bassa, mentre a partire dal 2018 il programma è stato notevolmente implementato dopo il coinvolgimento diretto dei pediatri del territorio<sup>11</sup>.

Tra il 1993 e il 2018 la Grecia ha messo in atto un programma di screening universale su tutta la popolazione pediatrica a partire dai 3 anni di età; coloro che presentavano valori di colesterolo plasmatico sopra il 97° percentile per età e sesso venivano sottoposti ad indagine genetica e successivamente veniva intrapreso uno screening a cascata per i familiari di primo grado<sup>11</sup>.

Un esempio di screening più recente (2021) è quello della Repubblica Ceca che ha deciso di effettuare uno studio pilota sui neonati, andando a valutare i livelli di colesterolo dal sangue cordonale e sottoponendo a test genetico coloro che presentano livelli di LDL-C >85° percentile<sup>11</sup>.

In Italia non disponiamo attualmente di un programma nazionale di screening per FH, ma abbiamo un'importante rete di centri specializzati nella diagnosi e nel trattamento delle dislipidemie genetiche, il network LIPIGEN (Lipid transPort disorders Italian GENetic Network). Dal 2009, anno di fondazione del network, questo progetto promosso dalla SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) ha visto la creazione di una rete di centri specifici distribuiti su tutto il territorio nazionale che, grazie all'adozione di protocolli condivisi per la gestione dei pazienti secondo le raccomandazioni delle principali società scientifiche, si pone come obiettivo la diagnosi clinica e genetica delle dislipidemie familiari, il trattamento

specifico, il follow-up dei pazienti e infine la creazione di un registro nazionale per favorire la ricerca<sup>12</sup>.

Dal 2018 è attivo anche un progetto specifico per bambini ed adolescenti: il LIPIGEN pediatrico che, partendo dalla rete già presente, ha focalizzato l'attenzione sui soggetti di età <18 anni, modulando la raccolta dei dati in modo più dettagliato per la parte pediatrica. Tale rete coinvolge attualmente più della metà dei centri dell'adulto che hanno aderito al progetto e 7 centri specialistici solo pediatrici con l'intento di migliorare la diagnosi, il trattamento e il follow-up di bambini e adolescenti affetti da FH<sup>13</sup>.

## La diagnosi di ipercolesterolemia familiare

Ad oggi in Italia, la diagnosi di FH in età pediatrica è prevalentemente guidata da una modalità di screening di tipo selettivo che vede la ricerca di elevati livelli plasmatici di LDL-C in bambini con anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia in trattamento e/o eventi cardiovascolari (CVD) in età precoce<sup>11,14</sup>.

Nei bambini i limiti superiori per il colesterolo totale e il colesterolo LDL sono sovrapponibili a quelli dell'adulto, ma lievemente più restrittivi: sopra i 170 mg/dL per il colesterolo totale e i 110 mg/dL per l'LDL-C. I valori normali si collocano al di sotto di questi limiti<sup>8</sup>. In alcuni Paesi sono invece disponibili dei percentili dei valori lipidici che consentono una maggior precisione nella definizione dell'ipercolesterolemia in base all'età del bambino/adolescente.

I valori devono essere confermati in almeno due prelievi (a distanza di alcuni mesi) dopo l'adozione di una dieta "heart-healthy". Il dato biochimico deve essere poi contestua-

Tabella 1. I valori della lipidemia nei bambini

Categoria	Accettabile	Borderline	Alto
<b>Colesterolo tot</b> (mg/dl)	<170	170-199	≥200
<b>LDL-C</b> (mg/dl)	<110	110-129	≥300
<b>Non-HDL-C</b> (mg/dl)	<120	120-144	≥145
<b>Trigliceridi</b> (mg/dl)			
• 0-9 anni	<75	75-99	≥100
• 10-19 anni	<90	90-129	≥100
<b>HDL-C</b> (mg/dl)	≥45	40-45	<40

Fonte: adattata da Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: National Heart, Lung and Blood Institute<sup>8</sup>.



lizzato al singolo bambino/adolescente attraverso una valutazione clinica (parametri antropometrici, stadio puberale, stato infettivo/infiammatorio acuto o cronico) e la raccolta anamnestica mirata. Esistono infatti fattori importanti da considerare nella valutazione del paziente pediatrico che potrebbero essere causa di temporaneo peggioramento o miglioramento del quadro lipidico, come l'inizio della pubertà, l'aumento dell'indice di massa corporea, la presenza di malattie acute o croniche o alterazioni ormonali<sup>14</sup>.

La finestra temporale ottimale per eseguire la determinazione del profilo lipidico va dai 2 ai 10 anni di età, per minimizzare gli effetti dell'attivazione puberale e della dieta. Al di sotto dei due anni di età infatti, i valori di colesterolo non risultano molto attendibili in quanto ancora non stabilizzati e molto influenzati dall'elevato apporto dietetico di lipidi necessario per la crescita del bambino. Devono inoltre essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia come l'ipotiroidismo, la sindrome nefrosica, una epatopatia, o l'anoressia nervosa<sup>14</sup>.

Fondamentale è infine l'approfondimento della storia familiare, facilmente eseguibile dal pediatra curante durante i bilanci di salute: l'anamnesi familiare dev'essere mirata al rischio cardiovascolare ed estesa ai parenti di I e II grado, andando a ricercare eventuali eventi cardiovascolari (come angina pectoris, cardiopatia ischemica, ictus cerebrovascolare) occorsi precocemente (prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne) oppure parenti con diagnosi genetica di FH e/o elevati valori di LDL-C e/o assunzione di terapia ipolipidizzante<sup>14,15</sup>.

La clinica nei pazienti pediatrici affetti da FH è nella maggioranza dei casi totalmente silente: solamente nei casi gravi di bambini affetti dalla forma omozigote (HoFH) con livelli LDL-C molto elevati si possono osservare alcuni segni clinici di malattia tipici della popolazione adulta, come xantomi tendinei o cutanei e arco corneale; se questi pazienti non ricevono un adeguato trattamento, possono verificarsi già in età precoce (anche entro la prima o la seconda decade di vita), eventi cardiovascolari<sup>16</sup>.

Il gold standard per la diagnosi di FH è rappresentato dall'analisi genetica effettuata da laboratori specializzati. L'analisi è volta alla ricerca di varianti patogenetiche nei geni attualmente riconosciuti come responsabili di quadri di ipercolesterolemia familiare. Nel pannello genetico per FH, vengono sicuramente analizzati i geni codificanti per il recettore LDL, per l'apolipoproteina B (gene APO B) e per la proteina convertasi subtilidina/kexina tipo 9 (gene PCSK9); ma diversi altri geni possono essere considerati per l'analisi sulla base del fenotipo del paziente<sup>17</sup>. La ricerca in questo campo prosegue e non si esclude che in futuro vengano identificati nuovi geni responsabili della patologia. Per questo, anche un'analisi genetica risultata "negativa" per varianti patogenetiche in un soggetto con quadro di ipercolesterolemia moderata-severa, non esclude l'eziologia ereditaria<sup>18</sup>.

In assenza di uno screening specifico, l'età media di diagnosi di FH si attesta attualmente in Italia attorno ai 40-50 anni, ovvero tipicamente al presentarsi dei primi sintomi di vasculopatia aterosclerotica. Ad oggi non si ritiene che la diagnosi genetica-molecolare sia da raccomandare a tutti i soggetti con ipercolesterolemia sia per la sua complessità sia per i costi elevati; tuttavia l'analisi genetica eseguita in età pediatrica consente lo screening a cascata a partire dai bambini (reverse screening) e permette di identificare soggetti potenzialmente a rischio all'interno del nucleo familiare (genitori, fratelli) riducendo così l'età media alla diagnosi<sup>16</sup>.

L'indagine genetica inoltre convalida la diagnosi, dovrebbe aumentare la consapevolezza di una condizione che è presente fin dalla nascita e, oltre a consentire lo screening a cascata nei familiari, dovrebbe supportare una migliore aderenza al trattamento della malattia<sup>17,18</sup>.

### Come orientarsi di fronte al riscontro di ipercolesterolemia

Nel nostro Paese attualmente la gestione del bambino con ipercolesterolemia prevede, molto schematicamente, due livelli di intervento:

1. una valutazione generale volta ad identificare i soggetti a rischio (pediatra di famiglia-programma di screening locale)
2. una valutazione dei soggetti con forme severe e/o con sospetta forma familiare in un centro specialistico facente parte della rete LIPIGEN.

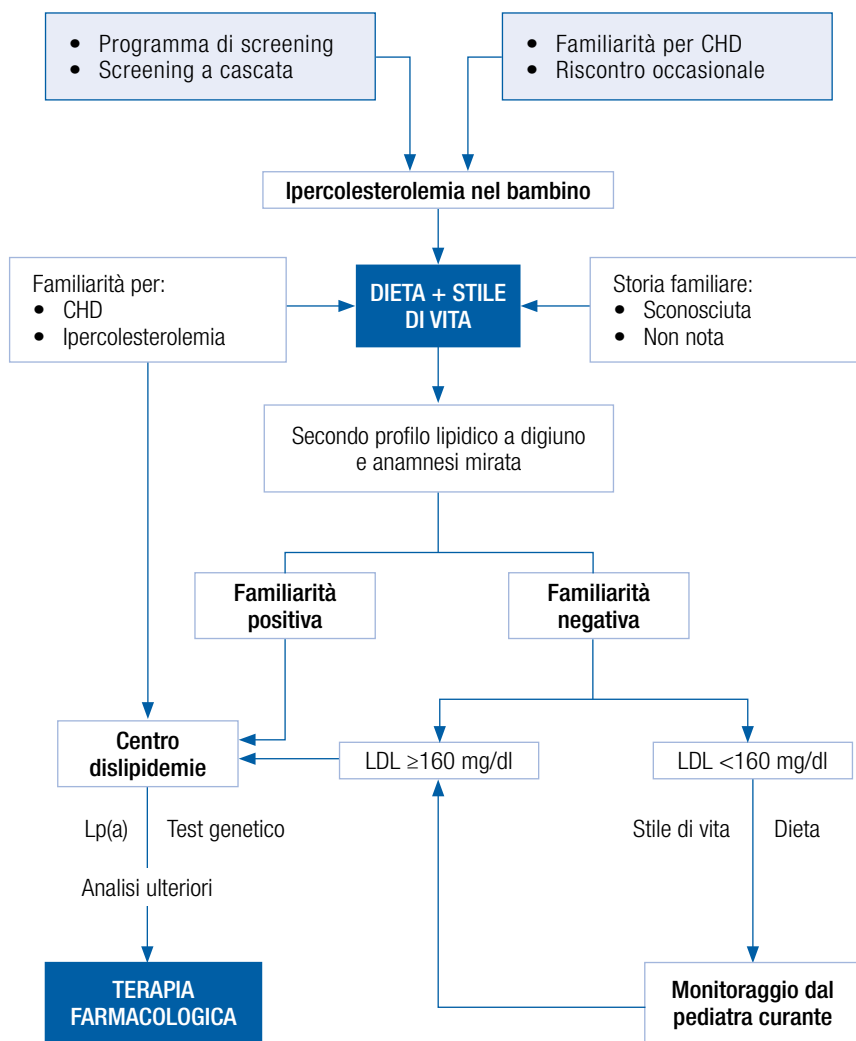
Nella *figura 2* la flow-chart riassume l'orientamento clinico e di intervento di fronte al riscontro di ipercolesterolemia moderato-severa in bambini e adolescenti<sup>14</sup>.

### Cenni di trattamento dell'ipercolesterolemia

I consigli nutrizionali e la promozione di uno stile di vita sano rivestono un ruolo cruciale nel trattamento dell'ipercolesterolemia nei bambini, anche nelle forme severe come l'ipercolesterolemia familiare: l'obiettivo principale è infatti quello di educare il bambino e la sua famiglia alle corrette abitudini alimentari da seguire non solo durante l'infanzia ma per tutta la vita. La dieta mediterranea è il modello ideale da consigliare in quanto è molto ricca di frutta, verdura e cereali, si basa su un ridotto consumo di acidi grassi saturi (carne prevalentemente magra) e di sale e su una maggior assunzione di pesce (ricco di omega-3), legumi e come fonte lipidica e condimento l'olio extravergine di oliva. Sono raccomandati tre pasti principali al giorno e due spuntini: le calorie dovrebbero essere suddivise nell'arco della giornata: 20% a colazione e nello spuntino del mattino, 40% a pranzo, 10% nello spuntino pomeridiano, 30% nella cena. Al di sotto dei due anni di vita non è raccomandata una restrizione di lipidi poiché fondamentali per il neurosviluppo<sup>19</sup>.



Figura 2. L'orientamento nell'ipercolesterolemia moderato-severa in bambini e adolescenti



Fonte: modificato da Pederiva C, Capra ME, Viggiano C et al. *Life (Basel)*. 2021 Apr 14;11(4):345.

I nutraceutici possono essere considerati come trattamento per brevi periodi, soprattutto in bambini in cui per età non sia ancora indicata la terapia farmacologica. Diversi studi hanno documentato un effetto positivo di riduzione dei livelli di LDL-C in bambini che assumevano fitosteroli, fibre o integratori a base di DHA<sup>19</sup>.

Attualmente le statine rappresentano la terapia farmacologica di prima linea per i pazienti con ipercolesterolemia se-

vera anche in età pediatrica, comprovata da diversi studi di sicurezza ed efficacia<sup>20</sup>. In un recente studio con follow-up a 20 anni è stato dimostrato che nei bambini affetti da FH con livelli elevati di LDL-C, più precocemente veniva iniziata la statina, minore risultava il rischio di eventi cardiovascolari in età adulta<sup>21</sup>. La dose e la potenza della statina da utilizzare dovrebbero essere modulati sulla base dei valori di LDL-C e della tolleranza del paziente. L'associazione con

Tabella 2. Terapia ipolipemizzante disponibile per bambini affetti da HoFH

Terapia	Meccanismo d'azione	Bambini con HeFH
Statine	Inibitore competitivo dell'enzima HMG-CoA reductasi	Dai 10 anni (dagli 8 anni pravastatina)
Sequestratori di acidi biliari	Inibizione dell'assorbimento intestinale	Dagli 8 anni
Ezetimibe	Selettiva inibizione dell'assorbimento intestinale	Dai 10 anni
PCSK9 inibitore	Previene la rimozione dei recettori LDL sulla membrana	Approvato dai 12 anni

Segue



## Attuali opzioni terapeutiche farmacologiche per bambini affetti da HeFH

Terapia	Meccanismo d'azione	Bambini con HoFH
PCSK9 inibitore	Previene la rimozione dei recettori LDL sulla membrana	Approvato dai 12 anni
Evinacumab	Blocca ANGPT3	Approvato dai 12 anni
Lomitapide	Inibitore della proteina deputata al transfer microsomale dei trigliceridi	Trials clinici
Mipomersen	Oligonucleotide antisense contro regioni di m RNA codificanti per ApoB	Trials clinici

Fonte: Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):652-661.

ezetimibe è possibile nei casi più severi. Nei soggetti con la forma omozigote è necessaria l'LDL-afesi (a partire dai due anni di età) e l'utilizzo di farmaci più potenti che, negli ultimi anni, hanno notevolmente migliorato la qualità di vita e la sopravvivenza di questi bambini e adolescenti<sup>2,15</sup>.

La ricerca scientifica è sempre molto attiva nel campo farmacologico e sono in studio diverse molecole specifiche che in prospettiva miglioreranno sicuramente l'orizzonte di trattamento della malattia.

## Bibliografia

- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2553-2566.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015 Sep 21;36(36):2425-37.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986 Apr 4;232(4746):34-47.
- Chora JR, Iacocca MA, Tichý L et al. ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2022 Feb;24(2):293-306.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999 Oct 9;354(9186):1234-41.
- Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ et al. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014 Jan 17;114(2):307-10.
- Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Aug 9;20(9):80.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
- [https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/cardiovascular-diseases-prevention\\_en](https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/cardiovascular-diseases-prevention_en).
- The Prague Declaration, 6 sept 2022.
- Gidding SS, Wiegman A, Grosej U et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Dec 21;29(18):2301-2311.
- Averna M, Cefalù AB, Casula M et al. LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl*. 2017 Oct;29:11-16.
- Gazzotti M, Casula M, Bertolini S et al. LIPIGEN Paediatric Group. The Role of Registers in Increasing Knowledge and Improving Management of Children and Adolescents Affected by Familial Hypercholesterolemia: the LIPIGEN Pediatric Group. *Front Genet*. 2022 Jun 20;13:912510. doi: 10.3389/fgene.2022.912510. Erratum in: *Front Genet*. 2023 Apr 18;14:1113454.
- Pederiva C, Capra ME, Viggiano C et al. Early Prevention of Atherosclerosis: Detection and Management of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2021 Apr 14;11(4):345.
- Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):652-661.
- Banderali G, Capra ME, Biasucci G et al. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022 Jul 15;48(1):115.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):662-680.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2146-57.
- Capra ME, Biasucci G, Crivellaro E et al. Dietary intervention for children and adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Ital J Pediatr*. 2023 Jun 22;49(1):77.
- Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1547-1556.
- Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J et al. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. *J Clin Med*. 2023 Nov 21;12(23):7197.



# La grave minaccia rappresentata dalle infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes*

Stefania Mercadante, Lorenza Romani, Costanza Tripiciano, Giulia Lorenzetti, Martina Di Giuseppe, Andrzej Krzysztofiak

UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



**Abstract** Invasive infections caused by *Streptococcus pyogenes* (iGAS), commonly known as Group A *Streptococcus* (GAS), pose a significant public health threat due to their potential for rapid progression and life-threatening outcomes. These infections are widely distributed worldwide, affecting individuals of all ages. The pathogenesis of iGAS involves multiple virulence factors that facilitate tissue invasion, immune system evasion, and systemic spread. In recent years, there has been a notable increase in iGAS cases among children globally, making it a challenging disease to diagnose and manage promptly.

**Riassunto** Le infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes* (iGAS), conosciuto anche come Streptococco di Gruppo A (SBEGA), rappresentano una grave minaccia per la salute pubblica a causa della rapida progressione e delle complicanze potenzialmente letali. Tali infezioni sono ampiamente distribuite a livello globale, colpendo persone di tutte le età. La patogenesi delle iGAS comprende diversi fattori di virulenza del batterio, che favoriscono l'invasione dei tessuti, l'evasione del sistema immunitario e la diffusione sistemica. Negli ultimi anni si è osservato un aumento dei casi di iGAS tra i bambini a livello globale, rendendo questa malattia sempre più difficile da diagnosticare e trattare tempestivamente.

Lo *Streptococcus pyogenes*, o Streptococco di gruppo A (SBEGA), è un cocco Gram-positivo responsabile sia di malattie non invasive – faringite, scarlattina, impetigine – che di malattie invasive (iGAS). Queste ultime si verificano quando lo SBEGA viene isolato da siti corporei normalmente sterili (sangue, liquor cefalo-rachidiano, liquido articolare, liquido pleurico, liquido pericardico). Nei bambini le infezioni invasive da SBEGA si manifestano più comunemente come cellulite, sindrome streptococcica da shock tossico (STSS), fascite necrotizzante (NF), polmonite. Altre forme di malattia invasiva includono osteomielite, meningite, batteriemia, artrite, miosite, endocardite e febbre puerperale.

Il numero di iGAS tra i bambini sotto i 10 anni di età è aumentato in diversi paesi europei durante l'autunno e l'inverno del 2022<sup>1-3</sup>. I fattori responsabili dell'aumento dell'incidenza delle infezioni invasive da SBEGA non sono stati ancora completamente compresi. Secondo una delle ipotesi avanzate – quella del cosiddetto “debito immunitario” – la limitata esposizione alle infezioni, causata dalle misure di restrizione pandemica, ha creato un ampio gruppo di individui suscettibili e privi di immunità specifica non solo nei confronti dello *Streptococcus pyogenes* ma anche di altri agenti infettivi tipici dell'età pediatrica. A supporto di questa teoria, nel periodo post-pandemico è stato segnalato un significativo aumento anche di altre infezioni, come quelle da virus influenzale e da virus respiratorio sinciziale (RSV)<sup>4</sup>.

Le infezioni invasive da SBEGA sono spesso correlate a rapida progressione di malattia ed elevati tassi di mortalità, in particolare nei gruppi a rischio come i bambini, i pazienti con comorbidità e le donne in gravidanza. Una moltitudine di fattori di virulenza caratterizza lo *Streptococcus pyogenes*, rendendolo



altamente patogenetico. Il principale fattore di virulenza è la proteina M (codificata dal gene emm), un antigene superficiale immuno-dominante che gioca un ruolo centrale nella capacità del batterio di colonizzare l'ospite, evitare la fagocitosi e invadere i siti corporei sterili. Epidemiologicamente, lo *Streptococcus* di gruppo A può essere classificato sulla base di oltre 220 emm type, determinati dalla sequenza genetica aminotermine della proteina M. Globalmente, gli emm type 1 (18,3%), 12 (11,1%), 28 (8,5%), 3 (6,9%) e 4 (6,9%) sono responsabili di circa il 40% dei casi di infezione<sup>5,6</sup>.

Come lo *Staphylococcus aureus*, inoltre, lo SBEGA è in grado di produrre esotossine con proprietà di superantigeni. Tra queste, la streptococcal pyrogenic exotoxin A (SpeA) è la più studiata, sebbene siano state identificate anche diverse altre esotossine pirogeniche, come SpeC, SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, streptococcal mitogenic exotoxin Z (SMEZ), e streptococcal superantigen (SSA). Altre molecole che si ritiene giochino un ruolo nella patogenesi di questo batterio sono le tossine emolitiche streptolisina O (SLO) e streptolisina S (SLS), ed enzimi come ialuronidasi, streptochinasi, nicotinamide-adenina dinucleotidasi e deossiribonucleasi<sup>7,8</sup>.

L'implementazione di programmi di sorveglianza in molti paesi industrializzati ha permesso di raccogliere dati sull'incidenza e sulla gravità delle infezioni da *Streptococcus pyogenes*, contribuendo a una migliore comprensione e a un miglior controllo di queste malattie. Recrudescenze di casi di iGAS possono verificarsi periodicamente nel mondo, sia nella popolazione generale che in gruppi vulnerabili, a causa di variazioni dei cloni circolanti, emergenza di nuovi ceppi o fattori legati all'ospite. Durante la pandemia di Covid-19, le misure di contenimento adottate per limitare la diffusione del Sars-CoV-2 hanno inevitabilmente causato una diminuita incidenza di infezioni respiratorie e malattie invasive in tutto il mondo. Infatti, nel 2020 e nel 2021 i tassi di iGAS nei bambini tra i 2 e i 17 anni sono stati i più bassi registrati dal 1997<sup>9</sup>. Successivamente, nel dicembre 2022, è stato pubblicato un alert che segnalava un aumento anomalo delle malattie sia non invasive che invasive da *Streptococcus* di gruppo A nel Regno Unito<sup>2</sup>. Dati preoccupanti sull'aumento delle infezioni da GAS nel 2022, in particolare a partire dal settembre 2022, sono stati segnalati anche in diversi altri paesi europei come Spagna, Finlandia, Irlanda, Francia, Paesi Bassi, Danimarca e Svezia<sup>10-14</sup>. Con l'aumento del numero assoluto di casi di malattie iGAS nella popolazione pediatrica, sono stati segnalati diversi decessi tra i bambini sotto i 10 anni in un breve periodo di tempo. Interessante notare che, tra i casi segnalati dalla rete multicentrica spagnola per l'analisi di iGAS (PedGAS-net) a fine 2022, è stato osservato un notevole aumento dei ricoveri in terapia intensiva per iGAS rispetto agli anni pre-pandemia<sup>14</sup>.

Un'associazione significativa è stata descritta tra differen-

ti emm type e specifiche manifestazioni della malattia. La maggior parte delle ricerche indica che i ceppi classificati come emm 1 e emm 3 sono più correlati alle forme invasive, in particolare NF e STSS<sup>15-16</sup>. Il ceppo tossigenico M1UK, sub-lineage di emm 1, identificato per la prima volta nel 2010, è recentemente emerso come causa predominante delle infezioni invasive da SBEGA in numerosi paesi<sup>17</sup>. Questo ceppo è caratterizzato da un marcato aumento della produzione di SpeA. Durante l'epidemia descritta nel 2022-2023, è stata osservata l'emergenza di un'altra nuova variante di M1, chiamata M1DK, caratterizzata dall'acquisizione di un batteriofago contenente l'esotossina SpeC<sup>18</sup>.

### Caratteristiche cliniche delle iGAS

Le iGAS comprendono un ampio spettro di forme cliniche, spesso aspecifiche, e rappresentano pertanto una sfida diagnostica per i clinici. I due principali punti di ingresso per lo SBEGA sono le vie respiratorie e la cute. I fattori associati allo sviluppo di infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes* sono: età <1 anno, immunodeficienze primitive e secondarie, lesioni cutanee da traumi, altre infezioni virali (per esempio influenza e varicella), neoplasie maligne.

### Sindrome da shock tossico streptococcico (STSS)

La sindrome da shock tossico streptococcico (STSS) è una condizione potenzialmente letale, caratterizzata da una risposta infiammatoria multi-sistemica innescata da superantigeni dello *Streptococcus pyogenes* (come le esotossine) e da altri fattori di virulenza in grado di attivare il sistema immunitario, bypassando la sequenza tipica della risposta immune mediata da antigeni. La STSS spesso si presenta inizialmente con sintomi simil-influenzali, che successivamente progrediscono verso ipotensione, tachicardia, tachipnea e segni e sintomi di insufficienza d'organo. Ne consegue danno tissutale esteso, trombosi disseminata intravascolare e disfunzione d'organo.

I criteri diagnostici proposti dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie statunitensi (CDC)<sup>20</sup> definiscono la STSS una condizione in cui sono presenti i seguenti criteri clinici:

- ipotensione, definita come pressione arteriosa sistolica  $\leq 90$  mmHg per gli adulti o inferiore al 5° percentile per età nei bambini <16 anni
- coinvolgimento multi-organo caratterizzato da due o più dei seguenti:
  - coinvolgimento renale: creatinina  $\geq 2$  mg/dL negli adulti, o superiore a due volte il valore normale per età nei bambini; nei pazienti con malattia renale pre-esistente, si considera significativo un aumento maggiore di due volte il valore basale



- coagulopatia: piastrine  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  o segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID), come tempi di coagulazione prolungati, fibrinogeno basso e la presenza di prodotti di degradazione della fibrina
- coinvolgimento epatico: aumenti significativi degli enzimi epatici o bilirubina  $\geq 2$  volte il valore massimo normale per l'età del paziente. In caso di malattia epatica pre-esistente, si considera significativo un aumento di questi valori superiore a due volte il valore basale
- sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS): insorgenza acuta di infiltrati polmonari, ipossiemia o edema generalizzato
- rash eritematoso generalizzato che può andare incontro a desquamazione
- necrosi dei tessuti molli.

Si definisce:

**caso probabile di STSS** - presenza dei criteri clinici in assenza di altre cause identificate e con isolamento di SBEGA da un sito non sterile

**caso confermato di STSS** - presenza dei criteri clinici e isolamento di SBEGA da un sito corporeo sterile (sangue, liquor cefalo-rachidiano, liquido articolare, liquido pleurico, liquido pericardico).

### Fascite necrotizzante (NF)

La fascite necrotizzante streptococcica (NF) è caratterizzata da un danno tissutale mediato da super-antigeni, che scatenano solitamente una massiccia risposta immunitaria citotossica di tipo Th1, caratterizzata da elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, come TNF- $\alpha$ , IL-1, di TNF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . In uno studio monocentrico, lo SBEGA è stato identificato come il microrganismo più frequentemente isolato nei casi pediatrici di NF, seguito dallo *Staphylococcus aureus*<sup>21</sup>. La NF colpisce tipicamente gli arti, con gli arti inferiori più frequentemente coinvolti rispetto a quelli superiori. La presentazione è tipicamente acuta e caratterizzata da sintomi inizialmente localizzati come dolore (spesso sproporzionato rispetto alla clinica), tumefazione, rubor e calor nell'area colpita. In particolare nei bambini, le manifestazioni clinico-laboratoristiche possono comprendere febbre, tachicardia, leucocitosi, aumento della creatina fosfochinasi, ipoalbuminemia, ipocalcemia e segni di coagulopatia. Entro 24–72 ore si verifica una progressione dell'infiammazione, con comparsa di segni cutanei come bolle a contenuto emorragico o sieroso. Nei giorni successivi, il tessuto colpito, che può estendersi fino alle fasce muscolari, diventa necrotico. Per confermare la presenza del batterio causale, è fondamentale ottenere campioni per esame colturale e colorazione Gram da tessuti profondi e raccogliere campioni ematici per emocolture. L'imaging radiografico può essere utile per valutare l'estensione del processo infettivo, ma non deve essere motivo di ritardo nell'intervento

chirurgico. L'esame radiografico iniziale più appropriato è una tomografia computerizzata (TC). La misura cruciale per impedire la progressione della necrosi è rappresentata dal debridement chirurgico tempestivo e dalla terapia antibiotica. Circa il 40-50% dei casi di NF sviluppa poi STSS. Il tasso di mortalità segnalato nella NF nei gruppi pediatrici è del 5-15%<sup>22,23</sup>, inferiore a quello segnalato negli adulti<sup>24</sup>

### Polmoniti

Lo *Streptococcus pyogenes* è la seconda causa principale di polmonite batterica dopo lo *Streptococcus pneumoniae*<sup>24</sup>. Nella recente epidemia di infezioni invasive da SBEGA, la polmonite è stata descritta come la manifestazione clinica più frequente, differentemente dalle casistiche precedenti<sup>14</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con polmonite da SBEGA corrono un rischio maggiore, rispetto ai pazienti con infezione pneumococcica, di sviluppare versamenti pleurici di moderata entità, richiedere supporto con ventilazione meccanica e subire lunghe ospedalizzazioni<sup>25</sup> (Figura 1)

Figura 1. Polmonite da SBEGA



## Infezioni cerebrali

Tra le infezioni cerebrali da iGAS, la più comune è la meningite, seguita da ascesso cerebrale, empiema subdurale ed effusioni subdurali. Tuttavia, la meningite causata dallo *Streptococcus pyogenes* è rara, rappresentando meno dell'1% di tutte le meningiti batteriche infantili<sup>26</sup>. Recentemente è stato riportato un aumento delle meningiti da SBEGA, in particolare causate dall'emme type 1 M1UK tossigenico nei Paesi Bassi tra il 2022 e il marzo 2023<sup>27</sup>. La modalità più frequente di diffusione cerebrale dell'infezione è per contiguità da otiti medie, sinusiti e mastoiditi. Altre vie potenziali di infezione cerebrale sono i traumi penetranti, gli interventi neurochirurgici e gli interventi odontoiatrici. La meningite da SBEGA è associata a un tasso di mortalità elevato, che varia dal 15% al 40%, in particolare quando complicata da STSS. È stata anche segnalata un'incidenza significativa di gravi sequele neurologiche, soprattutto nei bambini.

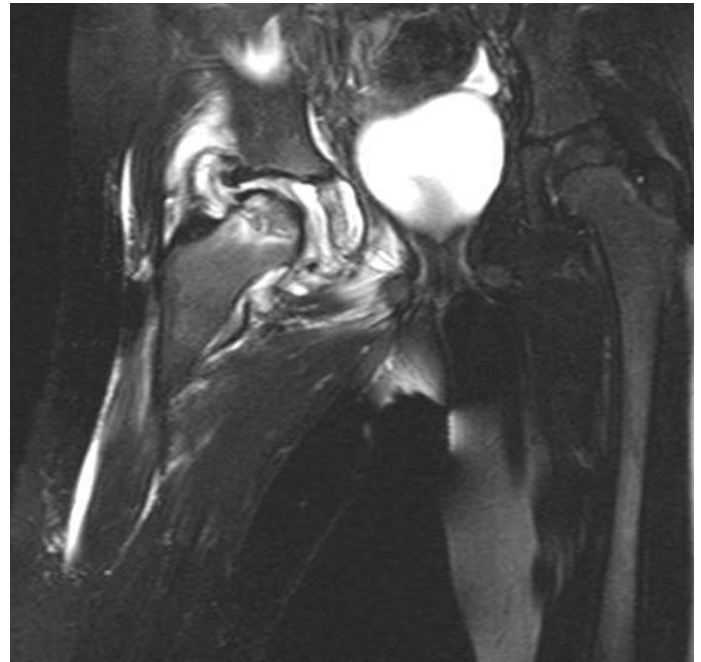
## Infezioni muscolo-scheletriche

Sebbene lo *Staphylococcus aureus* rimanga il patogeno più comune delle infezioni muscolo-scheletriche nei bambini, lo *Streptococcus pyogenes* è responsabile di circa il 15-25% dei casi di artrite settica nei bambini e di circa il 7% dei casi di osteomielite pediatrica. Per quanto riguarda l'osteomielite, i siti più frequentemente colpiti sono la tibia e il femore. L'artrite settica di solito si manifesta con dolore articolare, seguito da sintomi come febbre, tumefazione e limitazione del movimento, accompagnati da un aumento dei valori della PCR e della VES. Il gold standard per la diagnosi di artrite settica nei bambini è l'artrocentesi, che permette di identificare il batterio tramite coltura, in associazione ad esami radiologici (radiografie, risonanza magnetica) (Figura 2), utili per valutare fattori quali il coinvolgimento osseo e la presenza di ascessi.

## Trattamento

In generale lo *Streptococcus pyogenes* conserva sensibilità agli antibiotici beta-lattamici, che rimangono il trattamento di scelta. Poiché inizialmente i pazienti con iGAS potrebbero non essere facilmente distinguibili da quelli con sepsi batteriche causate da altri patogeni, il trattamento iniziale dovrebbe prevedere antibiotici ad ampio spettro. Una volta confermata l'infezione da *Streptococcus Pyogenes*, la terapia iniziale può essere ottimizzata prescrivendo penicillina G o altri beta-lattamici. Sono necessarie considerazioni specifiche per la STSS e la NF. In questi casi, la terapia include la somministrazione di un beta-lattamico in combinazione con clindamicina. La clindamicina inibisce la sintesi di importanti fattori di virulenza, come la streptolisina S, la proteina M e le esotossine streptococciche. Inoltre sembra potenziare l'opsonizzazione e la fagocitosi del GAS da parte del sistema

Figura 2. Osteoartite anca ds da *Streptococcus pyogenes* in bambina di 6 anni



immunitario dell'ospite. Secondo i report più recenti sono però in aumento i ceppi di SBEGA resistenti alla clindamicina. In Europa, la resistenza alla clindamicina è stata segnalata nel 4-7% dei ceppi responsabili di malattia invasiva<sup>33</sup>.

Anche il linezolid, il cui meccanismo di azione si basa sull'inibizione della sintesi proteica, rappresenta una promettente alternativa antibiotica "antitossina" per la NF e la STSS da iGAS. I ceppi invasivi di SBEGA mostrano una sensibilità al linezolid del 100% nel dataset SENTRY, che include 3893 ceppi clinici di GAS negli Stati Uniti dal 2013 al 2020. Tuttavia, al momento le evidenze cliniche a supporto dell'utilizzo del linezolid per le infezioni gravi da GAS sono limitate rispetto a quelle a supporto della clindamicina.

In aggiunta alla terapia antibiotica, nella STSS il cardine della terapia è rappresentato dalla somministrazione di fluidi e dal supporto emodinamico, cruciali per mantenere la perfusione d'organo. Le immunoglobuline endovenose polivalenti (IVIg) vengono comunemente utilizzate come terapia adiuvante per la STSS, con l'obiettivo di neutralizzare i superantigeni e migliorare l'eliminazione del batterio facilitando l'opsonizzazione per la fagocitosi. Lo schema posologico proposto per le infusioni di IVIg è il seguente: infusione di IVIg 1 g/kg in prima giornata, infusione di IVIg 0.5 g/kg in seconda e terza giornata di trattamento. Non ci sono prove a supporto dell'uso di glucocorticoidi nell'iGAS. Nonostante gli studi siano in corso dagli anni Quaranta, al momento non è disponibile un vaccino per lo *Streptococcus pyogenes*.



## Conclusioni

Le infezioni invasive da SBEGA sono gravi e spesso potenzialmente letali. Le evidenze disponibili supportano la necessità di avviare precocemente terapie di supporto e terapia antibiotica empirica ad ampio spettro che preveda l'associazione di beta-lattamici e clindamicina nei casi di STSS e NF. È consigliato l'uso precoce di IVIG,

specialmente se c'è evidenza di STSS, insieme al debridement del tessuto necrotico nei casi di NF. L'utilizzo di nuovi antibiotici a scopo "antitossina", come il linezolid, potrebbe rivelarsi utile, ma sono necessari nuovi studi per confermarne efficacia e sicurezza nelle infezioni invasive da SBEGA.

## Bibliografia

- World Health Organization. Increased Incidence of Scarlet Fever and Invasive Group A Streptococcus Infection—Multi-Country. 2022. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429> (accessed on 15 December 2022).
- GOV UK. Group A Streptococcal Infections: Report on Seasonal Activity in England, 2022 to 2023. 2023. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023> (accessed on 29 June 2023).
- de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(1):2200941.
- Holdstock V, Twynam-Perkins J, Bradnock T et al. National case series of group A streptococcus pleural empyema in children: clinical and microbiological features. *Lancet Infect Dis.* 2023 Feb;23(2):154-156.
- McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2013 May;19(5):E222-9.
- Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW et al. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct;9(10):611-6.
- gwe EI, Shewmaker PL, Facklam RR, Farley MM et al. Identification of superantigen genes *speM*, *ssa*, and *smeZ* in invasive strains of beta-hemolytic group C and G streptococci recovered from humans. *FEMS Microbiol Lett.* 2003 Dec 12;229(2):259-64.
- Lintges M, van der Linden M, Hilgers RD et al. Superantigen genes are more important than the emm type for the invasiveness of group A Streptococcus infection. *J Infect Dis.* 2010 Jul 1;202(1):20-8.
- CDC Gov. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), Centers for Disease Control and Prevention. Available online: <https://www.cdc.gov/abc/reports-findings/surv-reports.html> (accessed on 19 May 2020).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections among Children in Europe, Including Fatalities. 2022. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-groupstreptococcal-infections-among-children-europe-including> (accessed on 12 December 2022).
- Guy R, Henderson KL, Coelho J et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(1):2200942.
- Tapiainen T, Launonen S, Renko M et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Feb;35(2):123-8.
- Lambertsen LM, Ingels H, Schönheyder HC et al. Danish Streptococcal Surveillance Collaboration Group 2011. Nationwide laboratory-based surveillance of invasive beta-haemolytic streptococci in Denmark from 2005 to 2011. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20(4):O216-23.
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carbayo T et al. Epidemiology and clinical features of Streptococcus pyogenes bloodstream infections in children in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr.* 2023 Jul;182(7):3057-3062.
- Johnson DR, Wotton JT, Shet A et al. A comparison of group A streptococci from invasive and uncomplicated infections: are virulent clones responsible for serious streptococcal infections? *J Infect Dis.* 2002 Jun 1;185(11):1586-95.
- Olsen RJ, Musser JM. Molecular pathogenesis of necrotizing fasciitis. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:1-31.
- Rodriguez-Ruiz JP, Lin Q, Lammens C et al. Increase in bloodstream infections caused by emm1 group A Streptococcus correlates with emergence of toxigenic M1UK, Belgium, May 2022 to August 2023. *Euro Surveill.* 2023 Sep;28(36):2300422.
- Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R et al. Sustained increase of paediatric invasive Streptococcus pyogenes infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill.* 2023 Sep;28(36):2300427.
- Steer AC, Lamagni T, Curtis N et al. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2012 Jun 18;72(9):1213-27.
- CDC. Streptococcal Toxic Shock Syndrome. In STSS Clinical Case Definition; CDC: Atlanta, GA, USA, 2022
- Bingöl-Koloğlu M, Yıldız RV, Alper B et al. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg.* 2007 Nov;42(11):1892-7.
- Eneli I, Davies HD. Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian Paediatric Surveillance Program. *J Pediatr.* 2007 Jul;151(1):79-84, 84.e1.
- Singh DK, Kapoor R, Yadav PS et al. Morbidity and Mortality of Necrotizing Fasciitis and Their Prognostic Factors in Children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022 Sep-Oct;27(5):577-584.
- Liese JG, Schoen C, van der Linden M et al. A. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):857-864.
- Megged O. Characteristics of Streptococcus pyogenes Versus Streptococcus pneumoniae Pleural Empyema and Pneumonia With Pleural Effusion in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):799-802.
- Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K et al. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 May 31;6:2050313X18775584.
- van der Putten BCL, Bril-Keijzers WCM, Rumke LW et al. Novel emm4 lineage associated with an upsurge in invasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 2022. *Microb Genom.* 2023 Jun;9(6):mgen001026.



# Vaccino anti-papillomavirus: l'opzione contro il cancro per le ragazze e i ragazzi

**Guido Castelli Gattinara**

Pediatra Infettivologo, Dipartimento Pediatria Generale Ospedale Bambino Gesù e Università di Roma Tor Vergata



**Abstract** The human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection, causing genital warts, condylomas, and cancers of the cervix, vulva, vagina, mouth/throat, penis, and anus. In 2019, HPV led to 620,000 cancer cases in women and 70,000 in men. These diseases can largely be prevented through the 9-valent HPV vaccine, which provides broad protection against HPV infection in both sexes by targeting the nine highest-risk HPV types. The Italian Ministry of Health offers free HPV vaccination to all adolescents, recommending administration between the ages of 11 and 12, before potential exposure, when the immune response is strongest and the benefits are greatest. Catch-up vaccination is recommended up to age 26 (up to 21 for males). National and international studies consistently confirm a significant reduction in cancer cases and precancerous lesions among vaccinated individuals. The WHO's global strategy aims to almost eliminate HPV-related cancers worldwide by 2030, targeting a prevalence of fewer than four cases per 100,000 people. This ambitious goal appears achievable, with many nations already implementing programs toward this end.

**Riassunto** La principale infezione a trasmissione sessuale è quella da papillomavirus (HPV) infezione che causa verruche genitali, condilomi o cancro del collo dell'utero, tumori di vulva, vagina, bocca/gola, pene e ano. Nel 2019, l'HPV ha causato 620.000 casi di cancro nelle donne e 70.000 casi negli uomini che si potrebbero evitare tramite un vaccino anti-HPV 9-valente. Questo vaccino dà ampia copertura verso le infezioni da HPV in entrambi i sessi in quanto contiene i 9 tipi di HPV a più alto rischio. Il ministero della Salute offre la vaccinazione gratuitamente a tutti gli adolescenti, raccomandandola tra gli 11 e i 12 anni, prima dell'età di un possibile contagio, quando la risposta immunitaria è migliore e il beneficio è massimo. Una vaccinazione di recupero è raccomandata fino a 26 anni (nei maschi 21). Studi nazionali e internazionali confermano unanimemente la sostanziale, enorme, riduzione delle forme di cancro e delle lesioni pre-cancerogene nelle persone vaccinate. La strategia globale dell'OMS è di ridurre/eliminare il cancro da HPV in tutto il mondo entro il 2030, riducendo la prevalenza sotto i 4 casi per 100.000 persone; questo sembra possibile e molte nazioni hanno avviato programmi in tal senso.

Il papillomavirus umano (HPV) è parte di una famiglia di circa duecento virus, che infettano le cellule di cute e mucose, prediligendo l'epitelio di transizione tra la cute e le mucose, quindi i tessuti del tratto anogenitale e respiratorio superiore. La maggior parte degli HPV causa lesioni benigne, come le verruche che colpiscono la cute (di mani, piedi o viso) e i condilomi o papillomi che interessano le mucose genitali e orali: i papillomavirus rappresentano infatti la più comune infezione a trasmissione sessuale. Gran parte delle infezioni genitali da HPV regredisce spontaneamente, ma le infezioni persistenti con ceppi di HPV ad alto rischio oncogeno possono portare allo sviluppo di una lesione precancerosa cervicale, anale, peniena,



vaginale, vulvare e a tumori orofaringei, che di solito si sviluppano dopo diversi decenni.

Il cancro della cervice dell'utero è il tumore più frequente nelle donne ed è provocato da una infezione da HPV in quasi il 100% dei casi<sup>1-4</sup>. Evitando l'infezione da HPV si previene la possibile degenerazione cancerosa delle cellule, pertanto il ricorso a un vaccino che previene l'infezione virale impedisce la maggiore parte delle malattie associate all'HPV. L'esperienza degli ultimi venti anni dimostra chiaramente che i vaccini contro l'HPV disponibili sono efficaci e sicuri, e che il vaccino contro queste infezioni previene le mutazioni cellulari: può quindi essere considerato il "primo vaccino contro il cancro".

Il cancro al collo dell'utero è il quarto tumore più comune nel mondo tra le donne, con un'incidenza di 13,3 casi per 100.000 nel 2020. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ogni anno a circa 500.000 donne viene diagnosticato un cancro al collo dell'utero, e 300.000 muoiono per questo. L'ottanta per cento dei casi si verifica nei Paesi a basso e medio reddito (LMIC) per la disparità di accesso alla prevenzione e al trattamento delle lesioni precancerose. Negli Stati Uniti circa 47.894 nuovi tumori causati dall'HPV vengono diagnosticati ogni anno: nel 2021 ci sono stati 26.280 nuovi carcinomi nelle donne (il 46% della cervice, il 20% di vulva e vagina, il 20% dell'ano e il 14% dell'orofaringe) e 21.700 negli uomini (l'82% dell'orofaringe, il 12% dell'ano e il 6% del pene)<sup>5</sup>. Anche in Italia l'infezione da HPV è frequente nella popolazione sia maschile che femminile: si stima, infatti, che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetta con uno o più ceppi di HPV e che oltre il 50% si infetta almeno una volta con un tipo di HPV ad alto rischio oncogeno. Una revisione sistematica degli studi condotti in Italia ha rilevato una prevalenza di ceppi oncogeni nella popolazione pari all'8%, senza differenze sostanziali fra Sud, Centro e Nord<sup>6</sup>.

### I papillomavirus

Ci sono oltre 120 tipi di HPV, alcuni dei quali possono causare malattie non gravi, come le verruche cutanee, o tumori benigni come i condilomi dei genitali, altri invece infettano il tratto genitale e sono classificati "ad alto rischio" perché causano degenerazioni cellulari neoplastiche e il cancro. Il cancro della cervice uterina (o tumore del collo dell'utero) è il tumore più comune in Europa dopo il tumore al seno, e colpisce le donne di età compresa tra i 15 e i 44 anni. Circa l'89% dei carcinomi da HPV e l'82% delle lesioni precancerose di alto grado (CIN 2/3) sono causati da 7 tipi di HPV: 16/18/31/33/45/52/58. Di questi, il tipo 16 e il tipo 18 sono ad alto rischio oncogeno, mentre il 6 e l'11 sono all'origine delle lesioni precancerose. Un'infezione persistente da ceppi ad alto rischio è rilevabile in più del 99% delle donne con tumore della cervice uterina<sup>9</sup>. Sono stati descritti altri 11 tipi di HPV ad alto rischio

associati ai tumori meno comuni della vulva, della vagina, del pene e dell'ano, e a molti tumori del cavo orale, della testa e del collo. Studi sulla frequenza dell'infezione da HPV dimostrano che l'acquisizione di almeno un tipo di papillomavirus si verifica spesso subito dopo l'inizio dei rapporti sessuali, con quasi il 40% di positività entro due anni e frequenti infezioni multiple<sup>10</sup>. L'uso del preservativo riduce ma non elimina il rischio di trasmissione sessuale, ed è documentato che l'infezione può essere acquisita anche da ragazzi che non hanno avuto rapporti sessuali completi, in circa il 2% di casi.

Nei maschi la prevalenza dell'infezione è superiore rispetto alle donne. In Europa, ogni anno si verificano circa 55.000 nuovi casi di cancro causati dai tipi HPV 16 e 18 di cui un terzo a carico dei maschi, per i quali si registrano circa 15.500 nuovi casi tra cancro del pene, dell'ano, della testa e del collo (cavità orale, orofaringe e tonsille)<sup>11-15</sup>.

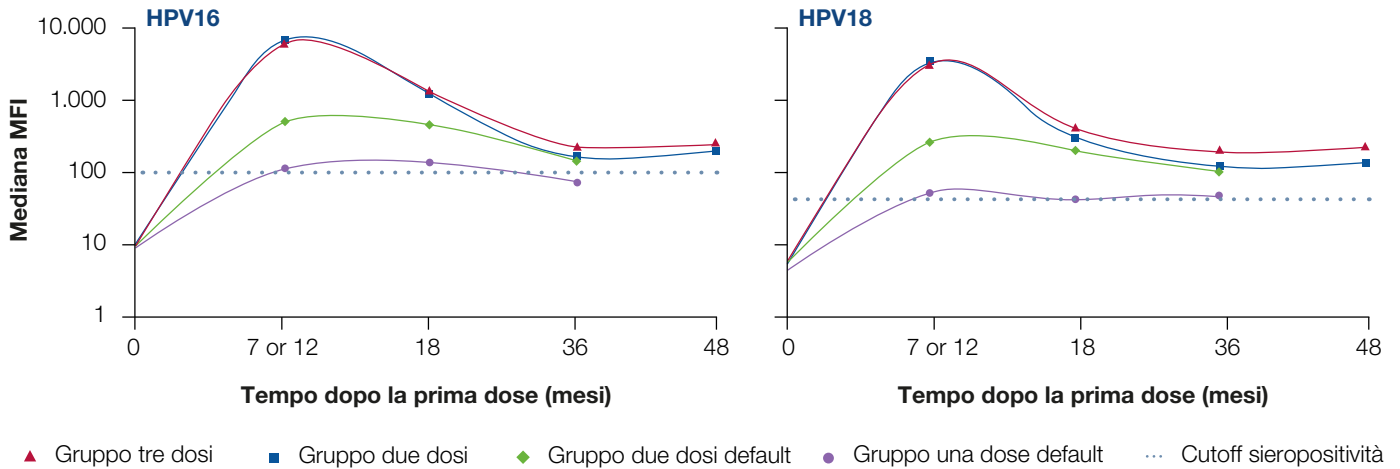
I tassi di incidenza delle lesioni tumorali da HPV 16 e 18 non-cervicali, in particolare i cancri anale e orofaringeo, sono aumentati drasticamente in entrambi i sessi negli ultimi 20-30 anni, e diverse stime indicano che entro dieci anni supereranno l'incidenza del cancro dell'utero nei Paesi industrializzati; quest'ultimo infatti è stato ridotto dalla profilassi con il pap-test. Tuttavia in Italia i dati epidemiologici più recenti (2022) hanno evidenziato circa 2500 nuove diagnosi di carcinoma della cervice uterina (nel 99% dei casi correlato a HPV) che rappresenta il secondo tumore più frequente nelle donne. Nello stesso anno sono state effettuate 9750 nuove diagnosi di tumori di testa e collo (7050 in uomini e 2700 nelle donne), che in circa il 70% dei casi sono dovuti a HPV. Vanno aggiunti i casi di carcinoma ano-rettale, vaginale e del pene, legati a ceppi diversi dai più frequenti 16/18/6/11. In Italia, inoltre, si registrano ogni anno circa 80.000 nuovi casi di verruche genitali (condilomi) nei maschi e 130.000 nelle femmine, sostenute da alcuni ceppi di papillomavirus. La diffusione dei vari ceppi di HPV sembra infatti molto alta: secondo dati OMS, fino all'80% delle donne sessualmente attive e il 50% degli uomini ha avuto almeno un'infezione da virus HPV nel corso della vita<sup>16,17</sup>.

### Il vaccino

I vaccini contro l'HPV sono vaccini a subunità che utilizzano come antigene la proteina principale del rivestimento virale o capside dell'HPV, prodotta sinteticamente in laboratorio. Queste particelle simili al virus sono preparate a partire da proteine ricombinanti coltivate in cellule di insetto o in lievito, imitano la struttura del virus nativo, ma non contengono DNA virale, quindi non sono vitali e non possono fare danni né riprodursi. Utilizzato in Italia, Europa e USA, il vaccino profilattico contro l'HPV è un vaccino nove-valente (Gardasil 9), contiene i tipi 16, 18 (presenti nel 90% dei tumori della cervice), i tipi 6, 11 (che determinano il 70% dei condilomi



Figura 1. **Concentrazione media di anticorpi anti HPV 16 e HPV18 nel tempo in adolescenti vaccinati con una, due o tre dosi**



(Tre dosi: 0, 2, 6 mesi. Due dosi: 0, 6 mesi. Due dosi default: 0, 2 mesi). MFI: intensità di fluorescenza mediana.

genitali), insieme a altri 5 tipi: 31, 33, 45, 52, e 58 (che danno il 20% tumori cervice)<sup>18-20</sup>.

Altri vaccini bivalenti e quadrivalenti sono stati prequalificati dall'OMS e autorizzati in vari Paesi del mondo; hanno caratteristiche simili ma costi più bassi, per cui sono interessanti per la distribuzione nei Paesi a basso reddito. I dati sulla capacità di prevenzione dell'infezione da HPV 16/18 sono stati usati come endpoint per valutare la capacità di prevenire oltre il 70% dei tumori cervicali, evitando le infezioni persistenti determinate da questi ceppi e mantenendo un'efficacia di almeno dieci anni e oltre. Il programma di vaccinazione per il vaccino nove-valente prevede due dosi per via intramuscolare a distanza di 6 mesi (range: 5 -13 mesi) per i soggetti dai 9 ai 15 anni e tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) dai 15 anni. Tuttavia, dato che la compliance per le tre dosi del vaccino anti HPV si è rivelata scarsa, è stato necessario bilanciare la protezione anticorpale a lungo termine con l'opportunità di effettuare meno dosi. Valutando quindi i livelli anticorpali verso i due principali ceppi di HPV, il 18 e il 16 a distanza di 48 mesi dalla vaccinazione, l'OMS e i CDC USA hanno ridotto le somministrazioni a due dosi per gli adolescenti tra i 9 e i 15 anni. Come mostra infatti la figura 1, la risposta anticorpale anti HPV16 e HPV18 non è diversa tra uno schema a due o a tre dosi nelle adolescenti tra i 9 e i 15 anni, e i livelli di anticorpi anche a distanza di tempo sono sovrapponibili<sup>21-28</sup>.

### Nuove prospettive della vaccinazione

I dati raccolti da studi clinici di immunogenicità, analisi post-hoc di studi di efficacia e studi osservazionali di alta qualità forniscono forte evidenza che la vaccinazione contro l'HPV in dose singola riduca in modo sostanziale l'incidenza di precancerosi e cancro del collo dell'utero dovuti

all'HPV. Numerose evidenze scientifiche (Tabella 1) hanno dimostrato come una singola dose di vaccino sarebbe sufficiente a suscitare nelle donne una risposta immunitaria sovrapponibile a quella del ciclo vaccinale multidose, tanto da garantire un'adeguata e persistente prevenzione dell'infezione da HPV e delle diverse forme di degenerazione neoplastica, oltre che una durata di protezione di almeno dieci anni dopo la vaccinazione. A fronte di questi dati, nel 2022 l'OMS ha emanato la raccomandazione per l'uso alternativo, off-label, dei vaccini anti HPV in programmi monodose. Questo importante traguardo contribuirà a migliorare l'approvvigionamento sostenibile di vaccini, consentendo di raggiungere un maggior numero di ragazze. Ad agosto 2024, 60 nazioni hanno adottato la programmazione vaccinale con una singola dose. In Europa questo schema è seguito da Inghilterra, Irlanda, Scozia, Galles oltre che dall'Australia e dal Canada, che implementano la strategia vaccinale contro il papillomavirus con il programma a una dose per tutti i soggetti tra 9 e 20 anni e due dosi (0-6 mesi) se di età superiore ai 20 anni. Le tre dosi (0-2-6 mesi) sono previste solo per i pazienti immunodepressi e affetti da HIV.

### Efficacia della vaccinazione

Una revisione Cochrane di 26 studi internazionali con 73.428 partecipanti ha concluso che la vaccinazione contro l'HPV porta alla prevenzione del cancro cervicale, in particolare in ragazze adolescenti e donne che erano negative al papillomavirus prima della vaccinazione. Una revisione sistematica e una metanalisi con dati relativi a 60 milioni di persone ha rilevato che il rischio di neoplasia intra-epiteliale cervicale (CIN2+) è diminuito del 51% (rischio relativo 0,49; IC 95% da 0,42 a 0,58) nelle adolescenti di 15-19 anni vaccinate contro il papillomavirus e



Tabella 1. Studi di confronto tra l'efficacia di vaccinazioni monodose o con dosi multiple

Tipo di studio	Anno	N°/anni	Risultati	Referenza
Raccomandazione internazionale OMS	2024	-	Equivalenza tra multidose e monodose	Position paper OMS
Studio randomizzato	2017	7466	Valutazione titoli anticorpali HPV 16/18 a 48 mesi dopo 9vHPV in 3, 2 o una dose	Harper D <sup>19</sup>
Studio randomizzato multicentrico, doppio cieco (Kenia)	2023	2275 15-20	Efficacia unica dose vs infezione persistente hrHPV 16/18 del 97,5% vaccino nove-valente; del 97,5% per vaccino bivalente a 18 mesi	Barnabas <sup>23</sup>
Randomizzato 1-2-3 dosi (Tanzania)	2022	930 9-14	Efficacia a 24 mesi: sieropositività e livelli anticorpali vs HPV 16/18 equivalenti	Watson-Jones <sup>24</sup>
Durata efficacia HPV 16/18 dopo 1-2-3 dosi a 10 anni (India)	2022	14.277 10-18	Efficacia vaccinale 95,4% dose singola (2135 donne); 93,1% due dosi (1452 donne); 93,3% tre dosi (1460 donne)	Basu <sup>25</sup>
Durata efficacia vaccinale (Costa Rica)	2020	1539 18-25	Stessi livelli anticorpali HPV16 o 18 dopo 1-2-3 dosi a 10 anni di distanza	Kreimer <sup>26</sup>
Meta-analisi studi comparativi efficacia di 1 vs 2 o 3 dosi HPV	2024	902.368	Efficacia clinica nella prevenzione di infezione da HPV16, HPV18 e hrHPV, incidenza di HSIL o ASC-H e incidenza di lesioni CIN2/3	Setiawan <sup>27</sup>

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia; hrHPV (high risk HPV); HSIL (sviluppo di precancro); ASC-H (cellule squamose atipiche).

del 31% (0,69; IC 95% 0,57-0,84) nelle giovani donne di 20-24 anni. Molteplici altri studi clinici randomizzati sono stati condotti per dimostrare la sicurezza e l'efficacia della vaccinazione contro i genotipi ad alto rischio HPV 16 e 18 nel ridurre le lesioni neoplastiche intra-epiteliali della cervice uterina (CIN2+), sia dopo la somministrazione di vaccini bivalenti, che quadrivalenti e novevalenti<sup>21</sup>. Altrettanto numerosi studi osservazionali di popolazione condotti sulla base di registri o database nazionali hanno mostrato l'efficacia del vaccino verso le lesioni CIN2+ sia con una, che due e tre dosi<sup>21</sup>. Anche i nuovi dati inglesi provenienti da Public Health England rivelano che i tassi di infezione con i ceppi HPV16 e HPV18 sono diminuiti drasticamente da quando è stato introdotto il vaccino. Infatti, dato che in Inghilterra il cancro della cervice uterina era il tumore più comune nelle donne sotto i 35 anni, causando il decesso di circa 850 donne all'anno, nell'ultimo decennio è stata condotta una forte campagna di vaccinazione nelle scuole. La vaccinazione contro l'HPV ha avuto quindi una larga diffusione, con coperture fino all'84% nelle bambine di 9 anni, vaccinate con entrambe le dosi tra il 2018 e il 2019: questo significa che oltre l'80% delle donne tra i 15 e i 24 anni sono protette. Studi recenti hanno infatti dimostrato che le giovani sessualmente attive nel 2008 presentavano infezioni da HPV 16 e 18 nel 15% dei casi, mentre nel 2014 l'infezione si era ridotta al 2%; e nel 2018, su un campione di circa 600 donne, nessuna risultava infetta da HPV 16 e 18. Anche i ceppi 6 e 11, responsabili del

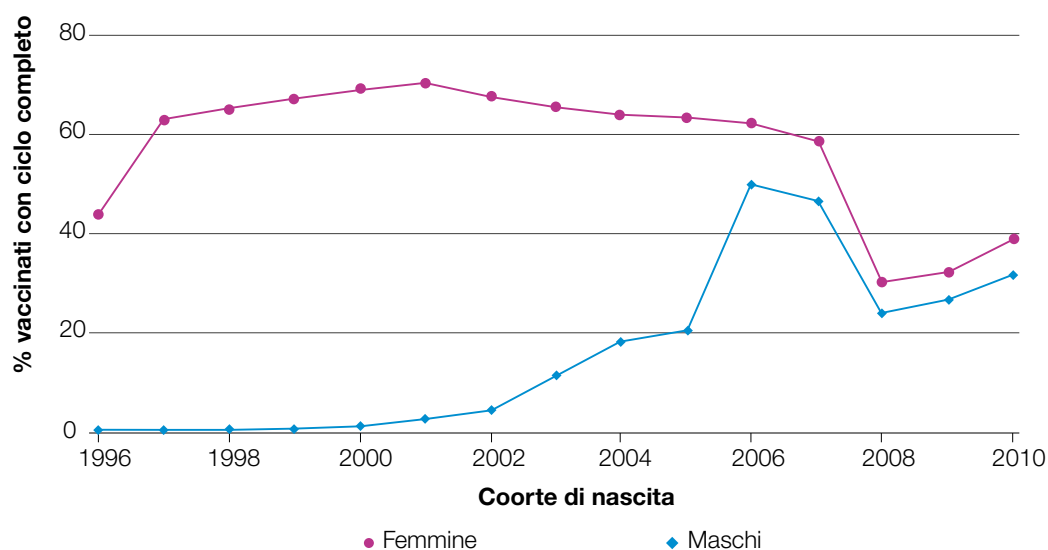
90% delle condilomatosi genitali, sono passati da valori tra il 7% e 10% degli anni 2010 e 2017, al 4,1% del 2018. Questi studi hanno anche dimostrato la riduzione dei condilomi genitali e anali e del cancro anale nei maschi.

Alla luce di simili risultati aumenta sempre più l'interesse sui programmi di vaccinazione che possono ridurre l'incidenza del cancro della cervice attraverso l'immunità di gregge e raggiungere la pressochè totale eliminazione del cancro del collo dell'utero. Il programma nazionale di vaccinazione contro il papillomavirus umano in Australia, iniziato nel 2007 per le ragazze tra i 12 e i 13 anni e nel 2013 per i ragazzi ed esteso fino ai 26 anni, ha rilevato un significativo calo dell'incidenza nazionale di CIN2+/ACIS (adenocarcinoma in situ) nelle donne di età inferiore a 29 anni. Gli autori hanno stimato che il 72% dei tumori del collo dell'utero si prevenga con il vaccino quadrivalente contro HPV e un ulteriore 15% con l'introduzione del vaccino nove-valente. Il programma di prevenzione australiano di vaccinazione e screening permetterà di ridurre l'incidenza del carcinoma invasivo al di sotto di quattro per 100.000 donne entro il 2035, rendendo il Paese il primo a eliminare quasi del tutto il cancro del collo dell'utero.

Analogamente, uno studio modellistico ha esaminato l'effetto del programma nazionale inglese di vaccinazione contro HPV iniziato nel 2008 nelle ragazze di 12-13 anni e fino a 18 anni, mostrando una riduzione del rischio di lesioni CIN3 del 97% (95% IC: 96%-98%) e di carcinoma



Figura 2. Coperture vaccinali per HPV con ciclo completo al 31-12-2022 in Italia



(Tre dosi: 0, 2, 6 mesi. Due dosi: 0, 6 mesi. Due dosi default: 0, 2 mesi). MFI: intensità di fluorescenza mediana.

in situ del 34% (95% IC: 25%-41%) nella coorte vaccinata all'età di 12-13 anni, con una diminuzione del rischio anche in coloro che sono state vaccinate più tardi (gruppo di recupero fino a 18 anni). I risultati si basavano su dati riguardanti donne di 20-30 anni, una popolazione con già bassi tassi di cancro cervicale.

Anche in Svezia il programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV ha rilevato, su una popolazione di oltre 1,6 milioni di donne tra 10 e 30 anni, 538 casi di carcinoma della cervice nelle donne non vaccinate, e solo 19 casi in quelle vaccinate con almeno una dose.

L'efficacia della vaccinazione è tragicamente confermata dai dati del Giappone, dove il programma iniziale di vaccinazione contro il papillomavirus è stato sospeso nel 2013 per il timore di effetti collaterali non confermati, e riavviato nel 2022. Si stima che la sospensione abbia portato a circa 26.000 diagnosi aggiuntive di cancro al collo dell'utero e a oltre 5000 decessi.

Nel 2019 l'ACIP ha esaminato le evidenze scientifiche relative alla sicurezza e efficacia di questa vaccinazione nell'adulto oltre i 26 anni di età, analizzando anche i dati di immunogenicità e i danni causati da eventuali eventi avversi gravi. Questa analisi ha stabilito che gli adolescenti rimangono l'obiettivo più importante del programma di vaccinazione per la prevenzione dell'HPV negli Stati Uniti. Quindi i CDC hanno aggiornato le indicazioni mantenendo la raccomandazione della vaccinazione contro l'HPV per tutti – maschi e femmine – fino ai 26 anni di età. Resta la raccomandazione che la vaccinazione contro l'HPV debba essere somministrata all'inizio dell'adolescenza in quanto risulta più efficace prima dell'esposizione all'HPV tramite i rapporti sessuali.

## Coperture vaccinali ed eliminazione del cancro

Oggi non è impossibile immaginare di poter eliminare un tumore per il quale ogni anno oltre 300.000 donne a livello globale perdono la vita. L'OMS ha fissato l'obiettivo di "eliminare" il cancro al collo dell'utero come problema di salute pubblica, riducendo il numero di neoplasie a meno di 4 per 100.000 persone entro il 2030. Per raggiungere questo obiettivo, raccomanda di vaccinare contro l'HPV il 90% delle ragazze entro i 15 anni, di sottoporre allo screening per il cancro del collo dell'utero il 70% delle donne entro i 35 anni e di ripeterlo entro i 45 anni, e di trattare il 90% delle donne con malattia cervicale. Molti Paesi ad alto reddito, infatti, dispongono delle infrastrutture sanitarie per raggiungere la quasi eliminazione del cancro della cervice: l'Australia è sulla buona strada per l'eliminazione entro il 2028, grazie all'elevata diffusione dei vaccini HPV nelle scuole, a uno screening di alta qualità per l'HPV e al monitoraggio degli esiti. Il servizio sanitario nazionale inglese ha recentemente annunciato un piano per la quasi eliminazione entro il 2040. Anche gli Stati Uniti hanno pianificato interventi per l'eliminazione tra il 2038 e il 2046.

In Italia, il persistente scetticismo verso le vaccinazioni e una politica vaccinale inadeguata rallentano il raggiungimento della copertura ottimale del 95% prevista dal ministero della Salute. I dati sulle coperture vaccinali per HPV (con ciclo completo), dopo la pandemia da Covid-19 hanno mostrato un significativo calo nel 2020 rispetto al 2019 sia per le femmine che per i maschi. La figura 2 mostra la copertura per ciclo completo per i ragazzi undicenni (coorte dei nati nel 2008 e vaccinati nel 2020), evidenziando una diminuzione di circa dieci punti percentuali rispetto alle coperture per il ciclo completo dei dodicenni dell'anno pre-



cedente; questo forte decremento sembra dovuto principalmente alle difficoltà organizzative dovute alla gestione della pandemia. Più recentemente, tale copertura vaccinale sta registrando un miglioramento, sia per le ragazze che per i ragazzi, con valori che si stanno avvicinando a quelli osservati prima della pandemia. Restano tuttavia molto al di sotto del 63,8% registrato nel 2018, peraltro già in diminuzione rispetto agli anni precedenti (70,3%). Per i maschi la copertura vaccinale media per HPV è ancora più lontana da tale obiettivo e anche in questo caso è in forte diminuzione rispetto agli anni precedenti per quanto riguarda il ciclo completo nella coorte degli undicenni. Si osserva invece un miglioramento per le coperture riferite al ciclo completo dei dodicenni al momento della rilevazione.

Un recente studio italiano ha valutato come, rispetto all'obiettivo del 95% di copertura vaccinale contro l'HPV, risultino non vaccinate tra le 505.000 e le 634.000 ragazze e tra i 615.000 e 749.000 ragazzi; complessivamente, tra 1,1 e 1,3 milioni di giovani adolescenti nati negli anni 2005/2009 non sono protetti dalle malattie legate all'HPV nel corso della vita, con costi previsti per la mancata vaccinazione che supereranno i 905 milioni di euro.

### Il programma vaccinale

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025 prevede che la vaccinazione universale anti-HPV sia effettuata con il vaccino 9-valente Gardasil-9 e sia rivolta a ragazze e ragazzi di 12 anni (compimento del 12° anno di età) con inviti attivi alle famiglie. La distribuzione è gratuita, offerta in alcune Regioni fino ai 18-26 anni di età.

La programmazione prevede:

**Vaccinazione di base** - ragazze e ragazzi tra gli 11 e i 14 anni (prima del 15° compleanno): 2 dosi per via intramuscolare a distanza di 6 mesi (range 6 -13 mesi)

**Vaccinazione di recupero (catch-up)** - giovani maschi e femmine non vaccinati di età >15 anni (prima del 20° compleanno): tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) dai 15 anni di età (la seconda dose deve essere somministrata non prima di un mese dalla prima dose, e la terza non prima di 3 mesi dalla seconda dose)

**Vaccinazione di recupero** - donne non vaccinate tra i 19 e i 26 anni e maschi tra i 19 e i 21 anni (29-34) non precedentemente vaccinati o che non hanno completato il ciclo vaccinale (sempre con 3 dosi).

**Programma delle 3 dosi** - 0, 2 e 6 mesi, si applica ad ogni età nelle persone con qualsiasi tipo di immunodeficienza. I soggetti di età >27 anni possono comunque beneficiare della vaccinazione, in particolare se presentano un rischio di esposizione precedente basso, poiché la vaccinazione risulta immunogena, efficace e sicura anche nei soggetti di età più avanzata.

L'efficacia del vaccino contro l'HPV è elevata tra chi non è stato esposto all'HPV prima della vaccinazione. Potrebbe invece essere più bassa tra le persone con maggiori fattori di rischio per infezione o malattia da HPV (per esempio adulti con più partner sessuali e probabili precedenti infezioni da HPV), così come tra le persone con determinate condizioni di compromissione immunitaria (soggetti in terapia immunosoppressiva, ecc.). Tuttavia, la vaccinazione anti-HPV è particolarmente importante nei soggetti immunocompromessi, inclusi gli individui con infezione da HIV, di età compresa tra i 22 e i 26 anni. È infatti dimostrato che le patologie correlate all'infezione persistente da HPV abbiano un'incidenza molto elevata e una evoluzione più grave in questi soggetti<sup>35-39</sup>.

La somministrazione contemporanea del vaccino anti-HPV 9-valente con altri vaccini non influenza negativamente la risposta immunitaria né al vaccino anti-HPV né ai vaccini anti-difterite, tetano, pertosse, poliomielite e meningococcico. Il vaccino anti-HPV 9-valente può pertanto essere somministrato in sicurezza con gli altri vaccini raccomandati in età adolescenziale, in sedi diverse di iniezione.

### Effetti collaterali e sicurezza

Dato che il vaccino utilizza solo una proteina superficiale del virus sintetizzata in laboratorio, non potrà mai essere fonte di infezione o di tumori. In generale sono state rilevate reazioni avverse lievi e a rapida risoluzione spontanea nella maggior parte dei casi. Attualmente sono state somministrate diverse centinaia di milioni di dosi in adolescenti di diversi Paesi, senza che siano stati registrati eventi avversi significativi. La sicurezza di questo, come di altri vaccini, viene continuamente monitorata da apposite agenzie internazionali super partes. Nonostante gli allarmismi non giustificati occasionalmente riportati dai media, nessun effetto collaterale grave è stato collegato a questi vaccini. I numerosi studi, spesso basati su raccolte di dati estremamente ampie a livello internazionale, hanno dimostrato che la frequenza di particolari malattie segnalate nei vaccinati è la stessa della popolazione generale. Pertanto, non c'è al momento alcuna prova che il vaccino contro l'HPV possa provocare o favorire patologie maggiori rispetto ai non vaccinati<sup>40-44</sup>. Sono stati riportati negli USA e in Giappone fenomeni inquadabili come malattie psicogene di massa, per la rapida diffusione di sintomi in un gruppo, senza cause organiche. Si trattava di svenimenti e contrazioni dei muscoli, riferita debolezza o insensibilità degli arti fino a stati di incoscienza portati al pronto soccorso, o della diffusione di un odore fastidioso in una scuola o in un luogo di lavoro. Indagini su questa sorta di epidemia hanno confermato che non c'era alcuna relazione tra i sintomi e il vaccino, ma che si trattava solo di suggestione.



## Pap-test per le ragazze già vaccinate

Il cancro della cervice uterina e le modifiche cellulari descritte come “precancerose” si possono identificare precocemente attraverso uno screening (pap-test) e trattate<sup>45</sup>. Il test viene offerto a tutte le donne in conformità con le raccomandazioni nazionali dall'età di 24 anni. Anche altri tumori non cervicali e correlati all'HPV sono più

affrontabili se diagnosticati e trattati precocemente, ma non esistono programmi di screening specifici. Il vaccino anti HPV previene la maggioranza, ma non la totalità, dei tumori cervicali, perché non protegge contro tutti i virus HPV. Pertanto anche le donne vaccinate debbono effettuare periodicamente il pap-test.

## Bibliografia

1. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014 Aug 29;63(RR-05):1-30. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2014 Dec 12;63(49):1182.
2. Spaar A., Heining U., Stronski Huwiler S. et al. Research Report 2017/2018 *Ars Medici* l'8.12.2017 [https://www.ukbb.ch/wAssets/docs/downloadcenter/Forschung/UKBB-Research-report-2017\\_2018.pdf](https://www.ukbb.ch/wAssets/docs/downloadcenter/Forschung/UKBB-Research-report-2017_2018.pdf)
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
4. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 16;68(32):698-702.
5. CDC. Cancers associated with human papillomavirus, United States—2017–2021: U.S. cancer statistics, data briefs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Service, . <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/hpv-associated-cancers.html> (accesso dicembre 2024)
6. Istituto Superiore di Sanità EpiCentro Aspetti epidemiologici dell'infezione da HPV in Italia <https://www.epicentro.iss.it/hpv/epidemiologia-italia> (accesso dicembre 2024)
7. Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, et al. Epidemiologia del Papillomavirus umano (HPV), incidenza del cancro della cervice uterina e diffusione dello screening: differenze fra macroaree in Italia. *Epidemiol Prev* 2012; 36(2):108-119
8. WHO International Agency for Research on Cancer IARC, 2007 (accesso agosto 202)
9. WHO International Agency for Research on Cancer IARC, 2012; Giuliano et al., 20153
10. Winer RL, Feng Q, Hughes JP et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. 2008 Jan 15;197(2):279-82.
11. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E et al. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? [How did I contract human Papillomavirus (HPV)?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 Mar;38(3):199-204. French.
12. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017 Apr 11;12:19.
13. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012 Jan 20;12:30.
14. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-301.
15. Di Maio M. et al. I numeri del cancro in Italia - AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC\\_def.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC_def.pdf) (accesso novembre 2024)
16. Istituto Superiore di Sanità <https://www.epicentro.iss.it/hpv/epidemiologia-italia>.
17. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *J Infect Dis*. 2016 Sep 1;214(5):665-75.
18. WHO Prequalified Vaccines: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/prequalified-vaccines> (accesso nov. 2024)
19. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):196-204. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004. Epub 2017 Apr 22. Erratum in: *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):489.
20. Safaeian M, Porras C, Pan Y et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Nov;6(11):1242-50.
21. Rahangdale L, Mungo C, O'Connor S et al. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022 Dec 15;379:e070115. Erratum in: *BMJ*. 2023 Dec 7;383:p2901.
22. Read WHO's updated position paper: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf> (accesso dicembre 2024)
23. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid*. 2022 Jun;1(5):EVI-Doa2100056.
24. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Oct;10(10):e1473-e1484.
25. Basu P, Malvi SG, Joshi S et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1518-1529. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e16.
26. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020



Oct 1;112(10):1038-1046.

27. Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM et al. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLoS One*. 2024 Jan 5;19(1):e0290808.

28. Arbyn M, Xu L, Simoens C et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5):CD009069.

29. Drolet M, Bénard É, Pérez N et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):497-509.

30. Vaccine Today (February 26th, 2020) - <https://www.vaccinestoday.eu/stories/hpv-vaccineswork-cancer-causing-infections-plummet>

31. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/861230/PHE\\_11533\\_vaccine\\_update\\_304\\_January\\_2020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/861230/PHE_11533_vaccine_update_304_January_2020.pdf)

32. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018 Oct;23(41):1700737.

33. Cancer Council NSW. Eliminating cervical cancer in Australia by 2035. <https://www.cancercouncil.com.au/research-pt/eliminating-cervical-cancer-in-australia-by-2035/>.

34. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092.

35. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J et al. HPV Vaccination and the Risk

of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.

36. Yagi A, Ueda Y, Kakuda M et al. Cervical Cancer Protection in Japan: Where Are We? *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 1;9(11):1263.

37. CDC Advisory Committee on Immunization Practices [https://www.cdc.gov/acip/grade/hpv-9v.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hpv-9v.html](https://www.cdc.gov/acip/grade/hpv-9v.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hpv-9v.html) (accesso novembre 2024)

38. Rahangdale L, Teodoro N, Chinula L et al. Eliminating cervical cancer as a global public health problem requires equitable action. *BMJ*. 2023 Dec 22;383:2978.

39. WHO Cervical cancer elimination initiative. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>

40. Hall MT, Simms KT, Lew JB et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019 Jan;4(1):e19-e27.

41. Mahase E. NHS England says it will eliminate cervical cancer by 2040. *BMJ*. 2023 Nov 15;383:2693.

42. Burger EA, Smith MA, Killen J et al. Projected time to elimination of cervical cancer in the USA: a comparative modelling study. *Lancet Public Health*. 2020 Apr;5(4):e213-e222.

43. Ministero della Salute; EPI Centro ISS [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati\\_Ita#hpv](https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita#hpv) (accesso novembre 2024).

44. Mennini FS, Silenzi A, Marcellusi A et al. HPV Vaccination during the COVID-19 Pandemic in Italy: Opportunity Loss or Incremental Cost. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 16;10(7):1133.

45. Soliman M, Oredein O, Dass CR. Update on Safety and Efficacy of HPV Vaccines: Focus on Gardasil. *Int J Mol Cell Med*. 2021 Spring;10(2):101-113.



## DALLA LETTERATURA

a cura di **Nicola Principi**  
Professore Emerito di Pediatria  
Università di Milano



### **Omalizumab riduce le reazioni anafilattiche e permette l'assunzione di cibo a bambini con allergia alimentare e contemporaneo grave asma allergico: uno studio osservazionale**

**Arasi S, Cafarotti A, Galletta F et al.** Omalizumab reduces anaphylactic reactions and allows food introduction in food-allergic in children with severe asthma: An observational study. *Allergy*. 2024 Sep 16. doi: 10.1111/all.16314. Epub ahead of print. PMID: 39282750.

**D**i allergia alimentare soffre il 4-5% della popolazione pediatrica di età scolare con arachidi, frutta a guscio, pesce, uova, latte e grano gli alimenti più spesso implicati nello scatenamento delle manifestazioni allergiche. Le manifestazioni cliniche più gravi si hanno nel caso di allergie alimentari multiple in soggetti che hanno anche altre patologie allergiche come asma e dermatite atopica. In ogni caso, anche per un singolo alimento, evitarne l'assunzione da parte dei soggetti a rischio non è semplice, tanto più che il controllo continuo della dieta può creare non pochi problemi psicologici ed economici ai bambini e alle loro famiglie, con una riduzione generale della qualità di vita e un aggravio assistenziale ed economico anche per il sistema sanitario. Oltre all'esclusione dalla dieta dei cibi a rischio, l'approccio terapeutico a questi casi prevede in genere l'immunoterapia orale. Questa è certamente in grado di avere un certo beneficio attraverso la graduale desensibilizzazione e il progressivo innalzamento della quota di cibo tollerabile. Tuttavia, non è sempre efficace come si vorrebbe né di facile attuazione. L'efficacia è variabile e antigene dipendente. Inoltre, la complessità del trattamento in caso di allergie multiple e le eventuali reazioni che possono verificarsi nel lungo periodo di cura finiscono per esercitare un impatto negativo sulla volontà del paziente e della sua famiglia a proseguire la terapia. A complicare ulteriormente il tutto, l'immunoterapia orale è controindicata nei bambini con asma allergico grave, situazione non raramente associata all'allergia alimentare. Tutto ciò spiega perché negli ultimi anni si è dato spazio all'utilizzo in questi bambini di preparati anti IgE da soli o in associazione con i trattamenti tradizionali.

Omalizumab (OM) è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese che si lega alle IgE libere e blocca il legame di queste a basofili e mastociti, indipendentemente dalla specificità antigenica. Da tempo utilizzato con buoni risultati nei bambini con asma allergico persistente perché non rispondente in modo adeguato ai trattamenti tradizionali, è stato di recente sperimentato anche nei soggetti con allergia alimentare. I risultati iniziali di questo tipo di intervento sono stati generalmente soddisfacenti perché in ogni caso, indipendentemente dall'antigene alimentare in causa, una buona quota di bambini trattati è stata in grado di innalzare notevolmente la soglia di tolleranza dell'alimento responsabile dell'allergia. Per esempio, è stato messo in evidenza che l'assunzione di OM era in grado di far tollerare 600 mg di proteine di arachide nel 67% dei bambini che in precedenza avevano una tolleranza limitata a  $\leq 100$  mg. Simili risultati si sono avuti in bambini con allergia al latte e all'uovo. Solo nel caso di allergia agli anacardi l'effetto positivo si era limitato al 41% dei soggetti trattati. Anche i riscontri in soggetti con allergie multiple l'assunzione di OM è stata molto efficace, consentendo nel 70% dei casi di ridurre il rischio di conseguenze gravi a fronte dell'assunzione accidentale di cibi contenenti gli allergeni non tollerati, evitando l'immunoterapia orale e migliorando così sensibilmente la qualità di vita di bambini e famiglie.

Il lavoro di Arasi e collaboratori amplia le nostre conoscenze sul possibile uso di OM nel bambino con allergia alimentare attraverso uno studio che ha coinvolto soggetti di 6-18 anni con allergia ad almeno un alimento e contemporaneamente affetti da asma da mode-



rato a grave per allergia ad almeno un allergene inalante. Il dosaggio è stato stabilito in accordo con le tabelle fornite dalle attività regolatorie americane che hanno recentemente autorizzato OM nel trattamento dell'allergia alimentare. In pratica, i bambini hanno ricevuto da 75 a 600 mg di OM per iniezione sottocutanea ogni 2-4 settimane con valori stabiliti in funzione del livello di IgE (30-1850 IU/mL) e peso (10- 150 Kg). I soggetti arruolati sono stati sottoposti, prima della somministrazione di OM, ad un test di tolleranza alimentare per stabilire per ciascuno degli alimenti ai quali erano allergici la quantità massima che potevano assumere. Successivamente, dopo l'inizio della terapia con OM, hanno ripetuto questi test ogni 4 mesi per un anno, insieme ai test di funzionalità respiratoria, il calcolo del punteggio di controllo dell'asma e la determinazione dei livelli di IgE specifici per gli allergeni testati.

Al primo controllo, dei 107 test di tolleranza orale, 71 sono risultati negativi (66,4%). In particolare, la somministrazione di latte (3,3 g di proteine) è stata tollerata nel 54,5% dei casi, di "baked milk" (0,39 g di proteine) nel 67,4%, di uova (4,34 g di proteine) nel 78,3%, di uova cotte (0,58 g di proteine) nel 76,9%. Valori un poco inferiori si sono avuti per l'allergia alle nocciole e alle arachidi in cui la somministrazione di 2,7 g e 2,9 g di proteine è stata tollerata rispettivamente nel 41,7% e 33,3% dei bambini. Al contrario, la dose test di grano e merluzzo è stata tollerata nel 100% dei casi. Parallelamente a questi dati alimentari si è assistito ad un miglioramento di 7 punti del punteggio relativo al controllo dell'asma (da 16,6 a 24).

Al controllo a 8 e 12 mesi nei soggetti ancora positivi dopo 4 mesi, si è assistito ad un ulteriore aumento della tolleranza con il risultato che, complessivamente, 40 dei 75 soggetti entrati nello studio hanno acquisito, dopo un anno di terapia, completa tolleranza agli alimenti ai quali erano allergici. Il tutto con un migliore controllo dell'asma, una riduzione dei livelli di IgE e con un significativo aumento della qualità di vita.

Questi dati, raccolti con uno studio complesso ma apparentemente condotto con estrema cura per consentire di trarre conclusioni riproducibili nella pratica quotidiana, confermano l'efficacia di OM nel trattamento dell'allergia alimentare del bambino così com'era stato suggerito da precedenti ma più

semplici studi e dall'evidenza che il suo uso nell'asma allergico conduceva anche ad una migliorata tolleranza alimentare nei soggetti che avevano oltre all'asma anche dimostrata allergia a certi cibi. È chiaro che questo studio sembra confermare che la prospettiva di un approccio più semplice e valido di quelli attualmente disponibili per il trattamento dell'allergia alimentare del bambino è reale e deve essere approfondita per arrivare ad una soluzione definitiva del problema in una percentuale molto elevata di pazienti. Siamo tuttavia agli inizi di una sperimentazione clinica ancora largamente incompleta e che solo quando avrà risolto certi interrogativi potrà portare ad una sistematica introduzione di questa nuova possibilità di trattamento dei bambini con allergia alimentare. Il problema più grosso è quello del dosaggio. Nulla si sa del dosaggio ottimale nei bambini di età <6 anni e di peso <20 kg che in questo studio non sono stati arruolati e per i quali le autorità regolatorie degli USA che hanno autorizzato l'uso di OM per questa indicazione suggeriscono dosi più basse di quelle previste per i bambini più grandi, più pesanti e con livelli di IgE genericamente più elevati. Inoltre, mancano dati per alcune combinazioni di peso e di livello di IgE nei bambini più grandi non presenti in questo studio. Infine, non si ha certezza di quello che può essere la durata ottimale del trattamento e di quello che può accadere al momento in cui, dimostrata l'apparente risoluzione per l'allergia ad un certo alimento, la terapia viene sospesa. Un terzo circa dei pazienti non risponde ma in alcuni la risposta è più tardiva che in altri e non è chiaro quali siano i soggetti per i quali la prosecuzione della terapia va mantenuta nella speranza di questa risposta tardiva. Difficile, poi, stabilire limiti di trattamento in soggetti con allergie ad alimenti come uova e latte per i quali è possibile anche una risoluzione spontanea del problema. Non del tutto chiari sono anche i problemi di sicurezza e tollerabilità. Se l'uso estensivo di OM fatto nell'asmatico sembra indicare che non vi siano problemi a questo riguardo, resta, però, la segnalazione che nello 0,2% dei casi è descritto lo sviluppo di anafilassi. Da qui la raccomandazione che le prime tre dosi di OM siano somministrate in ambiente protetto in presenza di adrenalina. In conclusione, la strada intrapresa è certamente quella giusta ma qualcosa manca perché prodotti di questo genere siano correntemente utilizzati.

## Effetti sul sonno e l'attenzione della video esposizione prima di coricarsi nei bambini di 16-30 mesi: uno studio clinico randomizzato

**Pickard H, Chu P, Essex C et al.** Toddler Screen Use Before Bed and Its Effect on Sleep and Attention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2024 Dec 1;178(12):1270-1279. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.3997. PMID: 39432278; PMCID: PMC11581737.

Il sonno è essenziale per lo sviluppo, la maturazione e la funzione cerebrale ed esistono dati che sembrano dimostrare che la video esposizione, specie se prolungata ed

effettuata prima di coricarsi, può incidere negativamente sulla qualità e quantità del sonno. Inoltre, è associato che la mancanza di sonno si associa a scarsa attenzione e al



prevalere dell'attenzione stimolata dall'esterno rispetto a quella, più produttiva, volontaria e rivolta al raggiungimento di un preciso scopo. Sappiamo che mettere un bambino piccolo davanti al televisore o ad un tablet rappresenti una soluzione spesso utilizzata da genitori indaffarati per tenere calmi i piccoli e potersi occupare per qualche momento di affari domestici non procrastinabili, ma è ovvio che, consci dei rischi connessi con la video esposizione, tutti i pediatri e i neuropsichiatri infantili abbiano da tempo consigliato di evitare questa comoda ma potenzialmente negativa abitudine specie nel periodo immediatamente precedente l'andare a letto. Il consiglio, dettato dal buon senso, non sembra tuttavia supportato da consistenti dati di efficacia. Gli studi che hanno valutato l'impatto di interventi programmati ad evitare la video esposizione hanno infatti dato risultati contrastanti, con alcuni casi in cui le misure restrittive non hanno dimostrato la minima efficacia ed altri nei quali il prolungamento della durata del sonno si è avuta solo quando l'astinenza dalla video esposizione si è protratta per diversi mesi.

Lo studio di Pickard e collaboratori cerca di offrire dati utili a risolvere questo problema e poter dare consigli effettivamente efficaci ai genitori. Gli autori hanno arruolato 105 famiglie con un figlio di età compresa tra i 16 e i 30 mesi che veniva lasciato libero di guardare ogni sera per 10 o più minuti lo schermo televisivo o quello di un tablet durante l'ora precedente l'andare a letto per tre o più giorni alla settimana. Le hanno divise in tre gruppi che sono state seguite per sette settimane. Nel primo sono state incluse le famiglie nelle quali è stato raccomandato di abolire la video esposizione e di sostituirla con giochi di carte, lettura di libri o altro adatto all'età nell'ora precedente l'andare a letto. Nel secondo si è raccomandato di usare i giochi senza dare alcuna raccomandazione per la video esposizione. Nel terzo non si è dato alcun consiglio.

I risultati sono stati abbastanza soddisfacenti. Innanzitutto, si è dimostrato che la sostituzione della video esposizione con altre misure di intrattenimento è stato possibile senza grossi problemi pratici perché il 94% dei genitori del primo gruppo hanno aderito a quanto previsto dal protocollo e dichiarato che la video esposizione si era notevolmente ridotta durante il periodo di studio. Inoltre, si è visto che nei bambini delle famiglie del primo gruppo il tempo in cui sono rimasti a letto svegli era minore e più profondo (meno risvegli notturni) rispetto ai bambini del secondo gruppo, anche se, rispetto a questi, non vi erano sostanziali modificazioni della durata del sonno notturno e di quello diurno. Anche l'attenzione non si è sostanzialmente modificata.

Tutto ciò sembra indicare che i genitori sono molto sensibili all'idea di modificare i comportamenti tenuti in precedenza, riducendo o annullando la video esposizione prima di mettere a letto i propri figli e che, quindi, una certa abitudine può essere facilmente modificata. La maggiore efficienza del sonno sembra sicuramente importante ma resta da chiarire perché l'atteso prolungamento della durata del sonno non si sia verificato anche se una possibile spiegazione può essere la veramente modesta riduzione della video esposizione, limitata a 9-13,3 minuti per giorno, cioè il 15-22,2% dell'ora precedente l'andare a letto. Lo stesso può valere per il mancato effetto sull'attenzione. E' chiaro, tuttavia, che altri studi sono necessari per chiarire e quantificare in modo preciso un problema che sulla carta sembra molto importante ma che deve essere dimostrato con dati più consistenti se si vuole che i pediatri siano ben convinti della necessità di togliere la video esposizione se si vuole che i bambini dormano meglio. D'altra parte, la raccomandazione di distogliere i bambini di questa età dallo stare ore davanti alla TV è sufficientemente supportata dalla dimostrata evidenza che i bambini che hanno queste cattive abitudini hanno non pochi problemi di sviluppo cerebrale, inserimento nell'ambiente e rendimento scolastico.

## Possibilità di profilassi nei bambini con storia di infezioni ricorrenti delle vie urinarie: una revisione sistematica

**Gkiourtzis N, Stoimeni A, Glava A et al.** Prophylaxis Options in Children With a History of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2024 Dec 1;154(6):e2024066758. doi: 10.1542/peds.2024-066758. PMID: 39492618.

Insieme all'otite media acuta, l'infezione delle vie urinarie (IVU) è la più comune infezione batterica diagnosticata in età pediatrica. Le forme febbrili che interessano il parenchima renale, meglio definite come pielonefriti, sono spesso associate alla formazione di cicatrici che alterano la struttura del rene e sono la base per lo sviluppo di insufficienza renale a distanza. Un recente studio retrospettivo ha dimostrato che la frequenza con cui si stabiliscono queste cicatrici, le "scars" degli autori anglosassoni, è solo del 3% circa dopo un singolo episodio di pielonefrite ma

sale vertiginosamente dopo due o tre episodi, divenendo rispettivamente del 25,7% e 35,6%. Il rischio che episodi di IVU ripetuti possano associarsi a danni renali consistenti spiega perché fin dagli anni Settanta ci si sia posti il problema di mettere in profilassi con antibiotici a basso dosaggio tutti i bambini che presentano una storia compatibile con IVU ricorrenti o una condizione clinica considerata fattore di rischio per lo sviluppo di IVU. Tra questi, quelli con anomalie congenite delle vie urinarie quali reflusso vescico-ureterale, stenosi del giunto uretero-pelvico e



valvole uretrali, alterazioni funzionali della vescica con abnorme riempimento o svuotamento, stipsi, e scarsa igiene personale. In realtà, con l'acquisizione dei risultati di numerosi studi ad hoc, la logica della profilassi delle IVU ricorrenti è stata prima largamente dibattuta e, poi, negli anni recenti, considerata inutile dalla maggioranza degli esperti in materia. Ciò in quanto se la somministrazione di antibiotici poteva ridurre il numero di nuovi episodi di IVU, era, però, totalmente inutile nel condizionare l'evoluzione a distanza delle problematiche renali, essendo incapace di evitare la comparsa di nuove "scars". Inoltre, poteva addirittura risultare controproducente perché associata ad un elevato rischio di sviluppo di resistenze batteriche agli antibiotici di più frequente utilizzo. Da qui, il consiglio di non utilizzarla mai, fatte salve pochissime eccezioni, per altro non sempre condivise, quali quelle relative ai pazienti con idroureteronefrosi e dilatazione ureterale significativa, megauretere ostruttivo primario, o in attesa di intervento chirurgico ricostruttivo. Per completare le conoscenze e concludere negativamente sulla profilassi antibiotica restava, però, da risolvere un ultimo problema, quello della possibilità che l'effetto della profilassi fosse strettamente antibiotico-dipendente, che cioè vi fosse la possibilità che qualcuno degli antibiotici, al contrario di tutti gli altri, fosse in grado di dare risultati positivi e che questa potenzialità non fosse rilevata quando si consideravano globalmente tutti i farmaci.

È quello che hanno cercato di capire gli autori di questo studio che hanno analizzato la letteratura al riguardo pubblicata a tutto il novembre 2023, includendo anche studi che avevano utilizzato prodotti non antibiotici, incluso mirtillo americano e probiotici. Gli autori sono partiti da circa 10.000 pubblicazioni e tra queste hanno selezionato 23 studi clinici randomizzati riguardanti 3335 bambini. L'analisi ha dimostrato che, rispetto ai controlli, tutti i preparati analizzati erano in grado di ridurre il numero di nuove IVU finché venivano somministrati, anche se solo in quattro casi le differenze rispetto ai controlli non trattati sono state statisticamente significative. I quattro preparati erano la nitrofurantoina (OR 0,21; 95% CI 0,07-0,65; P=0,007), il trimethoprim (OR 0,23; 95% CI 0,08- 0,66; P=0,01), l'as-

sociazione trimethoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) (OR 0,29; 95% CI 0,10-0,82) e il mirtillo americano (OR 0,41; 95% CI 0,23-0,74; P= 0.003). Nessuno degli antimicrobici utilizzati è stato però in grado di ridurre la comparsa di nuove "scars", anche se in alcuni casi (probiotici e TMP/ SMX) queste sono state meno frequenti nei trattati rispetto ai controlli, ma sempre senza differenze statisticamente significative.

I dati raccolti in questa nuova revisione sistematica della letteratura confermano, di fatto, quanto già noto sia sull'inutilità della profilassi per la prevenzione del danno renale, sia sull'efficacia di nitrofurantoina e del vecchio trimethoprim da solo o in associazione con il sulfamidico nella prevenzione delle IVU ricorrenti. Inoltre, forniscono qualche indicazione aggiuntiva sulla potenziale utilità di preparati non antibiotici in questo campo. Dell'uso del mirtillo nella terapia e nella prevenzione delle IVU è ricca la letteratura più recente. I dati pediatrici però sono pochi e i risultati degli studi assai contrastanti cosicché è impensabile poter trarre conclusioni definite. Lo stesso vale per i probiotici, tanto più che in questo caso, come regolarmente avviene per la valutazione dell'uso dei probiotici in tutte le patologie, nelle revisioni dei dati pubblicati vengono mescolati tutti i risultati indipendentemente dal fatto che siano stati usati prodotti contenenti batteri diversi, in concentrazioni diverse e con differenti schemi di somministrazione. Ancora meno certe le valutazioni della potenziale efficacia di vitamina A e vitamina D.

Si può, quindi concludere che anche questo studio conferma che la profilassi antibiotica delle IVU ricorrenti non va fatta, salvo pochissime e ben definite eccezioni e che l'ostracismo alla somministrazione di antibiotici va estesa genericamente a tutti questi farmaci. L'uso di alternative non antibiotiche non ha per il momento basi scientifiche consistenti, anche se è auspicabile che approfondimenti con studi adeguati vengano programmati e chiariscano l'effettivo valore di questi possibili interventi. È chiaro, tuttavia, che il target di questi studi deve essere la prevenzione delle "scars" e non la semplice riduzione dello sviluppo di nuove UTI.

Per contattare l'autore Nicola Principi

[nicola.principi@unimi.it](mailto:nicola.principi@unimi.it)



## TRIAGE TELEFONICO

# Convulsioni febbrili

a cura di **Leo Venturelli**  
Pediatria, Bergamo



**P**er convulsioni febbrili (CF) si intendono eventi critici parossistici convulsivi occasionali che si verificano durante episodi febbrili, con temperatura corporea  $>38^{\circ}$ , in bambini tra i 6 mesi e i 5 anni che non presentano segni di infezione acuta del SNC e che non presentano rilievo anamnestico di precedente convulsione in assenza di rialzo termico. Le CF si possono distinguere in convulsioni febbrili semplici (crisi generalizzate, di durata inferiore ai 15 minuti e che si verificano una sola volta nell'arco di 24 ore, di natura benigna) e convulsioni febbrili complesse (crisi parziali o con segni di focalità nella fase post-critica, come la paralisi di Todd, crisi di durata superiore ai 15 minuti o più crisi che si ripetono nelle 24 ore. Possono essere espressione di patologie acute del SNC, di epilessia o semplicemente di una convulsione febbrile prolungata). Le convulsioni febbrili sono a volte ereditarie, colpiscono bambini piccoli sotto i 4-5 anni e possono ricorrere nel 30-40% dei casi.

### DOMANDE INIZIALI

**Età del bambino** «Quanto ha di età?»

**Durata** «Quanto è durata la convulsione in minuti?»

**Descrizione della crisi** «Il corpo si è irrigidito o è rimasto atonico? Ha presentato scatti? Il bambino ha perso conoscenza? Ha digrignato i denti? Ha perso urine o feci durante la crisi? Ha avuto fissità dello sguardo o retroversione dei globi oculari?»

**Stato mentale** «Il bambino è in grado di rispondere e dire chi è e dove si trova? Se è piccolo, vi sembra sveglio e vigile?»

**Sintomi ricorrenti** «Ha avuto in precedenza sintomi analoghi?»

**Febbre** «Quanto alta è la febbre? È stata misurata con il termometro? Da quando è presente?»

**Sintomi** «A cosa attribuite la febbre? Il bambino presenta altri disturbi?»

### Visita urgente (in pronto soccorso) se

- le convulsioni sono ancora presenti (1)
- prima volta di convulsione febbrile (2)
- il bambino ha meno di 6 mesi (3)
- la crisi convulsiva dura più di 15-20 minuti (1)
- mostra difficoltà respiratorie o diventa cianotico (4)
- ha una seconda convulsione a 24 ore dalla prima (5)
- la convulsione coinvolge solo una parte del corpo e non tutto il corpo (6)
- crisi ad un secondo episodio che non cessa nonostante la terapia di diazepam endo-rettale
- le crisi sono ripetute o sono focali (7)
- in presenza di prolungato disturbo della coscienza e/o paralisi post-critica.

### Visita in studio programmata se

- all'episodio convulsivo ormai terminato si associa tonsillite o otite acuta o patologia infettiva.

### Consigli nel caso di convulsioni febbrili

- in caso di recidive non è necessario il ricovero se le CF mantengono le stesse caratteristiche delle precedenti
- se un bambino di età  $>18$  mesi ha convulsioni brevi, sotto i 30-60 secondi e torna immediatamente a



stare bene e a giocare, non è necessario usare farmaci specifici, solo paracetamolo se la febbre è elevata

- se la crisi persiste oltre 2-3 minuti, somministrare diazepam alla dose di 0,5 mg/kg per via rettale (5 mg se il bambino ha meno di tre anni, 10 mg se sopra i tre anni), ponendo il paziente di fianco e tenendo accostati i glutei per alcuni minuti dopo la somministrazione, secondo indicazioni condivise col pediatra curante
- nel caso in cui la crisi convulsiva non si risolva entro 5 minuti, oppure nel caso in cui il farmaco non sia stato correttamente somministrato, può essere ripetuta una dose alla stessa posologia.

### Consigli generali validi sempre in caso di attacco convulsivo

- posizionare il bambino preferibilmente sul pavimento, lontano da oggetti pericolosi
- porre il bambino su un fianco perché non ingerisca saliva o vomito (rischio di polmonite ab ingestis)
- allentare i vestiti, soprattutto intorno al collo
- non cercare di forzare l'apertura della bocca (non usare cucchiari o altro per aprire la bocca durante lo spasmo: sarebbe controproducente, con rischio di lesioni al cavo orale con sanguinamento)
- cercare di osservare quanto dura la crisi (generalmente pochi minuti); oltre i 10-15 minuti utile rivolgersi al PS perché potrebbe esserci uno stato epilettico
- osservare se ci sono problemi a respirare o se compare colorito bluastrò al volto (segno di insufficienza cardio-circolatoria)
- non schiaffeggiare il bambino né tantomeno scuoterlo nel tentativo di rianimarlo!
- recarsi al pronto soccorso, una volta terminata la crisi se al primo episodio di convulsione (potrebbe trattarsi di meningite batterica o virale, encefalite, sepsi in lattante febbrile, colpo di calore).

### Richiamare se

- il bambino presenta nuova convulsione
- è in stato confusionale o presenta delirio
- tende a non svegliarsi
- sembra che la situazione peggiori.

### Profilassi delle recidive

- non sono raccomandate profilassi con benzodiazepine né intermittenti né continuative in quanto il numero di CF semplici non correla con il rischio di epilessia né con il rischio di disordini cognitivi
- l'uso di antipiretici per prevenire le recidive di CF non è raccomandato: spesso la CF si verifica prima che i genitori si accorgano della febbre
- l'uso di diazepam intermittente è sconsigliato: per i suoi effetti collaterali può inficiare la sorveglianza clinica
- nei rari casi in cui si associano crisi di durata >15 minu-

ti, elevata frequenza delle CF e situazioni ambientali sfavorevoli con gestione inadeguata da parte della famiglia dell'episodio convulsivo, si può considerare una profilassi continuativa, dopo un'attenta valutazione rischi/benefici.

### Considerazioni generali

- Le CF costituiscono un evento benigno, con prognosi eccellente in oltre il 95% dei casi e non sono causa di danno cerebrale o deficit intellettivo
- Il rischio di evoluzione verso l'epilessia delle convulsioni semplici si stima nell'1-1.5%, di poco superiore all'incidenza nella popolazione generale (0,5%)
- Il rischio di evoluzione verso l'epilessia delle convulsioni febbrili complesse si stima invece tra il 4 e il 15%
- I principali fattori di rischio per epilessia sono: presenza di una pregressa patologia del SNC, familiarità per epilessia, convulsioni complesse.

### Note e commenti

- 1) La convulsione può determinare danni cerebrali in quanto sta prolungandosi per parecchi minuti. In alcuni casi quando la crisi supera i 15-20 minuti o quando si presentano crisi brevi ma subentranti, senza ripresa del normale stato di coscienza tra una e l'altra, si configura uno stato di male epilettico, definito come crisi della durata superiore a 30 minuti con persistente stato di incoscienza: provoca encefalopatia ipossica, ipoglicemia, ipossia cerebrale; la causa più comune è uno stato febbrile elevato persistente
- 2) Nei bambini di età <18 mesi è opportuno il ricovero/osservazione per almeno 24 h per valutare eventuali infezioni acute del SNC, come meningo-encefaliti (rischio del 2%), sepsi. I bambini di età ≥18 mesi non necessitano di ricovero se, dopo adeguata osservazione clinica in pronto soccorso per due ore, risultino clinicamente stabili dopo la crisi e non presentino deficit neurologici post-critici né segni di infezione del SNC
- 3) Nel neonato e nel piccolo lattante le convulsioni potrebbero essere legate a ipoglicemia, disturbi metabolici, malformazioni cerebrali
- 4) Segni di sofferenza anossica generale
- 5) Sospettare evento epilettico o infiammazione cerebrale – encefalite-meningite o convulsione complessa
- 6) Paresi di Todd o lesione emorragica cerebrale localizzata
- 7) Pensare ad una forma di epilessia.

### Bibliografia essenziale

Marchese P, Mucaria C, Bonuccelli A, SIP, 2019: Per il pediatra, le convulsioni febbrili, visto in <https://sip.it/2018/02/26/pediatra-le-convulsioni-febbrili/LICE> (lega italiana contro l'epilessia): Linee guida per la gestione delle convulsioni febbrili, visto in [https://www.lice.it/LICE\\_ita/lineeguida/spdf/20071126\\_Linee-Guida-Convulsioni-febbrili.pdf](https://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/spdf/20071126_Linee-Guida-Convulsioni-febbrili.pdf)

Victorio MC, Convulsioni nei bambini, rev 2023 visto in <https://www.msmanuals.com/it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/disturbi-neurologici-nei-bambini/convulsioni-nei-bambini?ruleredi-rectid=761>

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





# XXXVII CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

*Napule è...*

Pediatria Preventiva e Sociale 2025

## **ESSERE PEDIATRI IN UN MONDO CHE CAMBIA**

**23 • 26 Ottobre 2025**  
**Napoli • Hotel Royal Continental**

