

PEDIATRIA preventiva e sociale

Organo Ufficiale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

EDITORIALE

**Bioetica e test genetici
nella vita prenatale, ma non solo**



ISSN 1970-8165

**Modello collaborativo: il ruolo del pediatra
nella gestione del disagio giovanile**

**Il varicocele in età pediatrica:
eziologia, diagnosi, trattamento,
follow up e linee guida**

**Vacanze all'estero a rischio: la SEU tipica
e i dati dell'ItaKid-HUS Network**

**I molteplici effetti sinergici
del latte materno
sullo sviluppo neurologico**

**TRIAGE TELEFONICO
Stomatite o ulcere del cavo orale**

DALLA LETTERATURA





**Società Italiana
di Pediatria Preventiva
e Sociale**

Presidente: **Giuseppe Di Mauro**

Vice Presidenti: **Gianni Bona, Vincenzo Salpietro Damiano**

Consiglieri: **Daniele Donà, Raffaele Falsaperla, Lucia Leonardi, Luca Antonio Ramenghi, Francesca Rossi**

Segretario: **Maria Carmen Verga**

Tesoriere: **Luigi Terracciano**

Revisori dei Conti: **Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza**

Direttore Responsabile RPPS: **Nicola Principi**

Responsabile Rapporti delle Società Scientifiche dell'Area Pediatrica: **Giuseppe Saggese**

Responsabile Rapporti con Enti e Istituzioni: **Luca Bernardo**

Responsabile Educazione alla Salute e Comunicazione: **Michele Fiore, Leo Venturelli**

Sede

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

Cell. 335. 6351051 - mail: presidenza@sipps.it

REFERENTI AREE TEMATICHE E SUBSPECIALITÀ PEDIATRICHE

Adolescentologia: **Giuseppe Saggese**

Ambiente e salute: **Sergio Bernasconi**

Bioetica dell'età evolutiva: **Alberto Villani**

Diagnostica Ambulatoriale: **Lamberto Reggiani**

Errori Congeniti dell'Immunità: **Michele Fiore**

Gastroenterologia: **Elia Ruberto**

Infettivologia: **Elena Chiappini**

Metodologia e Ricerca Clinica: **Marcello Bergamini, Giovanni Simeone, Immacolata Scotese, Elia Ruberto**

Neurologia e Neuropsichiatria Infantile: **Valentina Lanzara**

Nutrizione clinica: **Margherita Caroli, Andrea Vania, Domenico Careddu**

Otorinolaringoiatria: **Attilio Varricchio**

Pneumologia e Allergologia: **Iride Dello Iacono, Dora Di Mauro**

Screening - Oncologia: **Andrea Pession**

Sostegno alla genitorialità ed all'allattamento al seno:

Leo Venturelli, Filomena Palma, Iride Dello Iacono

Vaccini e Immunizzazioni: **Filomena Palma, Francesco Di Mauro**

Sommario

4 EDITORIALE

**Bioetica e test genetici
nella vita prenatale, ma non solo**

8 AGORÀ

**10 Modello collaborativo: il ruolo del pediatra
nella gestione del disagio giovanile**

**16 Il varicocele in età pediatrica: eziologia,
diagnosi, trattamento, follow up e linee guida**

**23 Vacanze all'estero a rischio: la SEU tipica
e i dati dell'ItalKid-HUS Network**

**31 I molteplici effetti sinergici del latte materno
sullo sviluppo neurologico**

37 DALLA LETTERATURA a cura di Nicola Principi

42 TRIAGE TELEFONICO a cura di Leo Venturelli

VIDEO INTERVISTA

La prevenzione delle infezioni pneumococciche



Intervista al Prof.
Daniele Donà

Specialista in Pediatria, ricercatore presso il Dipartimento per la salute della Donna e del Bambino - Università di Padova

EDITORIALE

BIOETICA E TEST GENETICI NELLA VITA PRENATALE, MA NON SOLO

Negli ultimi decenni i progressi della genetica molecolare e delle tecnologie biomediche hanno trasformato profondamente il campo della medicina prenatale. La possibilità di analizzare il patrimonio genetico del feto durante la gravidanza rappresenta uno dei risultati più significativi di questo sviluppo scientifico. Attraverso diversi strumenti diagnostici, oggi è possibile individuare precocemente anomalie cromosomiche e malattie genetiche, consentendo ai medici e ai genitori di ottenere informazioni importanti sulla salute del nascituro. La diagnosi genetica prenatale comprende infatti una serie di tecniche che permettono di identificare alterazioni del DNA responsabili di patologie congenite o di predisposizioni genetiche. Tra le anomalie più frequentemente individuate vi sono le trisomie cromosomiche, come la sindrome di Down, la trisomia 18 e la trisomia 13, ma anche malattie genetiche monogeniche come la fibrosi cistica o la distrofia muscolare¹.

Se da un lato queste tecnologie rappresentano un importante progresso della medicina, dall'altro sollevano questioni etiche di grande rilevanza. L'accesso a informazioni genetiche sempre più dettagliate pone interrogativi riguardo al valore della vita prenatale, alla libertà riproduttiva dei genitori e al possibile rischio di discriminazione genetica. Inoltre, la diffusione dei test genetici prenatali può influenzare profondamente il modo in cui la società percepisce la disabilità e la diversità biologica. La bioetica, disciplina che si occupa di analizzare le implicazioni morali delle scienze della vita e della medicina, svolge un ruolo fondamentale nell'esaminare queste problematiche. In particolare, il dibattito bioetico sulla diagnosi prenatale si concentra su alcuni temi centrali: il rispetto dell'autonomia dei genitori, il consenso informato, lo statuto morale dell'embrione e del feto, e il rischio di selezione genetica. Comprendere tali questioni è essenziale per valutare in modo critico l'utilizzo dei test genetici durante la gravidanza e per sviluppare un approccio eticamente responsabile alla medicina prenatale.

La diagnosi prenatale si è sviluppata progressivamente a partire dalla seconda metà del XX secolo, parallelamente ai progressi della genetica medica. Inizialmente le possibilità diagnostiche erano piuttosto limitate, ma l'introduzione di nuove tecniche di labo-

ratorio ha ampliato significativamente la capacità di individuare anomalie genetiche prima della nascita. Tradizionalmente, la diagnosi prenatale si basava soprattutto su tecniche invasive, tra cui l'amniocentesi e la villocentesi. L'amniocentesi consiste nel prelievo di una piccola quantità di liquido amniotico mediante un ago inserito nell'utero sotto guida ecografica. Il liquido amniotico contiene cellule fetali che si possono analizzare per studiare il cariotipo, cioè l'assetto cromosomico del feto. La villocentesi, invece, prevede il prelievo di una piccola quantità di tessuto placentare, che contiene materiale genetico fetale. Entrambe le tecniche permettono di ottenere risultati diagnostici molto accurati, ma comportano un rischio, seppur minimo, di complicazioni per la gravidanza².

Negli ultimi anni si è diffusa una nuova categoria di esami, i test prenatali non invasivi, o NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) che si basano sull'analisi del DNA fetale libero presente nel sangue materno e consentono di individuare alcune anomalie cromosomiche con elevata affidabilità senza ricorrere a procedure invasive. L'introduzione dei test non invasivi ha rappresentato un importante passo avanti nella medicina prenatale, poiché riduce i rischi associati alla diagnosi genetica e permette di effettuare screening già nelle prime settimane di gravidanza¹. Parallelamente allo sviluppo di queste tecniche, le tecnologie di sequenziamento del DNA hanno reso possibile analizzare porzioni sempre più ampie del genoma fetale. In prospettiva, alcuni studiosi ipotizzano che sarà possibile ottenere una sequenza quasi completa del genoma del feto già durante la gravidanza. Tuttavia, questa crescente quantità di informazioni genetiche solleva nuove questioni etiche e pratiche, soprattutto per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati e la gestione delle informazioni ottenute.

Uno dei principi fondamentali della bioetica contemporanea è il rispetto dell'autonomia del paziente. Secondo il modello elaborato da Beauchamp e Childress, l'autonomia rappresenta uno dei quattro principi fondamentali dell'etica biomedica, insieme alla beneficenza, alla non maleficenza e alla giustizia³. Nel contesto della diagnosi prenatale, il rispetto dell'autonomia implica che la donna e la coppia debbano essere liberi di decidere se sottoporsi o meno ai test

EDITORIALE

BIOETICA E TEST GENETICI NELLA VITA PRENATALE, MA NON SOLO

genetici. Tuttavia, affinché tale decisione sia realmente libera e consapevole, è necessario che i genitori ricevano informazioni complete e comprensibili sulle caratteristiche degli esami disponibili. Il consenso informato rappresenta quindi un elemento centrale. Prima di effettuare un test genetico prenatale, i medici devono spiegare in modo chiaro diversi aspetti: lo scopo del test, la probabilità di ottenere risultati positivi o negativi, i limiti diagnostici e le possibili conseguenze delle informazioni ottenute. Inoltre, è fondamentale chiarire che alcuni test, in particolare quelli di screening, non forniscono una diagnosi definitiva ma solo una stima del rischio.

Un ruolo particolarmente importante è svolto dalla consulenza genetica, cioè un processo di comunicazione tra specialisti e pazienti che ha lo scopo di aiutare i genitori a comprendere le implicazioni mediche e psicologiche delle informazioni genetiche. La consulenza genetica non dovrebbe limitarsi alla trasmissione di dati scientifici, ma dovrebbe anche sostenere i genitori nel processo decisionale, rispettando i loro valori personali, culturali e religiosi. In questo senso, la consulenza genetica rappresenta uno strumento essenziale per garantire che le scelte relative alla diagnosi prenatale siano realmente informate e rispettose dell'autonomia dei pazienti.

Uno dei temi più complessi del dibattito bioetico sulla diagnosi prenatale riguarda lo statuto morale dell'embrione e del feto. La questione centrale riguarda il modo in cui la società attribuisce valore morale alla vita umana nelle sue fasi iniziali. Alcune tradizioni filosofiche e religiose sostengono che la vita umana possiede piena dignità morale fin dal momento del concepimento. In questa prospettiva, l'embrione deve essere considerato una persona a tutti gli effetti e deve essere tutelato come tale. Di conseguenza, l'utilizzo dei test prenatali finalizzato all'interruzione della gravidanza in presenza di anomalie genetiche può essere considerato moralmente problematico. Altre prospettive etiche, invece, sostengono che il valore morale della vita prenatale si sviluppi progressivamente nel corso della gravidanza. Secondo queste posizioni, l'embrione possiede certamente un valore morale, ma questo valore non è necessariamente equivalente a quello di una persona già nata. Queste diverse inter-

pretazioni influenzano profondamente il giudizio etico sui test genetici prenatali e spiegano perché il dibattito su questo tema rimanga particolarmente acceso in molte società contemporanee.

Uno dei timori più frequentemente espressi nel dibattito bioetico riguarda il possibile rischio di selezione genetica. La disponibilità di informazioni dettagliate sul patrimonio genetico del feto potrebbe infatti indurre alcuni genitori a interrompere la gravidanza in presenza di determinate anomalie genetiche. Alcuni filosofi hanno interpretato questo fenomeno come una forma di eugenetica liberale, cioè una selezione genetica basata sulle scelte individuali piuttosto che su politiche coercitive dello Stato. Michael Sandel ha osservato che lo sviluppo delle tecnologie genetiche rischia di promuovere una mentalità orientata alla "progettazione" dei figli, in cui la nascita di un bambino non è più accettata come un evento naturale ma come il risultato di una scelta basata su criteri di qualità genetica⁴. Anche Jürgen Habermas ha espresso preoccupazioni simili, sostenendo che l'intervento sulle caratteristiche genetiche degli individui potrebbe compromettere il principio di uguaglianza morale tra gli esseri umani⁵. Secondo Habermas, la possibilità di selezionare o modificare geneticamente i futuri individui potrebbe alterare il modo in cui percepiscono la propria autonomia e la propria identità personale. Queste riflessioni hanno contribuito ad alimentare un ampio dibattito etico e sociale sul significato della diagnosi prenatale e sul modo in cui la società dovrebbe regolamentare l'uso delle tecnologie genetiche.

Un ulteriore problema riguarda l'interpretazione dei risultati dei test genetici. Le tecnologie di sequenziamento del DNA possono individuare numerose varianti genetiche, ma non sempre è possibile stabilire con certezza il loro significato clinico. In molti casi i test identificano varianti genetiche di significato incerto, cioè alterazioni del DNA per le quali non esistono ancora dati sufficienti per prevedere con precisione le conseguenze sulla salute. Questa situazione può generare notevole incertezza sia per i medici sia per i genitori. Ricevere informazioni genetiche ambigue durante la gravidanza può provocare ansia e difficoltà nel processo decisionale. I genitori si trovano infatti a dover valutare scenari incerti e a prendere decisio-

EDITORIALE

BIOETICA E TEST GENETICI NELLA VITA PRENATALE, MA NON SOLO

ni importanti in tempi relativamente brevi. Per questo motivo molti esperti sottolineano la necessità di sviluppare linee guida chiare per la comunicazione dei risultati genetici e per la gestione delle informazioni diagnostiche¹.

In conclusione, la diagnosi genetica prenatale rappresenta una delle applicazioni più avanzate della medicina contemporanea e offre importanti opportunità per migliorare la salute materna e fetale. Tuttavia, l'utilizzo di queste tecnologie solleva anche questioni etiche complesse che riguardano il valore della vita prenatale, la libertà riproduttiva dei genitori e il rischio di discriminazione genetica. Il dibattito bioetico su questi temi evidenzia la necessità di bilanciare i benefici del progresso scientifico con il rispetto dei valori fondamentali della dignità umana e dell'autonomia personale. In questo contesto, la consulenza genetica, il

consenso informato e la definizione di adeguate linee guida etiche rappresentano strumenti essenziali per garantire un uso responsabile delle tecnologie genetiche. Solo attraverso un dialogo costante tra medicina, filosofia, diritto e società sarà possibile sviluppare un approccio equilibrato alla diagnosi prenatale, verso la quale anche il legislatore sarà chiamato ad esprimersi ed aggiornare periodicamente l'intero percorso per valorizzare le potenzialità del costante aggiornamento scientifico senza trascurare le implicazioni morali e sociali delle nuove tecnologie⁶.

Alberto Villani^{1,2} e Davide Vecchio¹

1. Area Pediatria Universitaria Ospedaliera -

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS Roma

2. Università di Roma Tor Vergata – Dipartimento
Medicina dei Sistemi

Bibliografia

3. Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (2019). *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press.

5. Habermas, J. (2003). *The Future of Human Nature*. Polity Press.

4. Sandel, M. (2007). *The Case Against Perfection: Ethics in the Age of Genetic Engineering*. Harvard University Press.

1. Naclerio, A., Sacco, C., D'Argenio, V., Tomaiuolo, R., Di Resta, C. (2022). *La diagnostica molecolare in epoca prenatale: evoluzione tecnologica ed implicazioni etiche in medicina della riproduzione*. Biochimica Clinica.

2. Ministero della Salute (2017). *Linee guida sullo screening prenatale non invasivo basato sul DNA fetale*.

6. Comitato Nazionale per la Bioetica (2011). *Orientamenti bioetici per i test genetici*.

AGORÀ

SIPPS: iniziative e progetti in corso, sinergie con altre società scientifiche

La sinergia tra diverse società sui pregi e le criticità della pratica sportiva ad elevata intensità

Riguarda lo sport in età evolutiva e si intitola “Il bambino e l'adolescente che praticano sport”, una tra le più interessanti sinergie che la SIPPS ha impostato con altre società scientifiche. Per via della tendenza che ha preso piede negli ultimi anni, infatti, l'ossessiva attenzione dedicata alla performance agonistica rischia di far passare in secondo piano i possibili risvolti a medio-lungo termine dell'attività fisica intensa, intesa non solo in termini strettamente fisici, ma anche psicologici. Alla stesura del documento hanno collaborato SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), 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 AIPS (Associazione Italiana Psicologi dello Sport). Come ha evidenziato in proposito Maria Carmen Verga, segretario nazionale della SIPPS, le consensus di questo genere portano con sé un valore aggiunto di grande rilievo in quanto coinvolgono non solo i pediatri di famiglia, ma tutti gli specialisti, compresi gli ospedalieri e gli universitari, chiamando in causa anche diversi giovani pediatri che, partecipando attivamente alla stesura dei documenti ufficiali delle società scientifiche, ottengono un significativo arricchimento professionale e ulteriori stimoli per svolgere nel modo migliore la propria attività di ogni giorno.

La consensus intersocietaria sulle azioni extrascheletriche del pro-ormone vitamina D

Il segretario nazionale della SIPPS Maria Carmen Verga ha sottolineato la rilevanza della consensus eviden-

ce-based in fase di sviluppo dedicata agli effetti extrascheletrici della vitamina D. Recentemente, infatti, le classiche funzioni osteotropiche di questo pro-ormone sono state ulteriormente dettagliate nei suoi meccanismi e approfondite nelle loro conseguenze fisiologiche, ma sono anche emerse nuove evidenze scientifiche riguardanti le attività sistemiche della vitamina D, che vengono definite oggi “azioni extrascheletriche” e che riguardano campi come la modulazione del sistema immunitario, l'azione antinfiammatoria, la salute metabolica e cardiovascolare. Come ha fatto notare Verga, l'estensione delle indicazioni terapeutiche della vitamina D può indurre prescrizioni che possono risultare non sempre appropriate. Risulta pertanto cruciale realizzare un documento aggiornato e condiviso che possa fornire linee guida affidabili che possano orientare in modo sempre più appropriato la pratica clinica pediatrica in questo campo.

Il passaggio critico dell'adolescenza merita maggiore attenzione e l'età pediatrica va portata a 18 anni

Per la vulnerabilità biologica e psicologica che comporta, l'adolescenza viene tradizionalmente considerata un passaggio critico, che diventa ancora più delicato in presenza di una patologia cronica. Come sottolinea Giuseppe Saggese, past president SIP e referente SIPPS per l'Adolescentologia, la transizione dell'adolescente affetto da malattia cronica va oggi considerata come una delle criticità maggiori dell'assistenza pediatrica, dato che il 20% degli adolescenti convive con una patologia cronica. «Nonostante questo dato – fa notare Saggese – il passaggio dal pediatra al medico dell'adulto non è standardizzato, ma resta tuttora lasciato all'iniziativa individuale, con l'elevato rischio di un deterioramento del quadro clinico di base e l'insorgenza di ulteriori complicanze durante la transizione assistenziale. Assicurare la continuità terapeutica è fondamentale, tuttavia il Piano nazionale della cronicità del 2016 non si è rivelato in gra-

do di colmato le tutte lacune e l'aggiornamento del 2024 è rimasto bloccato a causa della carenza di fondi. Appare quindi oltremodo urgente che l'età pediatrica venga estesa ai 18 anni, mentre oggi assistiamo a un taglio innaturale dell'adolescenza ai 14 anni nella medicina territoriale e siamo a limiti simili anche in ambito ospedaliero. Coerentemente con i criteri fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'adolescenza comprende invece la fascia d'età che va dai 10 ai 19 anni».

L'innovativo format di Nutripiatto per la prevenzione dell'obesità a partire dall'ambiente scolastico

In Italia secondo l'ultimo report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità il 29% dei bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni è in sovrappeso, evidenziando l'urgenza di interventi concreti che possano invertire questo trend sempre più allarmante. «La salute inizia dal piatto – ha ricordato in proposito il presidente della SIPPS Giuseppe Di Mauro – e l'educazione precoce a porzioni bilanciate e a un regime dietetico variato è determinante per prevenire l'obesità infantile e le relative comorbidità». In tale ambito, sono stati esposti al MIM, il ministero dell'Istruzione e del Merito, i risultati di «Nutripiatto», innovativo format di educazione alimentare realizzato da Nestlé con il contributo scientifico dell'Università Campus Bio-Medico di Roma e della SIPPS, che ha lo scopo di descrivere ai bambini e alle famiglie la preparazione di pasti equilibrati. Il progetto rappresenta un avanzamento cruciale nell'inserimento dell'educazione alimentare nei programmi scolastici e consiste di un vero e proprio toolkit operativo per realizzare pasti equilibrati

e salutari. Il programma, che ha raccolto l'apprezzamento del Ministero, ha già coinvolto migliaia di famiglie e ragazzi in tutta il territorio nazionale. E ribadisce la necessità di divulgare i principi di una corretta educazione nutrizionale fin dall'età evolutiva in ambito scolastico.

Per i minori che vengono esposti ai conflitti bellici le ripercussioni epigenetiche dureranno tutta la vita

A livello globale, le aree martorate da conflitti bellici si stanno moltiplicando e nei teatri di guerra appaiono sempre più coinvolti i civili, in modo particolare i bambini. Con le persistenti operazioni belliche che minacciano l'incolumità dei minori, va quindi ricordato quanto è stato sottolineato durante lo scorso XXXVII Congresso Nazionale della SIPPS nella sessione «Le guerre dei grandi ricadono sui bambini», in cui Umberto Simeoni dell'Università di Losanna ha analizzato le pesantissime ripercussioni epigenetiche determinate dallo stress bellico sulle generazioni attuali e future. «Le evidenze scientifiche – ha ricordato infatti Simeoni – indicano che l'esposizione bellica determini sequele permanenti sull'età pediatrica: non solo disturbi psichiatrici, ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico, ma anche comorbidità somatiche che incrementano in modo significativo il rischio metabolico e cardiovascolare. Se il printing epigenetico precoce viene alterato da stressor bellici, il danno biologico è destinato a persistere per tutta la vita». Come è stato ribadito nell'occasione dal suo presidente Giuseppe Di Mauro, la SIPPS rinnova con forza l'appello affinché cessi ogni violenza ai danni dei bambini.

Modello collaborativo: il ruolo del pediatra nella gestione del disagio giovanile

Fortunata Cantini

UOC di neuropsichiatria infantile, Ospedale Universitario San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano



Abstract *In recent years, there has been a growing interest and awareness of mental health in developmental age in the context of prevention, early diagnosis, and treatment. The use of evidence-based, non-pharmacological treatments is well-known. It is important that pediatricians are involved in mental health care. Their willingness to get involved depends on various factors, both personal and professional. The promising model for integrating skills is the collaborative care model, which involves an interdisciplinary, team-based approach in favor of primary care. In this way, mental health is a part of general health according holistic care perspective without mental stigma. It demonstrates that this approach promotes efficacy treatment and patient satisfaction care.*

Riassunto Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse e sensibilizzazione alla salute mentale in età evolutiva in ambito di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento. È noto l'uso di trattamenti non farmacologici basati sulla medicina dell'evidenza. È importante che i pediatri di libera scelta siano coinvolti nelle cure della salute mentale. La loro disponibilità dipende da diversi fattori, sia personali che professionali. Il modello promettente è quello collaborativo, che prevede un approccio interdisciplinare e di squadra, per rendere il benessere mentale parte del benessere complessivo dell'individuo, senza stigma e in un'ottica di cure di tipo olistico. Questo approccio garantisce l'efficacia delle cure e la soddisfazione del paziente.

La crescente sensibilità verso i disturbi mentali in età pediatrica e l'impatto delle presentazioni cliniche ha importanti implicazioni per l'assistenza primaria e specialistica. Secondo gli ultimi aggiornamenti¹ si stima che il 14% dei giovani tra i 10 e i 19 anni abbia problemi di salute mentale che rappresentano globalmente il 13% di tutti i disturbi che colpiscono questa fascia anagrafica. Ansia, depressione e problemi comportamentali sono le maggiori cause di malattia e disfunzionamento negli adolescenti, e il suicidio è la quarta causa di morte tra i 15 e i 19 anni.

Molti studi dimostrano come nel contesto pediatrico siano aumentati i ricoveri per ideazione suicidaria e tentativo di suicidio. Uno studio² precedente al periodo Covid sosteneva che gli accessi per ideazione

e tentativo suicidario negli ospedali pediatrici statunitensi dal 2008 al 2015 erano in costante aumento e rappresentavano una percentuale crescente di tutti ricoveri ospedalieri. Nell'occasione erano stati osservati aumenti in tutte le fasce d'età, con modelli stagionali coerenti, che sono risultati persistenti durante l'intero periodo di studio. La pandemia ha sicuramente creato un maggiore scompenso degli equilibri individuali e assistenziali e ha fatto emergere la possibilità di studiare il fenomeno della richiesta di aiuto e la risposta assistenziale.

Nel confronto tra adulti, colleghi e genitori, spesso ci si trova coinvolti in conversazioni da corridoio, talvolta confuse, che oscillano tra il parere clinico e la critica, mirate a raccogliere informazioni per una "gestione veloce" di situazioni difficili o a richiedere rassicurazione sulla salute psicologica dei ragazzi (pazienti, parenti, figli o amici). Spesso la richiesta è legata alla problematica comprensione di processi al limite tra il malessere e la patologia («ma che cosa sta succedendo ai ragazzi? Sono tutti così fragili?») e quanto il contesto – sociale, economico, politico – influenzi la salute mentale dei giovani («ai nostri tempi non era così...»). Nel dubbio, l'accesso ai servizi di pronto soccorso sembra rappresentare una prima e immediata risposta. Come clinici, sappiamo bene che la caratteristica stessa del pronto soccorso non coincide con la possibilità di disporre di un contesto dedicato, calmo e strutturato in cui sia possibile prendere il tempo necessario per un'adeguata analisi dei bisogni psicologici, tuttavia si tratta spesso del luogo più certo e sicuro per fornire una risposta immediata a una richiesta di urgenza. Nella maggioranza dei casi la risposta del pronto soccorso – l'esclusione dell'imminente rischio di vita – non garantisce la soddisfazione per l'utente, che spesso si sente non accolto e non compreso, rimane sfiduciato, maturando aggressività e polemica verso i servizi e la rete di aiuto. Nell'ambito della salute mentale, l'invio in pronto soccorso è appropriato quando un clinico (il medico di cure primarie o lo psicologo) abbia identificato fattori di rischio per l'incolumità del paziente e/o altrui che necessitano di un immediato intervento specialistico (farmacologico o di contenimento ambientale). Nelle restanti situazioni cliniche, l'accesso al pronto soccorso risulta inopportuno e fuorviante per il paziente, e se necessario per un clinico inviante, lo specialista ricevente dev'essere in qualche modo preparato.

I clinici delle cure primarie – gli inviati – percepiscono un certo isolamento nella gestione di casi che presentano vari tipi di fragilità psicologica e sociale. È dimostrato che la sola identificazione dei fattori di rischio di vulnerabilità psicologica o di condizioni di disagio non fornisce la possibilità indirizzare a cure adeguate³ e l'attesa di una definizione diagnostica specialistica alimenta aspettative, paure e peggioramento clinico. Lo spazio tra l'identificazione dei fattori di rischio e l'accesso alle cure specialistiche, è di competenza delle cure primarie. Molti studi⁴

sostengono che i pediatri siano nella posizione ideale per identificare i problemi e indirizzare le famiglie alle cure, ma che purtroppo la maggior parte dei genitori non sembra disponibile a condividere i problemi comportamentali/emotivi dei figli con il proprio pediatra e spesso le situazioni di criticità sottosoglia vengono nascoste per motivi legati al pregiudizio.

Le ricerche hanno dimostrato che le barriere linguistiche o culturali, l'accesso insufficiente ai servizi sanitari e sociali, la paura dell'autorità o della stigmatizzazione spesso spingono gli immigrati, i rifugiati, o gli individui di diversa etnia a cercare aiuto in un pronto soccorso piuttosto che in strutture di assistenza più tradizionali⁵. Molti studi⁶ hanno dimostrato che i genitori e i familiari che percepiscono l'esistenza di un problema e ritengono che il problema abbia un impatto negativo sulla vita familiare, sono associati a un migliore accesso alle cure e alla motivazione verso il cambiamento, mentre la convinzione che i problemi di salute mentale siano causati da fattori esterni, come le caratteristiche del bambino e da problemi con i pari, unitamente alla sfiducia nei confronti dei servizi e allo stigma percepito verso i problemi di salute mentale, si associano a una ridotta ricerca di aiuto^{6,7,8}, e a una dimensione di disillusione e sfiducia nel contesto che porta all'isolamento sociale e relazionale.

Come per molte patologie strettamente organiche, anche la salute mentale rientra nelle discipline mediche e, come nel resto della medicina, è dimostrato che un intervento precoce è alla base di benefici duraturi e consolidati. È importante ricordare che negli ultimi decenni, si è assistito a una rapida crescita nello sviluppo di trattamenti psicologici e approcci alla cura psichiatrica basati sulle evidenze che possono essere utilizzati anche da diversi specialisti (*Tabella 1*). Il ruolo degli operatori sanitari pediatrici dev'essere dunque quello di supportare l'assistenza sanitaria mentale infantile e giovanile, creare un ambiente positivo per la salute mentale, e acquisire competenze cliniche per favorire un'assistenza sanitaria mentale pro-attiva⁵. I pediatri, infatti, possono essere coinvolti nella salute mentale favorendo un approccio collaborativo alle cure. Che cosa significa? Il "modello collaborativo" sostiene che l'assistenza sanitaria basata su team multidisciplinari faciliti il trasferimento di alcune attività specialistiche di salute mentale (per esempio screening, valutazione e follow-up, autogestione del paziente, intervento psicosociale breve, psicofarmacologia di base, coordinamento delle cure) alla medicina di base. In una metanalisi di 79 studi clinici randomizzati che hanno arruolato più di 24.000 adulti, è stato dimostrato che questo modello supera significativamente le cure abituali nel migliorare sia gli esiti di salute mentale (depressione, ansia) sia quelli di salute fisica⁹.

Recentemente, il modello collaborativo della salute mentale è stato esteso alla medicina pediatrica di base, con l'obiettivo di fornire cure olistiche per i bisogni emotivi,

Tabella 1. **Interventi non farmacologici evidence based**

Terapia	Descrizione	Indicata
Psicoeducazione	Istruire bambini e genitori sui specifici disturbi: cause, definizione diagnostica, strategie di gestione, eventuali rischi e fattori di mantenimento da evitare	In tutte le condizioni di salute mentale
Intervento comportamentale	Facilitazione di cambiamenti di stile di vita Promuovere tecniche di rilassamento Allenamento alla risoluzione di problemi con approccio collaborativo Costruire abilità di rinforzo positivo, insegnare ad usare correttamente l'incentivo, così come la coerenza del limite. Stabilire una comunicazione motivazionale	Disturbi dell'umore e disturbi d'ansia ADHD Disturbi del comportamento Disturbi del sonno e somatici Uso di sostanze, disturbi alimentari e supporto al trattamento
Psicoterapia • CBT • FBT • DBT	Interventi che promuovono il cambiamento secondo modelli di cura efficaci.	Depressione Disturbo d'ansia Disturbi alimentari Disturbi da sintomi somatici
Interventi educativi e di supporto	Collaborazione con operatori scolastici	Disturbi d'ansia ADHD Disturbi di apprendimento

comportamentali, sociali e fisici di bambini e adolescenti. In una meta-analisi di 31 studi clinici randomizzati che hanno arruolato più di 13.000 partecipanti pediatrici, è stata dimostrata la superiorità di vari tipi di cure collaborative rispetto alle cure usuali, con una probabilità del 66% che un paziente che riceve qualche forma di cura collaborativa ottenga un esito di salute mentale migliore rispetto a un paziente che riceve cure tradizionali.³ Nonostante lo sviluppo di nuove direzioni di integrazione specialistica nelle cure primarie, permangono significative barriere nell'implementazione e nella diffusione dei modelli di assistenza collaborativa. Nel nostro contesto è necessario dimostrare i benefici clinici ed economici, dell'esperienza di cura collaborativa con un approccio sufficientemente critico, per garantirne la sostenibilità.¹⁰

L'efficacia del modello collaborativo è dimostrata dai seguenti fattori: riduzione della frammentazione, chiarimento nella definizione dei ruoli, miglioramento della gestione delle malattie croniche, miglioramento dell'esperienza di cura del paziente.¹¹ Il modello collaborativo facilita la definizione dei bisogni del paziente, garantisce la pertinenza della domanda per rendere efficace la risposta, migliora i costi delle cure e rende gli operatori più soddisfatti sia come specialisti sia come cittadini. Si tratta di un approccio utile e consiglia-

to, perché consente di raggiungere tempestivamente e con maggiore qualità il risultato che è poi la cura del paziente. Dal punto di vista pratico, "l'assistenza collaborativa" è un approccio di squadra, che funziona secondo relazioni, interazioni e rapporti tra i vari ruoli e rispetto professionale.

Il pediatra coinvolto nella salute mentale si può occupare dalla dimensione della prevenzione al trattamento. Nell'ambito di prevenzione primaria, si tratta di integrare l'attenzione all'aspetto mentale nelle abituali cure fisiche, con l'obiettivo di aiutare le famiglie ad individuare e definire i bisogni dei figli, tendendo in considerazione la dimensione psicosociale, di sviluppo e di comportamento, riducendo le barriere del pregiudizio. Essere curiosi, aperti e culturalmente sensibili quando si effettuano indagini sul funzionamento di individui e famiglie può aiutare la comunicazione e il confronto tra professionisti, genitori e pazienti sulla presenza di eventuali problemi. I programmi di screening per l'individuazione precoce di problemi di neurosviluppo (autismo e ADHD) in ambito pediatrico rappresentano una procedura ormai diffusa, pratica e realizzabile. Pertanto è possibile provvedere alla somministrazione di test di screening standardizzati e appropriati all'età come parte dell'assistenza clinica di routine. Nonostante i test di screening non siano diagnostici, si posso-

no utilizzare per identificare bambini o i giovani a più alto rischio di problemi di salute mentale, ovvero coloro che necessitano di una risposta immediata. Con i test psicometrici, è possibile valutare la gravità dei sintomi, valutare la misura in cui i comportamenti deviano dalla norma, classificare i casi in categorie diagnostiche, determinare se è necessaria un'ulteriore valutazione o un intervento preliminare. I test condotti dal pediatra possono inoltre monitorare i progressi del trattamento, l'esito o il cambiamento dei sintomi nel tempo dopo l'intervento, facilitare la comunicazione tra i clinici e tra i clinici e i genitori.

Anche in ambito diagnostico i pediatri possono dare il loro contributo: se contattati, aiutano a completare il quadro clinico fornendo informazioni sul contesto di vita del minore, orientando la diagnosi differenziale (per es. ADHD) e il piano di trattamento. I pediatri possono giocare un ruolo fondamentale nella capacità di mantenimento delle cure, in quanto spesso conoscono la famiglia e il contesto di vita dei bambini e dei ragazzi, conoscono abitudini, valori e sfumature culturali, e sostenere le famiglie nei percorsi assistenziali. Una precoce identificazione e la conseguente consapevolezza di difficoltà psicologiche, può aiutare le famiglie a tollerare meglio lo stress e la fatica che comportano i percorsi di cura, limita l'esposizione a test invasivi e inappropriati, determina la prognosi e in alcuni casi migliora la gestione, il trattamento e la sua efficacia⁵.

Il modello collaborativo e integrato di cura – “medical home” pediatrico – è una sorta di “approccio di squadra”, la cui squadra è composta da pediatri delle cure primarie e da specialisti della salute mentale in stretta connessione; in questo modo si ha la possibilità di usare le risorse

esistenti, consentendo alle cure pediatriche di affrontare una più ampia gamma di bisogni attraverso un approccio interdisciplinare con professionisti della salute mentale. I pediatri supportati dai team di salute mentale sono più propensi ad integrare il monitoraggio della salute mentale nelle loro pratiche. I pediatri sono spesso i più adatti a coordinare l'assistenza ai pazienti all'interno di questo team interdisciplinare e possono collaborare con altri clinici per fornire un'assistenza condivisa o in co-gestione. La co-gestione può essere particolarmente utile nelle situazioni complesse di salute mentale in cui soltanto un approccio collaborativo alle cure può supportare lo sviluppo delle competenze del pediatra e facilitare l'adesione del paziente al programma terapeutico.

L'attribuzione al pediatra del ruolo di case manager/coordinatore dipende da diversi fattori, alcuni legati al paziente, altri al medico e altri ancora al contesto. La presentazione del paziente, la necessità di interventi e supporti tempestivi, le preferenze del paziente e della famiglia, sono fattori determinati dagli utenti; l'accesso ai servizi di salute mentale, le liste d'attesa e la facilità di ottenere trattamenti idonei dipende dalla politica sanitaria; e infine la formazione, l'inclinazione la disponibilità e la motivazione personale dipendono dal medico stesso: non è possibile imporli e il medico dev'esserne convinto. Avere chiari i ruoli e l'accesso sicuro ai percorsi di cura può aiutare il pediatra ad organizzare il processo assistenziale, migliorare la comunicazione tra i membri del team e garantire la continuità delle cure. Creare un ambiente caratterizzato da relazioni di fiducia e comunicazione aperta è il primo passo verso il coordinamento delle cure.¹² Nelle *tabelle 2 e 3* sono riportati alcuni semplici accorgimenti volti a migliorare il coin-

Tabella 2. **Sensibilità alla salute mentale**

Ambito	Significato	Suggerimenti
Informazioni	Rendere adulti e bambini informati sulle procedure garantisce una migliore collaborazione	Nella comunicazione, trova l'equilibrio tra riservatezza e disponibilità
Contesto: Spazio Fisico	L'ambiente e il contesto di cura (ambulatorio) trasmette il valore che il pediatra attribuisce alla salute mentale e come possa rappresentare luogo per l'educazione e la promozione della salute mentale.	Crea spazi che trasmettano riservatezza e disponibilità all'ascolto sia nel luogo di cura che nella programmazione degli appuntamenti
Contesto: Operatori	Ricordare agli operatori che, lavorando nell'interfaccia al pubblico, che la salute mentale è uno “stato di benessere in cui un individuo consapevole delle proprie capacità, può far fronte allo stress normale della vita, può lavorare in modo produttivo ed è in grado di dare un contributo alla propria comunità	Cerca di garantire la riservatezza delle informazioni istruendo il personale di accoglienza Cerca di garantire la riservatezza anche durante un controllo online, creando un luogo silenzioso, in cui si garantisce la possibilità di ascolto individuale

Tabella 3. **Vademecum: requisiti di integrazione delle cure**

Tempo	• Utilizzare strategie di programmazione degli appuntamenti che facilitino l'accoglimento della richiesta di aiuto da parte di giovani e famiglie: tempi di attesa più brevi, orari flessibili (ad esempio dopo l'orario di lavoro o dopo la scuola) • Dedicare dei tempi specifici nella giornata o nella settimana dell'ambulatorio per programmare i pazienti con bisogni di salute mentale, per alleviare i vincoli di tempo sull'attenzione alle cure. • Assicurarsi che i sistemi di prenotazione e registrazione siano sicuri e che le conversazioni tra il personale, le famiglie e i fornitori di cure rimangano riservate • Formare clinici e personale, sui principi di cura. Rendi il personale culturalmente sensibile e informato sul trauma. il personale delle cure primarie dovrebbe essere consapevole che avere una storia di trauma è comune e che esperienze passate possono influenzare il modo in cui le famiglie vivono e rispondono nel presente. • Informarsi sul razzismo: come si manifesta e come influenza pazienti e famiglie; considerare la formazione per tutto il personale e i fornitori delle cure pediatriche su come garantire la sicurezza nelle diverse culture.
Ambulatorio	• Considerare l'arredamento, l'illuminazione, i livelli di rumore, la temperatura e i contenuti uditivi e visivi in sala d'attesa (ad esempio scegli musica soft e notizie, schermi educativi sulla salute) • Creare una cultura d'ufficio che dimostri inclusione della salute mentale come parte della salute fornendo materiali educativi e poster rassicuranti e inclusivi, di difesa dei diritti della persona e di sostegno al valore cooperativo della collettività per ridurre lo stigma relativo alla salute mentale. • Avere poster che rappresentino la diversità delle persone, lingue e strutture familiari
Impostazioni virtuali	• Garantire la riservatezza e ribadire le regole, se necessario • Riconoscere che il rischio che conversazioni sulla salute mentale o terapie vengano ascoltate, è maggiore nell'ambiente virtuale • Gli appuntamenti virtuali potrebbero non essere appropriati per individui con gravi disturbi mentali (es. psicosi attiva, tendenze suicidarie, disturbi alimentari) o quando è necessario un alto livello di riservatezza per la divulgazione (ad esempio, maltrattamento infantile, violenza domestica, questioni di identità di genere, orientamento sessuale, disturbi da uso di sostanze) • Per qualsiasi valutazione virtuale, confermare la posizione del paziente con indirizzo preciso, in caso di emergenza, e la vicinanza di un genitore o altro adulto responsabile. Confermare i numeri di telefono più affidabili per pazienti e genitori. Assicurarsi che il paziente sappia cosa fare in caso di problemi con la tecnologia • Tenere gli appuntamenti virtuali in una stanza con sfondo minimale, e ridurre al minimo le distrazioni, es. chiudere a porta
Competenze cliniche	• Rilevare e valutare accuratamente un disturbo mentale emergente richiede competenza clinica, tempo e adeguata remunerazione. • È fondamentale che i pediatri acquisiscano e mantengano conoscenze e fiducia nelle loro competenze clinica correlate alla salute mentale. • L'emergere della educazione basata sulle competenze in medicina offre l'opportunità di migliorare la formazione degli studenti nella cura della salute mentale. • I pediatri sono spesso in una condizione ideale per raccomandare, monitorare e valutare strategie non farmacologiche per la pratica pediatrica • Tabella interventi fornisce e descrive interventi non farmacologici, comuni, basati sulla medicina dell'evidenza con cui i pediatri dovrebbero familiarizzare sviluppando la capacità di iniziare o raccomandare delle strategie come parte della pianificazione della gestione completa. Quando i pazienti vengono indirizzati ad un ciclo di trattamento, dovrebbero ricevere le cure da un professionista sanitario formato nella somministrazione delle modalità di trattamento con bambini e famiglie.

volgimento di specialisti, l'accessibilità e il coordinamento delle cure, portando a migliori risultati di salute.

Integrare l'approccio alla salute mentale nella pediatria di base è fondamentale per salvaguardare la salute dei bambini e dei giovani. Poiché l'attuazione dei programmi assistenziali varia in base alle regole delle regioni è ne-

cessario il coinvolgimento dello Stato e delle istituzioni accademiche per garantire l'efficacia di questo modello. Rendere i professionisti qualificati e formati sul modello di cura, l'erogazione di trattamenti basati sulle evidenze e l'uso efficiente delle risorse, è indispensabile e non può essere sottovalutato dalla politica sanitaria.

Bibliografia

1. World Health Organization. Adolescent mental health. 2021. Accessed 02 Feb 2022.
2. Plemmons G, Hall M, Douplik S, et al. Hospitalization for Suicide Ideation or Attempt: 2008-2015. *Pediatrics*. 2018 Jun;141(6):e20172426.
3. Mesman E, Vreeker A, Hillegers M. Resilience and mental health in children and adolescents: an update of the recent literature and future directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Nov 1;34(6):586-592.
4. Briggs-Gowan MJ, Horwitz SM, Schwab-Stone ME, et al. Mental health in pediatric settings: distribution of disorders and factors related to service use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:841-849. doi: 10.1097/00004583-200007000-00012.
5. Arruda W, Bélanger SA, Cohen JS, et al. Promoting optimal mental health outcomes for children and youth. *Paediatrics & Child Health*. 2023, Vol. 28, No. 7, Position Statement.
6. Reardon T, Harvey K, Baranowska M, et al. What do parents perceive are the barriers and facilitators to accessing psychological treatment for mental health problems in children and adolescents? A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jan 4;26(6):623-647.
7. Sayal K, Taylor E. Detection of child mental health disorders by general practitioners. *Br J Gen Pract*. 2004;54:348-352.
8. Tse A, Xavier S, Trollope-Kumar K, et al. Challenges in eating disorder diagnosis and management among family physicians and trainees: a qualitative study. *J Eat Disord*. 2022 Mar 31;10(1):45.
9. Archer J, Bower P, Gilbody S, et al. Collaborative care for people with depression and anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(10):1-277.
10. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Collaborative and Integrated Care and AACAP Committee on Quality Issues. Clinical Update: Collaborative Mental Health Care for Children and Adolescents in Pediatric Primary Care. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Feb;62(2):91-119. doi: 10.1016/j.jaac.2022.06.007.
11. Nobre J, Oliveira AP, Monteiro F, Sequeira C, Ferré-Grau C. Promotion of Mental Health Literacy in Adolescents: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 9;18(18):9500. doi: 10.3390/ijerph18189500
12. Horan KA, Marks M, Ruiz J, Bowers C, Cunningham A. Here for My Peer: The Future of First Responder Mental Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 22;18(21):11097. doi: 10.3390/ijerph182111097



Il varicocele in età pediatrica: eziologia, diagnosi, trattamento, follow up e linee guida

Benedetta Marini, Giuseppe Collura, Ludy Lopes, Michele Innocenzi, Marco Castagnetti

Unità Operativa Complessa di Urologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma



Abstract Varicocele refers to an abnormal dilation of the veins of the pampiniform plexus, which drain blood from the testicles. The disease is idiopathic, but it predominantly affects the left side for anatomical reasons: the left spermatic vein is longer and drains at a right angle into the renal vein. Varicocele affects about 15% of adolescents. In cases localized on the right or in bilateral forms, an abdominal ultrasound is necessary to rule out the presence of any abdominal masses. Diagnosis is primarily clinical (Dubin and Amelar classification), while color Doppler ultrasound is the method of choice for measuring testicular volume and the degree of venous reflux. The main indication for treatment is the presence of hypotrophy of the affected testicle: volume <20% compared to the contralateral testicle.

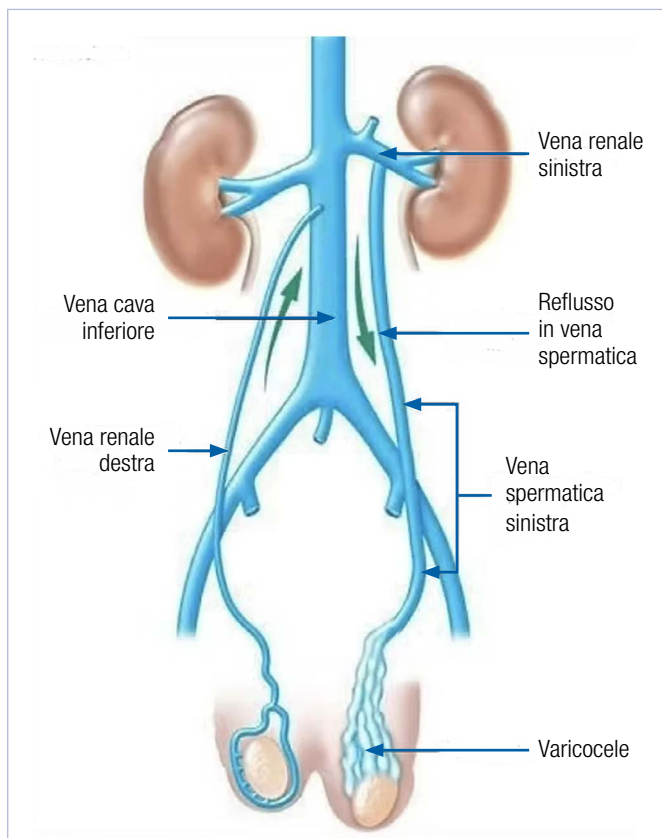
Riassunto Per varicocele si intende una dilatazione anomala delle vene del plesso pampiniforme, che drenano il sangue dai testicoli. La malattia è idiopatica, ma predilige il lato sinistro per ragioni anatomiche: la vena spermatica sinistra è più lunga e drena ad angolo retto nella vena renale. Il varicocele colpisce circa il 15% degli adolescenti. Nei casi localizzati a destra o nelle forme bilaterali vanno escluse tramite ecografia dell'addome eventuali masse addominali. La diagnosi è essenzialmente clinica (classificazione di Dubin e Amelar), mentre l'ecocolordoppler è la metodica di scelta per la misurazione dei volumi testicolari e del grado di reflusso venoso. L'indicazione principale al trattamento è la presenza di ipotrofia del testicolo affetto: volume <20% rispetto al testicolo controlaterale.

Il varicocele rappresenta una delle patologie benigne più comuni dell'apparato genitale maschile. È caratterizzato dalla dilatazione anomala e permanente del plesso pampiniforme, un complesso reticolo venoso deputato al drenaggio del sangue dai testicoli verso le vene spermatiche. Le vene refluenti si dilatano dando allo scroto il caratteristico gonfiore, come un sacchetto pieno di vermi, da cui la patologia trae il suo nome (Figure 1A-1B).

L'interesse clinico del varicocele risiede nel fatto che rappresenta una delle principali cause correggibili di ipofertilità maschile. Il problema nella popolazione pediatrica è che i testicoli si trovano in una fase di quiescenza, e risulta quindi difficilmente valutabile la loro funzionalità. Ogni procedura chirurgica viene eseguita a scopo profilattico per prevenire eventuali danni alla capacità riproduttiva.

Una delle peculiarità del varicocele è la sua asimmetria, che ha le sue basi nella diversa configurazione

Figura 1 A



In questa immagine viene raffigurato il sistema di drenaggio venoso testicolare. La vena spermatica sinistra è più lunga rispetto alla controlaterale e si inserisce nella vena renale ad un angolo retto. La vena spermatica destra invece si inserisce con un angolo acuto di 45° direttamente nella vena cava inferiore. Questa configurazione comporta una maggiore pressione idrostatica dal lato sinistro, favorendo il reflusso e la successiva dilatazione del plesso pampiniforme.

Figura 1 B



anatomica del circolo venoso tra il lato destro e quello sinistro. Per studiare tale patologia pertanto diventa imprescindibile una buona conoscenza dell'anatomia.

Anatomia del circolo venoso testicolare

Il plesso pampiniforme è costituito da due parti: una anteriore e una posteriore, anastomizzate tra di loro.

Plesso pampiniforme posteriore: drena il didimo e corpo e coda dell'epididimo; situato posteriormente rispetto alle altre strutture funicolari, una volta superato l'orifizio inguinale interno come vena deferenziale si getta nella vena iliaca interna e come vena cremasterica si getta nella vena epigastrica inferiore e tramite questa nella vena iliaca esterna.

Plesso pampiniforme anteriore: drena il didimo e la testa dell'epididimo; situato anteriormente rispetto alle altre strutture funicolari. Una volta superato l'orifizio inguinale interno dà origine alla vena testicolare detta anche gonadica o spermatica interna, che si getta a sinistra nella vena renale con un angolo di 90° e a destra nella vena cava con un angolo di 45°.

Il lato sinistro pertanto risulta maggiormente affetto, in quanto la vena spermatica di tale lato è più lunga e si inserisce nella vena renale con un angolo retto. Questa configurazione crea una pressione idrostatica maggiore, favorendo il reflusso e la successiva dilatazione del plesso pampiniforme.

Epidemiologia

L'esordio del varicocele è strettamente legato alla maturazione riproduttiva dell'individuo. Il picco di incidenza coincide con lo sviluppo puberale, fase in cui l'aumento del flusso sanguigno verso le gonadi mette alla prova la capacità di scarico del sistema venoso. L'esordio del varicocele prima dei 10 anni è un evento estremamente raro.

Il varicocele colpisce circa il 15% della popolazione maschile in età adolescenziale, con una percentuale simile nell'età adulta. La sua prevalenza negli uomini con problemi di fertilità aumenta fino ad un 40% dei casi¹.

Il lato sinistro è la localizzazione di gran lunga più frequente, circa l'80% dei casi. I casi di bilateralità (5-10%) o lato destro esclusivo (raro) sono eventi clinici particolari che meritano un approfondimento diagnostico immediato, spesso tramite ecografia dell'addome completo. Tale condizione deve infatti far sospettare la presenza di masse retroperitoneali o addominali, trombosi o fenomeni di compressione della vena cava inferiore, che ostacolano il normale deflusso venoso.

Eziologia

Nel corso degli anni sono state espone diverse teorie per individuare la causa dello sviluppo del varicocele. Nel 1980 Coolsaet ha supportato la cosiddetta “teoria dello schiaccianoci”, sulla base di studi flebografici, classificando il varicocele in tre diverse forme eziologiche:

- **tipo I** (o reflusso reno-spermatico): effetto compressivo, “schiaccianoci alto”, dell’arteria mesenterica superiore sulla vena renale. Il più frequente
- **tipo II**: effetto compressivo, “schiaccianoci basso” dell’arteria iliaca comune di destra sulla vena iliaca interna sinistra
- **tipo III**: quando coesistono entrambi i meccanismi.

Questa classificazione però, non permette di inquadrare ogni caso. Nonostante in letteratura sia dimostrato un certo grado di familiarità, almeno per le forme più gravi², rimane una patologia idiopatica dovuta ad un’insufficienza primitiva delle valvole venose a nido di rondine preposte a prevenire il reflusso retrogrado del sangue venoso reflu dal testicolo nelle vene spermatiche. La pratica clinica suggerisce una predisposizione nei soggetti longilinei e in pazienti con varicosità degli arti inferiori.

Fisiopatologia

Il reflusso venoso nelle vene del plesso pampiniforme può determinare un danno testicolare con diversi meccanismi fisiopatologici, di cui i più accreditati sono:

1. aumento della temperatura testicolare
2. diminuzione della clearance dei cataboliti prodotti dal metabolismo testicolare
3. danno endoteliale con allargamento dei pori e ispessimento della membrana limitante in tutta la microcircolazione testicolare
4. maggiore diffusione intratesticolare di radicali liberi
5. reflusso venoso della vena spermatica di catecolamine urinarie direttamente dal surrene, causando vaso-costrizione arteriosa, ipossia e danno tissutale.

Tramite questi meccanismi, il varicocele attiverebbe vie apoptotiche, che sarebbero in ultima istanza responsabili del danno della spermatogenesi³.

Sintomatologia ed esame obiettivo

La diagnosi ad oggi rimane rigorosamente clinica. Infatti il varicocele, nella maggior parte dei casi, è asintomatico. Il riscontro è solitamente occasionale, da parte del paziente stesso, dei genitori, del pediatra di libera scelta o del medico di famiglia.

Alcuni pazienti potrebbero riferire una sensazione di pesantezza e gonfiore. In caso di dolorabilità locale è ne-

cessario escludere altre patologie di interesse inguinale scrotale, come: ernia inguinale, idrocele teso, torsione del testicolo, tumori testicolari, orchite, epididimite od orchialgia cronica.

Per quanto riguarda l’esame obiettivo, è molto importante che questo venga eseguito sia in clinostatismo che in ortostatismo, a riposo e sotto ponzamento. Durante la visita viene esaminata la gravità delle varici e le dimensioni testicolari.

La Classificazione clinica (Dubin e Amelar) permette di distinguere tre gradi di severità del varicocele:

- **Grado I** - varicocele palpabile solo sotto manovra di Valsalva
- **Grado II** - varicocele palpabile anche a riposo
- **Grado III** - varicocele visibile (anche a distanza)

Per quanto riguarda la valutazione delle dimensioni testicolari questa può essere eseguita tramite una stima approssimativa confrontando il testicolo affetto al controlaterale, oppure tramite l’utilizzo di strumenti come l’orchidometro di Prader. La valutazione delle dimensioni permette di notare eventuali segni di ipotrofia, che colpisce generalmente il lato affetto da varicocele. La metodica però più precisa per la misurazione dei volumi testicolari è l’ecografia.

Imaging

L’ecografia ad oggi risulta un complemento importante nella diagnostica del varicocele. Come per l’esame clinico è importante che, anche durante l’ecografia, il paziente venga studiato in posizione supina ed eretta, a riposo e con manovra di Valsalva.

L’ecografia scrotale standard, rappresenta un esame non invasivo, di facile esecuzione, ampiamente accessibile, economico e permette di:

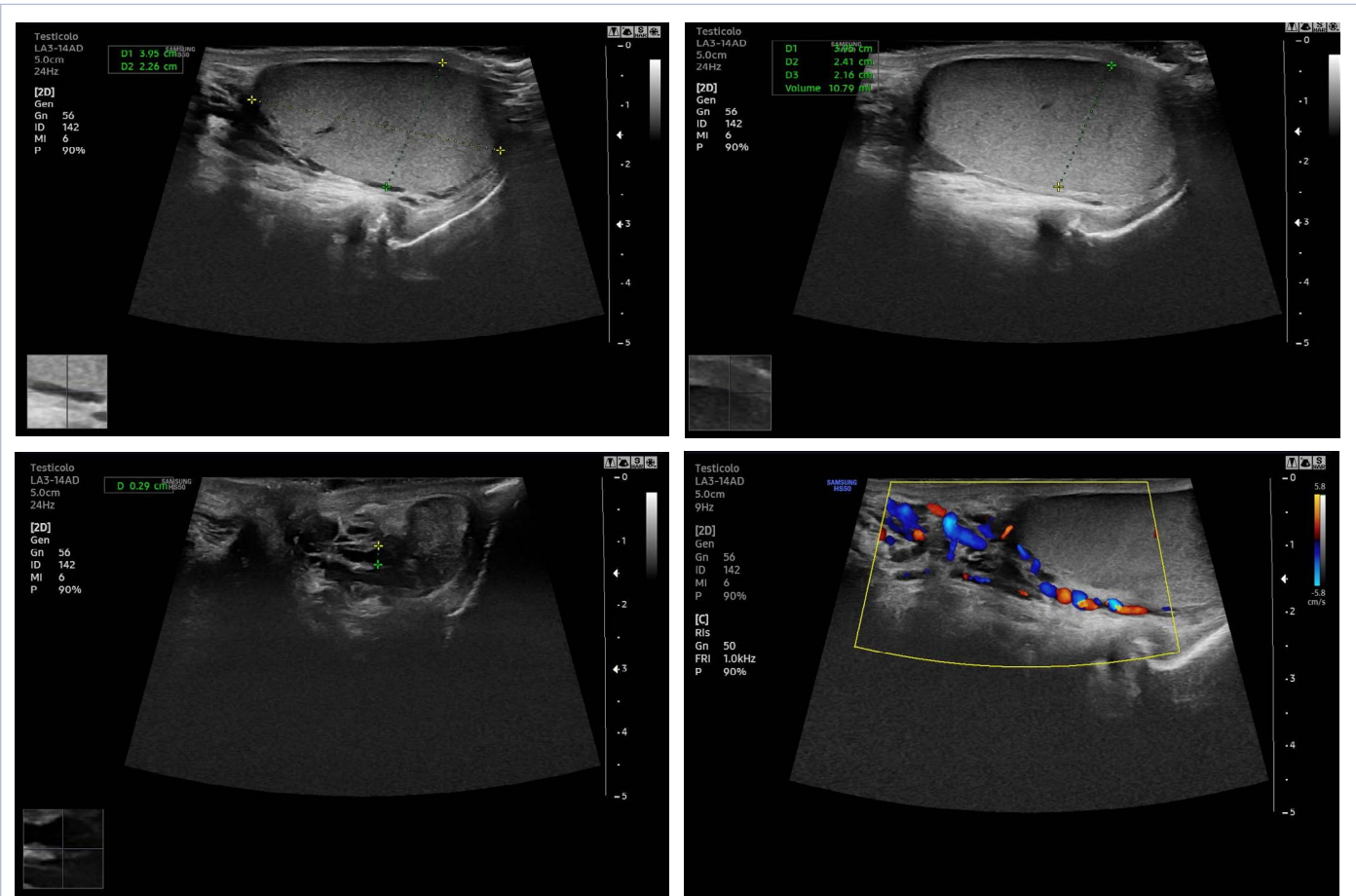
- escludere la presenza di masse che possano determinare la compressione sui vasi renali e/o iliaci e/o cava inferiore nei casi di varicocele bilaterale, unilaterale destro e nei bambini < i 10 anni di età
- quantificare i volumi testicolari.

La misurazione dei volumi testicolari può essere eseguita empiricamente tramite la formula di Lambert (lunghezza x ampiezza x altezza x 0.71). Vari cut-off sono stati proposti per definire un’ipotrofia, quello più utilizzato in età adolescenziale è un volume del testicolo affetto inferiore del 20% o di 2 ml rispetto al controlaterale⁴ (Figure 3A-3B).

L’associazione con il modulo doppler dei vasi funicolari, aggiunge la possibilità di:

- valutare la presenza di reflusso venoso
- classificare il grado del varicocele da un punto di vista emodinamico.

Figura 3A-3B-3C-3D



Nelle Figure 3A-3B (in alto a sinistra, in alto a destra) vengono mostrate le misurazioni dei volumi testicolari sommando i diametri lungo i tre piani dello spazio secondo la legge di Lambert.

Nella Figura 3C (in basso a sinistra) è possibile visualizzare il campionamento della dilatazione delle vene del plesso pampiniforme a riposo.

Nella Figura 3D (in basso a destra) viene mostrato il campionamento del reflusso dei vasi funicolari al modulo color Doppler.

Il reflusso venoso in questo modo viene studiato in merito alla sua direzione, ai suoi cambiamenti in base alla posizione del paziente e in base alla manovra di ponzamento, alla sua velocità di picco e infine alla sua durata. Nello specifico, una durata di reflusso >2 secondi con plateau durante Valsalva risulta diagnostico⁵ (Figura 3C).

Nel corso degli anni sono state proposte diverse classificazioni emodinamiche del varicocele. Quella maggiormente utilizzata nella pratica clinica e maggiormente raccomandata dall'European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (SPIWG)⁶ è la classificazione di Sarteschi/Liguori in quanto considerata la più completa, dove sono prese in considerazione sia le caratteristiche del reflusso, sia la posizione, sia la sede

delle vene dilatate, sia il volume del testicolo affetto da varicocele.

Classificazione di Sarteschi/Liguori:

- Grado 1: reflusso inguinale solo durante Valsalva in presenza di vasi non dilatati
- Grado 2: varicosità sopra testicolari con reflusso solo durante Valsalva
- Grado 3: reflusso peritesticolare. solo durante Valsalva con vasi dilatati; assenza di dilatazione in posizione supina
- Grado 4: vasi dilatati in posizione sia supina che eretta con aumento del diametro durante Valsalva. Reflusso anche a riposo che aumenta con Valsalva. Possibile ipotrofia testicolare.

- Grado 5: vasi dilatati in posizione sia supina che eretta, senza aumento di calibro con Valsalva. Reflusso anche a riposo che non aumenta con Valsalva. Ipotropia testicolare. Possibili varici intratesticolari.

Sono ancora in corso di approfondimento studi in merito alla dilatazione dei vasi testicolari del plesso pampiniforme. Alcuni ritengono che sia un parametro che permette una diagnostica accurata (circa 80% di sensibilità e specificità) se è presente un diametro >2.5 mm a riposo e >3 mm sotto ponzamento, in posizione supina⁷ (Figura 3D).

È comunque importante ricordare che l'ecografia è operatore-dipendente. Questo significa che l'esperienza del medico che muove la sonda conta quasi quanto la qualità della macchina stessa. Se il varicocele è di grado lieve, la differenza tra un "grado I" e un "grado II" dipende molto da come viene eseguito l'esame.

Indicazioni al trattamento

Nella gestione del varicocele in età pediatrica e adolescenziale non esiste un consenso unanime. Il paziente adolescente, di per sé, rappresenta una problematica, in quanto l'età puberale comporta una difficoltà nella standardizzazione dei parametri diagnostici.

In letteratura sono stati presi in considerazione: il grado del varicocele, l'ipotropia testicolare, eventuali alterazioni dei livelli ormonali e/o alterazioni del liquido seminale, la presenza di sintomatologia dolorosa.

Per quanto riguarda l'indicazione al trattamento, la raccomandazione più condivisa, consiste nella presenza di un'ipotropia testicolare. Nel paziente adulto, la presenza di ipotropia testicolare, viene considerata un parametro che si correla in maniera quasi diretta all'infertilità (ipotesi confermata dall'associazione con alterazioni del liquido seminale). In età adolescenziale invece, i volumi testicolari possono spesso essere soggetti a modifiche transitorie. Infatti alcuni articoli documentano come sia stata riscontrata un'asimmetria testicolare in un numero considerevole di adolescenti sani, per cui è prudente verificare la persistenza di tale ipotropia con studi radiologici seriati⁸. Non esiste un timing raccomandato per i controlli ecografici, ma in caso di riscontro di ipotropia, si consiglia una seconda valutazione a distanza di almeno sei mesi dalla precedente.

Alcuni autori hanno studiato l'associazione tra la presenza di ipotropia testicolare e la gravità del varicocele, come anche l'associazione con alterazioni dello spermioγραμμα. Diamond DA et al. hanno descritto una possibile correlazione tra la riduzione del volume testicolare $>20\%$ con un'alterazione dei parametri del liquido seminale, in particolare per quanto riguarda conta e motilità degli spermatozoi⁹.

Tuttavia, l'affidabilità dello spermioγραμμα in età adolescenziale rimane oggetto di dibattito. Come per l'ipotropia testicolare, anche per questo esame è stata descritta la possibilità di miglioramento spontaneo in una popolazione di adolescenti sani. Inoltre, sebbene l'analisi del liquido seminale sia teoricamente indicata per valutare la funzionalità testicolare, i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non sono calibrati per gli adolescenti. A ciò si aggiungono resistenze di carattere etico e culturale che limitano l'uso di questo esame, rendendolo una pratica riservata prevalentemente agli adolescenti in età più avanzata¹⁰.

Anche eventuali alterazioni dei livelli degli ormoni riproduttivi sono state oggetto di studio. La disfunzione ormonale di per sé è stata a lungo considerata un potenziale marcatore della gravità del varicocele. Alcuni studi hanno dimostrato come eseguendo dei test di stimolazione con GnRH in ragazzi con varicocele palpabile, questi rispondevano con picchi elevati di LH e FSH¹¹.

Sono stati studiati anche i livelli sierici di inibina B. Infatti, secondo alcuni studi, questo ormone risulta notevolmente ridotto nei pazienti con varicocele rispetto ai controlli e sembrerebbe correlarsi in maniera significativa sia al volume dei testicoli, che ad alterazioni del liquido seminale, suggerendo che il livello di inibina B potrebbe essere un marcatore precoce del danno alle cellule di Sertoli¹².

Questi risultati, di dubbia valenza diagnostica, comunque non trovano applicazione nella pratica clinica routinaria, dove gli esami endocrinologici non vengono solitamente prescritti.

Nonostante quanto detto in precedenza, l'effetto benefico dello screening puberale e del trattamento del varicocele in termini di preservazione della fertilità e possibilità finale di paternità (paternity rate) è controverso. Di fatto non esistono evidenze che il trattamento del varicocele in età pediatrica offra un miglior risultato in termini di capacità riproduttiva rispetto a un intervento eseguito successivamente e una diagnosi precoce non implica necessariamente un'urgenza maggiore ad intervenire¹³.

In sintesi: secondo quanto sopra riportato, consigliamo un monitoraggio attivo nella maggior parte dei pazienti; intervenire chirurgicamente su ogni varicocele di III grado comporterebbe il rischio di un alto numero di procedure non necessarie (overtreatment). La chirurgia, infatti, dovrebbe essere riservata a quei casi in cui persista un arresto della crescita testicolare al monitoraggio ecografico seriato (ogni 6-12 mesi). Una valutazione particolare però, la meritano i pazienti che presentino ulteriori fattori di rischio per ipofertilità. Tra questi elenchiamo i pazienti monorchidi, i pazienti sottoposti a pregressa chirurgia o affetti da infezioni locali ricorrenti (epididimiti, orchiti ecc.). In presenza di tali difficoltà è bene che si valuti l'indicazione al trattamento caso per caso.

Trattamento chirurgico

L'intervento chirurgico consiste nell'interruzione del flusso sanguigno a livello della vena spermatica. Questo può avvenire attraverso la legatura chirurgica, la sclerotizzazione o una combinazione di entrambe le procedure.

La legatura chirurgica può essere eseguita a diversi livelli:

- subinguinale
- intracanalicolare (intervento di Ivannisevich)
- sovra-vanalicolare en-bloc sec. Palomo o con preservazione dell'arteria testicolare.

Per la legatura chirurgica si dovrebbe sempre utilizzare una magnificazione ottica in grado di aiutare il chirurgo nella manipolazione di questi vasi che presentano diametri ridotti in prossimità dell'anello inguinale interno.

Per tale motivo la legatura può avvenire mediante tecnica:

- microchirurgica (intervento di Ishigami e intervento di Belgrano)
- laparoscopica.

Il vantaggio della tecnica microchirurgica è la minore invasività della procedura, mentre il vantaggio della laparoscopia è il numero considerevolmente inferiore di vene da dover legare e la sicurezza in caso di sezione accidentale dell'arteria spermatica interna a livello soprainguinale.

Le complicanze post operatorie sono simili per tipologia e per incidenza in tutte le metodiche: rischio di sanguinamento intraoperatorio, edema ed infiammazione locale, idrocele (causato dalla legatura di vasi linfatici) e recidiva del varicocele.

Nelle tecniche chirurgiche è sempre consigliata la preservazione dei vasi linfatici, per prevenire la formazione di idrocele. Per tale motivo, in letteratura sono stati descritti diversi coloranti bio-compatibili come: il blu di isosolfano, il blu di metilene e il verde di indocianina, da poter iniettare a livello intratesticolare o intra-dartoico a livello scrotale come traccianti; in modo da scongiurare una loro accidentale legatura.

Per quanto riguarda la sclerotizzazione delle vene spermatiche interne, anch'essa rappresenta una metodica valida. L'occlusione può avvenire per via retrograda o anterograda. I vantaggi di questa opzione terapeutica sono la minore invasività, la possibilità di non richiedere un'anestesia generale e la preservazione dei vasi linfatici, ma è associata comunque ad un'esposizione a radiazioni.

Follow up ambulatoriale post-operatorio

I pazienti sottoposti a trattamento vengono seguiti ambulatorialmente. La metodica preferenziale per i controlli è l'ecocolordoppler scrotale. Il primo controllo viene ese-

guito solitamente a distanza di sei mesi dall'intervento chirurgico. Per i motivi spiegati in precedenza, lo spermioγραμμα non è uno strumento che viene preso in considerazione in epoca adolescenziale.

Questi controlli sono predisposti per valutare:

1. la presenza di idrocele postoperatorio
2. il recupero della crescita testicolare
3. la recidiva del varicocele.

1. L'idrocele postoperatorio non necessita di una correzione chirurgica istantanea, può infatti andare incontro a miglioramento spontaneo. Solitamente si attende almeno un anno dall'intervento prima di propendere per la chirurgia.

2. Uno dei parametri di successo terapeutico che viene valutato in corso di controllo ecografico è il recupero della crescita testicolare, definito "catch-up growth". In letteratura alcuni studi descrivono un recupero dell'ipotrofia pari a circa il 70% dei casi¹⁴.

3. La causa principale di recidiva a seguito di intervento di varicocele è la persistenza di circoli venosi collaterali. Il trattamento della recidiva è indicato solo nei pazienti con recidiva clinica che non mostrano miglioramento dell'asimmetria testicolare o che presentano sintomatologia. Il trattamento della recidiva può essere con una qualsiasi delle procedure sopra descritte, ma in generale, si raccomanda di utilizzare una tecnica diversa rispetto a quella impiegata nel primo intervento, così da operare in un campo "vergine".

Linee Guida

Di seguito riportiamo le raccomandazioni dell'European Association of Urology (EAU) per la gestione del varicocele. Sono divise in base alla forza delle raccomandazioni in forti e deboli¹⁵:

Raccomandazione forte:

- Esaminare il varicocele in posizione ortostatica e classificarlo nei tre gradi clinici
- Utilizzare l'ecografia testicolare per valutare i volumi e per identificare la presenza di reflusso venoso in posizione sia supina che in piedi e durante la manovra di Valsalva
- Eseguire in tutti i pazienti prepuberi e in tutti i pazienti con forme isolate di varicocele destro, una ecografia dell'addome completo per escludere eventuali masse retroperitoneali
- Consigliare un intervento chirurgico in tutti i pazienti che mostrano una persistenza dell'ipotrofia testicolare (>2 ml o >20% di differenza con il testicolo controlaterale)

- Utilizzare tecniche di magnificazione ottica (microscopia o laparoscopia) per la legatura chirurgica dei vasi
 - Utilizzare tecniche chirurgiche che prevedano il risparmio dei vasi linfatici, al fine di prevenire la formazione di idrocele post chirurgico
- Raccomandazione debole:
- Considerare il trattamento del varicocele in presenza di queste circostanze:
- varicocele sintomatico
 - condizioni aggiuntive testicolari che possono minare la fertilità
 - varicocele bilaterale
 - alterazioni del liquido seminale (negli adolescenti più grandi)
 - ragioni cosmetiche correlate al gonfiore dei vasi a livello scrotale

Bibliografia

1. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000 Sep;86(4):490-3. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00735.x. PMID: 10971279.
2. Griffiths L, Vasudevan V, Myers A, Morganstern BA, Palmer LS. The role of inheritance in the development of adolescent varicoceles. *Transl Androl Urol.* 2018 Dec;7(6):920-925. doi: 10.21037/tau.2018.09.02. PMID: 30505728; PMCID: PMC6256048
3. Barradas V, Pereira Antoniassi M, Intasqui P, Nichi M, Pimenta Bertolla R, Montagnini Spaine D. Evaluation of oxidative stress in seminal plasma of adolescents with varicocele. *Reprod Fertil.* 2021 May 28;2(2):141-150. doi: 10.1530/RAF-20-0048. PMID: 35128449; PMCID: PMC8812440.
4. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG Jr, Paltiel HJ, Rosoklija I, Retik AB. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 2):1584-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.169. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17707046.
5. Cornud F, Amar E, Hamida K, Thiounn N, Hélénon O, Moreau JF. Imaging in male hypofertility and impotence. *BJU Int.* 2000 Jul;86 Suppl 1:153-63. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00593.x. PMID: 10961285
6. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, Lotti F, Markiet K, Nikolic O, Ramanathan S, Ramchandani P, Rocher L, Secil M, Sidhu PS, Skrobisz K, Studniarek M, Tsili A, Tuncay Turgut A, Pavlica P, Derchi LE; members of the ESUR-SPIWG WG. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):11-25. doi: 10.1007/s00330-019-06280-y. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332561
7. Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol.* 2011 Oct;29(5):645-50. doi: 10.1007/s00345-011-0701-4. Epub 2011 May 24. PMID: 21607575.
8. Vaganée D, Daems F, Aerts W, Dewaide R, van den Keybus T, De Baets K, De Wachter S, De Win G. Testicular asymmetry in healthy adolescent boys. *BJU Int.* 2018 Oct;122(4):654-666. doi: 10.1111/bju.14174. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29461677.
9. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG Jr, Paltiel HJ, Rosoklija I, Retik AB. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 2):1584-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.169. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17707046.
10. Fine RG, Gitlin J, Reda EF, Palmer LS. Barriers to use of semen analysis in the adolescent with a varicocele: Survey of patient, parental, and practitioner attitudes. *J Pediatr Urol.* 2016 Feb;12(1):41.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.06.015. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26342542.
11. Aragona F. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology.* 1994 Jul;44(1):150. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80033-2. PMID: 8042261.
12. Van Batavia JP, Lawton E, Frazier JR, Zderic SA, Zaontz MR, Shukla AR, Srinivasan AK, Weiss DA, Long CJ, Canning DA, Kolon TF. Total Motile Sperm Count in Adolescent Boys with Varicocele is Associated with Hormone Levels and Total Testicular Volume. *J Urol.* 2021 Mar;205(3):888-894. doi: 10.1097/JU.0000000000001405. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026928; PMCID: PMC8903068.
13. Patil N, Javali T. Varicocelectomy in adolescents - Does it safeguard future fertility? A single centre experience. *J Pediatr Urol.* 2022 Feb;18(1):5.e1-5.e10. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.11.020. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34980555.
14. Bedir F, Keskin E, Karabakan M, Karabulut I, Yilmazel FK, Özbey EG, Aksoy Y, Özbey I. Evaluation of testicular catch-up growth in adolescent microsurgical varicocelectomy. *Turk J Urol.* 2017 Jun;43(2):135-140. doi: 10.5152/tud.2017.51436. Epub 2017 May 3. PMID: 28717535; PMCID: PMC5503430.
15. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.



Vacanze all'estero a rischio: la SEU tipica e i dati dell'ItalKid-HUS Network

Thomas Ria¹, Maria Cristina Mancuso¹, Laura Daprai², Maria Francesca Liporace², Alessandra Gazzola³, Sara Arnaboldi⁴, Federica Vianello¹, Mario Luini⁵, Dario Consonni⁶, Gianluigi Ardisino¹

1. Centro per la Cura e lo Studio della Sindrome Emolitica Uremica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; 2. SC Patologia Clinica, Laboratorio di Microbiologia, Fondazione IRCCS CA' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; 3. Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Lodi; 4. Department of Food Safety, Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna "Bruno Ubertini" (IZSLER), Brescia; 5. Institute of Agricultural Biology and Biotechnology, National Research Council, Lodi; 6. Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano



Abstract Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a severe thrombotic micro-angiopathy triggered by Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC). Although environmental sources of STEC are known, the source of infection usually remains unknown. In recent years we observed several cases of infection in children returning from vacations, thus we evaluated the association between the infection and travel patterns. We analyzed all Shiga toxin genes-positive children with bloody diarrhea identified during 2023 by the ItalKid-HUS Network and a questionnaire regarding travels abroad was administered. Of 43 cases with STEC infection, 32 had uncomplicated infection while 11 developed HUS; 20 had travelled. For 12 (10 travelled to Egypt, 1 to Kosovo and 1 to Albania), we identified an association between infection and travelling. The relative risk associated to Egypt was 88-fold.

Riassunto La sindrome emolitico-uremica (SEU) è una grave microangiopatia trombotica causata da *E. coli* produttore di Shiga-tossina (STEC). Le fonti di STEC sono note, ma la causa dell'infezione resta spesso ignota. Negli ultimi anni sono stati osservati diversi casi in bambini dopo le vacanze, per cui si è deciso di analizzare l'associazione tra mete di viaggio e infezione. Considerati tutti i bambini con diarrea ematica positivi alla Shiga-tossina identificati nel 2023 dall'ItalKid-HUS Network, alle famiglie è stato somministrato un questionario sui viaggi all'estero. Su 43 casi di infezione da STEC, in 32 l'infezione non era complicata mentre 11 hanno sviluppato la SEU; 20 avevano viaggiato all'estero. Per 12 (10 erano stati in Egitto, 1 in Kosovo e 1 in Albania), è emersa un'associazione tra infezione e viaggio e il rischio associato all'Egitto è risultato 88 volte maggiore.

La sindrome emolitico-uremica (SEU) correlata a *Escherichia coli* produttore di tossina Shiga (STEC) è una microangiopatia trombotica grave e potenzialmente fatale che si sviluppa come complicazione di un'infezione intestinale da STEC in circa il 12-23% dei soggetti pediatrici infettati¹. La malattia è una zoonosi endemo-epidemiche che colpisce bambini e adulti in tutto il mondo con un'incidenza stimata in Europa di 6.3 casi per milione di bambini all'anno².

I ruminanti rappresentano il principale serbatoio noto di STEC e i bambini possono essere infettati attraverso l'ingestione di carne poco cotta, latticini o verdure. Altre possibili fonti di infezione includono il nuoto in acqua contaminata, il contatto diretto con gli animali e la trasmissione interumana³.

Nonostante gli sforzi generalizzati (agricoli, veterinari, umani e di sicurezza alimentare) per combattere la diffusione di questa grave infezione, però, nei singoli pazienti, la fonte di infezione rimane sconosciuta nella stragrande maggioranza dei casi^{4,5}.

Nel Nord Italia è attivo dal 2009 un sistema di sorveglianza atto all'identificazione precoce e alla gestione dell'infezione da STEC (ItalKid-HUS Network). Nel contesto di tale sistema di sorveglianza, negli ultimi anni sono stati osservati diversi casi di infezione in bambini di ritorno da vacanze all'estero e, per questo motivo, è stato deciso di indagare l'associazione tra il viaggio e il rischio di infezione da STEC nella popolazione di riferimento.

Metodi

L'ItalKid-HUS Network è un sistema di sorveglianza che esegue lo screening precoce per i geni della tossina Shiga in tutte le diarree ematiche nei bambini. Comprende 63 unità pediatriche nel Nord Italia, con una popolazione pediatrica di riferimento di 2,3 milioni⁴.

Il presente studio ha considerato tutti i bambini con diarrea ematica positivi alla tossina Shiga identificati dal sistema di sorveglianza dal 1° gennaio al 31 dicembre 2023. La diarrea ematica viene definita come: diarrea acuta (di durata inferiore ai 10 giorni) con sangue visibile in almeno un movimento intestinale (anche solo in tracce), osservato dai professionisti sanitari o riportato dai care-givers. La diagnosi di SEU da STEC viene formulata in presenza di concomitante consumo piastrinico (conta piastrinica <150,000/mm³ o una riduzione superiore al 50% rispetto al valore basale), emolisi non immunomediata (con anemia e/o aptoglobina consumata e/o incremento della lattato deidrogenasi al di sopra dei limiti di riferimento) e danno renale (con creatinina sierica superiore al range di normalità per sesso ed età e/o proteinuria e/o ematuria), in pazienti con evidenza di infezione da STEC (in cui sia stata riscontrata positività per tossina Shiga o per gli anticorpi anti-lipopolisaccaride).

Per la raccolta dei dati necessari allo studio, le famiglie dei pazienti sono state contattate e, dopo aver ottenuto il consenso informato, è stato loro somministrato un breve questionario relativo ai recenti viaggi all'estero. Per l'analisi statistica è stato utilizzato un metodo denominato self-controlled case series (SCCS), in cui l'incidenza di un evento clinico (esito) verificatosi in un intervallo di tempo definito dopo l'esposizione viene confrontata con l'incidenza nei periodi di riferimento (non esposti) prima e dopo i periodi di esposizione⁶⁻⁹.

Il paese di infezione è stato definito come quello in cui il paziente ha più probabilmente acquisito la malattia, considerando il tempo di incubazione dell'infezione da STEC (minimo due e massimo cinque giorni) e il successivo svi-

luppo dei sintomi. Per ciascun bambino e viaggio, sono stati classificati come "esposti" (cioè a rischio) i giorni dal 3° giorno dall'arrivo all'estero fino al 5° giorno dopo la fine del viaggio. Tutti i restanti giorni sono stati classificati come "non esposti".

Risultati

Durante il 2023, sono stati identificati 43 bambini (24 maschi), di età compresa tra 0.7 e 17.3 anni. Di questi, 32 hanno mostrato solo diarrea ematica correlata a STEC, mentre 11 hanno sviluppato la SEU come complicazione dell'infezione. La maggior parte dei casi (31; 72%) si è verificata tra maggio e settembre. Dei 43 pazienti studiati, 23 non avevano viaggiato all'estero, acquisendo l'infezione in Italia; 12 casi invece avevano viaggiato in Egitto e otto in altri paesi (Tabella 1).

Nei periodi esposti, sono stati osservati 12 casi di infezione con un rischio relativo (IRR) di 17,2 (IC 95%: 6,16-48,0). Dieci bambini si trovavano nella finestra di esposizione dopo aver viaggiato in Egitto. Di questi, sette hanno sviluppato l'infezione da STEC mentre erano in Egitto e tre hanno iniziato a presentare sintomi entro il secondo giorno dopo il loro rientro in Italia. Di questi 10 bambini, cinque hanno successivamente sviluppato la SEU. Il corrispondente IRR è risultato di 88,6 (IC 95%: 17,0-462). Due casi hanno sviluppato la malattia in concomitanza di un viaggio in Kosovo e Albania, con un rischio relativo associato solo lievemente aumentato (IRR: 1,67; IC 95%: 0,26-10,7). L'analisi dei sierotipi per i casi acquisiti in Egitto ha mostrato un'ampia variabilità dei ceppi isolati (Tabella 1).

L'analisi dettagliata delle esposizioni per i 10 soggetti infettati in Egitto non ha rivelato alcun fattore di rischio specifico (Tabella 2). L'unico fattore comune fra tali casi è rappresentato dal viaggio in Egitto stesso. La distribuzione geografica dei casi associati al viaggio in Egitto è mostrata nella Figura 1.

Discussione

Il presente studio ha indagato il ruolo del viaggio all'estero nell'infezione da STEC per i bambini italiani. Dall'analisi è emerso un rischio estremamente elevato di contrarre l'infezione in associazione al viaggio in Egitto (IRR: 88). I diversi sierotipi identificati escludono chiaramente la possibilità di un'epidemia monocentrica. Tutti i bambini erano, di fatto, ospiti di villaggi turistici e hanno consumato solamente pasti e bevande forniti dalla struttura. L'analisi delle esposizioni non ha fornito prova di un'unica fonte individuabile di infezione; pertanto, i casi registrati sono da considerarsi sporadici.

L'incidenza di infezioni da STEC per il Medio Oriente è

Tabella 1. **Dati demografici, caratteristiche della malattia e viaggi relativi ai bambini infettati da STEC identificati durante il 2023 dal sistema di sorveglianza ItalKid-HUS Network**

N.	Genere	Età (anni)	Mese di insorgenza dei sintomi	Malattia	Tossina Shiga	Sierotipo (isolato STEC)	Viaggi all'estero nel 2023	Giorni all'estero	Paese di infezione
1	F	11,5	Gennaio	Enterite	1+2	O157	Nessuno	-	Italia
2	M	0,8	Febbraio	Enterite	2	O116	Nessuno	-	Italia
3	F	12,3	Marzo	SEU	1+2	O157	Nessuno	-	Italia
4	M	7,5	Marzo	Enterite	1*	ND	Nessuno	-	Italia
5	M	11,0	Marzo	Enterite	2*	ND	Nessuno	-	Italia
6	M	1,0	Aprile	Enterite	1*	O151	Nessuno	-	Italia
7	F	3,4	Maggio	Enterite	1, 2	O71, O26	Nessuno	-	Italia
8	M	3,7	Maggio	SEU	1+2	O111	Egitto, Spagna	14	Egitto
9	M	0,7	Maggio	Enterite	2*	ND	Egitto	70	Italia
10	M	6,0	Maggio	Enterite	1	O127	Romania, Turchia	17	Italia
11	F	12,5	Giugno	Enterite	2*	O103, O145*	Nessuno	-	Italia
12	F	2,3	Giugno	Enterite	2*	Non Top 6*	Nessuno	-	Italia
13	F	0,9	Giugno	Enterite	2*	Non Top 6*	Croazia	8	Italia
14	M	1,3	Giugno	Enterite	1	O186	Egitto	9	Egitto
15	M	6,7	Luglio	SEU	ND	ND	Egitto	8	Egitto
16	F	8,7	Luglio	SEU	1+2	O71	Egitto	8	Egitto
17	M	13,3	Luglio	SEU	1	O26	Nessuno	-	Italia
18	M	3,3	Luglio	Enterite	2	O157	Nessuno	-	Italia
19	M	10,9	Agosto	Enterite	1	O26	Francia	4	Italia
20	F	1,1	Agosto	Enterite	1*	ND	Australia	290	Italia
21	M	15,8	Agosto	Enterite	2*	ND	Nessuno	-	Italia
22	F	15,1	Agosto	SEU	1+2*	O157*	Egitto	8	Egitto

Segue

N.	Genere	Età (anni)	Mese di insorgenza dei sintomi	Malattia	Tossina Shiga	Sierotipo (isolato STEC)	Viaggi all'estero nel 2023	Giorni all'estero	Paese di infezione
23	F	9,3	Agosto	SEU	1+2*	Non Top 6*	Egitto, Spagna, Svizzera	15	Egitto
24	F	0,7	Agosto	SEU	ND	ND	Kosovo	18	Kosovo
25	M	2,2	Agosto	Enterite	1	O111	Svizzera, Egitto	225	Egitto
26	M	2,6	Agosto	Enterite	1	O71	Egitto	14	Egitto
27	M	5,2	Agosto	Enterite	Stx+	ND	Nessuno	-	Italia
28	F	4,9	Agosto	SEU	2*	ND	Nessuno	-	Italia
29	M	1,4	Agosto	Enterite	1	O5	Nessuno	-	Italia
30	F	11,4	Agosto	Enterite	2*	ND	UK, Egitto	19	Italia
31	M	1,1	Settembre	Enterite	2	O26	Romania	29	Italia
32	M	17,3	Settembre	Enterite	1+2	O157	Nessuno	-	Italia
33	M	10,0	Settembre	Enterite	1+2*	ND	Albania	25	Albania
34	F	7,5	Settembre	Enterite	1*	O111*	Nessuno	-	Italia
35	F	1,2	Settembre	Enterite	1+2*	O157*	Nessuno	-	Italia
36	F	7,7	Settembre	SEU	2*	Non Top 6*	Nessuno	-	Italia
37	M	15,9	Settembre	Enterite	2*	ND	Nessuno	-	Italia
38	F	1,7	Novembre	Enterite	1	O111	Spagna, Egitto	16	Egitto
39	M	0,5	Novembre	Enterite	1*	Non Top 6*	Egitto	8	Egitto
40	M	3,8	Novembre	Enterite	1+2*	O157*	Nessuno	-	Italia
41	F	2,2	Novembre	Enterite	1+2	O157	Nessuno	-	Italia
42	F	5,0	Dicembre	Enterite	2*	Non Top 6*	Nessuno	-	Italia
43	M	2,4	Dicembre	SEU	2*	Non Top 6*	Spagna	11	Italia

Legenda: F: Femmina; M: Maschio; *: Determinata nelle feci solo tramite Real Time PCR; Non Top 6: STEC il cui sierotipo non è O157, O26, O103, O111, O104 o O145; ND: Non determinato; Stx+: il test utilizzato non è in grado di distinguere tra Stx1 e Stx2. I casi evidenziati (in grassetto) si riferiscono a quelli acquisiti in Egitto.



Tabella 2. **Analisi delle esposizioni all'interno dei casi correlati al viaggio in Egitto**

N.	Luogo di Vacanza	Struttura*	Acqua Potabile	Ghiaccio	Frutta Fresca	Verdura Fresca	Carne	Latticini	Cibo di Strada	Acqua per Nuotare
8	Sharm El Sheik	A1	Bottiglia e dispenser	No	Sì	No	Sì	Sì	No	Piscina e mare
14	Marsa Matruh	B1	Solo bottiglia	No	Sì	No	Sì	Sì	No	Solo piscina
15	Marsa Matruh	B1	Solo bottiglia	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Piscina e mare
16	Marsa Alam	C1	Solo bottiglia	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Piscina e mare
22	Sharm El Sheik	A2	Bottiglia e dispenser	No	No	No	No	No	No	Piscina e mare
23	Marsa Alam	C2	Solo bottiglia	No	Sì	No	Sì	Sì	No	Piscina e mare
25	Sharm El Sheik	A3	Solo bottiglia	No	Sì	No	No	Sì	No	Piscina e mare
26	Hurgada	D1	Solo bottiglia	No	Sì	No	Sì	Sì	No	Piscina e mare
38	Marsa Alam	C3	Solo bottiglia	No	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Piscina e mare
39	Marsa Alam	C4	Solo bottiglia	No	Sì	No	No	No	No	Piscina e mare

Legenda: *A(n): Struttura a Sharm El Sheik; B(n): Struttura a Marsa Matruh; C(n): Struttura a Marsa Alam; D(n): Struttura a Hurgada.

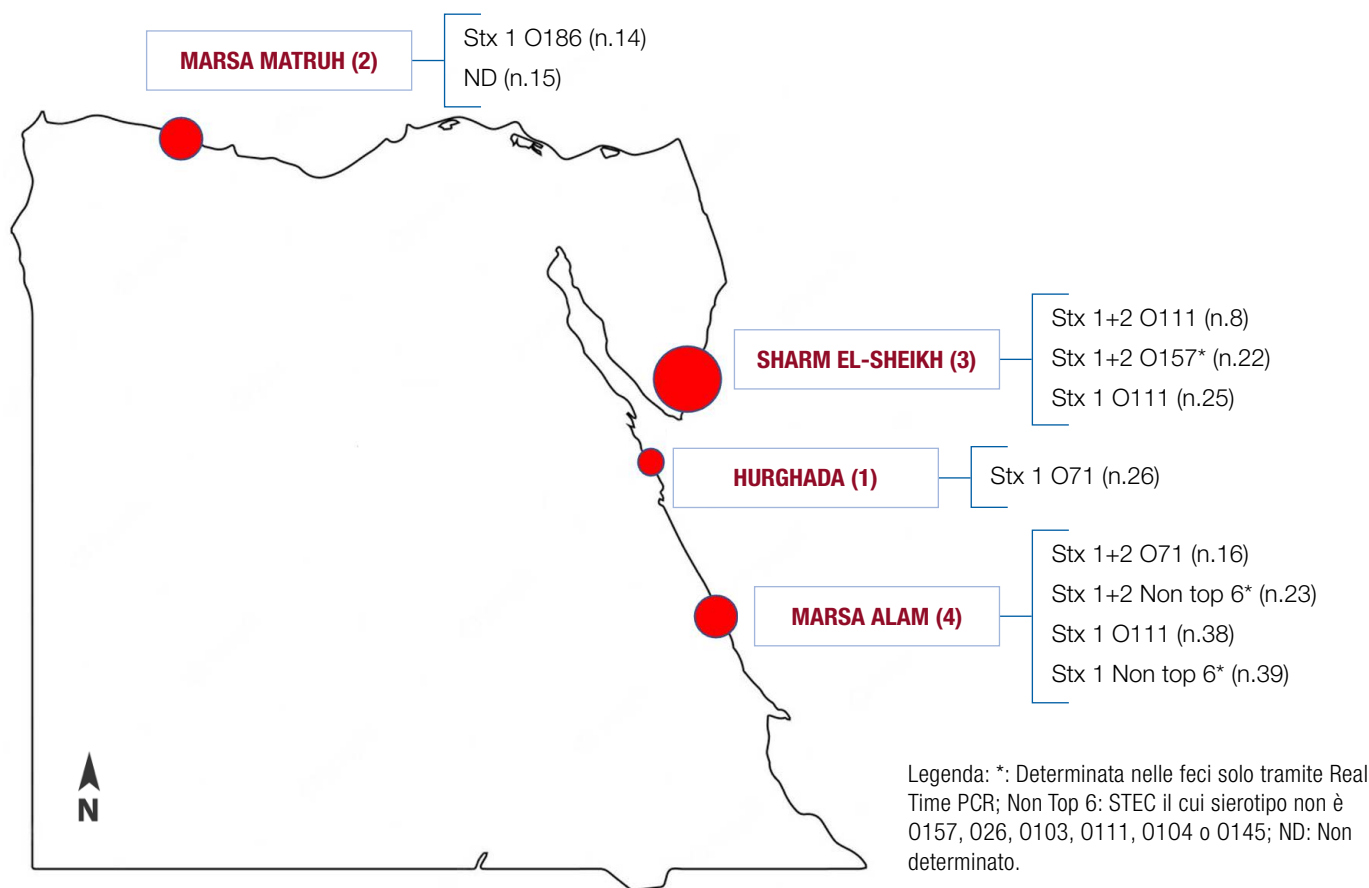
stimata attorno ai 152 casi per 100.000, molto più alta rispetto all'incidenza dell'Europa Centrale (47.1)¹⁰. Inoltre, è stata descritta un'alta prevalenza di STEC in alimenti crudi (latte e carne bovina), bestiame ed esseri umani con diarrea in alcune aree dell'Egitto¹¹.

L' aumentato rischio di infezioni, in particolare da patogeni enterici, per coloro che viaggiano in Egitto e più in generale nei paesi caldi, non rappresenta una novità per la comunità scientifica e tale argomento è stato oggetto di diverse pubblicazioni¹²⁻¹⁹. Tuttavia, l'infezione da STEC è associata a una complicità potenzialmente letale nei bambini e merita quindi un'attenzione particolare. Nel corso degli ultimi anni, la Germania, il Regno Unito e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) hanno segnalato casi di infezione da STEC e SEU in soggetti di ritorno da viaggi in Egitto²⁰⁻²³, ma questo fenomeno non è mai stato studiato in modo sistematico in precedenza.

Nel contesto dell'attività dell'ItalKid-HUS Network è stata posta in più occasioni l'attenzione sulla possibile associazione tra la SEU e i viaggi all'estero. Dopo la pandemia di Covid-19, la ripresa dell'attitudine delle famiglie a viaggiare per le vacanze, e in particolare verso l'Egitto²⁴⁻²⁵, potrebbe aver contribuito all'aumento del numero di infezioni da STEC contratte in quel Paese. In aggiunta, rispetto alla casistica mostrata, va sottolineato che, oltre ai 10 bambini con documentata infezione in Egitto, altri due pazienti (ID 9 e ID 30) hanno sviluppato i primi sintomi solo poco dopo il loro ritorno in Italia, sempre dall'Egitto (dopo 6 e 8 giorni, rispettivamente), ma oltre il periodo arbitrariamente definito come esposizione nella presente analisi.

È interessante infine notare l'alta proporzione di SEU tra i pazienti infettatisi in Egitto (5/10: 50%) rispetto ai restanti casi (6/33: 18%), con un rapporto di proporzione di 2,75 (IC 95%: 1,06-7,13). Questo potrebbe essere dovuto a una maggiore virulenza delle infezioni acquisite in Egitto o a un bias di selezione, ipotizzando che la maggioranza

Figura 1. **Posizione geografica dei luoghi di villeggiatura in Egitto legati all'acquisizione dell'infezione da STEC nella popolazione analizzata**



delle infezioni non complicate potrebbero non essere state intercettate se risoltesi durante la vacanza. In tal caso il rischio relativo di acquisizione dell'infezione in Egitto risulterebbe ancora maggiore di quello calcolato.

Sebbene l'identificazione delle fonti di infezione da STEC sia alquanto difficile, dai nostri dati si evidenzia come quasi un quarto dei casi registrati nel nostro sistema di sorveglianza nel 2023 sia associato ad un viaggio in Egitto. La maggior parte dei casi, compresi quelli acquisiti in Egitto, si concentra nel periodo estivo (maggio-settembre), coerentemente con la nota stagionalità dell'infezione da STEC e l'aumento dei viaggi durante le vacanze scolastiche. I possibili veicoli di infezione sono molti (ingestione di carne poco cotta, latticini, verdure, nuoto in acque contaminate, contatto diretto con animali, trasmissione interumana). Tuttavia, in questo studio non è stato possibile individuare alcuna causa specifica di infezione, ad eccezione del rischio generale derivante dai viaggi in Egitto.

Conclusioni

Dato il documentato aumentato rischio di infezione da STEC correlato al viaggio nelle località turistiche egiziane, considerato il gran numero di turisti che visitano tali aree ogni anno, si consiglia ai colleghi pediatri di informare le famiglie che viaggiano in Egitto con bambini di essere molto caute e di applicare tutte le misure preventive generali per evitare l'infezione (lavaggio delle mani prima dei pasti, bere solo acqua in bottiglia ed evitare carne e verdure poco cotte, street-food e il contatto diretto con gli animali).

Per i soggetti di ritorno dall'Egitto con diarrea emorragica, come già raccomandato nella diarrea del viaggiatore per i pazienti adulti²⁶⁻²⁷, potrebbe essere considerata l'opportunità di avviare una terapia con azitromicina visti l'elevato rischio che lo STEC possa essere l'agente scatenante e i buoni risultati ottenuti in alcuni studi preliminari con il farmaco in questione²⁸. Saranno poi necessarie indagini mirate a livello locale per identificare le specifiche fonti di infezione al fine di sviluppare misure preventive efficaci.

Bibliografia

1. Ardissino G, Possenti I, Vignati C, Daprai L, Capone V, Brigotti M, Luini MV, Consonni D, Montini G. Is Shiga toxin 1 protective for the development of Shiga toxin 2-related hemolytic uremic syndrome in children? Data from the ItalKid-HUS Network. *Pediatr Nephrol*. 2020 Oct;35(10):1997-2001. doi: 10.1007/s00467-020-04697-y. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734345.
2. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, Paracchini V, Tel F, Possenti I, Belingheri M, Civitillo CF, Sardini S, Ceruti R, Baldioli C, Tommasi P, Parola L, Russo F, Tedeschi S. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016 Apr;175(4):465-73. doi: 10.1007/s00431-015-2642-1. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26498648.
3. Terajima J, Izumiya H, Hara-Kudo Y, Ohnishi M. Shiga Toxin (Vero-toxin)-producing *Escherichia coli* and Foodborne Disease: A Review. *Food Saf (Tokyo)*. 2017 Jun 3;5(2):35-53. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2016029. PMID: 32231928; PMCID: PMC6989183.
4. Ardissino G, Vignati C, Masia C, Capone V, Colombo R, Tel F, Daprai L, Testa S, Dodaro A, Paglialonga F, Luini M, Brigotti M, Piccolo D, Baldioli C, Pagani F, Ceruti R, Tommasi P, Possenti I, Cresseri D, Consonni D, Montini G, Argittu M; ItalKid-HUS Network. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the ItalKid-HUS Network. *J Pediatr*. 2021 Oct;237:34-40.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.048. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34197890.
5. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, Bonacorsi S, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018 May;48(3):167-174. doi: 10.1016/j.medmal.2017.09.012. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29054297.
6. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 1995;51:228-235.
7. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;;354:i4515.
8. Cadarette SM, Maclure M, Delaney JAC, Whitaker HJ, Hayes KN, Wang SV, Tadrous M, Gagne JJ, Consiglio GP, Hallas J. Control yourself: ISPE-endorsed guidance in the application of self-controlled study designs in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Jun;30(6):671-684. doi: 10.1002/pds.5227. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33715267; PMCID: PMC8251635.
9. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768-1797.
10. Majowicz SE, Scallan E, Jones-Bitton A, Sargeant JM, Stapleton J, Angulo FJ, Yeung DH, Kirk MD. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014 Jun;11(6):447-55. doi: 10.1089/fpd.2013.1704. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24750096; PMCID: PMC4607253.
11. Elmonir, W., Shalaan, S., Tahoun, A. et al. Prevalence, antimicrobial resistance, and genotyping of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in foods of cattle origin, diarrheic cattle, and diarrheic humans in Egypt. *Gut Pathog* 13, 8 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00402-y>.
12. McKeown P, O'Connor M, McDonnell G, Di Renzi M, Foley B, Garvey P, McNamara E, Codd S, Cosgrove C, de la Harpe D. Outbreak of shigellosis in Irish holidaymakers associated with travel to Egypt. *Euro. Surveill*. 2005;10(26):pii=2737. <https://doi.org/10.2807/esw.10.26.02737-en>.
13. Frank C, Walter J, Muehlen M, Jansen A, van Treeck U, Hauri A M, Zoellner I, Schreier E, Hamouda O, Stark K. Large outbreak of hepatitis A in tourists staying at a hotel in Hurgada, Egypt, 2004 – orange juice implicated. *Euro. Surveill*. 2005;10(23):pii=2720. <https://doi.org/10.2807/esw.10.23.02720-en>.
14. Couturier E, Roque-Afonso AM, Letort MJ, Dussaix E, Vaillant V, de Valk H. Cluster of cases of hepatitis A with a travel history to Egypt, September-November 2008, France. *Euro Surveill*. 2009;14(3):pii=19094. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19094>.
15. Robesyn E, Micalessi MI, Quoilin S, Naranjo M, Thomas I. Cluster of hepatitis A cases among travellers returning from Egypt, Belgium, September through November 2008. *Euro Surveill*. 2009;14(3):pii=19095. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19095>
16. Bernard H, Frank C. Cluster of hepatitis A cases among travellers returning from Egypt, Germany, September through November 2008. *Euro Surveill*. 2009;14(3):pii=19096. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19096> .
17. Riddle MS, Rockabrand DM, Schlett C, Monteville MR, Frenck RW, Romine M, Ahmed SF, Sanders JW. A prospective study of acute diarrhea in a cohort of United States military personnel on deployment to the Multinational Force and Observers, Sinai, Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Jan;84(1):59-64. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0093. PMID: 21212203; PMCID: PMC3005493.
18. Zvereva NN, Saifullin MA, Sayfullin RF, Erovichenkov AA, Bazarova MV, Pshenichnaya NY. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101447. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.07.003. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31284068.
19. Lääveri T, Vlot JA, van Dam AP, Häkkinen HK, Sonder GJB, Visser LG, Kantele A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) among travellers to Africa: destination-specific data pooled from three European prospective studies. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 23;18(1):341. doi: 10.1186/s12879-018-3245-z. PMID: 30037325; PMCID: PMC6057027.
20. Food Safety News (FSN). Germany reports E. coli cases linked to Egypt. Bainbridge Island: FSN; 30 Jul 2019. Available from: <https://www.foodsafetynews.com/2019/07/germany-reports-e-coli-cases-linked-to-egypt>.
21. Public Health England (PHE). PHE issues advice to people travelling to Egypt. London: PHE; 26 Jul 2019. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/phe-issues-advice-to-people-travelling-to-egypt>.
22. Food Safety News (FSN). Germany sounds E. coli and HUS alert after travel to Egypt. Bainbridge Island: FSN; 17 Jul 2023. Available from: <https://www.foodsafetynews.com/2023/07/germany-sounds-e-coli-and-hus-alert-after-travel-to-egypt>.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). Stockholm: ECDC; 28 Feb 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-stec>.
24. State Information Service(SIS). Media Center. Tourism News. Egypt



- to receive 13.1M tourists by end of 2023. Cairo: SIS; 8 Aug 2023. Available from: <https://www.sis.gov.eg/Story/185107/Egypt-to-receive-13.1M-tourists-by-end-of-2023?lang=en&#:~:text=Fitch%20Solutions%20predicts%20a%20further,billion%20within%20the%20same%20period>.
25. State Information Service (SIS). Media Center. Tourism News. Incoming tourism to Egypt hits record-breaking 14.9 million tourists in 2023: Ahmed Issa. Cairo: SIS; 17 Jan 2024. Available from: <https://sis.gov.eg/Story/191180/Incoming-tourism-to-Egypt-hits-record-breaking-14.9-million-tourists-in-2023-Ahmed-Issa?lang=fr%2F1000>.
26. Hill DR, Beeching NJ. Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):481-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833dfca5. PMID: 20683261.
27. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):38-48. doi: 10.2174/1872213X13666190514105054. PMID: 31084597; PMCID: PMC6751351.
28. Ardissino, Gianluigi1; Dato, Letizia2; Mancuso, Maria Cristina1; Ria, Thomas1; Rossetti, Daniele1; Tomassini, Elena3; Daprai, Laura3. Azithromycin for the Prevention of Hemolytic Uremic Syndrome in Shiga Toxin-Positive Diarrhea: Proof of Concept: FR-PO0705. *Journal of the American Society of Nephrology* 36(10S):10.1681/ASN.20255qrr-4kbz, October 2025. | DOI: 10.1681/ASN.20255qrr-4kbz

I molteplici effetti sinergici del latte materno sullo sviluppo neurologico

Andrea Vania

Ricercatore indipendente, già Responsabile Centro di Dietologia e Nutrizione Pediatrica, Policlinico Umberto I e Università Sapienza, Roma



Abstract Human milk remains the biological reference standard for infant feeding, and its role in neurological development is now supported by converging epidemiological, biological, and clinical evidence. The association between breastfeeding and better cognitive, linguistic, and neurobehavioural outcomes has long been recognised, but the overall picture is becoming more robust, albeit with the need for careful distinction between association and causality. The evidence is particularly convincing in preterm infants, in whom exposure to human milk is associated with better neurocognitive outcomes. In term-born infants, the benefits appear more modest, yet still present. Many plausible, probably synergistic, mechanisms have been proposed, to which must be added the neurobiological value of the dyadic relationship of breastfeeding. No formula can ever fully reproduce such complexity. For these reasons, promoting and protecting breastfeeding, ideally at least until 2 years of age, is not only a nutritional goal, but also a neurological health choice and a public health priority.

Riassunto Il latte materno resta il riferimento biologico dell'alimentazione infantile, e il suo ruolo nello sviluppo neurologico è sostenuto da dati epidemiologici, biologici e clinici. L'associazione tra allattamento e migliori esiti cognitivi, linguistici e neurocomportamentali è nota da tempo, ma il quadro si sta facendo più solido, pur con la necessità di attenta distinzione tra associazione e causalità. Le evidenze sono più convincenti nei nati pretermine, in cui l'esposizione a LM si associa a migliori esiti neurocognitivi. Nei nati a termine i vantaggi sembrano più modesti, ma esistono. Tanti i meccanismi plausibili, probabilmente sinergici, cui si aggiunge il valore neurobiologico della relazione diadica dell'allattamento. Nessuna formula potrà mai riprodurre integralmente tale complessità. Per questo, promuovere e proteggere l'allattamento, idealmente almeno fino ai 2 anni, non è solo un obiettivo nutrizionale, ma anche una scelta di salute neurologica e di sanità pubblica.

Si tende spesso a pensare al latte materno (LM) soprattutto come alimento, mentre è molto di più: è un tessuto biologico dinamico, una secrezione complessa, una matrice capace di adattarsi al tempo della lattazione, all'età del bambino, alla diade madre-bambino nonché a specifici bisogni fisiologici e patologici. Questa premessa diventa essenziale nell'affrontare il tema dello sviluppo neurologico. Perché il cervello del lattante non si sviluppa soltanto ricevendo segnali nutrizionali, bensì ricevendo anche segnali immunologici, endocrini, microbici, sensoriali e relazionali. È in questa pluralità di segnali che il LM mantiene, ancora oggi, una superiorità biologica non pienamente imitabile, e che mai, probabilmente, lo sarà.

L'OMS e l'UNICEF raccomandano l'allattamento esclusivo per i primi sei mesi di vita e il suo proseguimento fino a un anno, meglio se fino ai due anni e anche oltre, insieme a un'adeguata alimentazione complementare^{1,2}. Non è, come talvolta si pensa, un auspicio generico o una formula di rito: è una raccomandazione che incorpora una visione complessiva dello sviluppo del bambino e dei suoi determinanti di salute. In Italia, tuttavia, i dati più recenti dell'Istituto Superiore di Sanità mostrano che, pur permanendo una discreta diffusione dell'allattamento al seno nei primi mesi, la sua prosecuzione oltre l'anno è ancora limitata: la prevalenza di bambini che assumono LM a 12-15 mesi di età è del 31,3%, con una marcata variabilità territoriale, mentre i bambini mai allattati sono l'11,7%³. Se si vuole davvero stimolare quanto più possibile l'allattamento al seno, dobbiamo farlo su basi scientifiche rigorose, evitando sia esagerati entusiasmi sia l'assimilazione del LM a una semplice alternativa alimentare fra varie possibili.

Il contesto nel quale le famiglie maturano le loro scelte, peraltro, non è neutrale. La serie di "Lancet" del 2023⁴ ha documentato efficacemente come il mercato dei sostituti del LM, e le relative strategie comunicative, influenzino non soltanto il comportamento dei genitori, ma anche la cornice culturale entro cui l'allattamento viene percepito, sostenuto o abbandonato. Se si aggiungono difficoltà organizzative – rientro precoce al lavoro, sostegno non sempre adeguato e, talvolta, consigli sanitari poco coerenti – è facile comprendere perché il problema non sia soltanto "iniziare" l'allattamento, ma riuscire a mantenerlo nel tempo. Non a caso, l'aggiornamento 2025 della United States Preventive Services Task Force⁵ ha confermato che gli interventi di supporto all'allattamento al seno aumentano la prevalenza dell'allattamento esclusivo, ma anche di qualunque tipo di allattamento, fino ai sei mesi, ribadendo che la sua durata non dipende dalla sola volontà materna, ma anche dalla qualità del supporto ricevuto.

Relativamente allo sviluppo neurologico, il quesito scientifico centrale è il seguente: il LM migliora davvero lo sviluppo neurologico, oppure l'associazione osservata riflette in larga misura il peso dei fattori confondenti, come livello socio-economico, istruzione materna, quoziente intellettivo materno, qualità dell'ambiente familiare, maggiore responsività genitoriale? È una domanda legittima, tanto che la letteratura più seria la assume come problema metodologico principale. D'altra parte, una revisione sistematica molto recente, dedicata agli esiti di salute del lattante e del bambino, conferma che l'allattamento si associa a molteplici benefici durante larga parte dell'età pediatrica, pur riconoscendo i limiti intrinseci degli studi osservazionali e il ruolo, non del tutto eliminabile, di residui fattori confondenti⁶.

Una metanalisi ormai classica, ma tuttora importante, ha mostrato che l'allattamento si associa a un miglior pun-

teggio nei test di intelligenza, con un vantaggio medio di circa 3,4 punti; quando gli studi vengono controllati anche per il quoziente intellettivo materno, l'effetto si attenua, ma non scompare⁷. In altri termini: il confondimento conta, ma non sembra spiegare tutto. Anche un celebre studio di coorte brasiliano con follow-up a 30 anni va nella stessa direzione: in quel contesto, particolarmente interessante perché il pattern sociale dell'allattamento era meno sbilanciato che in altri Paesi, una sua maggior durata si associava in età adulta a valori più elevati di quoziente intellettivo, a un più alto livello di scolarità e a un reddito più alto⁸. Naturalmente nessuno studio osservazionale, per quanto elegante, può dare una risposta definitiva alla questione, ma quando l'associazione è coerente, dose-dipendente, biologicamente plausibile e osservata in coorti differenti, liquidarla come un semplice artefatto diventa difficile.

Negli ultimi anni il panorama si è ulteriormente arricchito. Un ampio studio di coorte del 2025, basato anche su confronti intrafamiliari tra fratelli, ha mostrato che un allattamento di almeno sei mesi si associa a minor frequenza di ritardi nell'acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio nonché di diagnosi di disturbi neuroevolutivi⁹. Un altro studio dello stesso anno ha osservato che la durata dell'allattamento si associa più avanti a differenze favorevoli di alcune caratteristiche strutturali cerebrali e della performance cognitiva¹⁰. Un'ulteriore coorte francese ha rilevato associazioni fra allattamento e migliori outcome neuroevolutivi a sei anni, pur continuando correttamente a sottolineare il peso dei fattori di contesto e la difficoltà di determinare chiari rapporti causa-effetto¹¹. Sono dati che riducono ulteriormente la plausibilità dell'idea secondo cui tutto si esaurirebbe nel profilo culturale o sociale delle famiglie che allattano più a lungo.

Va però ripetuto con chiarezza che il quadro non è uniforme. Come accennato, nei nati a termine l'effetto dell'allattamento sugli esiti neurocognitivi sembra essere modesto⁷, e non tutti gli studi mostrano la stessa intensità di associazione nei vari domini di sviluppo (linguaggio, memoria, funzioni esecutive, comportamento, motricità): alcune coorti suggeriscono un vantaggio più evidente per il linguaggio o per specifici profili cognitivi^{9,10}, altre documentano effetti più attenuati o più selettivi¹¹. Per questo, un discorso serio su allattamento, LM e neurosviluppo non può ridursi a slogan: inutile dire che il LM "rende più intelligenti" e che lo faccia in modo meccanico e lineare; serve invece riconoscere che sembra offrire, mediamente, un ambiente biologico e relazionale più favorevole allo sviluppo cerebrale.

Una popolazione in cui il vantaggio del LM rispetto allo sviluppo neurologico appare particolarmente credibile e importante è quella dei nati pretermine. Qui la questione diventa ancor più rilevante, perché ci troviamo di fronte a un cervello biologicamente più vulnerabile, esposto – in una fase critica del suo sviluppo – a infiammazione, stress



Tabella 1. **Principali componenti del latte materno potenzialmente coinvolti nello sviluppo neurologico**

Componente	Possibile ruolo nel neurosviluppo	Osservazioni
DHA e ARA	Contributo allo sviluppo di membrane neuronali e retina, alla sinaptogenesi e alla mielinizzazione	Meccanismo plausibile e biologicamente coerente
Colesterolo, colina, taurina	Contributo alla maturazione delle membrane del SNC, alla neurotrasmissione, alla formazione della mielina	Probabile effetto integrato con altri nutrienti
HMO	Modulazione del microbiota, contributo al funzionamento dell’asse intestino-cervello, possibili effetti neurotrofici	Dati promettenti ma ancora non definitivi
Lattoferrina	Effetti antinfiammatori, immunomodulanti, possibile supporto neurotrofico	Interesse crescente, soprattutto nel neonato
Microbiota del latte	Colonizzazione intestinale e contributo al dialogo immuno-neuronale	Campo in rapida evoluzione
Vescicole extracellulari / microRNA	Segnalazione biologica, regolazione cellulare	Area molto innovativa, ancora in buona parte inesplorata
Ormoni e fattori di crescita	Regolazione maturativa del SNC, del suo metabolismo, della sua plasticità	Verosimilmente rilevanti, in sinergia con altri componenti

ossidativo, instabilità emodinamica, infezioni, dolore procedurale, separazione dalla madre, ospedalizzazione protratta. In questo contesto il LM sembra davvero rappresentare una neuroprotezione. Una metanalisi del 2024, dedicata proprio ai pretermine, conclude che l'alimentazione con latte umano si associa a migliori esiti cognitivi e a una riduzione di alcuni disturbi neuroevolutivi, mentre l'effetto sullo sviluppo motorio resta meno definito¹².

Ancor più suggestivi sono gli studi che hanno collegato la quantità di LM ricevuto nelle prime settimane di vita dei pretermine a parametri di imaging cerebrale e ad outcome neurocognitivi a distanza. Già dieci anni fa Belfort e coll. avevano mostrato che, nei nati con meno di 30 settimane di età gestazionale, una maggior esposizione al LM nelle prime quattro settimane di vita si associava a un maggiore volume della sostanza grigia nucleare profonda all'età equivalente al termine e a migliori risultati a sette anni per quoziente intellettuale, memoria di lavoro, matematica e funzione motoria¹³. Nel 2022, in una coorte più ampia di ex-pretermine, lo stesso gruppo ha documentato associazioni favorevoli tra maggiori intake di LM in terapia intensiva neonatale e migliori risultati cognitivi e scolastici in età scolare, con minori sintomi di disattenzione/iperattività¹⁴. In altre parole, proprio nelle situazioni in cui il cervello è più fragile, i segnali di varia natura provenienti da LM e allattamento sembrano farsi più precisi.

Naturalmente, soprattutto nel pretermine bisogna distinguere tra latte della propria madre e latte donato. L'OMS raccomanda che i neonati di basso peso che non possa-

no ricevere il latte della propria madre ricevano, quando disponibile in sicurezza, latte umano donato¹⁵. Questa indicazione è fortissima sul piano clinico, soprattutto per la protezione intestinale (verso l'enterocolite necrotizzante, ad esempio); sul piano strettamente neuroevolutivo, però, la piena equivalenza tra latte donato e latte della propria madre non è ancora dimostrata. Provarlo sarebbe importante, perché eviterebbe da un lato di sminuire il valore del latte donato, dall'altro di appiattire possibili reali differenze biologiche.

Ma quali sono, concretamente, i meccanismi attraverso cui il LM potrebbe favorire il neurosviluppo? Non esiste un unico "principio attivo" responsabile del vantaggio osservato o ipotizzato. Il modello più convincente è quello sinergico. Il LM fornisce acidi grassi polinsaturi a lunga catena, tra cui docosaesaenoico (DHA) e arachidonico (ARA), componenti cruciali delle membrane neuronali e della retina; ma apporta anche colesterolo, colina, taurina, molecole contenenti acido sialico (alcuni Human Milk Oligosaccharides, glicoproteine, glicolipidi e gangliosidi) nonché altri costituenti che partecipano alla mielinizzazione, alla sinaptogenesi e alla plasticità neuronale; nonché lattoferrina, ormoni, fattori di crescita, citochine, microRNA e vescicole extracellulari, i cui effetti sul cervello in sviluppo sono oggetto di studi sempre più intensi¹⁶.

Vale la pena soffermarsi un po' di più su questa pluralità di componenti, perché il rischio, quando si parla di LM e cervello, è di ridurre tutto alla sola presenza del DHA e dell'ARA, che sono, certo, molecole cruciali, ma nel latte

umano non conta soltanto la presenza di singoli nutrienti, ma ancor più la loro organizzazione biologica. Così, la frazione lipidica non è un semplice serbatoio energetico, ma una struttura complessa nella quale la membrana del globulo di grasso (MFGM) veicola fosfolipidi, sfingomielina, glicoproteine, colesterolo e gangliosidi^{16,21}. Molte di queste molecole partecipano alla costruzione e al rimodellamento delle membrane cellulari, alla mielinizzazione e alla trasduzione del segnale neuronale. In altri termini, “quanto” lipide vi sia e “in quale forma biologica” venga offerto sono ugualmente importanti. È proprio questa architettura fine del latte umano, più che la sola somma dei suoi componenti, a renderne difficile l’imitazione da parte di qualunque sostituto industriale.

Anche il colesterolo merita più attenzione di quanta normalmente ne riceva. In età adulta lo consideriamo soprattutto come fattore di rischio metabolico, ma nel cervello in sviluppo è un costituente strutturale indispensabile, che entra nella composizione delle membrane neuronali, della mielina e di microdominii di membrana essenziali per il signalling cellulare^{16,17}. Analogamente, la colina fornisce gruppi metilici e substrati per la sintesi di fosfolipidi e acetilcolina, mentre la taurina sembra avere un ruolo nella maturazione retinica e cerebrale¹⁶. Nessuna di queste molecole, da sola, spiega il vantaggio del LM, ma tutte concorrono a delineare un ambiente nutrizionale e trofico particolarmente favorevole a un cervello in rapida crescita, tanto più in una fase della vita nella quale proliferazione cellulare, mielinizzazione, sinaptogenesi e potatura sinaptica si susseguono a velocità straordinaria.

Discorso analogo vale per le molecole contenenti acido sialico. Nel LM comprendono soprattutto alcuni oligosaccaridi sialilati, varie glicoproteine e diversi glicolipidi, tra cui i gangliosidi. L’interesse per questi composti nasce dal fatto che l’acido sialico è abbondantemente rappresentato proprio nelle strutture cerebrali implicate nell’interazione fra cellule nervose, nella plasticità sinaptica e nei processi di mielinizzazione. Anche qui, peraltro, sarebbe imprudente trasformare la plausibilità biologica in una certezza clinica lineare. Le ricerche suggeriscono infatti che il problema non vada letto in termini di “più o meno acido sialico”, ma in termini, per esempio, di profili specifici di oligosaccaridi e di interazioni tra componenti¹⁸. Non a caso, nei nati estremamente pretermine, i dati più interessanti non riguardano tanto il contenuto totale di acido sialico, quanto l’associazione di singoli HMO con diversi esiti delle scale di Bayley¹⁹. È un campo ancora giovane ma promettente, tanto da suggerire che la composizione qualitativa del LM possa contribuire, almeno in parte, alla variabilità degli esiti neuroevolutivi.

La lattoferrina rappresenta un ulteriore esempio di questa complessità. Sarebbe riduttivo considerarla soltanto come una proteina legante il ferro. La lattoferrina, infatti, partecipa sì alla regolazione dell’omeostasi del ferro, ma

possiede anche proprietà antimicrobiche, antivirali, antinfiammatorie e immunomodulanti^{16,17}. In un organismo immaturo, e in particolare nel pretermine, limitare l’infiammazione, ridurre il carico infettivo e modulare in modo appropriato la risposta immune significa verosimilmente proteggere anche il cervello, particolarmente sensibile all’infiammazione sistemica e allo stress ossidativo. Lo stesso si può dire per vari fattori di crescita, ormoni e citochine presenti nel latte umano: non semplici “aggiunte”, ma segnali biologici che si inseriscono in una fisiologia dello sviluppo assai più fine di quanto, fino a pochi anni fa, si fosse inclini a riconoscere^{16,17}.

Su un piano ancor più innovativo si collocano poi i microRNA e le vescicole extracellulari. I microRNA sono piccole molecole di RNA non codificante che regolano l’espressione genica; nel latte umano ne è stata identificata una grande varietà, e una quota rilevante è contenuta o protetta all’interno di vescicole extracellulari^{20,21}. Proprio tale confezionamento biologico rende plausibile la loro relativa resistenza alla digestione e la possibilità che interagiscano con l’epitelio intestinale e col sistema immunitario del lattante²¹. Da qui all’ipotesi di un’influenza, diretta o indiretta, sul neurosviluppo il passo concettuale è breve, anche se la dimostrazione nell’uomo è ancora incompleta (ci sono però dati incoraggianti dall’animale di laboratorio). In questa fase della ricerca, dunque, abbiamo buoni e promettenti motivi per ritenere che microRNA e vescicole extracellulari siano parte del “linguaggio biologico” del latte umano, ma non possiamo ancora attribuire loro effetti clinici certi sullo sviluppo neurologico. È però proprio questo livello epigenetico e intercellulare di comunicazione a mostrare quanto il latte umano sia lontano dall’essere una mera miscela di macro e micronutrienti^{17,20,21}.

Se si guarda così al LM, il microbiota non appare più come un capitolo separato, ma come un ulteriore livello di mediazione. I nutrienti classici, gli oligosaccaridi, le molecole contenenti acido sialico, la lattoferrina, i microRNA e le vescicole extracellulari non agiscono infatti in compartimenti stagni, ma concorrono tutti insieme anche a plasmare l’ambiente intestinale, la maturazione immunitaria, la permeabilità di barriera, la produzione di metaboliti e, in definitiva, la qualità del dialogo biologico tra l’intestino e il cervello¹⁸⁻²². Ed è probabilmente proprio questa convergenza di effetti, più che l’azione di una singola molecola, a spiegare perché il LM resti, anche sul piano neurologico, il riferimento biologico non pienamente sostituibile dell’alimentazione dei primi anni di vita^{16,17}.

A tutto ciò si aggiunge il microbiota del latte, che arriva al LM dall’intestino materno grazie al cosiddetto circolo entero-mammario. Dalla mammella questo microbiota raggiunge l’intestino di neonato e lattante e, analogamente a quello già presente in loco o in via di formazione, sembra agire anche sfruttando l’asse intestino-cervello²². Vale la pena ripeterlo: parlare di LM e cervello non signi-

fica più guardare soltanto ai nutrienti “classici”; significa anche considerare come il LM regoli con diverse modalità la colonizzazione intestinale, la maturazione immunitaria, la permeabilità di barriera, la produzione di metaboliti e, in definitiva, la comunicazione bidirezionale tra intestino e sistema nervoso centrale (SNC)^{18,22}. Le revisioni più recenti dedicano crescente attenzione a questo punto: il LM contribuisce a selezionare l'ecosistema microbico con cui quel bambino imparerà, per così dire, a dialogare biologicamente con il proprio cervello in sviluppo.

Particolarmente affascinante anche il capitolo degli HMO, non nutrienti “energetici” per il bambino, ma molecole bioattive che svolgono funzioni prebiotiche, antiadesive verso patogeni, immunomodulanti e probabilmente neurotrofiche^{18,23}. Studi recenti, soprattutto in nati pretermine, suggeriscono associazioni tra specifici HMO e migliori outcome neuroevolutivi^{19,23}; tuttavia, è un quadro tuttora in esplorazione, e la prudenza interpretativa resta d'obbligo^{18,19,23}: sarebbe un errore, oggi, attribuire a singoli HMO il merito di spiegare da soli un effetto complesso che verosimilmente deriva dall'interazione di molte componenti e del contesto biologico complessivo^{18,23}.

In questo quadro è molto suggestiva la prospettiva – in evoluzione, pertanto da osservare con cautela e rigore sperimentale – del latte umano come possibile “terapia biologica” per il cervello vulnerabile, soprattutto in epoca neonatale. Una review del 2025 si è focalizzata su questo punto, mostrando come i numerosi componenti bioattivi del latte umano possano concorrere, in modo integrato, alla protezione del cervello in sviluppo e alla modulazione della risposta al danno cerebrale neonatale¹⁷.

A questo punto vale la pena porsi una domanda pratica: se il cervello cresce rapidamente nei primi mesi, ha senso insistere tanto sul proseguimento dell'allattamento fino almeno ai due anni? La risposta è sì. Anzitutto perché lo sviluppo neurologico non si conclude a sei o 12 mesi: nel secondo anno di vita proseguono intensamente mielinizzazione, organizzazione dei circuiti, sviluppo linguistico, regolazione emotiva, funzioni esecutive emergenti e apprendimento sociale. In secondo luogo, perché il LM continua a fornire componenti bioattive rilevanti anche oltre il primo anno^{1,2,17}. Infine, perché le raccomandazioni internazionali^{1,2} non considerano la prosecuzione dell'allattamento come semplice residuo culturale del primo anno, ma come parte integrante di una fisiologia della crescita e dello sviluppo.

Accanto alla composizione del LM in sé, non possiamo infine trascurare l'atto dell'allattamento, che ha anch'esso una plausibilità neurobiologica non trascurabile. L'allattamento al seno implica contatto pelle a pelle, sincronizzazione di sguardi, regolazione reciproca, modulazione degli stati di attivazione, consolidamento dell'attaccamento, stimolazione multisensoriale²⁴. È verosimile che una quota dei vantaggi neurobiologici osservati derivino non soltanto da ciò che il LM contiene, ma anche da come venga offerto, dal tipo di diade che favorisce, dalla responsività che promuove^{6-8,11,24}. Senza ridurre il valore biologico del latte, questo sottolinea come LM e relazione di allattamento non vadano artificialmente separati, e anche perché sia metodologicamente difficile isolare il “peso puro” del latte rispetto a quello del comportamento materno^{6-8,11}.

Questa posizione non va trasformata nella colpevolizzazione delle madri che non riescono – o non possono – allattare. L'obiettivo clinico corretto non è moralizzare, ma proteggere ciò che è proteggibile. Quando l'allattamento è possibile, va sostenuto con competenza; quando incontra ostacoli, questi vanno affrontati subito; quando è necessaria una supplementazione, va gestita salvaguardando il più possibile la lattazione; quando il LM manca, va scelta la migliore alternativa disponibile. Le revisioni più recenti confermano che gli interventi di supporto all'allattamento aumentano la prevalenza di allattamento esclusivo, o di qualunque allattamento, almeno fino ai sei mesi⁵. Se vogliamo migliorarne anche la durata fino ai due anni, servono però interventi più strutturali: congedi, ambienti di lavoro compatibili, continuità assistenziale, formazione dei professionisti, ancor maggiore protezione dalle pressioni commerciali^{4,5}.

Il punto finale, dunque, è forse il più difficile da praticare. Il LM non è una panacea; non garantisce da solo un perfetto sviluppo neurologico, né annulla il peso di ambiente, genetica, cure ricevute, qualità della relazione, disuguaglianze sociali. Ma sarebbe altrettanto scorretto ridurlo a un alimento “buono come un altro”, poiché il LM offre al SNC in sviluppo un ambiente biologico più favorevole, e questo vale soprattutto nei pretermine, ma non solo^{6-14,16-22}. Per questo, sostenere l'allattamento almeno fino ai due anni, come auspicano OMS e UNICEF, non significa aderire a una moda culturale, ma riconoscere una gerarchia biologica e cercare di rispettarla il più possibile^{1,2}.

Bibliografia

1. World Health Organization. Continued breastfeeding for healthy growth and development of children. WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). <https://www.who.int/tools/elena/bbc/continued-breastfeeding> Accessed April 16, 2026.
2. UNICEF. Infant and young child feeding. <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/> Accessed April 16, 2026.
3. Istituto Superiore di Sanità. Allattamento al seno - Aspetti epidemiologici. <https://www.epicentro.iss.it/allattamento/epidemiologia-italia> Accessed April 16, 2026.
4. Pérez-Escamilla R, Tomori C, Hernández-Cordero S, et al; 2023 Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding: crucially important, but increasingly challenged in a market-driven world. *Lancet*. 2023;401(10375):472-485. doi:10.1016/S0140-6736(22)01932-8.
5. Patnode CD, Senger CA, Coppola EL, Iacocca MO. Interventions to Support Breastfeeding: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2025;333(17):1527-1537. doi:10.1001/jama.2024.27267.
6. Patnode CD, Henrikson NB, Webber EM, Blasi PR, Senger CA, Guirguis-Blake JM. Breastfeeding and Health Outcomes for Infants and Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2025;156(1):e2025071516. doi:10.1542/peds.2025-071516.
7. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):14-19. doi:10.1111/apa.13139.
8. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health*. 2015;3(4):e199-e205. doi:10.1016/S2214-109X(15)70002-1.
9. Goldshtein I, Sadaka Y, Amit G, et al. Breastfeeding Duration and Child Development. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e251540. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.1540.
10. Ottino González J, Fernández MAR, Esaian S, et al. Sustained breastfeeding associations with brain structure and cognition from late childhood to early adolescence. *Pediatr Res*. 2025;98(6):2144-2152. doi:10.1038/s41390-025-04086-x.
11. Monperrus M, Chevrier C, Costet N, et al. Association Between Breastfeeding and Neurodevelopment at 6 Years of Age in the French PELAGIE Birth Cohort. *J Midwifery Womens Health*. 2025;70(4):640-650. doi:10.1111/jmwh.13766.
12. Zhang R, Ying E, Wu X, et al. A systematic review and meta-analysis of breastfeeding and neurodevelopmental outcomes in preterm infant. *Front Public Health*. 2024;12:1401250. doi:10.3389/fpubh.2024.1401250.
13. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, et al. Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *J Pediatr*. 2016;177:133-139.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.045.
14. Belfort MB, Knight E, Chandarana S, et al. Associations of Maternal Milk Feeding With Neurodevelopmental Outcomes at 7 Years of Age in Former Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2221608. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.21608.
15. World Health Organization. Donor human milk for low-birth-weight infants. WHO eLENA. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/donor-milk-infants> Accessed April 16, 2026.
16. Peila C, Riboldi L, Coscia A. Role of the biological active components of human milk on long-term growth and neurodevelopmental outcome. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):201. doi:10.1186/s13052-024-01773-z.
17. Strobel KM, Perez K, Benjamin H, Hoban R. Human milk as therapy: neurodevelopment and neonatal brain injury. *Semin Perinatol*. 2025;49(8):152140. doi:10.1016/j.semperi.2025.152140.
18. Falsaperla R, Sortino V, Gambilonghi F, Vitaliti G, Striano P. Human Milk Oligosaccharides and Their Pivotal Role in Gut-Brain Axis Modulation and Neurologic Development: A Narrative Review to Decipher the Multifaceted Interplay. *Nutrients*. 2024;16(17):3009. doi:10.3390/nu16173009.
19. Wejryd E, Freiholtz Jern E, Marchini G, Åden U, Landberg E, Abrahamsson T. Human Milk Oligosaccharides in Breast Milk at Two Weeks of Age in Relation to Neurodevelopment in 2-Year-Old Children Born Extremely Preterm: An Explorative Trial. *Nutrients*. 2025;17(5):832. doi:10.3390/nu17050832.
20. Xu YR, Zhao J, Huang HY, Lin YCD, Lee TY, Huang HD, Yang Y, Wang YF. Recent insights into breast milk microRNA: their role as functional regulators. *Front Nutr*. 2024;11:1366435. doi:10.3389/fnut.2024.1366435.
21. Hussein Z, Gilbert C. Milk-Derived Extracellular Vesicles and microRNAs: Potential Modulators of Intestinal Homeostasis. *FASEB J*. 2025;39(16):e70947. doi:10.1096/fj.202501630R.
22. Biagioli V, Sortino V, Falsaperla R, Striano P. Role of Human Milk Microbiota in Infant Neurodevelopment: Mechanisms and Clinical Implications. *Children*. 2024;11(12):1476. doi:10.3390/children11121476.
23. Xu J, Song J, Xu H, Li Z, Ding M, Qiao D, Zhang B, Li B. Structural diversity, composition variation and neurodevelopmental-promoting effects of human milk oligosaccharides: A systematic review. *Carbohydr Polym*. 2025;368:124229. doi:10.1016/j.carbpol.2025.124229.
24. Gupta N, Deierl A, Hills E, Banerjee J. Systematic review confirmed the benefits of early skin-to-skin contact but highlighted lack of studies on very and extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2021;110(8):2310-2315. doi:10.1111/apa.15913.

DALLA LETTERATURA

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



Sviluppo neurologico a 12 anni nei bambini nati estremamente pretermine in Svezia

Serenius F, Abrahamsson T, Ådén U, Hellgren K, Sävman K, Ohlin A, et al.

Neurodevelopmental Outcomes 12 Years After Extremely Preterm Birth in Sweden. *Pediatrics*. 2026;157:e2025073742

Negli ultimi decenni, lo sviluppo tecnologico e scientifico ha consentito a molti neonati prematuri non solo di sopravvivere ma anche di superare, in tutto o in gran parte, i problemi derivanti, nell'immediato o a distanza, dalla prematurità stessa. Ciò vale anche per i bambini estremamente prematuri (EPT), vale a dire quelli nati prima del completamento della 28ima settimana di gestazione. Ovviamente, il rischio di alterazioni neurologiche resta per questi soggetti un potenziale grosso problema come indicato da alcune ricerche che indicano che gli EPT presentano rischi elevati di alterazioni neurologiche generiche (NDD), disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbi dello spettro autistico (ASD), disturbi della coordinazione (DCD) e problemi comportamentali. La massima parte dei dati raccolti a questo riguardo si limita, tuttavia, a fornire informazioni su bambini di 6-8 anni mentre mancano informazioni su larga scala di soggetti più grandi. Ciò sembra un limite perché la conoscenza della situazione neurologica dei bambini EPT che entrano nell'adolescenza può fornire informazioni utili a meglio favorire come aiutarli a superare i propri limiti e a meglio inserirsi nella vita adulta. E' quanto hanno cercato di fare Serenius e collaboratori con una ricerca condotta in Svezia nella quale hanno valutato specificamente la prevalenza di alterazioni del neurosviluppo NDD (cognitivi, paralisi cerebrale, deficit neurosensoriali, epilessia), ADHD, ASD, DCD, problemi comportamentali e la co-occorrenza di queste condizioni in bambini nati EPT di 12 anni

e in un gruppo di controllo di nati a termine. Tutti i neonati EPT nati in Svezia da aprile 2004 a marzo 2007 sono stati arruolati. Dei 492 sopravvissuti all'età di 12 anni, 462 sono stati valutati insieme a 373 controlli nati a termine con strumenti standard capaci di valutare le capacità cognitive, motorie e comportamentali. Rispetto ai controlli, i bambini EPT presentavano tassi significativamente più elevati di NDD, disturbi psichiatrici, anomalie della motricità e problemi comportamentali. Inoltre, il 22,1% presentava multimorbilità rispetto all'1,1% dei controlli. Da notare che il 37,4% (173/462) presentava una NDD moderata-grave (qualsiasi tra un QI <-2 DS rispetto ai controlli, paralisi cerebrale moderata o grave o cecità o sordità) e che il tasso di NDD moderata-grave a 12 anni era simile a quello riscontrato quando la coorte era stata valutata all'età di 6,5 anni (33,6% [148/441]). Tutto ciò ha portato gli autori a concludere che il rischio di problematiche neurologiche nei bambini nati EPT si estende fino all'adolescenza il che implica non solo la necessità di monitorare questi soggetti per un periodo molto lungo nel tempo ma anche di prevedere, vista la complessità dei problemi neurologici e la frequente multimorbilità, programmi di controllo e trattamento ampiamente multidisciplinare almeno fino all'adolescenza. Un commento molto attento a questo studio si può trovare sullo stesso numero di *Pediatrics* a firma di Doyle et al. Il commento elogia Serenius e collaboratori per quanto fatto ma vede i dati raccolti in una luce più ottimistica che sottintende però

la necessità di ulteriori studi. Doyle e collaboratori fanno, infatti, notare che lo studio include bambini nati EPT tra il 2004 e il 2007 e che nel frattempo molti interventi allora non effettuati possono rappresentare variabili molto significative per pensare che bambini EPT nati oggi avranno un futuro migliore e un più basso rischio di problemi neurologici. Gli esempi citati a questo proposito sono numerosi. Un primo esempio è relativo alla somministrazione di magnesio solfato alle madri che si presume possano partorire prematuramente, procedura che è ormai molto diffusa e che si è dimostrata estremamente efficace nel ridurre il rischio di paralisi cerebrale nel neonato. Si pensa che il clampaggio ritardato del cordone ombelicale, rispetto al clampaggio precoce o immediato alla nascita, oggi raccomandato da alcune società scientifiche di grande prestigio, possa incidere positivamente sul rischio di danno neurologico perché questa misura si è dimostrata capace di ridurre la mortalità alla dimissione ospedaliera e il tasso di mortalità o di NDD a 2-3 anni nei neonati pretermine non EPT. Importanza potrebbero avere le più moderne pratiche di supporto respiratorio alla nascita e in terapia intensiva neonatale che tendono a dare maggior peso al supporto respiratorio non invasivo, in particolare sull'alto flusso nasale, con riduzione dei rischi connessi con ogni manovra invasiva. Un possibile effetto positivo potrebbe derivare dall'integrazione orale di alimenti con acido docosaesaenoico (DHA) in quanto si è dimostrato che tra 656 bambini nati prima delle 29 settimane di gestazione e valutati all'età di 5 anni, il trattamento con 60 mg di DHA

per kg al giorno, da 3 giorni dopo l'inizio dell'alimentazione enterale fino a 36 settimane di età post-mestruale, ha determinato un miglioramento del QI di 3,5 punti (IC al 95%, 0,4-6,5). Infine, la caffeina per prevenire l'apnea nel periodo neonatale nei neonati con peso alla nascita inferiore a 1250 g migliora i risultati neuroevolutivi fino all'età di 11 anni. Sebbene sia probabile che molti bambini nello studio svedese possano essere stati trattati con caffeina nel periodo neonatale tra il 2004 e il 2007, è quasi certo che oggi più neonati nati a meno di 27 settimane di gravidanza sarebbero trattati con caffeina rispetto ai primi anni 2000.

Se è quindi molto probabile che oggi i bambini EPT possano avere minori problemi neurologici, è anche vero che, per sapere cosa realmente succede ai bambini EPT e quali sono i loro bisogni assistenziali, bisogna fare altri studi riprogrammando le analisi anche sulla base dell'introduzione di nuove metodiche di assistenza neonatale e del reale valore delle misure introdotte dopo la nascita. Inoltre, sembrerebbe logico allargare il discorso se si vuole effettivamente dare ai soggetti nati EPT una assistenza completa. Innanzitutto, arrivare a verificare come questi entrano nell'età adulta e, poi, allargando l'obiettivo, cercando di capire quali altri aspetti dello sviluppo (crescita fisica, qualità di vita, rendimento scolastico, vita dei genitori) vengono condizionati dall'essere EPT. Insomma, mancano troppi dati per trarre conclusioni definitive e sui rapporti costi benefici dei vari interventi.

Crescita del lattante nelle famiglie con dieta vegana, vegetariana o onnivora

Avital K, Fliss-Isakov N, Shahar DR, Blaychfeld-Magnazi M, Ben-Avraham S, Tepper S, et al.

Growth Trajectories in Infants From Families With Plant-Based or Omnivorous Dietary Patterns.
JAMA Netw Open. 2026;9:e2557798.

E'ormai ben dimostrato che l'apporto nutrizionale durante i primi 1000 giorni di vita, dal concepimento al compimento dei due anni, rappresenta un elemento fortemente condizionante lo stato di salute del feto e del bambino, con riflessi molto importanti anche sulle condizioni di salute dell'adulto e dell'anziano. Un apporto non adeguato perché non adeguatamente bilanciato tra le diverse componenti nutritive può condurre a situazioni estreme come ritardata crescita, magrezza o obesità, con possibili conseguenze molto significative sullo sviluppo fisico, neurologico e psichico e sul rischio di sviluppo di diverse malattie non trasmissibili come diabete e disturbi cardiovascolari. Nel tempo, sempre maggiore successo come diete ideali hanno avuto, anche in pediatria, le diete prevalentemente o esclusivamente basate su alimenti di origine vegetale, specie quando alcuni studi di correlazione

hanno suggerito che gli individui che assumevano diete vegetariane o vegane sembravano poter avere un minor rischio di incorrere in patologie varie, comprese le principali di origine metaboliche ed il cancro, rispetto a coloro che assumevano diete onnivore o chiaramente sbilanciate a favore di alimenti di origine animale. L'entusiasmo suscitato dalle diete vegetali è stato, tuttavia, molto temperato dal riscontro che un apporto orientato in tutto o in gran parte sui vegetali poteva essere inadeguato in gravidanza e nella prima infanzia, in particolare per quanto riguarda l'apporto di vitamina B12, ferro, iodio, vitamina D, calcio e acidi grassi omega-3 a catena lunga. L'applicazione in pediatria ha, poi, sollevato molti dubbi per la mancanza di studi capaci di chiarire se questi tipi di alimentazione, con i limiti sopraricordati, erano in grado di consentire uno sviluppo adeguato nei famosi primi 1000 giorni di vita e

potevano, quindi, essere accettati senza remore al fianco delle tradizionali diete onnivore adeguatamente bilanciate e tradizionalmente consigliate dai pediatri.

Per ovviare a questa mancanza di dati, Avital e collaboratori hanno analizzato l'associazione tra modelli alimentari seguiti dalle famiglie e crescita longitudinale e stato ponderale di un'ampia coorte di neonati israeliani. Per fare ciò gli autori hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando dati raccolti dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2023 da una rete nazionale di centri pubblici di assistenza familiare che fornivano servizi di sorveglianza sanitaria e dello sviluppo dei neonati. Sono stati arruolati bambini nati da parti singoli con età gestazionale pari o superiore a 32 settimane, senza malformazioni congenite o peso alla nascita inferiore a 1500 g che sono stati seguiti per 24 mesi. Durante questo periodo, sono state raccolti i dati relativi alle caratteristiche demografiche dei singoli bambini, sono state effettuate periodiche misurazione dei loro dati antropometrici (peso, lunghezza e circonferenza cranica) e sono state acquisite tutte le informazioni riguardanti l'alimentazione, con particolare riguardo al tipo di allattamento, allo svezzamento e all'alimentazione successiva in funzione delle caratteristiche alimentari delle famiglie. Queste, in base a dichiarazioni dirette delle famiglie stesse sono state suddivise in tre gruppi, vegane, vegetariane ed onnivore. Sono stati esaminati i dati di 1.198.818 neonati dei quali il 98,5% proveniva da famiglie onnivore; lo 0,3% da famiglie vegane e l'1,2% da famiglie vegetariane. I risultati raccolti sembrano indicare una sostanziale sovrapposizione delle curve di crescita della lunghezza, del peso e della circonferenza cranica dei bambini appartenenti ai tre modelli di alimentazione delle famiglie. In media, i neonati nelle famiglie vegane erano meno di 0,5 cm più bassi e circa 100 g più leggeri alla nascita rispetto ai loro coetanei provenienti da famiglie onnivore. Queste differenze si traducevano in valori di WHO-ZS inferiori a 0,2 e non erano clinicamente significative. Durante i primi 24 mesi di vita, la lunghezza e il peso medio dei bambini provenienti da famiglie vegane e vegetariane si sono mantenuti pressoché indistinguibili da quelli delle famiglie onnivore, con contrasti di gruppo che mostravano costantemente valori di WHO-ZS pari o inferiori a 0,2; queste modeste differenze sono praticamente scomparse dopo l'aggiustamento per il peso alla nascita. La differenza maggiore è emersa agli estremi distributi-

vi, con i neonati nelle famiglie vegane che presentavano maggiori probabilità di ritardo della crescita e sottopeso, soprattutto nella prima infanzia. Tuttavia, questi dati si sono andati riducendo con il crescere dell'età e sono diventate minime a 24 mesi. A 2 anni, infatti, la prevalenza del ritardo di crescita è scesa al 3,1%, 3,4% e 3,9% rispettivamente nei gruppi onnivori, vegetariani e vegani, senza differenze significative tra i gruppi. Inoltre, quando i dati di crescita sono stati analizzati tenendo conto del peso corporeo alla nascita si è visto che questo parametro influenzava negativamente tutti i parametri inizialmente considerati, con progressiva attenuazione delle differenze nei mesi successivi indipendentemente dal tipo di alimentazione delle famiglie. Gli autori concludono che questo studio conferma quanto già segnalato in precedenti ricerche, anche se è ben noto che una dieta vegana stretta espone al rischio di carenze di diversi nutrienti essenziali, Vitamina B12 in testa, e che se si vuole seguire questo tipo di alimentazione è essenziale rivedere un controllo adeguato dell'introito nutrizionale e una aprioristica supplementazione dei nutrienti mancanti.

Lo studio merita però un ulteriore commento, in parte suggerito da una piacevole conversazione con uno dei maggiori esperti di nutrizione infantile, il prof. Vania. Malgrado apparso su una rivista di grandissimo prestigio, lo studio ha alcuni limiti fondamentali che mettono fortemente in discussione le conclusioni che, da parte loro, tendono a far credere che una dieta vegana vada tutto sommato bene anche se richiede un certo controllo e qualche supplementazione. Il limite maggiore è rappresentato dal fatto che le definizioni di dieta vegana, vegetariana o onnivora non sono ben definite e che viene accettato per buono quello che le famiglie dichiarano senza alcun controllo della reali caratteristiche di ciò che le famiglie mangiano. Inoltre, manca qualsiasi riferimento alla alimentazione realmente avuta dai bambini né si sa se madri e bambini avessero avuto supplementazioni di micronutrienti e, in caso positivo, quali. In definitiva, questo studio dà un'impressione più che dati certi. Ciò consiglia i pediatri a valutare con attenzione le diete vegetali, specie le vegane, chiarendo bene che molti studi debbono ancora essere fatti per poter essere sicuri che queste sono equivalenti ad una dieta onnivora ben bilanciata adeguata. Inoltre, va sottolineato con forza che certe integrazioni nutrizionali sono essenziali.

Esposizione alle microplastiche e il ruolo delle abitudini alimentari nel bambino di età scolare

Liu C, Zhen H, Hu Y, Li R, Tong J, Gao G, et al.

Microplastic exposure and the role of dietary patterns in school-aged children. *Environ Int.* 2026;209:110164.

Le materie plastiche hanno progressivamente soppiantato materiali tradizionali come vetro e metalli in numerosi settori industriali grazie alla loro eccezionale versatilità, durevolezza, leggerezza, facilità di stampaggio e produzione di massa. Di conseguenza, le materie plastiche sono diventate una componente essenziale della società moderna, trovando ampie applicazioni nel settore degli imballaggi, dell'edilizia, della produzione automobilistica, dell'elettronica, dei beni di consumo, del tessile, della sanità, dell'agricoltura e della produzione alimentare. Le stime attuali indicano che il consumo globale di plastica continuerà a crescere a un ritmo senza precedenti, raggiungendo potenzialmente gli 800 milioni di tonnellate entro il 2050, con scorte cumulative di plastica che saliranno a 4725 milioni di tonnellate. Sfortunatamente, questo aumento esponenziale non è stato accompagnato da adeguate strategie di gestione dei rifiuti di plastica. Fino al 2023, solo circa il 10% dei rifiuti plastici globali è stato riciclato, mentre il resto è stato incenerito, inviato in discarica o gestito in modo inadeguato, spesso disperdendosi negli ecosistemi naturali. Tali pratiche sollevano notevoli preoccupazioni ambientali e di salute pubblica, poiché l'incenerimento può rilasciare sostanze pericolose, tra cui diossine, idrocarburi policiclici aromatici, inquinanti organici persistenti e metalli tossici come piombo e mercurio. Allo stesso tempo, è stato dimostrato che la plastica mal gestita danneggia la fauna selvatica, accelera la perdita di biodiversità, interrompe il funzionamento degli ecosistemi e aggrava il cambiamento climatico globale. Nell'ambiente, la plastica è esposta a una varietà di processi di degradazione abiotici e biotici, tra cui abrasione, biodegradazione, calore e radiazioni ultraviolette, che portano infine alla loro progressiva frammentazione. Il trasporto attraverso il vento, i fiumi e le correnti oceaniche accelera ulteriormente questo processo, con conseguente formazione di particelle di plastica classificate come microplastiche (MP, <5 mm) e nanoplastiche (NP, 1–1000 nm). Grazie alla loro persistenza, galleggiabilità e resistenza alla degradazione naturale, MP e NP sono ormai onnipresenti, essendo stati rilevati in sistemi di acqua dolce, ambienti marini, spiagge, isole remote, sedimenti di acque profonde e regioni polari. Le loro dimensioni estremamente ridotte facilitano l'assorbimento cellulare e la traslocazione biologica, consentendo a queste particelle di attraversare le barriere epiteliali ed endoteliali sia nelle piante che negli animali. MP e NP sono stati identificati anche in molteplici matrici di esposizione umana, tra cui cibo, bevande, acqua potabile, aria e polvere atmosferica, e pos-

sono entrare in contatto con la pelle, in particolare attraverso prodotti per la cura personale utilizzati a scopo esfoliante o stabilizzante. Oltre alla tossicità delle particelle, le materie plastiche possono rilasciare additivi chimici come bisfenoli e ftalati, composti intenzionalmente incorporati per migliorare la flessibilità, la resistenza al fuoco, la prevenzione dell'elettricità statica e la colorazione. Man mano che queste sostanze si infiltrano negli ambienti circostanti, aumentano ulteriormente il carico tossicologico e contribuiscono a effetti combinati o sinergici sulla salute. Studi hanno suggerito che MP e NP sono sempre più associati a condizioni frequentemente riscontrate in pediatria, come ritardo di crescita fetale, asma, malattie allergiche, pubertà precoce, disturbi dello sviluppo neurologico e infertilità futura. Comprendere l'esposizione alla plastica come un fattore di rischio modificabile emergente può aiutare pediatri, ostetrici e neonatologi nell'identificazione precoce dei neonati vulnerabili, nell'interpretazione dei risultati clinici e nella consulenza preventiva mirata per le famiglie. Pertanto, migliorare la conoscenza delle vie di esposizione e dei rischi per la salute associati, oltre al danno costituito dai vari tipi di MP, è essenziale per orientare le strategie preventive e rafforzare la tutela della salute infantile. Inoltre, la valutazione come abitudini alimentari possano favorire l'esposizione a certi tipi di MP, può favorire la comprensione del rischio che certi tipi di alimentazione possono comportare. Il lavoro di Liu e collaboratori va in questa direzione perché misura l'esposizione alle MP in bambini che in modo più o meno rilevante assumono la dieta Mediterranea, una forma di dieta che viene considerata quanto di meglio possa esserci dal punto di vista nutrizionale ma per la quale nulla si sa del rischio che comporta circa l'ingestione di MP. Per contribuire a queste conoscenze, questi autori hanno misurato quantitativamente e qualitativamente l'escrezione urinaria delle MP in un gruppo di bambini di 10 anni in funzione di quanto la loro dieta si avvicinava alla dieta Mediterranea classica valutata secondo l'indice KIDMED. E' questo un indice che prevede un punteggio da 0 a 12 dato dalla somma delle risposte a 16 domande, somministrate alla famiglia e al bambino, inerenti all'alimentazione quotidiana. I risultati confermano i forti sospetti, cioè che la grandissima parte dei bambini (91,29% in questo studio) sono esposti a grossi carichi di MP, visto che in media nelle urine dei bambini si sono trovate 250 particelle/mL. I cinque tipi di MP più abbondanti erano politetrafluoroetilene (PTFE), poliamide (PA), poliacrilamide (PAM), poliuretano (PU) e polietilene (PE), con il PTFE che aveva percentuale

maggiore. Ciò può essere attribuito all'uso diffuso di pentole antiaderenti nella vita quotidiana, i cui rivestimenti sono principalmente composti da PTFE. Un indice KIDMED più elevato è stato associato a una maggiore abbondanza di MP PA ma a una minore abbondanza di MP PTFE. Questi risultati indicano che l'aderenza dei bambini alla dieta Mediterranea può influenzare i tipi di polimeri MP rilevati nelle loro urine. Le fonti di MP negli alimenti includono principalmente la contaminazione ambientale e della catena alimentare, nonché l'inquinamento derivante dal contatto con imballaggi in plastica. L'adozione di un modello alimentare mediterraneo con un indice KIDMED elevato comporta in genere un aumento dell'assunzione di alimenti freschi, non trasformati o minimamente trasformati (ad esempio, verdura, frutta, cereali integrali), riducendo al contempo il consumo di alimenti ultra-processati, alimenti confezionati in plastica e bevande in bottiglia. Studi esistenti hanno confermato che queste ultime sono importanti fonti di MP alimentari. Inoltre, la dieta mediterranea è ricca di fibre alimentari e ricerche emergenti hanno suggerito una potenziale associazione tra l'assunzione di fibre alimentari e i livelli di esposizione alle plastiche. Nel loro insieme, questi fattori possono spiegare l'associazione inversa tra l'indice KIDMED e il tasso di rilevamento delle MP nelle urine. Inoltre, il nostro studio ha dimostrato che l'indice KIDMED ha esercitato effetti opposti su diverse specie di MP; questa variazione può derivare da differenze nelle fonti intrinseche e negli scenari di applicazione pratica delle diverse MP. Ricerche precedenti hanno di-

mostrato che PA è comunemente utilizzato nel confezionamento alimentare (in particolare nel confezionamento sottovuoto), così come nelle reti da pesca e in specifici prodotti tessili. Le diete mediterranee tradizionali sono ricche di pesce e molluschi. Pertanto, gli autori ipotizzano che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea possa essere accompagnata da un aumento del consumo di tali alimenti. Se questi alimenti provengono da fonti che coinvolgono gli imballaggi o gli attrezzi da pesca sopra menzionati, ciò potrebbe costituire una potenziale via di esposizione ai PA. Ciò potrebbe spiegare in parte la correlazione positiva osservata. Inoltre, il PTFE deriva principalmente dall'abrasione dei rivestimenti delle pentole antiaderenti. La tradizionale dieta mediterranea enfatizza gli ingredienti naturali, riducendo potenzialmente l'uso di pentole antiaderenti, in particolare per la frittura a secco ad alta temperatura che accelera la degradazione del rivestimento. Pertanto, una maggiore aderenza alla dieta potrebbe riflettere un modello alimentare con minore esposizione ai detriti da usura dei rivestimenti in PTFE, il che spiega la correlazione negativa osservata. Questo suggerisce che i comportamenti alimentari possono alterare le fonti di esposizione ai MP e modificare ulteriormente le caratteristiche compositive dell'accumulo di MP nel corpo umano. La ricerca futura dovrebbe condurre una validazione quantitativa di questi potenziali percorsi di esposizione. Chiarire tali catene comportamento alimentare-esposizione è fondamentale per lo sviluppo di interventi mirati di salute pubblica.

Per contattare l'autore Nicola Principi

nicola.principi@unimi.it



TRIAGE TELEFONICO

Stomatite o ulcere del cavo orale

Guido Castelli Gattinara, Roma



La stomatite è una condizione patologica caratterizzata dalla presenza di ulcere dolorose sulla superficie mucosa della cavità orale, in particolare sulle gengive, sulla parete interna delle guance e sulla lingua.

Sono possibili due forme cliniche: la stomatite aftosa (non infettiva) e la stomatite erpetica (da Herpes simplex tipo 1). Entrambe sono invariabilmente più o meno dolorose.

Stomatite aftosa - Spesso ricorrente, è la malattia più comune della mucosa orale in età pediatrica ed è caratterizzata dalla comparsa di piccole ulcere della mucosa nella bocca, con lesioni singole o in coppia, spesso dolorose, più frequente oltre i 5 anni. La causa della stomatite aftosa ri-

corrente è a tutt'oggi ignota anche se la sua comparsa pare favorita da numerosi fattori:

- stress
- indebolimento del sistema immunitario
- traumatismi locali come lo spazzolamento, la masticazione e le cure odontoiatriche
- alcune infezioni virali come quelle da varicella-zoster e citomegalovirus, e batteriche come le infezioni da streptococco e da *Helicobacter pylori*
- assunzione di alcuni farmaci come gli antinfiammatori non steroidei (FANS)
- carenze nutrizionali (ferro, zinco, vitamina B12, acido folico)
- allergie alimentari.

Questa stomatite non è contagiosa e non può venir trasmessa da un soggetto all'altro.

Stomatite erpetica - Più grave, è dovuta alla prima infezione da Herpes tipo 1 (HSV-1), responsabile del noto "herpes labiale" ricorrente. È diffusa a tutto il cavo orale, con lesioni multiple, spesso dolorose ed emorragiche; a volte le ulcere sono presenti anche sulle labbra o intorno alla bocca. Vi può essere febbre anche elevata, irritabilità, adenopatia sottomandibolare spesso dolorosa. Il dolore alla bocca è intenso e il bambino rifiuta di mangiare, a volte anche di bere. La forma erpetica è infettiva e dovrebbe essere subito trattata con un antivirale: aciclovir 200-400 mg (2,5-5ml) ogni 6 ore per 5 giorni. La stomatite va differenziata dalle lesioni della malattia mani-piedi-bocca dovuta a un altro virus.¹

A cosa fare attenzione e che cosa chiedere

- **Dolore: Ha dolore alla bocca?**
- **Alimentazione: mangia o si rifiuta di assumere cibo?**
- **Beve o assume liquidi per via orale? Quanto ha bevuto o da quanto tempo non beve?**²
- **Segni di disidratazione: valutare se la bocca è molto asciutta e/o vi è una assenza di lacrime e una riduzione della diuresi.**
- **Segni clinici: sono presenti lesioni e/o ulcere sulla mucosa della cavità orale e in particolare sulle gengive e sulla parete interna delle guance o sulla lingua?**
- **Osservare se sono lesioni singole (afte: stomatite aftosa) o multiple ed emorragiche (stomatite erpetica)**³
- **Valutare l'eventuale presenza di febbre.**

Visita urgente se

- il bambino presenta notevole debolezza, assenza di diuresi da 8 ore⁴, malessere (visita necessaria per valutare la presenza di disidratazione e l'uso di un antivirale - aciclovir)
- c'è un completo rifiuto del cibo e dell'acqua
- c'è il dubbio di una ingestione di acidi, prodotti chimici, sapone per lavastoviglie
- ci sono lesioni crostose ed ematiche sulle labbra.⁵

Visita in giornata programmata o televisita se

- le lesioni sono numerose e diffuse su tutto il cavo orale
- il bambino non si alimenta volentieri
- appare difficile fargli bere una sufficiente quantità di acqua o latte.

Consigli telefonici

- fare bere acqua, latte, succhi di frutta o liquidi non acidi
- consigliare alimenti appena tiepidi semiliquidi, non acidi
- sciacquare la bocca con un collutorio antidolorifico.

Come si cura

- sciacquare la bocca con un collutorio antidolorifico, da usare anche prima dei pasti
- la malattia spesso si risolve senza una cura specifica, specie nella forma di stomatite aftosa
Questa forma, non essendo infettiva, non si giova di trattamenti con antibiotici o antivirali
- nella più impegnativa forma erpetica – prima infezione da Herpes simplex, specie se diffusa – è opportuno l'utilizzo precoce (entro 72 ore) di antivirali quali acyclovir (solo nei casi gravi), per 5 giorni
- utilizzare il paracetamolo o ibuprofene per la febbre e per il dolore.

Farsi richiamare se

Le lesioni peggiorano e/o compare rifiuto di assumere cibi e liquidi.

Eventuale isolamento

Soltanto i bambini affetti da gengivostomatite da HSV (cioè dall'infezione primaria da Herpes virus-1) che non hanno il controllo delle secrezioni orali devono essere esclusi dall'asilo nido.

Non viene invece indicata l'esclusione dall'asilo nido o dalla scuola dei bambini con herpes labiale ricorrente. Le lesioni da HSV su altre parti del corpo (per es. le dita) devono essere coperte con indumenti o una fasciatura nei bambini che frequentano la scuola o l'asilo nido.

Note e commenti

- 1) Infezione da Coxsackievirus A16 manifesta con concomitanti lesioni su mani e piedi, comune sotto i 5 anni.
- 2) L'infezione può causare intenso dolore e rifiuto del cibo, in alcuni casi porta a disidratazione e necessità di ricovero con fleboclisi.
- 3) Nella stomatite erpetica a volte sono presenti lesioni tondeggianti anche sulle labbra o intorno alla bocca con ulcere anche emorragiche, come avviene nel corso della prima infezione da Herpes tipo 1 (verificare la possibilità di un contatto con una persona che aveva l'herpes labiale).
- 4) Nei lattanti il pannolino resta asciutto per diverse ore
- 5) Considerare una diagnosi differenziale con un'iniziale sindrome di *Steven-Johnson*

Bibliografia essenziale

- Red Book 2024-2027: Report of the Committee on Infectious Diseases Policy of the American Academy of Pediatrics - 33rd Edition
- Tecco S, et al. The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. *BMC Pediatr.* 2018 Apr 13;18(1):136. doi: 10.1186/s12887-018-1094-y.

Per contattare Leo Venturelli

leoventu@libero.it



XXXIX CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE: NUOVE FRAGILITÀ, NUOVE RISPOSTE

1 • 3 Maggio 2027
Napoli • Hotel Royal Continental

