



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Tigeciclina in età pediatrica:
uno sguardo alla Letteratura
internazionale**

***High Flow Nasal Cannula Therapy (HFNC)*
nel trattamento della bronchiolite**

**Emozioni: il segreto per essere felici
(perché sognare può fare bene sia ai grandi
che ai piccini)**

Editoriale



Cari amici, bentrovati in questo nuovo anno. Volevo innanzitutto ringraziare tutti per avermi nuovamente concesso il grande privilegio di guidare ancora questa Società, sempre più attiva e prestigiosa: sono certo che saranno altri 4 anni di grandi soddisfazioni, di proficue collaborazioni e di ulteriore crescita per la SIPPS.

Apriamo il 2017 con un'agenda davvero fitta di impegni e sfide: diversi sono infatti i progetti in essere, spesso proposti da Società, Associazioni ed esperti esterni alla SIPPS, indice della sempre maggior importanza che la nostra società ha acquisito nell'ambito della Pediatria italiana. Realizzando queste iniziative, rigorosamente evidence-based e che coinvolgeranno attivamente anche le Istituzioni, forniremo ai Pediatri italiani un supporto concreto per la loro pratica clinica quotidiana e riconfermeremo la nostra volontà di essere a fianco delle famiglie nel favorire un percorso di crescita sano per i bambini di questo Paese. Ci occuperemo innanzitutto di **Transitional Care**, il delicato momento del passaggio in carico dell'adolescente dal Pediatra al Medico di Famiglia, la cui adeguatezza è davvero importante per garantire la continuità delle cure, ma anche per favorire l'impostazione di un rapporto di fiducia con il nuovo curante, indispensabile nella relazione medico-paziente; nasce quindi a questo scopo una Guida Pratica che vedrà coinvolte, oltre alla nostra Società, anche la SIP, la FIMP, la SICuPP, la FIMMG, la SIMG e l'Istituto Superiore di Sanità.

Ci concentreremo, con la preziosa collaborazione del nostro Vicepresidente, il Professor Vito Leonardo Miniello, su **vitamine, integratori e supplementi nutrizionali** con una Consensus ad hoc. Restando in tema di alimentazione rifletteremo e prenderemo una posizione ufficiale sulle diete che escludono alimenti di origine animale durante la gravidanza e l'età evolutiva: ci verrà in aiuto la Dottoressa **Margherita Caroli**, Pediatra nutrizionista di fama internazionale.

La stesura di tutti i documenti si baserà, come sempre, su un intenso e rigoroso lavoro di ricerca ed analisi della Letteratura scientifica.

Ci impegneremo inoltre ad aggiornare la nostra famosa guida **"Il Bambino nella sua famiglia. Guida Pratica per i Genitori"**, già pubblicata nel 2006 e che ha riscosso tanto successo. L'ultima iniziativa editoriale di quest'anno riguarderà infine l'impiego dei cortisonici nelle **patologie pediatriche dermatologiche**, molto comuni nell'infanzia.

Daremo maggiore spazio alla ricerca avviando **due studi osservazionali**, a cura del Professor Roberto Berni Canani, rispettivamente sull'"Incidenza delle Allergie Alimentari, presunte e reali, nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia: cosa è cambiato dopo 10 anni" e su "L'impatto delle terapie antibiotiche sul rischio di infezione nel bambino".

Sarà quindi un anno molto intenso e di duro lavoro, ma con l'impegno di tutti certamente questo sforzo darà i suoi buoni frutti.

Le iniziative proposte verranno presentate e discusse durante i nostri ormai consueti appuntamenti annuali: Napoli, in programma dal 28 aprile al 1° maggio, e il nostro Congresso Nazionale, che quest'anno avrà come filo conduttore i "1000 gradini per il futuro dei bambini". Vi aspettiamo dal 14 al 17 a settembre a Venezia.

Prima di chiudere volevo congratularmi con il Dottor Luca Bernardo per la sua nomina a Consigliere Nazionale per la Sanità ANAC, autorità nazionale anticorruzione: un altro importante riconoscimento a un uomo SIPPS che mi rende sempre più orgoglioso di questa squadra.

Infine, vi invito a leggere questo primo numero del 2017, come sempre ricco e interessante, alla realizzazione del quale hanno contribuito alcune delle "penne" migliori della nostra società, cui va il mio ultimo, sentito ringraziamento. Buona lettura.



Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS



**SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE**

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi, Roberto Berni Canani,
Elena Chiappini, Valerio Nobili,
Elvira Verduci

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Emanuele Miraglia del Giudice

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

**RESPONSABILI RAPPORTI CON
ENTI E ISTITUZIONI**

Luca Bernardo, Franco Locatelli

**RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA
SALUTE E COMUNICAZIONE**

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi, Luca Bernardo,
Sergio Bernasconi, Roberto Berni
Canani, Gianni Bona, Annamaria
Castellazzi, Elena Chiappini, Giuseppe
Di Mauro, Lucia Diaferio, Pietro
Falco, Ruggiero Francavilla, Daniele
Ghiglioni, Paola Giordano, Franco
Locatelli, Claudio Maffei, Lorenzo
Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito
Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia
del Giudice, Valerio Nobili, Giuseppe
Saggese, Giovanna Tezza, Giuseppe
Varrasi, Leo Venturelli, Elvira Verduci,
Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma – N. 7/2005

Sede SIPPS

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

Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ

4

REVIEW

Tigeciclina in età pediatrica: uno sguardo alla Letteratura internazionale

Mastrolia MV, Chiappini E

10

ESPERIENZE

High Flow Nasal Cannula Therapy (HFNC) nel trattamento della bronchiolite

Nardi S, Carolis L, Cerone E, Tripodi S

17

PILLOLE DI EBM

Non c'è trucco non c'è inganno

Verga MC

23

CASO CLINICO

Dolori addominali diffusi e stipsi (subocclusione intestinale) in paziente affetta da Sindrome di Peutz-Jeghers

Gaeta A, Laricchia F, Diaferio L

28

APPROFONDIMENTI

Approccio al bambino con febbre senza segni di localizzazione: il ruolo dei *marker*

Trippella G, Galli L, de Martino M, Chiappini E

31

DOCUMENTI

Emozioni: il segreto per essere felici (perché sognare può fare bene sia ai grandi che ai piccini)

Parisi G, Vendemmia S, Vendemmia M

44

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Norme per gli autori

1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale** è una rivista

che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 4 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare caratteri corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989;1:352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974;457-72

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.

6. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

7. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

8. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
- Le immagini vanno salvate come singolo file.

9. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Novità e progetti: la SIPPS parte in quarta per questo 2017

ATTIVITÀ EDITORIALI

Nell'ambito della sua attività editoriale il 2017 vede la SIPPS proseguire e potenziare il percorso intrapreso in questi anni con la pubblicazione di nuovi documenti di *Consensus* della Società, importanti riferimenti *evidence-based* per la pratica clinica.



I progetti in essere saranno quest'anno ancora più numerosi e spesso proposti da Società, Associazioni ed esperti esterni alla SIPPS. Il significativo aumento della richiesta di collaborazione da parte di altre realtà impegnate in campo pediatrico è indice della sempre maggior considerazione di cui la Società gode in questo ambito.

Il primo progetto, su iniziativa del Dottor Michele Fiore, prevede la realizzazione di una **Guida Pratica sulla transizione per il Pediatra e per il Medico dell'adulto**, un documento congiunto di SIPPS, FIMP, SIP, FIMMG,

SIMG e SICuPP e Istituto Superiore di Sanità. La Guida ha lo scopo di organizzare la transizione dell'adolescente dal sistema di cure pediatriche a quello dell'adulto, con la conoscenza e la presa in carico dei principali problemi che i giovani hanno in questa delicata fase della vita. È infatti dimostrato che un passaggio svolto in modo adeguato aumenta la *compliance* alla prevenzione e alle terapie, con significative ricadute in termini di salute, qualità di vita e riduzione della spesa sanitaria. La *Consensus* ha lo scopo di fornire un aggiornamento su una tematica spesso trascurata: l'argomento, infatti, non è mai stato affrontato da nessun Servizio Sanitario, se si escludono quelli dei Paesi anglosassoni. La Guida sarà orientata principalmente sull'adolescente sano, come raccomanda l'*American Academy of Pediatrics* (AAP), ma sarà in ogni caso prevista una sezione interamente dedicata alla gestione del paziente con patologia cronica. Questa Guida, quindi, non si prefigge la trattazione delle patologie dell'età adolescenziale (croniche e/o rare) e le relative problematiche di transizione. La Guida NON sarà impostata come testo di adolescentologia. Lo scopo è dare uno strumento di facile consultazione per il Pediatra e per il Medico dell'adulto, quindi deve essere fortemente indirizzata alla sistematizzazione e alla creazione di consigli volti all'attività pratica del Pediatra (del territorio e dell'ospedale) e del Medico di Medicina Generale (MMG):

- cosa devono (saper) fare il Pediatra e il MMG;
- come deve avvenire il passaggio nell'adolescente sano;
- cosa fare, quando farlo e come farlo, nell'interesse principale dell'adolescente.

Gli argomenti saranno trattati unicamente attraverso questo taglio, quale risultato di un progetto comune tra il

Pediatra e il Medico dell'adulto, da un programma stilato di comune accordo che deve tenere conto degli aspetti peculiari della presa in carico dell'adolescente sano e affetto da patologia.

Vedrà inoltre la luce la **Consensus VIS** – Vitamine, Integratori, Supplementi, grazie al prezioso lavoro del Professor Vito Leonardo Miniello, che aiuterà a chiarire alcuni importanti aspetti e dubbi che i Pediatri si pongono quotidianamente su questo tema. Sempre restando in tema di alimentazione, la SIPPS si propone anche di realizzare una **Position paper sulle diete vegetariane/vegane in età evolutiva**, su iniziativa della famosa Pediatra nutrizionista Margherita Caroli, con lo scopo di colmare un vuoto sulla *“pratica della dieta vegetariana, spesso portata all'estremo e senza l'ausilio adeguato di nozioni nutrizionali specifiche, fino ad arrivare all'ortoressia più stretta”*.

Il 2017 sarà anche l'anno della nuova edizione della famosa Guida **“Da 0 a 6 anni”**, già pubblicata nel 2007 ma ancora molto richiesta, a riprova dell'ottimo lavoro svolto. La chiameremo **“Il bambino nella sua famiglia, Guida pratica per i genitori”**. La nuova Guida sarà realizzata in collaborazione con FIMP e SIP, avrà il patrocinio del Ministero della Salute, unitamente all'AGE (Associazione Italiana Genitori) e al MOIGE (Movimento Genitori), Infine, l'ultima iniziativa editoriale riguarderà **il corretto impiego dei farmaci cortisonici nelle patologie dermatologiche del bambino**, una tematica sempre molto sentita dai Pediatri di famiglia a causa della grande diffusione di queste patologie.

La volontà di coniugare alto livello scientifico e implementazione dell'appropriatezza verrà perseguita dalla SIPPS anche con la pubblicazione del-

le sintesi in inglese tratte dalle ultime *Consensus SIPPS* (Prevenzione delle allergie 2014, Vitamina D e Disordini Funzionali Gastrointestinali 2015, HELP – “*Human Early Life Prevention*” 2016) che avverrà su importanti riviste internazionali indicizzate.

PILLOLE DI EBM: UNA NUOVA RUBRICA DELLA NOSTRA RIVISTA

La stesura di tutte le iniziative editoriali precedentemente descritte si baserà, come sempre, su un rigoroso lavoro di ricerca e analisi della Letteratura scientifica realizzato dai Dottori Marcello Bergamini, Giovanni Simeone e Maria Carmen Verga, referenti esperti di *Evidence-Based Medicine* della SIPPS.



Maria Carmen Verga



Marcello Bergamini



Giovanni Simeone

Per fornire ai soci SIPPS ulteriori elementi utili a guidare le decisioni diagnostiche e terapeutiche, questi stessi volenterosi colleghi hanno deciso di condividere la loro conoscenza pren-

dendosi l'incarico di curare una nuova rubrica, che sarà inserita, a partire da questo numero, all'interno della rivista della Società: le “**Pillole di EBM**” diventeranno dunque un appuntamento fisso all'interno della RIPPSS. **Le Pillole di EBM sono tratte dalle lezioni del Journal Club of Pediatrics di Benevento, un evento formativo originale ideato nel 2013 da Iride dello Iacono, responsabile dell'UOS di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento.**

Le Pillole hanno un'impostazione rigorosa ma divulgativa e hanno lo scopo di rendere fruibili le nozioni di base dell'Evidence Based Medicine ai tanti Pediatri che non hanno ricevuto un'adeguata formazione ma che devono comunque confrontarsi continuamente con le diverse pubblicazioni scientifiche. La profonda gratitudine per questa generosa e spontanea iniziativa è dunque doverosa e molto sentita.

LA RICERCA SCIENTIFICA



Roberto Berni Canani

La SIPPS, impegnata come dovrebbe essere ogni Società Scientifica sul versante della promozione del rigore metodologico e dell'*Evidence-Based Medicine*, ha deciso di patrocinare due importanti studi clinici coordinati dal Professor Roberto Berni Canani e condotti presso l'Università degli Studi di Napoli “Federico II”.

Il primo trial (**ARID: Antibiotics as Risk factors for Infectious Diseases**) ver-

terà sull'impiego degli antibiotici e la loro relazione con lo sviluppo di episodi infettivi in età pediatrica; la maggioranza dei comuni episodi infettivi nel bambino scolarizzato riconosce infatti un'eziologia virale. Queste condizioni sono a elevato rischio di un uso inappropriato dell'antibiotico, alterando la composizione del microbiota intestinale e il funzionamento di alcune componenti del sistema immunitario che potrebbero rivelarsi fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni nel bambino. In una popolazione di bambini italiani scolarizzati di età compresa tra 24-36 mesi verranno pertanto valutati: numero di episodi infettivi per bambino durante il periodo di osservazione (3 mesi invernali), numero totale di infezioni, durata e severità degli episodi infettivi, uso di farmaci, necessità di visite pediatriche, ospedalizzazioni, giorni di assenza da scuola e di lavoro persi dai genitori, composizione del microbiota intestinale e livelli fecali di acidi grassi a catena corta. Lo studio, multicentrico, prospettico, randomizzato, avrà il patrocinio della SIPPS e non verrà finanziato da alcuna azienda privata.

Il secondo studio riguarderà invece l'**Epidemiologia delle allergie alimentari nella popolazione pediatrica italiana**. Diverse evidenze in Letteratura suggeriscono infatti una variazione dello scenario epidemiologico delle allergie alimentari nell'ultima decade, con un aumento di prevalenza, persistenza e severità delle manifestazioni cliniche. Disporre di dati epidemiologici aggiornati faciliterà l'attenta programmazione di strategie di prevenzione e intervento per il corretto *management* di queste condizioni.

Lo studio sarà approvato dal Comitato Etico del Centro Coordinatore e non verrà finanziato da alcuna azienda privata, ma avrà il patrocinio di SIPPS, SIAIP e SIGENP.

Importanti riconoscimenti per due uomini della SIPPS

LUCA BERNARDO ALL'ANAC



Luca Bernardo

Luca Bernardo, direttore di Dipartimento del reparto materno-infantile dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano, nonché attivo collaboratore SIPPS, è stato recentemente nominato **Consigliere Nazionale per la Sanità ANAC**, l'Autorità Nazionale Anticorruzione, presieduta da Raffaele Cantone.

L'Organismo si prefigge come scopo principale quello di prevenire la corruzione nell'ambito delle amministrazioni pubbliche, nelle società partecipate e controllate, anche mediante l'attuazione della trasparenza in tutti gli aspetti gestionali, nonché mediante l'attività di vigilanza nell'ambito dei contratti pubblici, degli incarichi e comunque in ogni settore della Pubblica Amministrazione che potenzialmente possa sviluppare fenomeni corruttivi, evitando nel contempo di aggravare i procedimenti con ricadute negative sui cittadini e sulle imprese, orientando i comportamenti e le attività degli impiegati pubblici, con interventi in sede consultiva e di regolazione.

La chiave dell'attività della nuova

ANAC, nella visione attualmente espressa, è quella di vigilare per prevenire la corruzione creando una rete di collaborazione nell'ambito delle Amministrazioni Pubbliche e al contempo aumentare l'efficienza nell'utilizzo delle risorse, riducendo i controlli formali, che comportano tra l'altro appesantimenti procedurali e di fatto aumentano i costi della Pubblica Amministrazione senza creare valore per i cittadini e per le imprese. Un membro SIPPS si inserisce dunque a pieno titolo nella tutela e nella preservazione della legalità del nostro Paese e, ancora una volta, una grande sensazione di orgoglio deve pervadere ogni affiliato di questa Società Scientifica.

LEO VENTURELLI GARANTE DEI DIRITTI DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA



Leo Venturelli

Menzione particolare anche per il collega Leo Venturelli, che è **stato nominato Garante dei diritti dell'Infanzia e Adolescenza della Città di Bergamo**, un incarico signifi-

ficativo e ancora più notevole per il fatto che questo ruolo è in genere affidato esclusivamente a persone legate al mondo della Magistratura. Nato a Poggio Rusco (Mantova) nel 1950, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1975, è specialista in Igiene e Medicina Preventiva dal 1989 e specialista in Pediatria dal 1984. Ha lavorato per circa 15 anni presso strutture ospedaliere come medico Pediatra e a partire dal 1984 è Pediatra di famiglia a Bergamo, nonché membro attivo della SIPPS. Vive a Bergamo con la moglie, ha due figlie ed è nonno di 4 nipoti.

Il suo compito sarà quello di promuovere la centralità dell'infanzia, della pre-adolescenza e dell'adolescenza nelle politiche del comune di Bergamo:

- ascoltando la voce dei bambini e comunicando con le associazioni o istituzioni che si occupano di infanzia;
- facilitando le persone o istituzioni che a vario titolo si occupano di bambini e adolescenti;
- proponendo iniziative che favoriscano il benessere globale del bambino;
- vigilando sui diritti negati o violati.

Come egli stesso dichiara, *"Tutelare la salute dei bambini è fondamentale fin dai primi mesi di vita per permettere di avere adulti di domani vitali, sani, liberi da pregiudizi e pronti a difendere l'intera Società. Tutelare l'infanzia significa soprattutto porsi in una posizione di advocacy nei confronti dei bambini in generale, ma in particolare di quelli più fragili, indifesi, appartenenti alle fasce di povertà, disabili, ma anche migranti, minori deprivati di una vita familiare o vittime di abuso e maltrattamento."*

Una giornata dedicata agli emangiomi infantili

Tra le iniziative educazionali patrocinata dalla SIPPS spicca il corso **Approccio multidisciplinare agli emangiomi infantili**, realizzato grazie al contributo educativo di Pierre Fabre Dermatologie.

La giornata di lavori, svoltasi a febbraio, si è, appunto, concentrata sugli emangiomi infantili, focalizzandosi in particolare sulla loro classificazione, aggiornata nel 2014 dall'ISSVA (*International Society for the Study of*

Vascular Anomalies); ciò ha permesso di rendere maggiormente fruibile la corretta diagnosi differenziale, e quindi la loro corretta identificazione e presa in carico, al *pool* di specialisti sia in ambito ospedaliero sia territoriale. Il corso ha consentito inoltre di chiarire il ruolo di ogni singolo specialista coinvolto nel team multidisciplinare chiamato all'identificazione e al trattamento di questa patologia. Sono previste altre due date nel mese di marzo a Perugia e Napoli.



Glebb & Metzger: il nuovo ufficio stampa della SIPPS

È necessario che i risultati del grande lavoro che attende la SIPPS quest'anno siano adeguatamente valorizzati, a livello sia locale sia nazionale: a questo

scopo la SIPPS ha deciso di affidare la sua sala stampa alla **Glebb & Metzger**, un'impresa con sede a Torino e Milano che offre servizi di comunicazione ad

Aziende, Enti e Istituzioni e che certamente saprà conferire il giusto valore al duro lavoro della Società.

Una targa in ricordo del Pediatra Guido Brusoni

La città di La Spezia ha deciso di dedicare una targa in ricordo di **Guido Brusoni**, noto Pediatra scomparso l'anno scorso, nonché, per anni, Direttore Responsabile della Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale. La targa è stata posta presso l'area verde San Bartolomeo e inaugurata il mese scorso dal Sindaco della città, Massimo Federici, insieme al capo di Gabinetto Andrea Montefiori. Una cerimonia alla quale hanno partecipato i parenti stretti, ma anche moltissimi abitanti del quartiere e amici, segno che il Dottor Brusoni, nel corso della sua vita, ha raccolto l'affetto e la stima di tante persone.

"Guido Brusoni - ha ricordato infatti il Sindaco Federici - era un medico stimato e un uomo che, fino all'ultimo, si è impegnato nella vita sociale e politica della città."

Laureato all'Università di Pisa, era entrato nel Sistema Sanitario nel 1978 e alla cura e al benessere dei più piccoli ha dedicato l'intera carriera. Per trenta-

sei anni, senza fermarsi mai - neppure per la terribile malattia che lo ha portato via - ha svolto con passione la sua professione: è stato Pediatra e punto di riferimento per almeno due generazioni di spezzini per la sua capacità per nulla ordinaria di trattare i bambini.

"Un pediatra amato per i suoi modi - ha proseguito Federici - e per la sua capacità di rendere comprensibile a tutti la materia che trattava con così tanto amore. Un infaticabile organizzatore

di eventi, convegni in cui le tematiche mediche si univano sempre all'attenzione per la qualità e il benessere sociale della vita delle persone. **Guido** era un medico attento, impegnato nella vita sociale e politica della sua comunità, mosso dal desiderio di migliorarne le condizioni, fosse la sua città, fosse il suo quartiere, per il quale ha lavorato fino all'ultimo. Ci mancherà sempre quel suo modo delicato e quel suo sguardo capace di guardare sempre e comunque agli altri e al futuro."



Tigeciclina in età pediatrica: uno sguardo alla Letteratura internazionale

Mastrolia MV, Chiappini E

SODc Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze

Parole chiave

tigeciclina, Pediatria, studi clinici

Key words

tigecycline, Pediatric, clinical studies

Riassunto

L'impiego di tigeciclina nella pratica clinica pediatrica risulta ancora controverso e mancano chiare e specifiche raccomandazioni al riguardo. I risultati relativi ai pochi studi riportati in Letteratura suggeriscono che tigeciclina potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica nel bambino in caso di infezioni gravi che pongono a rischio la sopravvivenza del paziente. La sua somministrazione, anche in soggetti con instabilità del quadro clinico, si è rivelata ben tollerata e ha dimostrato una risposta favorevole. Sono tuttavia riportati nausea, vomito e pancreatiti acute. Unica eccezione è rappresentata dai casi di sepsi e batteriemia, in cui è stato riportato un tasso di sopravvivenza solo del 50%.

Sono necessari ulteriori studi al fine di valutare il profilo di sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di questo farmaco nel bambino. In attesa dei risultati futuri, un approccio calibrato sul singolo paziente rappresenta la migliore strategia da adottare.

Abstract

The employment of tigecycline in the pediatric clinical practice still results controversial and there is a lack of clear and specific recommendations regarding the use of this drug. The results related to the few Literature studies suggest that tigecycline could represent a valid therapeutic option in children in case of serious infections that can put at risk the survival of the patient. The administration, also in subjects with instability of the clinical presentation, has proved to be well tolerated and has shown a favorable response. However, nausea, vomit and acute pancreatitis have been reported. The only exception is represented by sepsis and bacteraemia, in which cases has been reported a survival rate of only 50% of patients. Additional studies to further evaluate the safety profile, tolerability and efficacy of tigecycline in children are needed. Pending the results of future studies, the best strategy to adopt is represented by a calibrated approach on the single patient.

Introduzione

Negli ultimi anni si assiste in maniera sempre più imponente alla diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza. I patogeni resistenti rappresentano una sfida ardua nel trattamento delle infezioni gravi e la loro presenza è frequentemente associata all'insorgenza di importanti complicanze, specialmente in età pediatrica. D'altra parte, si registra un progressivo declino nello sviluppo di nuovi farmaci efficaci nei confronti dei ceppi resistenti. Il ricorso a questi specifici trattamenti appare necessario come terapia di salvataggio, soprattutto nel bambino, qualora non siano disponibili antibiotici alternativi. Sfortunatamente, i dati circa la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di questi farmaci sono esigui e talora del tutto assenti. Pertanto, il loro impiego in età pediatrica è da considerarsi *off-label*. Questo assunto risulta particolarmente veritiero nel caso della tigeciclina.

La tigeciclina è un derivato delle minocicline e costituisce il primo antibiotico ad ampio spettro della classe delle gliciclicline. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'utilizzo di questo farmaco nel 2005.¹ I dati disponibili circa il suo impiego in età pediatrica risultano assai scarsi sebbene, negli ultimi anni, venga registrato un suo utilizzo sempre più frequente nelle infezioni gravi del bambino. In questo articolo abbiamo compiuto una breve analisi dei dati disponibili in Letteratura circa l'utilizzo di tigeciclina in età pediatrica.

Meccanismo d'azione e proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche

Come le tetracicline, la tigeciclina si lega in maniera reversibile alla subunità 30S del ribosoma batterico e inibisce la sintesi proteica bloccando l'aggregazione dei residui amminocidici alla catena peptidica in elongazione.²

Le gliciclicline, scoperte nel 1993, sono state ideate con lo scopo di bypassare i più comuni meccanismi di resistenza batterica alle tetracicline: il trasporto attivo al di fuori della cellula batterica tramite pompe di efflusso e la dissociazione dell'antibiotico dal suo specifico sito di legame.³ La tigeciclina, attraverso la sua struttura chimica che prevede la presenza di una catena laterale in corrispondenza dell'atomo 9 di carbonio, è in grado di impedire l'instaurarsi di tali meccanismi e di consentire un legame al sito d'azione cinque volte più efficace di quello degli altri agenti antimicrobici della stessa classe.^{3,4}

Questo antibiotico ha prevalentemente proprietà batteriostatiche, sebbene diversi studi abbiano documentato una sua possibile attività battericida. Inoltre, essa è dotata di un effetto post-antibiotico prolungato.⁵

Com'è noto, la tigeciclina possiede proprietà immunomodulanti in grado di determinare la riduzione della sintesi di citochine proinfiammatorie e della proliferazione dei lin-

fociti T nel sito di infezione. Tale azione potrebbe essere in parte implicata nell'insorgenza di una risposta terapeutica favorevole.⁶

Questo farmaco presenta un ampio volume di distribuzione grazie alle sue caratteristiche lipofile. Inoltre, esso ha un'ottima penetrazione nei tessuti periferici e la sua presenza è stata dimostrata anche all'interno dei neutrofili e delle cellule alveolari polmonari. Tale elemento potrebbe rivelarsi utile in caso di infezioni da patogeni intracellulari.⁵

La tigeciclina risulta legata per il 71-89% alle proteine plasmatiche e viene escreta in maniera inalterata prevalentemente attraverso la bile. Vie di eliminazione secondaria sono l'escrezione renale e il processo di glucuronidazione.⁷

Spettro microbiologico

La tigeciclina possiede un ampio spettro di attività *in vivo* e *in vitro* nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, inclusi ceppi resistenti come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Gli organismi suscettibili a questo agente antimicrobico sono: *Enterococcus faecalis* (vancomicina-sensibile), *Staphylococcus aureus* (meticillina-sensibile e MRSA), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* *grp.* (inclusi *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*), *Streptococcus pneumoniae* (penicillina-sensibile), *Streptococcus pyogenes*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (beta-lattamasi negativo e ampicillina-resistente), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus micros*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecium* (vancomicina-sensibile e resistente), *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (meticillina-sensibile e resistente), *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*.¹



D'altra parte alcuni batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis* sembrano intrinsecamente resistenti nei confronti di questo antibiotico. In questi casi il meccanismo di resistenza è da ricercare nella presenza di pompe di efflusso *multi-drug* in grado di espellere dalla cellula batterica diverse classi di antibiotici.⁸

Indicazioni d'uso e dosaggio nell'adulto e nel bambino

La FDA ha approvato l'utilizzo della tigeciclina in caso di infezione complicata della cute e delle strutture sottocutanee, infezione intraddominale complicata e in caso di polmonite batterica acquisita in comunità nei soggetti con età superiore ai 18 anni. Il dosaggio raccomandato è 100 mg come dose di carico, seguita da 50 mg ogni 12 ore per un periodo compreso tra i 5 e i 14 giorni.¹

L'approvazione in età pediatrica non è ammessa dalla FDA, a eccezione di casi in cui non siano disponibili terapie alternative e comunque sopra gli 8 anni di età.¹ La *European Medicines Agency* (EMA) ne ha approvato il trattamento in età pediatrica sopra gli 8 anni di età e previo assenso di uno specialista in malattie infettive. Il dosaggio raccomandato è 1,2 mg/kg ogni 12 ore per i soggetti di età compresa tra gli 8 e gli 11 anni per un massimo di 50 mg/dose e di 50 mg ogni 12 ore per gli adolescenti tra i 12 e i 17 anni.⁹

Dati clinici relativi a tigeciclina in età pediatrica

In Letteratura sono disponibili pochi studi riguardo all'utilizzo di tigeciclina nei pazienti pediatrici. In particolare è disponibile un solo trial clinico che ha coinvolto 58 bambini tra gli 8 e 11 anni affetti da polmonite batterica, infezioni cutanee complicate o infezioni intraddominali complicate.¹⁰ L'obiettivo primario dello studio era quello di stabilire il profilo farmacocinetico e la tollerabilità del farmaco. Scopo secondario era la valutazione descrittiva dell'efficacia. Questo lavoro ha dimostrato che tigeciclina presenta nel bambino un profilo farmacocinetico e di sicurezza equivalente a quello riportato nell'adulto. Inoltre, un dosaggio pari a 1,2 mg/kg/dose ha garantito il raggiungimento di un target di concentrazione plasmatica simile a quello considerato efficace nei soggetti adulti.¹⁰

Infine, il tasso di cura stimato nelle tre coorti di pazienti pediatrici coinvolti nello studio si è aggirato tra il 76 e il 94%.¹⁰ A fronte della disponibilità di un singolo studio prospettico relativo all'utilizzo della tigeciclina nel bambino, la Letteratura internazionale riporta 62 *case report* relativi all'impiego di questo farmaco in età pediatrica.¹¹⁻²⁶ L'età media dei soggetti coinvolti è di 4,45 anni, ben al di sotto del target di approvazione, tra di essi il 38,7% ha meno di 3 anni.¹¹⁻²⁶

La terapia con tigeciclina risulta comunque riservata ai casi di infezione grave da germi multi-resistenti. Il range di valori relativi alla dose somministrata è tra 1 e 2 mg/kg ogni 12 ore e il tasso di successo clinico complessivo nei casi riportati si attesta intorno al 74%.¹¹⁻²⁶

La tigeciclina è stata utilizzata per trattare infezioni cutanee e sottocutanee complicate, polmoniti, pericarditi, peritoniti, colangiti, infezioni delle vie urinarie, meningiti, batteriemie e sepsi.¹¹⁻²⁶ Interessante è inoltre il campo di utilizzo di questo farmaco nella *lock-therapy* nei casi di infezione del catetere venoso centrale (CVC). Infatti, in virtù della sua struttura lipofila, tigeciclina è in grado di penetrare il biofilm batterico. Sono riportati in Letteratura due casi di trattamento di infezione da CVC in pazienti oncoematologici con esito favorevole.²⁶ La tigeciclina è ben tollerata nel bambino e gli effetti collaterali maggiormente riportati risultano i medesimi descritti nell'adulto: nausea e vomito. Una percentuale pari al 6% dei soggetti pediatrici ha sperimentato un incremento transitorio delle transaminasi con completa normalizzazione allo stop della terapia.¹¹⁻²⁶ Vengono inoltre riportati 2 casi di ritardo nell'incremento della conta dei neutrofilii in soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche¹⁵ e un caso di pancreatite acuta,²⁴ tutti e tre risolti alla sospensione della tigeciclina. La Tabella 1 riassume i dati relativi ai 62 casi clinici.

Comunque risulta importante sottolineare che, nei *case report* descritti, spesso tigeciclina è stata somministrata in associazione ad altri regimi antibiotici e in pazienti in condizioni cliniche critiche, affetti da patologie croniche sottostanti e/o in corso di sepsi o insufficienza d'organo. Pertanto appare difficile associare i dati di efficacia, così come l'insorgenza di eventi avversi, alla sola somministrazione di questo farmaco.

Conclusioni

I risultati relativi ai pochi studi riportati in Letteratura suggeriscono che la tigeciclina potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica nel bambino in caso di infezioni gravi che pongono a rischio la sopravvivenza del paziente. La sua somministrazione, anche in soggetti con instabilità del quadro clinico, si è rivelata ben tollerata e ha dimostrato una risposta favorevole. Unica eccezione è rappresentata dai casi di sepsi e batteriemia in cui è stato riportato un tasso di sopravvivenza solo del 50%.

L'impiego della tigeciclina nella pratica clinica pediatrica risulta ancora controverso e mancano chiare e specifiche raccomandazioni al riguardo. Sono necessari ulteriori studi al fine di valutare il profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia di questo farmaco nel bambino. In attesa dei risultati futuri, un approccio calibrato sul singolo paziente rappresenta la migliore strategia da adottare.

Tabella 1. Case report riguardo all'impiego di tigeciclina in età pediatrica

Report (anno)	No. di Pz	Anni	Sito infezione	Patogeno responsabile	Dose tigeciclina		Durata del trattamento	Outcome	Eventi avversi
					Dose di carico	Dose di mantenimento			
Isofidis et al. (2016)	13	2,5 m-14 aa	Batteriemia, PAC, ICc,	<i>A. baumannii</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>K. pneumoniae</i>	1,8-6,5 mg/kg	1,0-3,2 mg/kgx2	2-26 gg	7 decessi 6 sopravvissuti	Aumento AST e ALT 2 pz Diarrea in 1 pz
Zhu et al. (2016)	24	50 gg-12 aa	Batteriemia, PAC, ICc, IIAC, IVU	<i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>B. cepacia</i>	1,5-2,0 mg/dl	1,0 mg/kgx2	6-17 gg	6 decessi 18 sopravvissuti	Aumento AST e ALT Diarrea in 1 pz
Lin et al. (2016)	1	12 aa	ICc	<i>V. vulnificus</i>	NR	40 mgx2	NR	Sopravvivenza	No EA
Emiroglu et al. (2016)	1	5 m	Meningite	<i>K. pneumoniae</i>	No	1,2 mg/kgx2	20 gg	Sopravvivenza	No EA
Kanik-Yusek et al. (2015)	2	4 aa-7 aa	Batteriemia	<i>A. baumannii</i>	No	1,0 mg/kgx2	14 gg	Sopravvivenza	No EA
Foresti et al. (2015)	2	1 aa-14 aa	Batteriemia legata al CVC	<i>K. pneumoniae</i>	No	10 mg/ml come lock-therapy 2,0 mg/kgx2 come ev.	14-16 gg	Sopravvivenza	No EA
Tugcu et al. (2015)	1	13 aa	Batteriemia	<i>A. xylosoxidans</i>	NR	NR	21 gg	Sopravvivenza	No EA
Huliyurdurga et al. (2015)	1	7 aa	Endocardite e pericardite	<i>MRSA</i>	1,5 mg/kg	1,5 mg/kgx2	14 gg	Sopravvivenza	No EA
Green et al. (2013)	1	7 aa	IVU	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	1,5 mg/kg	1,0 mg/kgx2	5 gg	Sopravvivenza	Ipertensione
Du et al. (2013)	1	14 aa	IIAC	<i>KPCE. coli</i>	2,0 mg/kg	1,0 mg/kgx2	6 gg	Sopravvivenza	No EA
Maximova et al. (2013)	2	10 aa-13 aa	Colangite, batteriemia	<i>E. faecium</i>	NR	NR	10-20 gg	Sopravvivenza	Neutropenia
Hurtado et al. (2012)	9	0 aa-12 aa	Batteriemia, IIAC, ICc, IVU	<i>K. pneumoniae</i>	NR	1,0 mg/kgx2	5-21 gg	3 decessi 6 sopravvissuti	No EA
De Luca et al. (2011)	1	12 aa	Meningite	<i>A. baumannii</i>	No	1,5 mg/kgx2	56 gg	Sopravvivenza	No EA
Prot-Labarthe et al. (2010)	1	9 aa	Batteriemia	<i>E. cloacae</i>	100 mg	50 mgx2	84 gg	Sopravvivenza	Pancreatite acuta
Jaspan et al. (2010)	1	21 m	Meningite	<i>E. faecium</i>	3,0 mg/kg	2,0 mg/kgx2	14 gg	Sopravvivenza	Aumento AST e ALT
Dinleyici et al. (2010)	1	6 aa	Batteriemia	<i>C. jeikeium</i>	No	1,0 mg/kgx2	NR	Sopravvivenza	No EA

Abbreviazioni: ICc, infezione cutanea complicata; IIAC, infezione intraddominale complicata; IVU, infezione delle vie urinarie; EA, eventi avversi; ev, endovenoso; NR, non riportato; PAC: polmonite acquisita in comunità

Bibliografia

1. Tygacil: FDA full prescribing information (2013). Disponibile all'indirizzo <http://www.fda.gov>. Accesso 15 Gennaio 2017.
2. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycolcycline. *Drugs*. 2005;65:1317-36.
3. Doan TL, Fung HB, Mehta D et al. Tigecycline: a glycolcycline antimicrobial agent. *Clin Ther*. 2006;28:1079-106.
4. Bergeron J, Ammirati M, Danley D et al. Glycolcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2226-8.
5. Peterson LR. A review of tigecycline--the first glycolcycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S215-22.
6. Saliba R, Paasch L, El Solh A. Tigecycline attenuates staphylococcal superantigen-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31:583-8.
7. Pankey GA, Steele RW. Tigecycline: a single antibiotic for polymicrobial infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:77-8.
8. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ et al. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:972-8.
9. European public assessment report (EPAR) for Tygacil. Disponibile all'indirizzo <http://www.ema.europa.eu>. Accesso il 15 Gennaio 2017.
10. Purdy J, Jouve S, Yan JL et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study. *Clin Ther*. 2012;34:496-507.
11. Lin YS, Hung MH, Chen CC et al. Tigecycline salvage therapy for necrotizing fasciitis caused by *Vibrio vulnificus*: Case report in a child. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49:138-41.
12. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 [Epub ahead of print].
13. Du X, Fu Y, Yu Y. Tigecycline treatment of infection caused by KPC-producing *Escherichia coli* in a pediatric patient. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:19.
14. Hurtado IC, Trujillo M, Restrepo A et al. Experience with tigecycline compassionate use in pediatric patients infected with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Chilena Infectol*. 201;29:317-21.
15. Maximova N, Zanon D, Verzegnassi F et al. Neutrophils engraftment delay during tigecycline treatment in 2 bone marrow-transplanted patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:33-7.
16. Zhu ZY, Yang JF, Ni YH et al. Retrospective analysis of tigecycline shows that it may be an option for children with severe infections. *Acta Paediatr*. 2016;105:480-4.
17. Natrajsetty HS, Vijayalakshmi IB, Narasimhan C et al. Purulent pericarditis with quadruple valve endocarditis. *Am J Case Rep*. 2015;16:236-9.
18. Green DA, Srinivas N, Watz N et al. A pediatric case of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacteriaceae in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1291-4.
19. Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ et al. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:379-81.
20. Emiroglu M, Alkan G, Turk Dagi H. Tigecycline Therapy in an Infant for Ventriculoperitoneal Shunt Meningitis. *Pediatrics*. 2017;139:e20160963.
21. De Luca M, Angelino G, Calò Carducci FI et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in children. *BMJ Case Rep*. 2011; bcr0220113807.
22. Dinleyici EC, Yargic ZA, Bor O et al. Tigecycline treatment of multi-drug-resistant *Corynebacterium jeikeium* infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:349-51.
23. Tugcu D, Turel O, Aydogan G et al. Successful treatment of multiresistant *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in a child with acute myeloid leukemia. *Ann Saudi Med*. 2015;35:168-9.
24. Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M et al. Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:890-1.
25. Kanik-Yüksek S, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with tigecycline in two pediatric burn patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:677.
26. Foresti S, Di Bella S, Rovelli A et al. Tigecycline Lock Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Two Pediatric Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7919-20.

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



High Flow Nasal Cannula Therapy (HFNC) nel trattamento della bronchiolite

Nardi S, Carolis L, Cerone E, Tripodi S

U.O.C. Pediatria - Nido; Ospedale Sandro Pertini, Roma

Parole chiave

bronchiolite, High Flow Nasal Cannula Therapy, ossigenoterapia

Key words

bronchiolitis, High Flow Nasal Cannula Therapy, oxygen therapy

Riassunto

Introduzione. La bronchiolite è la più frequente infezione delle vie aeree inferiori nei bambini di età <1 anno e una delle più comuni cause di ricovero ospedaliero. Negli ultimi anni il trattamento terapeutico con *High Flow Nasal Cannula Therapy* (HFNC) ha trovato vasta applicazione con risultati incoraggianti. Lo scopo di questa analisi retrospettiva è stato quello di valutare i vantaggi della HFNC vs il trattamento standard con O₂ a basso flusso su due gruppi di pazienti pervenuti presso il nostro Reparto con diagnosi di bronchiolite. **Pazienti e metodi.** Sono stati valutati i risultati ottenuti su due gruppi di pazienti giunti alla nostra osservazione con diagnosi di bronchiolite di grado medio-grave (punteggio di gravità 8-12 secondo lo score di gravità proposto da Wang modificato). Il gruppo A (21 pazienti, età media 4,8 mesi) è stato sottoposto a HFNC e il gruppo B (22 pazienti, età media 6,1 mesi) a trattamento standard con O₂ a basso flusso. Tutti i bambini al momento del ricovero sono stati sottoposti a terapia infusionale con soluzione bilanciata di mantenimento II secondo il fabbisogno, terapia aerosolica con soluzione ipertonica al 3% e a somministrazione di O₂ in base alle necessità del singolo caso. Cinque bambini del gruppo A e 6 del gruppo B sono stati sottoposti a terapia antibiotica. Dodici bambini del gruppo A e 14 bambini del gruppo B hanno assunto terapia broncodilatatoria con salbutamolo spray. Durante il ricovero è stato sempre attuato un attento monitoraggio di FC, FR, SO₂, PCO₂, pH e dello score clinico. **Risultati.** Tutti i parametri considerati hanno dimostrato un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche. In particolare, nelle prime 12 ore è stata osservata la rapida riduzione della FC, della FR e l'incremento della SO₂ in entrambi i gruppi. Tuttavia, nel gruppo trattato con HFNC la normalizzazione della FR e della SO₂ è avvenuta immediatamente nelle prime due ore, mentre nei pazienti trattati con basso flusso di O₂ la normalità è stata raggiunta dopo 4/8 ore. Il tempo di ricovero medio è stato di 5,3 giorni nel gruppo A (range 4-7) e 5,6 giorni nel gruppo B (range 3-8). **Conclusioni.** Il miglioramento clinico è stato evidente soprattutto nelle prime ore del ricovero nei pazienti trattati con HFNC. Pertanto, sulla base della nostra esperienza e di quanto riportato in Letteratura, riteniamo che il trattamento tempestivo con HFNC presenti importanti vantaggi nell'iter terapeutico dei bambini con età inferiore a 12 mesi affetti da bronchiolite.

Abstract

Introduction. Bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in the first year of life and one of the most common causes of hospitalization. In the last years the High Flow Nasal Cannula Therapy (HFNC) has found wide application with encouraging results. Aim of present retrospective analysis was to evaluate the benefits of HFNC vs standard treatment with low oxygen flow in two groups of patients with bronchiolitis. **Patients and methods.** We evaluate the results obtained in two groups of patients with moderate/severe bronchiolitis sec. Wang modified. Group A, represented by 21 individuals with mean age of 4.8 months treated with HFNC, and group B, consisting of 22 patients with mean age of 6.1 months treated with low oxygen flow. All children at admission received infusion therapy with a balanced solution of maintenance II, aerosol therapy with hypertonic solution 3% and oxygen administration according to the needs. Five patients in group A and 6 in group B received antibiotic therapy. Twelve in group A and 14 in group B received salbutamol spray. During hospitalization it was always implemented monitoring of clinical score. **Results.** All patients have shown a gradual improvement in clinical condition. Particularly in both groups we observed the rapid reduction of the heart rate (HR), respiratory rate (RR) and the increase of the Oxygen saturation (SpO₂). However, in the group treated with HFNC normalization of HR and SpO₂ occurred in the first two hours, while in the group B normality was reached after 4/8 hours. The days of hospitalization were 5.3 in group A and 5.6 in group B. **Conclusions.** Clinical improvement was most evident in the early hours of hospitalization in patients treated with HFNC. Therefore we can conclude that the HFNC treatment has important advantages in therapeutic procedure for children with bronchiolitis and less than 12 months of age.

Introduzione

Secondo le stime fornite dall'OMS, la bronchiolite è la più frequente infezione delle vie aeree inferiori nei bambini di età <1 anno e una delle più comuni cause di ricovero ospedaliero, dovuta a infiammazione e ostruzione dei bronchioli terminali.¹ Il tasso di ospedalizzazione (Europa e Nord America) è di 30 per 1.000 bambini entro il primo anno di vita. Circa il 10% dei bambini ospedalizzati per bronchiolite richiede il ricovero in terapia intensiva e, di questi, il 3% necessita di intubazione e ventilazione meccanica. La mortalità nei Paesi occidentali è di 2 casi ogni 100.000 nati vivi.² La bronchiolite è una malattia ad andamento stagionale. In Italia il periodo di massima incidenza va da Novembre ad Aprile. L'agente eziologico più frequentemente responsabile di questa infezione, fino all'80% dei casi, è il Virus Respiratorio Sinciziale tipo A e B, ma spesso sono in causa altri agenti, come i Rhinovirus A, B e C, i Virus Parainfluenzali tipo 3 e, in ordine di frequenza, i tipi 1, 2 e 4, i Metapneumovirus, i Coronavirus, gli Adenovirus, i Virus Influenzali e gli Enterovirus. Raramente *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Bordetella pertussis* possono causare quadri simil-bronchiolitici. Altrettanto raramente infezioni batteriche possono complicare il decorso della malattia.³ Il quadro clinico è caratterizzato da comparsa di rinite con secrezioni nasali per lo più limpide, seguite da tosse, febbre incostante e successivamente da tachipnea e dispnea. Nelle forme più severe è evidente la dispnea con rientramenti intercostali, diaframmatici o al giugolo, alitamento delle pinne nasali, difficoltà nell'alimentazione, crisi di apnea e cianosi.⁴ Da alcuni anni ha trovato ampia diffusione nel trattamento di questa patologia l'*High Flow Nasal Cannula Therapy* (HFNC), mediante uno strumento che permette la somministrazione ad alti flussi di una miscela di aria e ossigeno umida e calda a concentrazione variabile.⁵ Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare retrospettivamente i vantaggi della HFNC vs il trattamento standard con O₂ a basso flusso su due gruppi di pazienti pervenuti presso il nostro Reparto con diagnosi di bronchiolite.

Materiali e metodi

Nel mese di Febbraio 2015 il Reparto di Pediatria dell'Ospedale Sandro Pertini di Roma è stato dotato di due apparecchi per la somministrazione di ossigeno ad alti flussi mediante nasocannule (HFNC), con i quali si è iniziato a trattare i bambini affetti da bronchiolite afferenti alla nostra U.O.C. Nel periodo compreso tra Marzo 2015 e Febbraio 2016 sono giunti alla nostra osservazione un totale di 23 bambini con insufficienza respiratoria acuta per bronchiolite di grado medio-grave. In 2 casi, per il rapido aggravarsi delle condizioni generali, è stato necessario l'immediato trasferimento in Terapia Intensiva Pediatrica. Pertanto i bambini presi in consi-

derazione per il nostro studio e trattati con HFNC sono stati complessivamente 21 (gruppo A).

Sono stati confrontati i risultati ottenuti su 22 bambini (gruppo B) ricoverati precedentemente, nel periodo Marzo 2014 - Febbraio 2015 con la stessa diagnosi e grado di gravità, sottoposti a trattamento standard con O₂ a basso flusso. Dallo studio sono stati esclusi i bambini nati pretermine (<32 settimane) o con PN <1.500 g, i bambini con età superiore ai 12 mesi, i soggetti con malattie polmonari croniche, con stati settici, immunodeficienze o difetti cardiaci emodinamicamente significativi. Per la valutazione al momento del ricovero è stato utilizzato lo score di gravità proposto dall'*American Academy of Pediatrics* sec. Wang modificato (Tabella 1).^{4,6}

Tabella 1. Punteggio di gravità sec. Wang modificato

	Punteggio di gravità	Punti
Condizioni generali	• Dorme, calmo, sereno e interattivo	0
	• Leggermente irritabile	1
	• Modicamente irritabile	2
	• Estremamente irritabile	3
Reperto auscultatorio	• Assenza di sibili o crepitii	0
	• Solo crepitii diffusi o sibili a fine espirio	1
	• Sibili espiratori	2
	• Sibili diffusi inspiratori ed espiratori	3
Dispnea	• Assente	0
	• Lieve (lievi retrazioni intercostali)	1
	• Moderata (retrazioni intercostali)	2
	• Grave (importanti retrazioni intercostali)	3
Frequenza respiratoria/min	• <40	0
	• 40-55	1
	• 56-65	2
	• >65	3
Saturazione di O ₂	• >96%	0
	• 93-95%	1
	• 90-92%	2
	• <90%	3

Tabella 2. Parametri clinici medi dei pazienti ricoverati con bronchiolite con punteggio di gravità 8-12

	Gruppo A HFNC	Gruppo B Trattamento standard con O₂ terapia a basso flusso
Totale n.	21	22
Sesso (M/F)	14/9	12/10
PN (g)	3.250 (range 2.240 - 4.500)	3.070 (range 2.320 - 4.160)
Età al ricovero (mesi)	4,8 (range 1-11)	6,1 (range 2-12)
Peso al ricovero (g)	7.376 (range 4.300-11.050)	8.080 (range 4.750 - 10.580)
SAO ₂ ingresso	91,7 (range 88,1-94,2)	93,6 (range 90,2-94,1)
FR ingresso	67	62

Sulla base dell'esame obiettivo, dei valori della FR e della saturimetria, la gravità è stata considerata lieve se il punteggio totale era <5, media se il punteggio totale era compreso tra 6 e 10, grave se tale score era >10. I bambini studiati presentavano tutti un punteggio compreso tra 8 e 12. Le caratteristiche e i parametri clinici dei pazienti ricoverati con bronchiolite sono riportati in Tabella 2.

I genitori sono sempre stati informati circa le modalità di trattamento. Sono state seguite le indicazioni delle Linee Guida NICE.² Durante il ricovero è stato sempre attuato un attento monitoraggio di FC, FR, SO₂, PCO₂, pH e dello score clinico. Tutti i bambini al momento del ricovero sono stati sottoposti a terapia infusione con soluzione bilanciata di mantenimento II al dosaggio di 50-100 ml/kg/die secondo il fabbisogno, terapia aerosolica con soluzione ipertonica al 3%, 3 ml/4 ore, e a somministrazione di O₂ in base alle necessità del singolo caso. Cinque bambini del gruppo A e 6 del gruppo B sono stati sottoposti a terapia antibiotica. Dodici bambini del gruppo A e 14 bambini del gruppo B hanno assunto terapia broncodilatatoria con salbutamolo spray (2 puff con distanziatore/4 ore), solo dopo risposta clinica positiva alla somministrazione, secondo le raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics*.⁷

Per il trattamento HFNC è stato utilizzato l'Umidificatore elettronico AIRVO™ 2 (Fisher & Paykel Healthcare) con generatore di flusso integrato, che permette la somministrazione di O₂ umidificato (100%) e riscaldato (34°). Il sistema può erogare O₂ ad alti flussi (5-45 l/min) e con FiO₂ variabile dal 21 al 60%. Mediante apposite cannule nasali (Optiflow) è stata somministrata continuamente una miscela di aria e O₂ con flusso di 1-2 l/kg alla temperatura di 34°C e con FiO₂ variabile in base al fabbisogno valutato con la saturimetria.

Lo svezzamento dall'ossigenoterapia iniziava quando era evidente una riduzione del lavoro respiratorio (scomparsa dei rientramenti intercostali), della frequenza respiratoria e riduzione della PCO₂ <45 mmHg, riducendo l'erogazione di O₂ di 1 litro ogni 6 ore portando la FiO₂ progressivamente fino al 21%. Il flusso d'aria residuo veniva ridotto di 0,5 l/kg ogni 4/6 ore.

Risultati

In questo studio retrospettivo sono stati comparati i risultati ottenuti nei due gruppi di pazienti: gruppo A, costituito da 21 pazienti trattati con HFNC, e gruppo B, costituito da 22 pazienti sottoposti a trattamento standard con O₂ a basso flusso.

Ai fini del nostro studio sono stati presi in considerazione alcuni parametri rilevati al ricovero e successivamente dopo 2, 8 e 12 ore dall'inizio della terapia. In particolare sono stati considerati: FC, FR, SO₂, PCO₂ e pH. SO₂, PCO₂ e pH al momento del ricovero sono stati valutati mediante EGA arterioso in aria. L'EGA arterioso da capillare arterializzato è stato ripetuto a distanza di 4 ore solo nei casi in cui si era osservato PCO₂ ≥48 mmHg e/o pH ≤7,30. A intervalli di 2 ore è stata valutata la SO₂ con saturimetro, la FC e la FR. I dati medi ottenuti sono riportati nelle Tabelle 3 e 4.

Tutti i valori presi in considerazione hanno dimostrato un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche. Per nessuno dei nostri pazienti oggetto dello studio si è resa necessaria l'intubazione e/o il trasferimento in Terapia Intensiva.

La FC si è ridotta rapidamente in 12 ore in entrambi i gruppi, così anche la FR. Tuttavia quest'ultima ha presentato una riduzione più marcata nel gruppo A.

Tabella 3. Gruppo A: HFNC. Risultati

	Al ricovero	2 ore	8 ore	12 ore
FC	173 (range 155-180)	161 (range 155-170)	140 (range 121-148)	128 (range 115-132)
FR	67 (range 58-72)	62 (range 52-60)	46 (range 40-49)	44 (range 40-47)
SO ₂	91,7 (range 88-94)	98 (range 95-99)	98 (range 96-100)	99 (range 96-100)
PCO ₂	46,6 (range 38,3-53,9)			
pH	7,30 (range 7,28-7,38)			

Tabella 4. Gruppo B: trattamento standard con O₂ a basso flusso. Risultati

	Al ricovero	2 ore	8 ore	12 ore
FC	168 (range 150-188)	162 (range 140-170)	145 (range 130-165)	132 (range 120-144)
FR	62 (range 58-80)	59 (range 48-66)	56 (range 45-60)	48 (range 36-52)
SO ₂	93,6 (range 90-94)	96 (range 95-98)	97 (range 94-99)	98 (range 94-100)
PCO ₂	48,1 (range 40,1-52,1)			
pH	7,32 (range 7,29-7,35)			

La SO_2 si è ristabilita nei valori normali in tutti i pazienti, ma risulta evidente che nel gruppo trattato con HFNC la normalizzazione è avvenuta nelle prime due ore mentre nei pazienti trattati con basso flusso di O_2 la normalità è stata raggiunta dopo 4/8 ore.

I pazienti con alterazioni importanti dei valori di PCO_2 e pH al momento del ricovero sono stati sottoposti a valutazione di controllo dopo 4-8 ore ed è stata evidenziata una progressiva normalizzazione.

Il tempo di ricovero medio è stato di 5,3 giorni nel gruppo A (range 4-7) e 5,6 giorni nel gruppo B (range 3-8).

Tutti i pazienti sono stati dimessi in buone condizioni generali.

Discussione

Nell'ultimo decennio si è assistito a un aumento del tasso di ospedalizzazione per bronchiolite. Ciò può essere messo in relazione con un cambiamento dei criteri di ricovero ospedaliero e/o con un aumento della sopravvivenza dei neonati prematuri e di altri soggetti a rischio di malattia da Virus Respiratorio Sinciziale severa.⁸ L'insorgenza di una Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) con alitamento delle pinne nasali, tachipnea fino alla dispnea, crisi di cianosi intermittente, crisi di apnea, difficoltà nell'alimentazione, disidratazione e acidosi respiratoria impone il ricovero d'urgenza. La diagnosi è soprattutto clinica e tiene conto dei fattori di rischio (età inferiore a 1 anno, nati prematuri prima delle 37 settimane di gestazione, condizioni igieniche ambientali sfavorevoli, esposizione al fumo di sigaretta, familiarità per asma).⁸

Il trattamento della bronchiolite è ancora oggi oggetto di continui dibattiti, pur confermando in linea generale le raccomandazioni derivanti dalle Linee Guida internazionali sottoposte periodicamente a revisioni di aggiornamento.^{2,9,10} Il principale provvedimento terapeutico è rappresentato dall'ossigenoterapia, che migliora in genere rapidamente la dispnea e l'agitazione del bambino, condotta con tutte le necessarie precauzioni: concentrazione non troppo elevata di ossigeno e/o somministrazione intermittente. Nei casi più gravi è indicata la ventilazione meccanica o l'intubazione oro/naso-tracheale.^{2,7}

Negli ultimi anni si è diffuso l'utilizzo della soluzione salina ipertonica nebulizzata. Mandelberg e Amirav¹¹ ritengono che essa faciliti l'eliminazione del muco mediante idratazione osmotica, riducendo la viscosità delle secrezioni tramite rottura dei legami ionici del gel mucoso e riduzione dell'edema delle vie respiratorie. Gli studi relativi all'utilizzo della soluzione ipertonica nebulizzata al 3% nei pazienti con bronchiolite risalgono agli ultimi 10 anni e hanno incluso pazienti ambulatoriali, afferenti al Pronto Soccorso (PS) e ospedalizzati. Tuttavia emerge di fatto una discrepanza nei

risultati tra gli studi condotti in pazienti ospedalizzati, che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre la durata di ricovero, e gli studi condotti in ambiente di PS, nei quali la soluzione ipertonica non è risultata efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione, ma solo nel migliorare transitoriamente lo *score* di severità clinica. Questi risultati supportano l'ipotesi che la soluzione ipertonica espliciti la sua azione terapeutica lentamente, se somministrata in dosi ripetute, influenzando i risultati a lungo termine piuttosto che quelli a breve termine valutabili nel contesto dell'urgenza. Sebbene manchino evidenze forti per raccomandarne l'utilizzo routinario nella terapia della bronchiolite, l'alto profilo di sicurezza, il basso costo e la trascurabile invasività di somministrazione hanno di fatto già portato alla diffusione di tale provvedimento terapeutico.¹² È opportuno provvedere alla reidratazione necessaria per compensare la perdita di liquidi conseguente alla tachipnea e alla scarsa introduzione dovuta alla compromissione dello stato generale.⁸ In casi particolarmente gravi di IRA può essere indicata la somministrazione di adrenalina (0,25 mg/kg fino a un massimo 5 mg). L'azione α -adrenergica e β -adrenergica consentono di associare l'effetto broncodilatatore a quello vasocostrittore e antiedemigeno.^{2,13} L'adrenalina nebulizzata sembra avere un effetto positivo nel ridurre i ricoveri a 24 ore dalla valutazione in PS.¹² I broncodilatatori (β_2 -agonisti) risultano poco efficaci poiché l'ostruzione bronchiale il più delle volte è legata a un inspessimento delle pareti e alla presenza di muco. I risultati di uno studio retrospettivo del gruppo Cochrane¹⁴ rinforzano le raccomandazioni delle Linee Guida esistenti, confermando l'inefficacia dei broncodilatatori nella bronchiolite. Dalle evidenze disponibili emerge come non migliorino la saturazione di ossigeno, non riducano il tasso di ospedalizzazione né la sua durata e non influenzino il decorso della malattia. I modesti miglioramenti nello *score* clinico indotti dai broncodilatatori non giustificano il rischio di effetti collaterali e i costi del trattamento stesso. La natura solitamente virale della bronchiolite rende privo di qualsiasi vantaggio l'uso degli antibiotici, giustificato solo quando un cambiamento del quadro clinico e del decorso suggerisce l'eventualità di una sovrainfezione batterica. In questi casi il trattamento va eseguito in regime di ricovero dopo aver ottenuto appropriati prelievi per colture batteriche e antibiogramma.⁸ Anche gli steroidi, somministrati per via sistemica e/o inalatoria, sono stati recentemente oggetto di numerosi studi.¹² Blom et al.¹⁵ e Fernades et al.¹⁶ hanno comunque dimostrato che la somministrazione di steroidi non è efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione o la durata della stessa e che l'utilizzo di steroidi inalatori non previene l'iper-reattività bronchiale.

Plint et al.¹⁷ hanno pubblicato sul *New England Journal of Medicine* un importante trial multicentrico randomizzato

su 800 pazienti con bronchiolite, valutati presso PS pediatriche canadesi, evidenziando un beneficio dell'associazione adrenalina nebulizzata - desametasone orale nel ridurre i ricoveri a distanza di 7 giorni dalla valutazione in PS. Le posologie utilizzate (2 aerosol con 3 ml di adrenalina in soluzione 1:1.000 somministrati a distanza di 30 minuti e 1 mg/kg di desametasone somministrato all'ingresso, seguito da 0,6 mg/kg per ulteriori 5 giorni) non hanno portato a effetti avversi. Tuttavia, alcuni Autori hanno sollevato alcune perplessità riguardo ai dosaggi elevati e prolungati di desametasone in questa fascia d'età, per i possibili effetti a distanza sullo sviluppo neurocognitivo, soprattutto in mancanza di dati che ne provino la sicurezza nel lungo termine.^{12,18}

Negli ultimi anni ha trovato ampia diffusione una nuova metodica: l'ossigenoterapia ad alti flussi umidificati e riscaldati tramite cannule nasali (*High Flow Nasal Cannula* - HFNC), che per le sue caratteristiche peculiari permette di migliorare gli scambi gassosi e quindi ridurre il lavoro respiratorio in molte condizioni di insufficienza respiratoria. Questa tecnica consiste nella somministrazione di una miscela di aria e ossigeno riscaldata e umidificata a flussi elevati fino a 8 l/min, contrariamente all'ossigenoterapia standard che non può essere somministrata a flussi superiori ai 2 l/min per evitare danni alla mucosa respiratoria.⁵ Infatti, se i tessuti nasofaringei vengono sottoposti a un flusso di ventilazione minuta superiore al normale di gas a temperatura e con un punto di saturazione di vapore acqueo inferiore a quello corporeo (ovvero inferiore all'umidità relativa del 100%), possono andare incontro a un sovraccarico. Questa condizione può provocare disfunzione, essiccamento e danni significativi alla mucosa nasale, che verosimilmente possono contribuire anche all'insorgenza della sepsi stafilococcica. L'efficacia dell'HFNC si estrinseca attraverso vari meccanismi.

a) Durante le fasi di espirazione le vie aeree che si estendono dal naso ai bronchioli terminali e che costituiscono il cosiddetto "spazio morto anatomico" si riempiono dei gas poveri di O₂ e ricchi di CO₂. Nella successiva fase di inspirazione il gas si miscela con quello ristagnante nello spazio morto anatomico, con conseguente riduzione della concentrazione di O₂ e aumento della concentrazione di CO₂ rispetto all'aria proveniente dall'esterno. Se teoricamente lo spazio morto si potesse ridurre, la concentrazione di O₂ sarebbe maggiore. Questo è ciò che si verifica con l'HFNC: la somministrazione di un flusso costante di gas superiore alle necessità del paziente permette che il gas espirato si scontri con quello introdotto attraverso la cannula nella cavità orofaringea, venendo così eliminato dalla bocca senza attraversare l'orofaringe. Conseguentemente il gas che arriva agli alveoli è più ossigenato.

b) La somministrazione di un flusso di gas che corrisponde o addirittura supera il picco del flusso inspiratorio del paziente (*peak inspiratory flow*) consente la riduzione delle resistenze respiratorie con conseguente riduzione del lavoro respiratorio resistivo. Quindi si ottiene un facile controllo della frazione di O₂ inspirata e una conseguente migliore ossigenazione.^{12,19,20} L'unica miscela di aria e ossigeno inspirata è quella proveniente dalla naso-cannula e pertanto la FiO₂ programmata sull'apparecchio coincide con quella inalata dal paziente.

c) L'inalazione di ossigeno adeguatamente riscaldato e umidificato (100% di umidità relativa alla temperatura di 34°) permette una costante idratazione delle vie respiratorie e un miglioramento della *clearance* muco-ciliare grazie alla fluidificazione delle secrezioni.^{21,22}

d) Le spese metaboliche necessarie per il riscaldamento e l'umidificazione dei gas inspirati sono ridotte.

e) L'incremento della pressione positiva di fine respiro porta a un miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione grazie al graduale reclutamento di aree polmonari distelettasiche, conseguenza delle alterazioni fisiopatologiche indotte dalla bronchiolite. La pressione positiva di fine respiro consente infatti di mantenere pervie le vie respiratorie terminali esercitando una pressione di distensione sugli alveoli e facilita in questo modo gli scambi respiratori.¹²

McKiernan et al.⁵ e Schibler et al.²⁴ hanno condotto i primi studi sull'efficacia dell'HFNC in bambini affetti da bronchiolite ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica, dimostrando una riduzione della necessità di intubazione e del tasso di distress respiratorio. Successivamente Hilliard et al.²⁵ hanno condotto uno studio in ambiente non intensivistico comparando i risultati ottenuti in pazienti trattati con HFNC vs cappa d'ossigeno senza ottenere risultati clinicamente significativi. Kim et al.²⁶ hanno dimostrato che l'HFNC migliora lo *score* clinico a 4 ore durante il tempo di permanenza in PS senza rilevare tuttavia differenze in termini di durata dell'eventuale successiva ospedalizzazione.

In uno studio pilota del 2013 Bressan et al.²⁷ hanno ottenuto un significativo miglioramento dei parametri respiratori e clinici, che sono poi rimasti successivamente stabili, in 27 pazienti con bronchiolite moderata-severa nelle prime 3 ore di trattamento.

I dati emersi dal nostro studio sono in accordo con i dati della Letteratura e consentono di formulare un giudizio positivo sull'utilità dell'HFNC. Il miglioramento clinico di tutti i pazienti è stato evidente e non sono state segnalate complicazioni importanti. In particolare, l'HFNC ha avuto un importante ruolo soprattutto nelle prime ore di ricovero rispetto alle prime ore dei pazienti sottoposti a trattamento standard con O₂ a basso flusso.

Certamente i nostri risultati sono condizionati dai limiti di significatività di un lavoro retrospettivo, e andrebbero confermati con uno studio randomizzato. Ma il coinvolgimento di un bambino in un progetto di ricerca richiede sempre la massima cautela, soprattutto in patologie che facilmente potrebbero evolvere in modo drammatico. Problemi etici ed esigenze di ricerca sono ancor oggi oggetto di discussioni e di opinioni contrastanti e personali.²⁸

Conclusioni

Sulla base della nostra esperienza e di quanto riportato

in Letteratura possiamo quindi giungere alla conclusione che l'HFNC presenta importanti vantaggi nel trattamento della bronchiolite in bambini con età inferiore a 12 mesi. L'HFNC può essere utilizzata in completa sicurezza nei reparti di Pediatria: non abbiamo rilevato e non sono descritti eventi avversi né difficoltà di gestione da parte del personale infermieristico. È opportuno che l'HFNC venga applicata il più precocemente possibile. Infatti il miglioramento clinico è evidente soprattutto nelle prime ore dopo il ricovero. Una mancata risposta immediata impone il trasferimento urgente in ambiente intensivistico per altre forme di assistenza ventilatoria più invasive.

Bibliografia

- Dawson-Caswell M, Muncie HL. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician*. 2011 Jan 15;83(2):141-6.
- Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS et al. Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2305.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):62-72.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474-502.
- McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF et al. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):634-8.
- Wang EE, Milner RA, Navas L et al. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):106-9.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1774-93.
- Avarello I, Cimino C, Di Dio G, Leonardi S et al. Infezioni delle basse vie respiratorie in età pediatrica. *Riv It Gen Immunol Pediatr*. 2012 apr; Anno IV Numero 2.
- Schuh S. Update on management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Feb;23(1):110-4.
- Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Apr;46(4):324-47.
- Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jan;45(1):36-40.
- Da Dalt L, Cavicchiolo ME, Bressan S. Novità in Pediatria d'Urgenza. *Pediatr Urg* 2012;42 (167):127-34.
- Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child*. 1993 Dec;69(6):650-4.
- Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD001266.
- Blom DJ, Ermers M, Bont L et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004881.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD004878.
- Plint AC, Johnson DW, Patel H et al. Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2079-89.
- Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e520-5.
- Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review *Pediatr Pulmonol*. 2011 Aug;46(8):736-46.
- Dysart K, Miller TL, Wolfson MR et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1400-5.
- Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K et al. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):42-7. Epub 2007 Nov 8.
- Spence KL, Murphy D, Kilian C et al. High flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants. *J Perinatol*. 2007 Dec;27(12):772-5.
- Hasan RA, Habib RH. Effects of flow rate and airleak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems: a lung model study. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(1):e29-33.
- Schibler A, Pham TM, Dunster KR et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):847-52.
- Hilliard TN, Archer N, Laura H et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):182-3.
- Kim IK, Phrampus E, Sikes K et al. Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Dec;165(12):1115-22.
- Bressan S, Balzani M, Krauss B et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013 Dec;172(12):1649-56.
- Commissione Nazionale d'Etica per la Medicina: La ricerca sui bambini. Parere n.16/2009, Berna, marzo 2009.

Per contattare l'Autore **Simona Nardi**: simona.nardi@tiscali.it

Non c'è trucco non c'è inganno

Verga MC

Pediatra di Famiglia ASL Salerno

NON C'È TRUCCO, NON C'È INGANNO...

...lo dice il giocatore delle tre carte.

Il Sabatini Coletti definisce il *trucco* "espediente, artificio, inganno, che altera l'aspetto delle cose e fa vedere quello che non c'è".¹

L'*inganno* è sinonimo di trucco, ma può essere anche la "parvenza di vero creatasi spontaneamente a causa di un'errata percezione della realtà".

L'analisi e la valutazione delle evidenze scientifiche possono essere distorte da numerosi fattori, alcuni volontariamente posti in essere per indurre conclusioni prestabilite, ma altri assolutamente involontari.

Partiamo quindi dalla buona fede e affrontiamo, in questa prima Pillola, l'elemento che più frequentemente ci trae in inganno nelle nostre osservazioni e in quelle degli studi clinici.

Il Confondimento

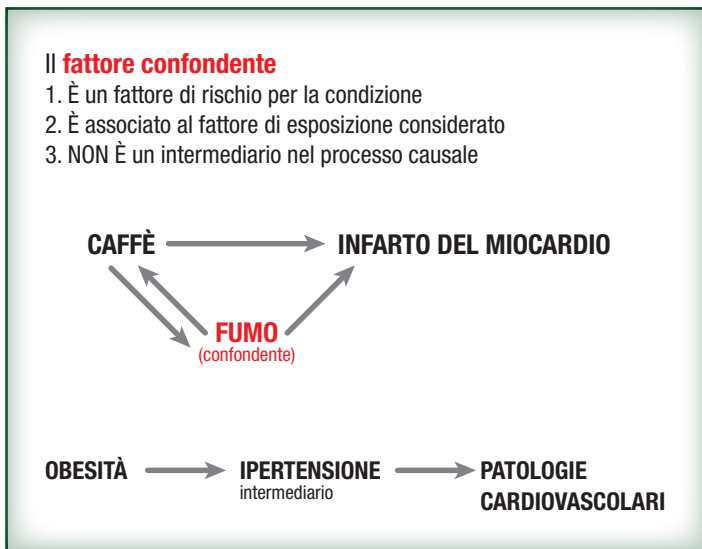
Il confondimento (dal latino *confundere*, mescolare) può essere definito come la distorsione nella stima di un effetto dovuta alla presenza di una causa comune sia all'esposizione sia all'esito.

Il confondimento è confusione, o mescolanza di effetti.

Semplicemente, come spesso capita nella nostra pratica quotidiana, l'esito che noi osserviamo non è dovuto solo al fattore di esposizione (di rischio o preventivo) che stiamo considerando, ma viene modificato da un altro fattore (fattore confondente) che influenza contemporaneamente sia il fattore di esposizione sia l'esito.

Per esempio, se valutiamo l'effetto del caffè come fattore di esposizione (specificamente, di rischio) per lo sviluppo di infarto del miocardio (esito), dobbiamo tener conto anche del fumo (fattore confondente), perché il fumo è sia causa di infarto del miocardio, sia causa di maggior consumo di caffè (Figura 1).

Figura 1. Fattori confondenti



È quindi generalmente sbagliato trarre conclusioni dalle semplici osservazioni, spesso distorte e fuorvianti, ed è sbagliato formulare raccomandazioni per la pratica clinica senza il supporto di studi sperimentali metodologicamente validi.

Un classico caso di confondimento si verificò nel famoso *Studio delle infermiere*, i cui risultati furono poi confutati.

The Nurses' Health Study²

Nel 1976 iniziò negli Stati Uniti un grande studio osservazionale prospettico su oltre 100.000 infermiere americane, denominato *Nurses' Health Study*.

Uno degli obiettivi della ricerca era di indagare se esistesse

una correlazione favorevole tra terapia ormonale sostitutiva (TOS) e prevenzione cardiovascolare primaria.

Furono incluse 48.470 donne in post-menopausa, di età compresa tra i 30 e i 63 anni, senza precedenti malattie cardiovascolari. Furono seguite per 10 anni.

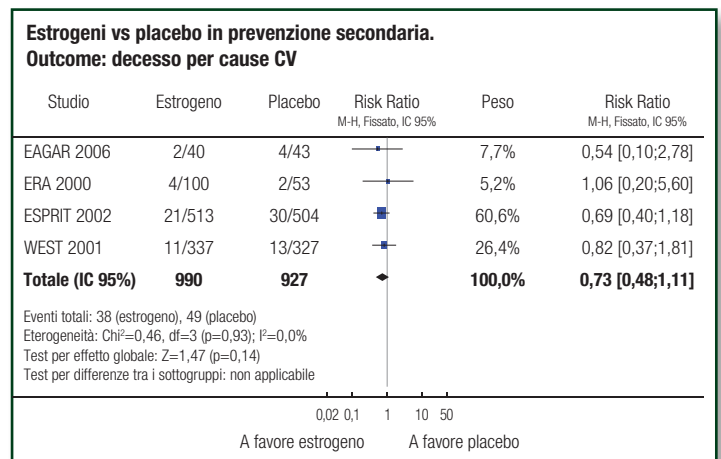
I risultati sembravano dimostrare un effetto preventivo della terapia: il Rischio Relativo (RR) di eventi coronarici maggiori era di circa 0,30-0,70 nelle donne che avevano assunto la TOS, rispetto a quelle che non l'avevano assunta. La differenza era statisticamente significativa (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di eventi coronarici maggiori nelle donne che hanno assunto e in quelle che non hanno assunto TOS nel Nurses' Health Study

Uso di ormoni	Persone/anno di follow-up	Eventi	RR (IC 95%)	RR analisi multivariata (IC 95%)
<i>Mai</i>	358.125	662	1,0 (categoria di riferimento)	1,0 (categoria di riferimento)
<i>Passato</i>	185.497	337	0,88 (0,77÷1,00)	0,82 (0,72÷0,94)
<i>Attuale</i>	265.203	259	0,54 (0,46÷0,62)	0,61 (0,52÷0,71)
<1 anno	20.091	9	0,30 (0,16÷0,58)	0,40 (0,21÷0,77)
1-1,9 anni	19.155	9	0,32 (0,16÷0,61)	0,41 (0,21÷0,80)
2-4,9 anni	78.928	60	0,47 (0,36÷0,61)	0,53 (0,41÷0,70)
5-9,9 anni	77.435	74	0,51 (0,40÷0,65)	0,45 (0,45÷0,74)
≥ 10 anni	69.594	107	0,69 (0,56÷0,85)	0,74 (0,59÷0,91)

Questi risultati, apparentemente così chiari, vennero poi smentiti da 3 studi controllati randomizzati³⁻⁵ (*Randomised Controlled Trial* – RCT).

Figura 2. Metanalisi della revisione Sistemática di Main.⁶



Successivamente anche la revisione sistematica con meta-analisi di Main confermava i risultati degli RCT⁶ (Figura 2).

Nel 2015 la Cochrane ha pubblicato un editoriale in cui ribadisce che "...while hormone therapy provides no protection against CVD overall, there may be benefit for survival and coronary heart disease (CHD) in the subgroup of postmenopausal women who start hormone therapy within 10 years of menopause (between 50 and 59 years). They note that this finding should be considered in the con-

text of increased risk of venous thromboembolism in this population and no reduction in overall mortality".⁷

Come si poteva spiegare questa contraddizione?

A cosa era dovuto l'inganno dello studio osservazionale, pur correttamente condotto, rispetto agli RCT?

I risultati del *Nurses' Study* si giustificavano con il fatto che le infermiere che negli anni '70-'90 assumevano la TOS erano di livello socio-economico e culturale più elevato: avevano quindi uno stile di vita più sano e un più facile e frequente accesso ai servizi sanitari.

Erano questi i fattori confondenti che diminuivano complessivamente il rischio di patologie cardiovascolari correlato alla TOS (Figura 3).

Nel *Nurses' Study* gli autori si limitavano a osservare e confrontare per 10 anni le pazienti che assumevano e quelle che non assumevano la TOS, ma i due gruppi, come abbiamo detto, erano molto diversi e non avevano una caratteristica fondamentale per poter correttamente confrontare i risultati: non erano interscambiabili (Figura 4).

Il disegno degli RCT, invece, prevede che lo sperimentatore distribuisca i pazienti in 2 gruppi secondo una lista di distribuzione casuale, la lista di randomizzazione, che consente di:

1. distribuire anche eventuali fattori confondenti, noti e ignoti;
2. formare gruppi omogenei, quindi interscambiabili e confrontabili.

Figura 3. Fattori confondenti del *Nurses' Study*



Figura 4. Composizione dei 2 gruppi (coorti) nel *Nurses' Study*

STUDIO OSSERVAZIONALE DI COORTE PROSPETTICO

**COORTE 1
TOS**
Maggiore % di infermiere di **ALTO** livello socio-culturale

COORTE 2
Maggiore % di infermiere di **BASSO** livello socio-culturale

I gruppi degli RCT avevano tutti, in egual misura, infermiere di vario livello socio-culturale (Figura 5).

Dobbiamo quindi essere consapevoli dei limiti delle nostre osservazioni dovuti ai fattori confondenti: tra i più frequenti, oltre allo stato socio-economico, ci sono l'età,

le comorbidità, i fattori ambientali.

Per valutare l'efficacia e, anche se in misura minore, la sicurezza di un intervento è necessario pertanto condurre studi con disegno adeguato: nel caso specifico, studi sperimentali controllati randomizzati.

Figura 5. Composizione dei 2 gruppi negli studi controllati randomizzati



Bibliografia

1. Il Sabatini Coletti - dizionario della lingua italiana 2008. Sansoni per la scuola.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease - Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991;325:756-62.
3. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:522-9.
5. Lenfant C. Statement from Claude Lenfant, MD, Director, National Heart, Lung, and Blood Institute, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office. 3 April 2000.
6. Main C, Knight B, Moxham T et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD002229.
7. Roberts H, Hickey M. Should hormone therapy be recommended for prevention of cardiovascular disease?[editorial]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;3:10.1002/14651858.ED000097.

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: vergas@virgilio.it

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI

OMBRE

ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

28 Aprile - 1 Maggio 2017
Hotel Royal Continental, Napoli

Consiglio Direttivo SIPPS

Presidente
Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti
Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

Consiglieri
Salvatore Barberi, Roberto Berni Canani,
Elena Chiappini, Valerio Nobili, Elvira Verduci

Segretario
Maria Carmen Verga

Tesoriere
Emanuele Miraglia del Giudice

Revisori dei Conti
Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

Direttore Responsabile RIPPS
Giuseppe Saggese

Responsabile rapporti con Enti e Istituzioni
Luca Bernardo, Franco Locatelli

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione
Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Junior Members
Lucia Diaferio, Pietro Falco

Segreteria Organizzativa e Provider



iDea congress
Piazza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com-www.ideacpa.com

Dolori addominali diffusi e stipsi (subocclusione intestinale) in paziente affetta da Sindrome di Peutz-Jeghers

Gaeta A¹, Laricchia F², Diaferio L³

¹ Dirigente Medico Specialista in Radiodiagnostica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

² Medico in Formazione Specialistica in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Bari

³ Medico in Formazione Specialistica in Pediatria e Medicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Bari

Riassunto

La Sindrome di Peutz-Jeghers è una condizione genetica rara determinata da una mutazione del gene STK11 (19p13.3) con una prevalenza di 1/50.000. Si tratta di una poliposi amartomatosa che coinvolge l'intero tubo digerente e che si associa a una lentiginosi della mucosa buccale, anale e delle dita. Conferisce un rischio aumentato di tumore dell'ovaio (cellule della granulosa), del testicolo (cellule del Sertoli), del collo dell'utero e del pancreas. I polipi, in più del 90% dei pazienti con PJS, si manifestano clinicamente come prima presentazione con una mediana di età compresa tra 11-13 anni. In questa fascia di età, intussuscezioni, ostruzioni del piccolo intestino e sanguinamenti sono delle complicanze comuni. Le intussuscezioni si manifestano nel 69% dei pazienti. Ai portatori di una mutazione familiare può essere offerta una sorveglianza specifica sulla base di un test genetico diagnostico; tuttavia, in molte circostanze il paziente giunge all'osservazione a causa di una o più complicanze legate alla patologia e la diagnosi si basa in prima istanza sulla valutazione tramite diagnostica per immagini, in secondo luogo su quella istologica e successivamente genetica.

Abstract

The Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is a rare genetic disorder caused by a mutation of the STK11 (19p13.3) gene, with a prevalence of 1/50.000. It is a hamartomatous polyposis that involves the whole digestive tract and is associated with a lentiginosis involving oral, anal and fingers' mucous membranes. This condition confers an increased risk of developing tumors of the ovary (ovarian granulosa cells), testicles (Sertoli cells), cervix and pancreas. In more than 90% of patients with PJS, polyps represent the first clinical manifestations of the disease, with a median age of 11-13 years. In this age group the most common complications are represented by intussusceptions, small bowel obstructions and bleeds. Intussusceptions occur in 69% of the patients. Patients with family mutation, determined by a genetic diagnostic test, can receive a specific surveillance; however, in many instances patients refer to physician because of complications related to the pathology and in the first instance the diagnosis is based on the evaluation of the patient through diagnostic imaging, then with histological and genetic testing.

Parole chiave

stipsi, sindrome di Peutz-Jeghers, genetica, mutazione

Key words

constipation, Peutz-Jeghers syndrome, genetics, mutation

Case presentation

Ragazza di 11 anni, in condizioni generali discrete, viene portata presso il PS dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" per stipsi e dolenzia addominale diffusa; non riferisce episodi di vomito; viene eseguito clistere evacuativo con apparente esito positivo.

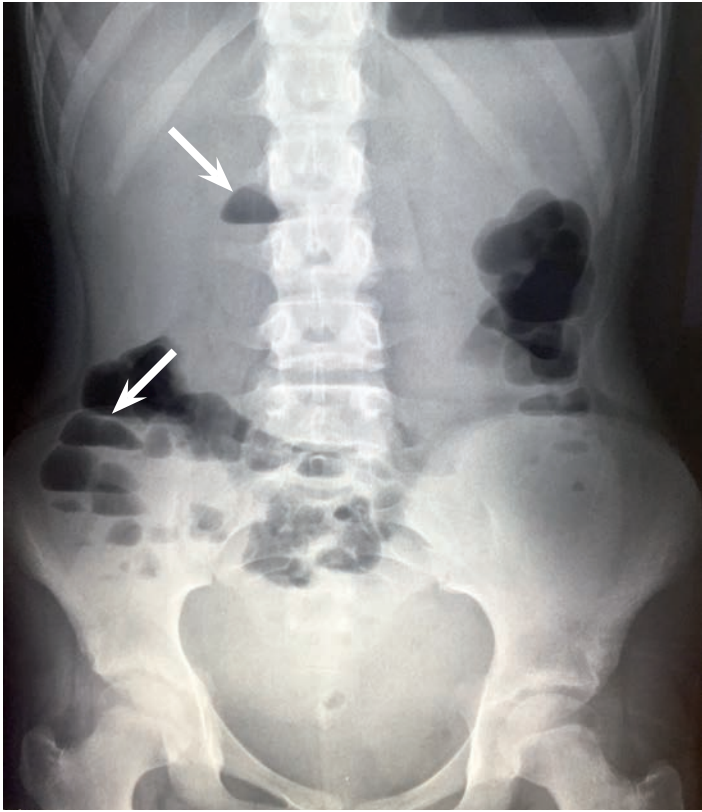
Ritorna in PS il giorno dopo per la ricomparsa degli stessi sintomi e viene così inviata in Radiologia per alcuni accertamenti urgenti.

Esami eseguiti in Radiologia in regime di urgenza: ecografia addome (Figura 1), RX diretta addome in ortostatismo

Figura 1. Ecografia addominale: in regione del fianco sinistro si evidenzia tipica immagine "a coccarda" relativa a invaginazione intestinale vista "di infilata" sull'asse corto



Figura 2. RX diretta addome in ortostatismo: si evidenziano alcuni livelli idroaerei in fossa iliaca e nei quadranti centroaddominali compatibili con subocclusione intestinale probabilmente tenuele



(Figura 2), RX clisma nel tentativo di riduzione dell'invaginazione (negativo poiché l'invaginazione era digiuno-digiunale e non interessava il grosso intestino, non sono disponibili immagini documentate), TAC addome con m.d.c. (la Figura 3 mostra l'invaginazione e la Figura 4 il "lead point" costituito da un grosso polipo amartomatoso in sede digiunale distale).

Discussione

La paziente è stata inviata a consulenza chirurgica e sottoposta a intervento in regime di urgenza (resezione digiunale parziale).

All'esame istologico il "lead point" dell'invaginazione, corrispondente alla grossolana vegetazione endoluminale osservata in TC, si è rivelato un polipo amartomatoso.

Successive indagini genetiche hanno evidenziato mutazioni del gene *STK11/LKB1* (19p13.3), tipiche della Sindrome di Peutz-Jeghers.

La paziente peraltro presentava (oltre al polipo) delle piccole pigmentazioni cutanee periorali costituite da accumuli di melanociti, tipiche di questa patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante; sono in corso accertamenti genetici sui familiari.

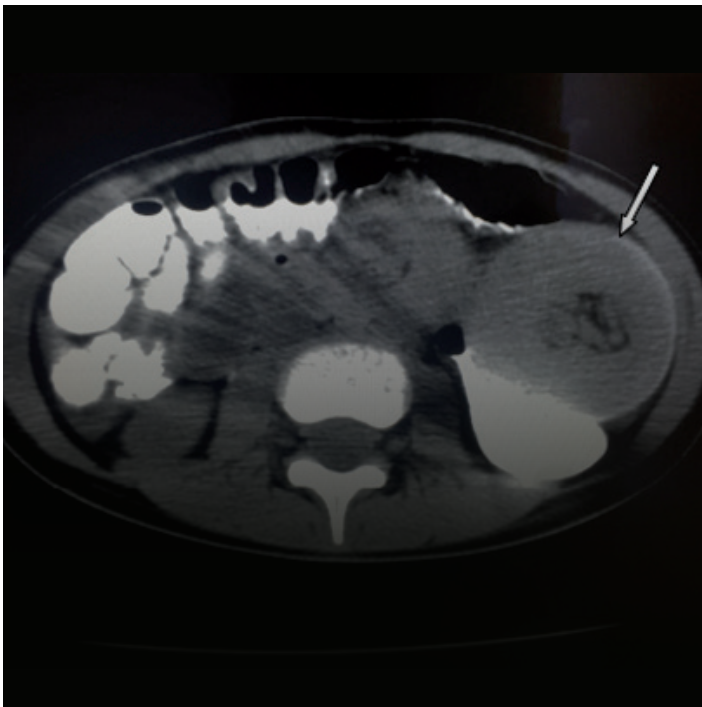


Figura 3. TAC addome con m.d.c.: nella regione del fianco di sinistra si evidenzia immagine "a coccarda", corrispettivo dell'immagine ecografica in Figura 1



Figura 4. TAC addome con m.d.c.: si evidenzia il "lead point" dell'invaginazione tenuele, ovvero una formazione vegetante endoluminale a larga base di impianto, localizzata in sede digiunale distale, rivelatasi poi all'esame istologico un grossolano polipo amartomatoso

Conclusioni

Sulla base del sospetto clinico di invaginazione intestinale, l'ecografia e la RX diretta addome hanno permesso di confermarne la presenza, senza tuttavia aggiungere ulteriori dati eziologici.

L'RX clisma eseguito allo scopo di ridurre l'invaginazione ha consentito di escludere il coinvolgimento del grosso intestino.

La TC con m.d.c. ha evidenziato il "lead point" dell'invaginazione, ovvero una formazione vegetante endoluminale che, successivamente, è stata asportata e biopsiata in corso di intervento chirurgico e ha pertanto rappresentato il *gold standard* nell'iter diagnostico di Sindrome di Peutz-Jeghers.



Approccio al bambino con febbre senza segni di localizzazione: il ruolo dei *marker*

Trippella G¹, Galli L², de Martino M², Chiappini E²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

²Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze



Parole chiave

marker; procalcitonina; proteina C-reattiva; febbre senza segni di localizzazione

Key words

marker; procalcitonin; C-reactive protein; fever without localizing signs

Riassunto

Obiettivo. Valutare la *performance* diagnostica dei *marker* di flogosi nei bambini con febbre senza segni di localizzazione (*fever without apparent source* o FWAS) e la loro utilità nel guidare le scelte terapeutiche. **Materiali e metodi.** È stata condotta una revisione sistematica della Letteratura degli anni 2011-2016, utilizzando la banca bibliografica MEDLINE. Sono stati inclusi studi che analizzano l'accuratezza diagnostica dei *marker* di flogosi al fine di identificare o escludere infezioni batteriche gravi (*serious bacterial infections*, SBI) in bambini con FWAS. **Risultati.** Sono stati inclusi undici studi, che analizzano i seguenti *marker*: velocità di eritrosedimentazione (VES), conta dei globuli bianchi (CGB), conta assoluta dei neutrofilii (CAN), proteina C-reattiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuchina-6 (IL-6). Quattro studi valutano il *Lab-score*, che combina PCR, PCT e stick urinario. Le *performance* mostrate dai *marker* presentano notevoli differenze nei diversi studi e al variare dei livelli di *cut-off*. I *marker* con la maggiore accuratezza diagnostica risultano la PCR e la PCT: per la PCR, a un *cut-off* pari a 20 mg/l, la sensibilità varia dal 52,0% all'80,0% e la specificità dal 53,3% al 75,0%; per la PCT, a un *cut-off* pari a 0,5 ng/ml, la sensibilità varia dal 53,3% all'86,7% e la specificità varia dal 70,0% al 95,9%. Valori di *Lab-score* superiori a 3 mostrano una simile accuratezza diagnostica. CGB e CAN mostrano buoni valori di specificità ma una bassa sensibilità, mentre per quanto riguarda la VES la *performance* riscontrata è modesta. Per l'IL-6 si osservano *performance* migliori rispetto alla CGB e alla CAN, ma in ogni caso peggiori rispetto alla PCR e alla PCT. **Conclusioni.** Tra i vari *marker*, la PCR e la PCT sembrano essere i più utili, mostrando le migliori *performance* utilizzando livelli di *cut-off* pari a 20 mg/l per la PCR e a 0,5 ng/ml per la PCT. L'utilizzo del *Lab-score* consente di aumentare l'accuratezza diagnostica, a fronte di un aumento dei costi associati. La PCT presenta maggiori livelli di specificità, particolarmente in bambini più piccoli, tuttavia la PCR rimane il *marker* più accessibile, essendo anche disponibile come valido test *point-of-care* (POC).

Abstract

Objective. To evaluate the diagnostic performance of inflammation markers in children with fever without apparent source (FWAS) and their usefulness in driving therapeutic choices. **Materials and methods.** A systematic revision of the literature, from 2011 to 2016, has been conducted, using the bibliographical bank MEDLINE. This revision included studies on the diagnostic accuracy of inflammation markers with the purpose to identify or exclude serious bacterial infections (SBI) in children with FWAS. **Results.** Eleven studies have been included, that analyzed the following markers: Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), White Blood Cell count (WBC), Absolute Neutrophil Count (ANC), C-Reactive Protein (CRP), procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6). Four studies evaluated the Lab-score, an index that combines CRP, PCT and urinary stick. Performances shown by markers differ widely in the different studies and varied according to cut-off levels. CRP and PCT presented the greatest diagnostic accuracy: for CRP, with a cut-off equal to 20 mg/l, sensibility varied from 52.0% to 80.0% and the specificity from 53.3% to 75.0%; for the PCT, with a cut-off equal to 0.5 ng/ml, sensibility varied from 53.3% to 86.7% and the specificity from 70.0% to 95.9%. Lab-score values higher than 3 showed a similar diagnostic accuracy. CGB and ANC showed good specificity but low sensibility, while ESR performance was modest. IL-6 showed superior performances in comparison to WBC and ANC, in any case worsen in comparison to CRP and PCT. **Conclusions.** Among markers, CRP and PCT seem to be the more useful, showing best performances with cut-off levels equal to 20 mg/l for CRP and to 0.5 ng/ml for PCT. The Lab-score allows to increase the diagnostic accuracy whilst an increase of related costs. PCT is characterized by greater levels of specificity, particularly in smaller children, nevertheless CRP remains the most accessible marker, being also available as point-of-care (POC) testing.

Introduzione

L'approccio al bambino febbrile è complesso; spesso la causa di una malattia febbrile è un'infezione autolitante, presumibilmente virale, tuttavia una piccola percentuale di casi presenta infezioni batteriche gravi (*Serious Bacterial Infections*, SBI), che beneficiano di una terapia antibiotica precoce.¹

Il trattamento inadeguato di infezioni batteriche può causare serie complicanze, d'altra parte trattare infezioni virali con terapie antibiotiche contribuisce allo sviluppo di resistenze, aumenta i costi e i rischi di reazioni avverse.²

La valutazione clinico-anamnestica è un momento fondamentale per la diagnosi, tuttavia ha un basso valore predittivo, in particolare nei bambini più piccoli in apparenti buone condizioni cliniche. Pertanto, ulteriori indagini diagnostiche possono essere di grande supporto per il medico.³

Gli indici di flogosi sono stati ampiamente studiati al fine di valutarne l'utilità nel guidare le decisioni terapeutiche. L'obiettivo consiste nell'identificare un *marker* o una combinazione di *marker* con valori ottimali di sensibilità e specificità, per facilitare la selezione dei pazienti che necessitano di una terapia antibiotica.

A oggi, tuttavia, nessun *marker* si è dimostrato sufficientemente sensibile o specifico da poter essere utilizzato come strumento definitivo per diagnosticare o escludere una SBI in età pediatrica.

Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida NICE, l'approccio diagnostico al bambino con febbre a rischio di SBI dovrebbe includere: conta dei globuli bianchi (CGB), proteina C-reattiva (PCR) ed esame delle urine, mentre non è attualmente raccomandato il dosaggio di routine della procalcitonina (PCT).⁴

Tramite questa revisione della Letteratura abbiamo analizzato i più recenti studi riguardo alla *performance* diagnostica degli indici di flogosi nel bambino con febbre senza segni di localizzazione (*Fever Without Apparent Source*, FWAS) e il loro possibile impatto sull'iter diagnostico-terapeutico.

Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta sulla banca bibliografica MEDLINE, utilizzando come motore di ricerca PubMed, con le seguenti stringhe, limitate a titolo e abstract:

(fever OR febrile) AND (infants OR child OR children) AND (serious infections OR point of care OR crp OR c reactive protein OR procalcitonin OR esr OR wbc)

La ricerca è stata limitata ad articoli in lingua inglese, pubblicati nei precedenti cinque anni. Sono state inoltre analizzate le bibliografie degli articoli selezionati.

Tra gli studi esaminati, le concentrazioni ematiche dei *marker* sono state ottenute utilizzando diversi metodi: sia ana-

lisi di laboratorio standard, sia analisi *point-of-care* (POC), metodiche eseguite cioè direttamente nella sede di accesso alle cure del paziente. È stata quindi eseguita un'ulteriore ricerca per confrontare l'accuratezza di questi metodi.

Sono stati selezionati studi che esprimono i risultati in termini di sensibilità e specificità o rapporto di verosimiglianza positivo (LR+) e rapporto di verosimiglianza negativo (LR-). Quando non riportati, questi parametri sono stati calcolati attraverso le seguenti funzioni:

$$LR+ = \frac{\text{sensibilità}}{1-\text{specificità}} \quad \text{and} \quad LR- = \frac{1-\text{sensibilità}}{\text{specificità}}$$

Gli studi che analizzano diversi *cut-off* dello stesso *marker* hanno permesso di calcolare l'Indice di Youden (*Youden Index*, YI), definito come:

$$YI = \text{sensibilità} + \text{specificità} - 1$$

Lo YI è una funzione di sensibilità e specificità ed è utilizzato per misurare l'accuratezza diagnostica di un test. Può variare da 0 a 1, con valori prossimi a 1 che indicano che la *performance* del *marker* è relativamente buona e valori vicini a 0 che indicano prestazioni limitate. Questo indice fornisce, pertanto, un criterio per la scelta del valore di *cut-off* ottimale, che massimizzi cioè la combinazione di sensibilità e specificità.⁵

Quando disponibili i dati di sensibilità e specificità di un *marker* a diversi *cut-off*, abbiamo individuato quello con massimo valore di YI, che rappresenta il *cut-off* che potrebbe avere una maggiore utilità nella pratica clinica.

Tra gli studi esaminati sono presenti differenze per quanto riguarda la definizione di SBI: nella maggior parte degli studi questo termine viene utilizzato per indicare una vasta gamma di infezioni batteriche gravi, tra cui quella del tratto urinario, infezioni gastrointestinali, polmoniti, osteomieliti, celluliti, meningiti, batteriemie e sepsi. Altri studi invece hanno distinto le infezioni batteriche invasive (*Invasive Bacterial Infections*, IBI) dalle SBI, usando il termine IBI per indicare le condizioni più gravi, con l'isolamento di un agente patogeno batterico da sangue o liquido cerebrospinale (*Cerebro Spinal Fluid*, CSF), come meningiti, batteriemie o sepsi, e il termine SBI per indicare le condizioni meno gravi. Negli studi riportanti dati riguardo all'accuratezza dei *marker* nella rilevazione di entrambe le condizioni (sia SBI sia IBI), sono stati presi in considerazione i risultati riguardanti le IBI.

Risultati

La ricerca ha identificato 414 pubblicazioni. Escludendo quelle giudicate non pertinenti, sono stati identificati dodici studi rilevanti per valutare le prestazioni dei *marker* nel diagnosticare o escludere SBI nei neonati e nei bambini con FWAS. Le caratteristiche e i risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Disegno	Ambito, paese	N.	Età	Marker	Metodica	Risultati
Kool 2016 ⁶	Studio prospettico	Ambulatori di medicina generale, Paesi Bassi	440	3 mesi-6 anni	PCR	Analisi POC	In medicina generale la PCR ha una scarsa utilità nella diagnosi di SBI.
Milcent 2016 ⁷	Studio prospettico	Pronto soccorso, Francia	2.047	7-91 giorni	PCR, PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla PCR nell'individuare IBI in bambini febbrili dai 7 ai 91 giorni di vita.
Markic 2015 ⁸	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Croazia	135	<6 mesi	CGB, PCR, PCT, <i>Lab-score</i> *	Analisi di laboratorio standard	In pronto soccorso il <i>Lab-score</i> presenta un alto valore diagnostico nell'individuare pazienti a rischio di SBI, in particolare nei bambini di ≤90 giorni di vita.
Zarkesh 2015 ⁹	Studio prospettico	Ospedale pediatrico, Iran	195	<3 mesi	CGB, CAN, IL-6, PCR	Analisi di laboratorio standard e analisi POC	L'IL-6 e la PCR presentano un'accuratezza diagnostica migliore rispetto alla CGB e alla CAN nella diagnosi di SBI.
Nijman 2014 ¹⁰	Studio prospettico	Pronto soccorso, Paesi Bassi	1.084	1 mese-16 anni	<i>Lab-score</i>	Analisi di laboratorio standard	La PCR e la PCT hanno un buon valore predittivo nella diagnosi di SBI. L'accuratezza diagnostica del <i>Lab-score</i> è maggiore in pronto soccorso rispetto ad altre sedi di cure primarie.
Kaya 2014 ¹¹	Studio prospettico	Ambulatori pediatrici, Turchia	120	2-18 anni	CGB, PCR	Analisi di laboratorio standard	La CGB e la CAN, insieme alla PCR, hanno un moderato valore diagnostico in bambini con infezioni batteriche.
Mahajan 2014 ¹²	Studio prospettico	Pronto soccorso, USA	226	<36 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard test	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla CGB e alla CAN nell'identificare bambini con SBI.
Gomez 2012 ¹³	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Spagna, Italia	1.112	<3 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT è un <i>marker</i> più affidabile della PCR nell'identificare pazienti con IBI.
Yo 2012 ¹⁴	Revisione sistematica e metanalisi	Pronto soccorso, reparto pediatrico, ND	4.797	7 giorni-36 mesi	PCT, PCR, CGB	ND	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla CGB e alla PCR nell'identificare bambini con una SBI ed è più utile nell'escludere SBI che nel diagnosticarle.
Bressan 2012 ¹⁵	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Spagna, Italia	ND	<3 mesi	PCT, PCR, CGB, <i>Lab-score</i>	Analisi di laboratorio standard	Il <i>Lab-score</i> è più utile per nel diagnosticare SBI, che nell'escluderle. Non è abbastanza accurato per permettere, da solo, la diagnosi di IBI.
Thompson 2012 ¹⁶	Revisione sistematica e metanalisi	Pronto soccorso, reparto pediatrico, ambulatorio pediatrico, USA, UK, Belgio, Danimarca, Italia, Paesi Bassi, Svizzera, Canada, Spagna, Australia	11.045	1 mese-18 anni	PCR, PCT, VES, Interleuchine, CGB, CAN	ND	La PCR e la PCT presentano una simile accuratezza diagnostica e sono <i>marker</i> più utili rispetto alla CGB. Non sono tuttavia abbastanza efficaci da permettere la diagnosi certa di SBI, quindi vanno interpretate alla luce dei dati clinici.
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	Studio prospettico	Pronto soccorso, Spagna	868	1-36 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT è un utile <i>marker</i> nella diagnosi di IBI in bambini con FWAS, in particolare in caso di febbre di recente insorgenza.

**Lab-score*: PCT, PCR e stick urinario.

Abbreviazioni: CGB, conta dei globuli bianchi; CAN, conta assoluta dei neutrofilii; PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina; VES, velocità di eritrosedimentazione; IL-6, interleuchina-6; SBI, *Serious Bacterial Infections*; IBI, *Invasive Bacterial Infections*; FWAS, *Fever Without Apparent Source*; ND, non disponibile.

Accuratezza diagnostica dei marker di flogosi

I marker di flogosi oggetto del maggior numero di studi sono: CGB, conta assoluta dei neutrofili (CAN), PCR e PCT. Solo uno studio ha valutato le prestazioni della velocità di eritrosedimentazione (VES). Due studi hanno valutato anche l'Interleuchina-6 (IL-6).

La maggior parte degli studi sono condotti in Pronto Soccorso, una minoranza presso altre sedi di accesso alle cure primarie.

Velocità di eritrosedimentazione

Una revisione sistematica della Letteratura pubblicata nel 2009 ha individuato un solo studio che considera la VES come marker di infezione: il *cut-off* considerato è pari a 50 mm/h, la sensibilità 76,4% e la specificità 69,3%, con LR+ 2,49 e LR- 0,34.¹⁶

I bassi valori di sensibilità e specificità osservati sono probabilmente legati al fatto che i livelli della VES sono influenzati da diversi fattori, come i livelli di albumina, fibrinogeno e IgG circolanti, la morfologia e la concentrazione eritrocitaria. Pertanto, l'analisi di questo marker comporta la possibilità di falsi negativi (per valori elevati di albumina, valori ridotti di fibrinogeno, iperviscosità, microcitosi, policitemia, anemia falciforme, anemia emolitica e farmaci) e falsi positivi (in caso di anemia, terapia con immunoglobuline per via endovenosa, macrocitosi, elevati valori di fibrinogeno e ridotti valori di albumina).¹⁸

Conta leucocitaria totale

Sei degli studi inclusi^{8,9,12,14,16,17} analizzano le prestazioni della CGB nei bambini con FWAS. La fascia di età considerata va dalla nascita ai 18 anni, anche se la maggior parte degli studi considerano bambini di età inferiore ai 36 mesi. Il valore di *cut-off* più frequentemente utilizzato è pari a $15 \times 10^9/l$, mentre alcuni Autori analizzano *cut-off* più elevati, con l'effetto di ridurre la sensibilità e aumentare la specificità, come mostrato nella Tabella 2.

Considerando un *cut-off* pari a $15 \times 10^9/l$, la sensibilità varia dal 40,0% al 61,0%, mentre la specificità varia dal 72,0% all'80,2%. Tutti gli Autori concordano sul fatto che la performance della CGB sia peggiore rispetto a quella della PCR o della PCT nell'escludere o identificare SBI. Tuttavia, la CGB rimane uno strumento diagnostico utile quando utilizzato in combinazione con i dati clinici ed, eventualmente, con altri test diagnostici.

Conta assoluta dei neutrofili

Dagli studi che hanno analizzato la CAN^{9,12,16,17} emerge che l'accuratezza diagnostica di questo parametro è limitata. Nonostante buoni valori di specificità, la CAN pre-

senta una sensibilità molto bassa. Il *cut-off* più utilizzato è pari a $10 \times 10^9/l$. I più alti valori di sensibilità e specificità incontrati risultano 46,7% e 88,1%, rispettivamente.

Proteina C-reattiva e procalcitonina

Dieci studi hanno valutato la PCR,^{6-11,13,14,16,17} mentre otto studi la PCT,^{7,8,10,12-14,16,17} singolarmente o in combinazione tra loro.

I valori di *cut-off* analizzati per la PCR variano da 6,0 mg/l a 100,0 mg/l; questo ampio range fa sì che i valori di sensibilità e specificità rilevati differiscano in modo significativo tra i diversi studi. La maggior parte degli studi prende in considerazione diversi valori di *cut-off*, valori più alti per identificare SBI, valori più bassi per escludere SBI. Prendendo invece un singolo valore intermedio di 40 mg/l, la sensibilità incontrata varia dal 45,0% al 74,0% e la specificità dal 76,0% al 97,3%.

I valori di *cut-off* considerati per la PCT variano da 0,3 ng/ml a 2 ng/ml; il *cut-off* più comunemente utilizzato è pari a 0,5 ng/ml, con una sensibilità che va dal 53,3% all'86,7% e una specificità che va dal 70,0% al 95,9%.

Questi dati dimostrano che, anche considerando lo stesso valore soglia, l'accuratezza diagnostica di questi marcatori varia notevolmente tra diversi studi.

Una recente revisione della Letteratura (Thompson et al.) ha esaminato studi effettuati in dipartimenti di emergenza o presso ambulatori pediatrici, con un campione di popolazione da 0 a 18 anni. Gli Autori analizzano sia la PCR che la PCT, in aggiunta a VES, CGB, CAN, IL-6. In particolare propongono diversi valori di *cut-off*, da un lato per identificare, dall'altro per escludere infezioni gravi nei bambini febbrili: 80 mg/l per la PCR e 2 ng/ml per la PCT per identificare infezioni gravi, con una specificità superiore al 90,0%, ma una sensibilità del 40,0-50,0%; 20 mg/l per la PCR e 0,5 ng/ml per la PCT per escludere infezioni gravi, con una sensibilità superiore all'80,0%, ma una specificità pari al 70,0%. Riassumendo, concentrazioni ematiche di PCR maggiori o uguali a 80 mg/l sono associate a una maggiore probabilità di SBI, mentre concentrazioni ematiche di PCR inferiori a 20 mg/l permettono con buona probabilità di escludere SBI. Lo stesso si può dire per la PCT, con valori superiori a 2 ng/ml e inferiori a 0,5 ng/ml, rispettivamente.¹⁶

Questi valori di *cut-off* sono stati successivamente analizzati da altri Autori.^{6-8,10,12-14,17} In particolare, come mostrato in Tabella 3:

- a un *cut-off* di 20 mg/l per la PCR la sensibilità varia dal 52,0% all'80,0% e la specificità dal 53,3% al 75,0%;
- a un *cut-off* di 80 mg/l per la PCR la sensibilità varia dal 28,8% al 33,3% e la specificità dall'86,7% al 94,8%;
- a un *cut-off* di 0,5 ng/ml per la PCT la sensibilità varia dal 53,3% al 86,7% e la specificità varia dal 72,0% al 95,9%;

Tabella 2. Sensibilità, specificità, rapporto di verosimiglianza positivo (LR+), rapporto di verosimiglianza negativo (LR-) e valori di cut-off dei marker negli studi inclusi

Marker/Studio	Cut-off	Sensibilità,%	Specificità,%	LR+	LR-
VES					
Thompson 2012 ¹⁶	50 mm/h	76,4	69,3	2,49	0,34
CGB					
Markic 2015 ⁸	15,0x10 ⁹ /l	48,4	78,1	2,21	0,66
Zarkesh 2015 ⁹	15,0x10 ⁹ /l	41,4	80,2	2,09	0,73
Mahajan 2014 ¹²	15,0x10 ⁹ /l	56,7	76,3	2,39	0,57
	19,0x10 ⁹ /l	46,7	90,2	4,76	0,59
Yo 2012 ¹⁴	15,0x10 ⁹ /l	61,0	72,0	2,18	0,54
		58,0	73,0	2,15	0,58
Thompson 2012 ¹⁶	15,0x10 ⁹ /l	ND	ND	0,87-2,43	0,61-1,14
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	15,0x10 ⁹ /l	40,0	75,2	1,62	0,80
	24,4x10 ⁹ /l	40,0	97,1	13,87	0,62
CAN					
Zarkesh 2015 ⁹	10,0x10 ⁹ /l	34,5	76,2	1,45	0,86
Mahajan 2014 ¹²	10,0x10 ⁹ /l	46,7	88,1	3,94	0,61
	13,0x10 ⁹ /l	30,0	94,3	5,29	0,74
Thompson 2012 ¹⁶	10,0x10 ⁹ /l	ND	ND	1,06-1,38	0,90-0,93
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	10,0x10 ⁹ /l	33,3	85,7	2,33	0,78
	15,4x10 ⁹ /l	33,3	97,0	11,09	0,69
PCR					
Kool 2016 ⁶	20 mg/l	52,0	53,3	1,10	0,90
	80 mg/l	28,8	86,7	2,10	0,80
Milcent 2016 ⁷	20 mg/l	75,0	75,0	3,00	0,30
	40 mg/l	45,0	86,0	3,20	0,60
Markic 2015 ⁸	40 mg/l	62,9	97,3	23,30	0,38
Zarkesh 2015 ⁹	10 mg/l	81,6	89,9	8,08	0,20
Nijman 2014 ¹⁰	10 mg/l	34,0	96,0	8,43	0,69
	20 mg/l	76,0	63,0	2,03	0,38
	40 mg/l	58,0	81,0	2,98	0,53
Kaya 2014 ¹¹	6 mg/l	90,0	18,0	1,10	0,56
Gomez 2012 ¹³	20 mg/l	69,4	74,7	2,74	0,41
	40 mg/l	47,4	86,3	3,45	0,61
Yo 2012 ¹⁴	40 mg/l	74,0	76,0	3,08	0,34
		74,0	76,0	3,08	0,34
Thompson 2012 ¹⁶	20 mg/l	75,1	76,1	3,15	0,33
	80 mg/l	>80,0 40,0-50,0	70,0 >90,0	- 8,40	0,19-0,25 0,57
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	20 mg/l	80,0	66,1	2,36	0,30
	40 mg/l	46,7	82,8	2,72	0,64
	80 mg/l	33,3	94,8	6,45	0,70
	91 mg/l	33,3	96,9	8,16	0,70

Tabella 2. Sensibilità, specificità, rapporto di verosimiglianza positivo (LR+), rapporto di verosimiglianza negativo (LR-) e valori di cut-off dei marker negli studi inclusi

Marker/Studio	Cut-off	Sensibilità,%	Specificità,%	LR+	LR-
PCT					
Milcent 2016 ⁷	2 ng/ml	60,0	94,0	9,60	0,40
	0,3 ng/ml	90,0	78,0	4,00	0,10
	0,5 ng/ml	85,0	85,0	5,60	0,20
Markic 2015 ⁸	0,5 ng/ml	71,0	95,9	17,32	0,30
Nijman 2014 ¹⁰	0,5 ng/ml	60,0	78,0	2,73	0,51
	2 ng/ml	33,0	94,0	5,19	0,72
Mahajan 2014 ¹²	0,5 ng/ml	53,3	90,1	5,39	0,52
	0,6 ng/ml	51,6	92,7	7,04	0,52
Gomez 2012 ¹³	0,5 ng/ml	78,5	86,2	5,68	0,25
	2 ng/ml	70,0	93,7	11,14	0,32
Yo 2012 ¹⁴	0,5 ng/ml	83,0	69,0	2,68	0,25
		78,0	72,0	2,79	0,31
Thompson 2012 ¹⁶	0,5 ng/ml	>80,0	70,0	-	0,08-0,25
	2 ng/ml	40,0-50,0	>90,0	3,6-13,7	0,54-0,58
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	0,5 ng/ml	86,7	83,3	5,15	0,16
	0,9 ng/ml	86,7	90,5	9,13	0,15
	1 ng/ml	73,3	91,6	8,72	0,29
	2 ng/ml	60,0	95,3	12,80	0,42
Lab-score					
Markic 2015 ⁸	3	67,7	98,6	48,36	0,33
Nijman 2014 ¹⁰	3	60,0	86,0	4,32	0,46
Bressan 2012 ¹⁵	3	52,0	95,0	10,20	0,50
Thompson 2012 ¹⁶		94,3	80,8	4,92	0,07
IL-6					
Zarkesh 2015 ⁹	20 pg/ml	79,1	91,6	9,42	0,23
Thompson 2012 ¹⁶	50 pg/ml	78,3	65,8	2,29	0,33
	100 pg/ml	61,2	77,7	2,74	0,50

Abbreviazioni: CGB, conta dei globuli bianchi; CAN, conta assoluta dei neutrofilii; PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina; VES, velocità di eritrosedimentazione; IL-6, interleuchina-6; ND, non disponibile.

• a un *cut-off* di 2 ng/ml per la PCT la sensibilità varia dal 33,0% al 70,0% e la specificità dal 93,7% al 95,3%. Questi valori di sensibilità e specificità appaiono inferiori a quelli riportati da Thompson et al., soprattutto per quanto riguarda la PCR. Considerando gli studi che riportano sensibilità e specificità per diversi livelli di *cut-off*, abbiamo calcolato lo YI al

fine di trovare il valore di *cut-off* più utile nella pratica clinica. Confrontando lo YI per i valori di *cut-off* proposti da Thompson et al., emerge che per quanto riguarda la PCR, utilizzando 20 mg/l si ottiene una migliore *performance* diagnostica, rispetto a 80 mg/l; analogamente per la PCT, un valore di *cut-off* pari a 0,5 ng/ml risulta più accurato rispetto a 2 ng/ml.

Tabella 3. Sensibilità, specificità e Indice di Youden per differenti valori di cut-off di PCR e PCT negli studi inclusi

Marker/Studio	Cut-off	Sensibilità,%(95% CI)	Specificità,%(95% CI)	Youden Index
PCR				
Kool 2016 ⁶	20 mg/l	52,0	53,3	0,05
	80 mg/l	28,8	86,7	0,16
Milcent 2016 ⁷	20 mg/l	75,0	75,0	0,50
	40 mg/l	45,0	86,0	0,31
Nijman 2014 ¹⁰	20 mg/l	76,0	63,0	0,39
	40 mg/l	58,0	81,0	0,39
	100 mg/l	34,0	96,0	0,30
Gomez 2012 ¹³	20 mg/l	69,4	74,7	0,44
	40 mg/l	47,4	86,3	0,34
Thompson 2012 ¹⁶	20 mg/l	>80,0	70,0	>0,50
	80 mg/l	40,0-50,0	>90,0	>0,30
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	20 mg/l	80,0	66,1	0,46
	40 mg/l	46,7	82,8	0,30
	80 mg/l	33,3	94,8	0,28
	91 mg/l	33,3	96,9	0,30
PCT				
Milcent 2016 ⁷	0,3 ng/ml	90,0	78,0	0,68
	0,5 ng/ml	85,0	85,0	0,70
	2 ng/ml	60,0	94,0	0,54
Nijman 2014 ¹⁰	0,5 ng/ml	60,0	78,0	0,38
	2 ng/ml	33,0	94,0	0,27
Mahajan 2014 ¹²	0,5 ng/ml	53,3	90,1	0,43
	0,6 ng/ml	51,6	92,7	0,44
Gomez 2012 ¹³	0,5 ng/ml	78,5	86,2	0,65
	2 ng/ml	70,0	93,7	0,64
Thompson 2012 ¹⁶	0,5 ng/ml	>80,0	70,0	>0,50
	2 ng/ml	40,0-50,0	>90,0	>0,30
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	0,5 ng/ml	86,7	83,3	0,70
	0,9 ng/ml	86,7	90,5	0,77
	1 ng/ml	73,3	91,6	0,65
	2 ng/mL	60,0	95,3	0,55

Abbreviazioni: PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina.

Diversi studi mettono a confronto le caratteristiche della PCR e della PCT. Secondo Yo et al. la PCT presenta una migliore accuratezza diagnostica rispetto alla PCR nel differenziare tra infezione lievi e gravi nei bambini tra 7 giorni e 36 mesi con FWAS. Inoltre, la PCT appare più affidabile nell'escludere un'infezione batterica, anziché nell'identificarla, presentando un basso LR+ e un accettabile LR-.¹⁴

Gomez et al. hanno condotto una valutazione retrospettiva del valore diagnostico della PCT tra i neonati febbrili di età inferiore a 3 mesi, e hanno osservato che la PCT è caratterizzata da una migliore *performance* rispetto alla PCR nell'identificare i pazienti con IBI e sembrerebbe essere il miglior *marker* per escluderle, mentre la PCR rimarrebbe il *marker* più accurato tra i pazienti con febbre di

recente insorgenza e stick urinario nella norma.¹³ Questi dati sono stati confermati da Milcent et al. in un recente studio prospettico, che include 2.047 bambini febbrili tra 7 e 91 giorni di età: la PCT risulterebbe essere il miglior *marker* per rilevare IBI, in particolare batteriemia e meningite batterica.⁷

Lab-score

Lacour et al. hanno analizzato l'accuratezza di CGB, PCR, PCT e stick urinario per identificare SBI nei bambini piccoli (di età compresa tra 7 giorni a 36 mesi) con FWAS. Dal loro studio emerge che PCT, PCR, e stick urinario sono variabili predittive associate in modo indipendente con le SBI, mentre la CGB non rappresenta un fattore predittivo indipendente. Questi dati hanno portato gli Autori a sviluppare uno *score* laboratoristico (*Lab-score*) basato sull'analisi di PCT, PCR e stick urinario, che potrebbe identificare i bambini a maggior rischio di SBI e guidare la prescrizione di antibiotici.

Il *Lab-score* prevede l'attribuzione di 2 punti per PCT $\geq 0,5$ ng/ml o PCR ≥ 40 mg/l, 4 punti per PCT ≥ 2 ng/ml o PCR ≥ 100 mg/l e 1 punto per la positività dello stick urinario (esterasi leucocitaria positiva e/o nitriti positivi). Pertanto, i valori di *Lab-score* variano da 0 a 9 punti. Secondo Lacour et al. un valore di *Lab-score* ≥ 3 possiede una buona specificità (81,0%) e un'elevata sensibilità (94,0%), significativamente superiore a ogni *marker* utilizzato singolarmente.¹⁹

Successivamente alla definizione del *Lab-score*, sono stati pubblicati diversi studi al fine di valutarne l'accuratezza diagnostica: secondo tali studi per un valore di *Lab-score* superiore a 3 i livelli di sensibilità presentano un range dal 52,0% al 67,7%, mentre i livelli di specificità dall'86,0% al 98,6%.^{8,10,15}

Interleuchina-6

Dagli studi che analizzano l'IL-6 sembra che questo *marker* sia più efficace della CGB e della CAN nel predire SBI, ma meno efficace rispetto alla PCR o alla PCT, con un range di sensibilità tra il 61,2% e il 79,1% e un range di specificità tra il 65,8% e il 91,6%, considerando tutti i valori di *cut-off*. Inoltre, l'analisi dell'IL-6 è meno accessibile e più costosa rispetto all'analisi della PCR.^{9,16}

Metodiche di analisi *point-of-care*

L'analisi dei *marker* di infezione oggi non è più confinata ai laboratori analisi, dal momento che sono stati sviluppati test POC, ovvero test che è possibile effettuare in corrispondenza o in prossimità del sito di cura del paziente.

I test POC sono oggi ampiamente utilizzati nei Paesi occidentali: forniscono risultati immediati e permettono di indirizzare le decisioni del medico durante la consultazione iniziale. Questo tipo di test è particolarmente interessante in situazioni in cui è fondamentale prendere una decisione rapida, come nei dipartimenti di emergenza o nelle altre sedi di accettazione primaria. Inoltre, essendo minimamente invasivi, sono particolarmente utili in ambito pediatrico.²⁰

L'accuratezza dei test POC è stata valutata confrontando i valori dei *marker* ottenuti con i diversi metodi, al fine di valutare la concordanza tra i risultati ottenuti tramite POC e tramite i metodi di riferimento. Ivaska et al. mostrano una buona concordanza per quanto riguarda l'analisi della CGB e della PCR: in 168 bambini febbrili valutati al Pronto Soccorso (età media: 2,4 anni), le determinazioni POC nel sangue capillare hanno fornito risultati comparabili con quelle nel sangue venoso analizzato in laboratorio.²¹

Le *performance* di test POC per la PCR sono state esaminate in diversi studi, prendendo in considerazione diversi tipi di test (ad esempio QuikRead, Afinion, NycoCard, Smart). Tutti gli Autori convengono che i test POC forniscono risultati precisi, affidabili e altamente concordanti con le determinazioni di laboratorio standard.²²⁻²⁵

Confrontando i diversi test POC e combinando la valutazione analitica e pratica, Brouwer et al. hanno individuato Afinion e Smart come i test più accurati per l'analisi POC della PCR. Inoltre, essi sembrano i più semplici da utilizzare.^{25,26}

Kokko et al. hanno evidenziato come i test rapidi siano meno costosi rispetto ai corrispondenti test di laboratorio standard; inoltre, secondo gli Autori, l'utilizzo di un test rapido per la PCR e la CGB in bambini che si presentano in dipartimenti di emergenza con una sospetta infezione potrebbe diminuire i costi di assistenza sanitaria e ridurre la durata delle visite.²⁷

Recentemente sono stati sviluppati anche test POC per l'analisi della PCT, questi hanno mostrato elevata accuratezza diagnostica e buona concordanza con i metodi di riferimento. L'analisi della PCT al punto di accesso alle cure potrebbe essere utile per la rilevazione precoce di una SBI e l'inizio precoce del trattamento. Inoltre, un test POC per la PCT potrebbe consentire una diffusione maggiore di questo *marker*, che è ancora limitata nella pratica clinica, anche alla luce degli elevati costi che attualmente comporta.^{28,29}

Discussione

Gli studi analizzati presentano importanti differenze che ostacolano l'interpretazione dei risultati, in particolare rispetto al campione di pazienti inclusi (bambini da 0 a 18 anni), alla sede di accesso alle cure (Pronto Soccorso o altre sedi di cure primarie) e alle metodiche di laboratorio utilizzate (test POC o test di laboratorio classico). Inoltre ci sono differenze per quanto riguarda la definizione di SBI: in alcuni studi questo termine è usato per indicare un ampio spettro di infezioni batteriche gravi, mentre altri studi considerano solo le forme più gravi come meningite, batteriemia e sepsi, altri studi ancora usano il termine IBI per indicare queste ultime.

Diversi valori di *cut-off* sono stati utilizzati per analizzare e confrontare le prestazioni diagnostiche dei *marker*. Per ognuno il range di *cut-off* utilizzato è ampio: da $15,0 \times 10^9/l$ a $24,4 \times 10^9/l$ per la CGB, da $10,0 \times 10^9/l$ a $15,4 \times 10^9/l$ per la CAN, da 6 a 100 mg/l per la PCR, da 0,5 a 2 ng/ml per la PCT, da 20 a 100 pg/ml per l'IL-6. Di conseguenza, anche i livelli di sensibilità e specificità riscontrati variano ampiamente tra gli studi.

Al fine di trovare i valori ottimali di *cut-off*, è stato calcolato lo YI, tuttavia solo alcuni studi riportavano dati di sensibilità e specificità a diversi *cut-off*, quindi l'esito di questa analisi dovrebbe essere interpretato con cautela.

Performance diagnostica dei *marker*

A oggi è disponibile un'ampia gamma di *marker* di flogosi per la valutazione dei pazienti febbrili. Tuttavia, ognuno presenta caratteristiche diverse (es. rapidità di incremento, emivita) che influenzano la loro *performance* diagnostica. Inoltre, le concentrazioni ematiche di un *marker* di flogosi possono essere influenzate da numerosi fattori, che possono portare alla rilevazione di falsi positivi e falsi negativi.

La VES è una misura della sedimentazione dei globuli rossi in un tubo verticale con anticoagulante nell'arco di tempo di un'ora: la sua concentrazione ematica aumenta 24-48 ore dopo l'insorgenza di infiammazioni e rimane elevata per giorni o settimane, essendo influenzata dalla lunga emivita di IgG e fibrinogeno. Questo rende conto dei bassi livelli di sensibilità e specificità.

In corso di infezione batterica aumenta la produzione leucocitaria e la CGB aumenta da 6 a 24 ore dopo lo stimolo infiammatorio, con una predominanza di granulociti neutrofili. La PCR, la PCT e l'IL-6 presentano cinetiche molto più rapide, e questo fa sì che siano *marker* più affidabili nella pratica clinica. Le concentrazioni della PCR aumentano in 4-8 ore dopo lo stimolo infiammatorio, raggiungono un picco a 36-50 ore, e diminuiscono rapidamente alla risoluzione del processo infiammatorio.



Le concentrazioni della PCT aumentano rapidamente in caso di infiammazione, diventando rilevabili nel plasma entro 3-4 ore, con un'emivita di 22-35 ore. La produzione di IL-6 durante gli stati infiammatori aumenta in meno di un'ora.¹⁸

Nella pratica clinica spesso ci si trova di fronte a discrepanze tra i livelli plasmatici di PCT e PCR. Secondo Ivaska et al. nel 29% dei bambini con malattie acute si riscontra una discrepanza tra i livelli di PCR e PCT e, confrontando le caratteristiche cliniche di tali pazienti, osservano una *performance* migliore per la PCT, rispetto alla PCR, nel rilevare batteriemia in pazienti con recente insorgenza dei sintomi (febbre da meno di 24 ore). Questo sembra essere coerente con la più rapida cinetica della PCT, rispetto alla PCR. Inoltre, mostrano come entrambi i *marker* possano aumentare in caso di infezioni non batteriche e anche in condizioni non infettive, come le malattie infiammatorie e la chetoacidosi diabetica.³⁰

Da questa revisione della Letteratura emerge che la *performance* diagnostica dei *marker* riflette le loro caratteristiche fisiopatologiche. Solo un singolo studio considera la VES come *marker* di SBI, mostrando bassi livelli di sensibilità e specificità.¹⁶ La CGB è considerata, invece, un utile strumento diagnostico, a un *cut-off* di $15 \times 10^9/l$.

Tuttavia, visti i ridotti livelli di sensibilità, si dovrebbe sempre valutare in combinazione con i risultati clinici ed eventualmente con altri *marker*. L'analisi della CAN è generalmente eseguita in associazione con la CGB. Per la CAN si osservano buoni valori di specificità, ma una bassa sensibilità, pertanto, utilizzando questo *marker* per la diagnosi di SBI, un numero significativo di bambini che necessitano di cure mediche non verrebbe individuato.^{8,9,12,14,16,17}

Diversi studi valutano e confrontano la *performance* diagnostica della PCR e della PCT. Nonostante l'ampio spettro di valori di sensibilità e specificità riscontrati, tutti gli Autori concordano che la PCR e la PCT siano *marker* più accurati rispetto alla CGB e alla CAN. Entrambi si sono dimostrati utili strumenti nella valutazione dei bambini febbrili.^{6-14,16,17}

I valori di *cut-off* più analizzati sono quelli proposti da Thompson et al.: 20 e 80 mg/l per la PCR e 0,5 e 2 ng/ml per la PCT, rispettivamente per escludere o individuare SBI. Combinando sensibilità e specificità tramite lo YI, si rileva che l'accuratezza diagnostica della PCR è maggiore a *cut-off* di 20 mg/l e che l'accuratezza diagnostica della PCT è maggiore a un *cut-off* di 0,5 ng/ml.

L'utilità della PCT nella pratica clinica non è ancora chiaramente definita: non c'è accordo in Letteratura sulla sua efficacia nell'identificare i bambini febbrili a più alto rischio di SBI. Nonostante l'analisi di routine della PCT nei bambini febbrili non sia raccomandata dalle Linee Guida NICE, secondo alcuni Autori essa fornirebbe informazioni più accurate per identificare o escludere infezioni, rispetto all'analisi della PCR, soprattutto per quanto concerne le IBI. Tuttavia l'analisi della PCT comporta costi maggiori rispetto alla PCR e questo contribuisce a limitarne la diffusione.

Dall'analisi globale degli studi individuati, la PCT sembra avere migliori prestazioni rispetto alla PCR, presenta infatti livelli di specificità significativamente più elevati, in particolare negli studi condotti su neonati o bambini piccoli (di età inferiore a 36 mesi).

Secondo England et al. concentrazioni sieriche di PCT minori di 0,3 ng/ml permettono di identificare bambini a basso rischio di SBI. Essi hanno eseguito una metanalisi su un campione di 2.317 neonati e lattanti febbrili di età inferiore a 91 giorni, riscontrando un rischio relativo complessivo di SBI di 3,97 a concentrazioni di PCT maggiori 0,3 ng/ml.³¹

La combinazione di entrambi i *marker*, PCR e PCT, aumenta l'accuratezza diagnostica. Il *Lab-score* è un sistema di punteggio di laboratorio che considera PCR e PCT, in associazione con lo stick urinario. Un *Lab-score* ≥ 3 mostra una buona specificità e sensibilità, superiore a quella

di ogni *marker* utilizzato singolarmente. Tuttavia, l'uso sistematico del *Lab-score* comporterebbe elevati costi di assistenza sanitaria.^{8,10,15,19}

Per quanto riguarda l'IL-6, essa appare più efficace della CGB e della CAN nell'individuare una SBI, ma meno efficace della PCR e della PCT. Inoltre, l'IL-6 è un *marker* meno accessibile della PCR e presenta costi maggiori.^{9,16} La PCR rimane quindi il *marker* infiammatorio più accessibile, sia in dipartimenti di emergenza che in altre sedi di accesso alle cure primarie. Inoltre essa è ampiamente disponibile come valido test POC, mentre non sono ancora diffusi i test POC per la PCT. Tutti gli studi che analizzano l'utilità dei test POC per la PCR e la concordanza dei loro risultati con quelli forniti dalle metodiche di laboratorio standard hanno dimostrato che i test POC forniscono risultati precisi e affidabili e altamente concordanti con le determinazioni di laboratorio standard.

Alla luce dei dati attualmente disponibili, nessuno dei *marker* analizzati risulta sufficientemente sensibile e specifico da poter essere utilizzato come strumento definitivo nella diagnosi di SBI. I risultati di laboratorio devono essere sempre interpretati tenendo presente le caratteristiche cliniche del paziente. Di conseguenza, sarebbe di notevole importanza lo sviluppo di un approccio che comprenda sia criteri clinici, che di laboratorio.

A tal proposito, recentemente Gomez et al. hanno sperimentato un approccio sequenziale, definito "*Step-by-Step*", per identificare i bambini con FWAS a basso rischio di IBI. Questo approccio valuta in sequenza le condizioni cliniche generali del bambino, l'età, il risultato dell'analisi delle urine e dell'analisi dei *marker* di flogosi (PCT, PCR e CAN). L'approccio *Step-by-Step* ha mostrato alta sensibilità e appare più accurato rispetto ad altri criteri clinici e di laboratorio, come ad esempio i criteri di Rochester e il *Lab-score*, nell'individuare i bambini a basso rischio di IBI.³²

Impatto sulle decisioni terapeutiche

La prescrizione di antibiotici a largo spettro in Pronto Soccorso e negli ambulatori pediatrici è estremamente comune e spesso inadeguata. L'abuso di antibiotici comporta lo sviluppo di resistenze e incrementa il rischio di reazioni avverse ai farmaci. Le strategie per ridurre la prescrizione di antibiotici inappropriata sono molteplici e comprendono gli interventi educativi e comportamentali, la definizione di criteri clinici diagnostici e l'utilizzo di ulteriori indagini diagnostiche. L'analisi dei *marker* di flogosi potrebbe rappresentare uno strumento utile nel guidare le decisioni terapeutiche.^{33,34}

Diversi studi condotti su pazienti adulti hanno mostrato un potenziale impatto dei *marker* di flogosi nel ridurre la

prescrizione di antibiotici. Cooke et al. hanno evidenziato che l'utilizzo di test POC per l'analisi della PCR in pazienti con infezioni del tratto respiratorio potrebbe portare a una riduzione tra il 23,3% e il 36,2% della prescrizione di antibiotici in medicina generale.^{35,36}

In ambito pediatrico le evidenze sono meno consistenti. Diversi studi hanno indagato l'effetto dell'analisi di CGB, PCR, PCT e *Lab-score* nel ridurre la prescrizione di antibiotici, la maggior parte dei quali includono bambini con febbre e sintomi respiratori. Un recente studio italiano ha valutato l'utilizzo di un test POC per la CGB negli ambulatori pediatrici su bambini con infezioni delle vie aeree superiori (IVAS) e febbre da almeno 48 ore. Secondo gli Autori, analizzare la CGB mediante un test POC porterebbe a una significativa riduzione della prescrizione di antibiotici per i bambini con IVAS, senza influenzare la durata dell'infezione e l'incidenza di complicanze.³⁷

Tuttavia, altri studi che hanno valutato l'effetto dell'analisi della PCR sul processo decisionale mostrano risultati discordanti. Secondo Rebnord et al., l'analisi della PCR in bambini che si presentano presso ambulatori pediatrici con febbre e/o sintomi respiratori non influenzerebbe in maniera significativa la prescrizione di antibiotici. Quando le indagini sono effettuate in reparti ospedalieri pediatrici o unità di terapia intensiva neonatale, l'analisi della PCR

mostra un modesto impatto sulla scelta terapeutica.^{38,39} van der Does et al. hanno effettuato una revisione sistematica della Letteratura per determinare l'utilità dell'analisi della PCT, singolarmente o in combinazione con altri *marker*, nel guidare decisioni mediche. Mentre in pazienti adulti con sospette infezioni respiratorie l'utilizzo della PCT o del *Lab-score* può ridurre la prescrizione di antibiotici, in pazienti pediatrici sembra inefficace. Questo risultato è probabilmente legato all'inadeguata aderenza agli algoritmi terapeutici guidati da PCT che è stata riscontrata in diversi contesti clinici, specialmente pediatrici. Pertanto gli Autori hanno concluso che l'analisi della PCT o del *Lab-score* potrebbero fornire una significativa riduzione di prescrizioni di antibiotici, ma che questo si potrà realizzare solo in combinazione con interventi educativi.^{40,41}

Non vi è ancora accordo, quindi, riguardo all'utilità dei *marker* di flogosi nel guidare le decisioni terapeutiche. Presumibilmente essi costituiscono uno strumento utile nei casi in cui la valutazione clinica sia difficile, tuttavia, sulla base dei dati disponibili, il giudizio medico appare ancora cruciale e non può essere sostituito. Sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo dei *marker* di flogosi nel guidare le scelte terapeutiche nella popolazione pediatrica, in particolare nei bambini con FWAS.



Nuovi marker di flogosi

Diversi nuovi *marker* sono attualmente in fase di studio. Sandquist et al. hanno identificato un gruppo di *marker* che potrebbero diventare utili strumenti nella diagnosi delle SBI, in particolare nella diagnosi di sepsi: TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells type-1*), CD64 (*neutrophil cluster of differentiation-64*), suPAR (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*), pre-sepsina, cfDNA (*cell-free DNA*), microRNA e IL-27 (*interleuchina-27*).⁴²

In particolare, numerosi studi mostrano risultati promettenti per CD64 e IL-27, sia su campioni di popolazione adulta, sia in ambito pediatrico.⁴³⁻⁴⁷

Conclusioni

L'approccio diagnostico-terapeutico al bambino febbrile è spesso complesso, in particolare di fronte a pazienti con FWAS. L'analisi dei *marker* di flogosi si è rivelata uno strumento utile nel guidare le decisioni mediche.

Tra i *marker* disponibili, i più accurati nell'identificare o escludere SBI sembrano essere la PCR e la PCT. I valori di *cut-off* che garantiscono la migliore combinazione di sensibilità e specificità risultano pari a 20 mg/l per la PCR e 0,5 ng/ml per la PCT. Il *Lab-score* combina entrambi i *marker*, con l'effetto di aumentare l'accuratezza diagnostica, ma anche le spese sanitarie.

La CGB e la CAN, nonostante i buoni valori di specificità, appaiono utili solo in associazione con altri risultati di laboratorio, mentre l'analisi della VES non fornisce informazioni rilevanti per la valutazione del rischio di SBI. L'IL-

6 sembra avere una migliore *performance* rispetto alla CGB e alla CAN, ma rimane meno efficace rispetto alla PCR e alla PCT. Inoltre i maggiori costi non giustificano una sua applicazione nella pratica clinica.

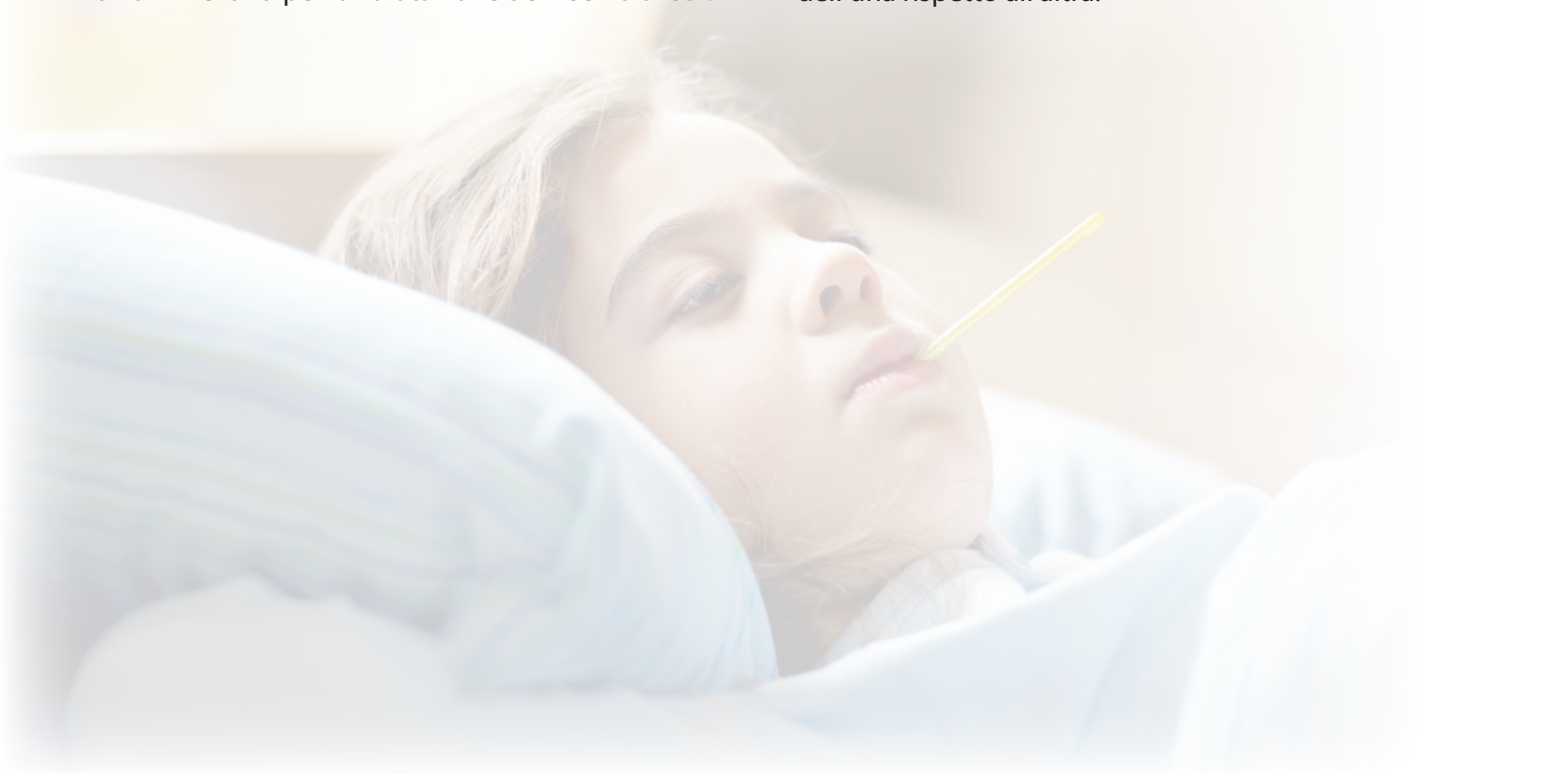
Confrontando la PCR e la PCT, quest'ultima sembra offrire una migliore *performance* diagnostica. Per la PCT sono stati infatti riscontrati livelli di specificità significativamente più elevati, in particolare in studi condotti su neonati e bambini piccoli (di età inferiore a 36 mesi). Tuttavia, ulteriori studi sono ancora necessari per valutare appieno l'efficacia di questo *marker*.

Nonostante ciò, la PCR rimane il *marker* più accessibile, sia nei dipartimenti di emergenza, sia nelle altre sedi di cure primarie, essendo anche disponibile come valido test POC.

Non c'è accordo in Letteratura sul ruolo dei *marker* nel guidare le decisioni terapeutiche. Ulteriori studi sono necessari per valutare il loro impatto sulla prescrizione di antibiotici nei pazienti pediatrici, in particolare nei bambini con FWAS.

Diversi nuovi *marker* sono attualmente in fase di studio; tra questi i più promettenti sembrano essere il CD64 e l'IL-27.

In conclusione, i *marker* costituiscono un importante aiuto quando la valutazione clinica è complessa. Considerando la loro accuratezza diagnostica, sia l'analisi della PCR, sia l'analisi della PCT risultano utili nella valutazione dei bambini a rischio di SBI. Tuttavia, alla luce dei dati disponibili, non è ancora possibile raccomandare l'uso dell'una rispetto all'altra.



Bibliografia

- Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:1087-115.
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics.* 2011;128:1053-61.
- Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M et al. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet.* 2010;375:834-45.
- Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years. Editors: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Source: London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
- Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3:32-5.
- Kool M, Elshout G, Koes BW et al. C-Reactive Protein Level as Diagnostic Marker in Young Febrile Children Presenting in a General Practice Out-of-Hours Service. *J Am Board Fam Med.* 2016;29:460-8.
- Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170:62-9.
- Markic J, Kovacevic T, Krzelj V et al. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:942-7.
- Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A et al. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran.* 2015;53:408-11.
- Nijman RG, Moll HA, Smit FJ et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:e273-9.
- Kaya Z, Küçükongar A, Vuralı D et al. Leukocyte populations and C-reactive protein as predictors of bacterial infections in febrile outpatient children. *Turk J Haematol.* 2014;31:49-55.
- Mahajan P, Grzybowski M, Chen X et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med.* 2014;21:171-9.
- Gomez B, Bressan S, Mintegi S et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012;130:815-22.
- Yo CH, Hsieh PS, Lee SH et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2012;60:591-600.
- Bressan S, Gomez B, Mintegi S et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1239-44.
- Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess.* 2012;16:1-100.
- Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:645-7.
- Venturini E, Tersigni C, Chiappini E et al. Use, abuse and misuse of biomarkers in paediatrics. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30:1-10.
- Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:654-6.
- Junker R, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:561-7.
- Ivaska L, Niemelä J, Leino P et al. Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and C-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. *PLoS One.* 2015;10:e0129920.
- Papaevangelou V, Papassotiropoulos I, Sakou I et al. Evaluation of a quick test for C-reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:717-21.
- Verbakel JY1, Aertgeerts B, Lemiengre M et al. Analytical accuracy and user-friendliness of the Afinion point-of-care test. *J Clin Pathol.* 2014;67:83-6.
- Aydin B, Dilli D, Zenciroğlu A et al. Comparison of a rapid bed-side test with a central laboratory analysis for C-reactive protein in newborn infants with suspicion of sepsis. *Clin Lab.* 2013;59:1045-51.
- Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:627-34.
- Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta.* 2015;439:195-201.
- Kokko E, Korppi M, Helminen M et al. Rapid C-reactive protein and white cell tests decrease cost and shorten emergency visits. *Pediatr Int.* 2014;56:698-701.
- Singh M, Anand L. Bedside procalcitonin and acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4:233-7.
- Kutz A, Hausfater P, Oppert M et al. Comparison between B-R-A-H-M-S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods - a prospective multinational trial. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:577-84.
- Ivaska L, Elenius V, Mononen I et al. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr.* 2016;105:508-13.
- England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med.* 2014;47:682-8.
- Gomez B, Mintegi S, Bressan S et al. European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics.* 2016;138.pii:e20154381.
- Huttner B, Goossens H, Verheij T et al. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:17-31.
- Vodicka TA, Thompson M, Lucas P et al; TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e445-54.
- Cooke J, Butler C, Hopstaken R et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respir Res.* 2015;2:e000086.
- Aabenhus R, Jensen JU, Jørgensen KJ et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;CD010130.
- Cioffi L, Limauro R, Sassi R et al. Decreased Antibiotic Prescription in an Italian Pediatric Population With Nonspecific and Persistent Upper Respiratory Tract Infections by Use of a Point-of-Care White Blood Cell Count, in Addition to Antibiotic Delayed Prescription Strategy. *Glob Pediatr Health.* 2016;3:2333794X15615771.
- Rebnord IK, Sandvik H, Batman Mjelle A et al. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ Open.* 2016;6:e011231.
- Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatr.* 2012;12:140.
- van der Does Y, Rood PP, Haagsma JA et al. Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1286-93.
- Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L et al. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e115061.
- Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1349-56.
- Wang X, Li ZY, Zeng L et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Jun 10;19:245.
- Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21:282-90.
- Jia LQ, Shen YC, Hu QJ et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2013;41:934-43.
- Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit Care.* 2012;16:R213.
- Hanna WJ, Berrens Z, Langner T et al. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. *Crit Care.* 2015;19:378.

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

Emozioni: il segreto per essere felici (perché sognare può fare bene sia ai grandi che ai piccini)

Parisi G¹, Vendemmia S², Vendemmia M³

¹ Consigliere nazionale SIPO - Primario Emerito Pediatria e Neonatologia O.C. Vasto - Abruzzo

² Primario Emerito di Pediatria, Presidente IAPS, Presidente Società Italo-Rumena di Pediatria

³ Terapia Intensiva Neonatale Ospedale S. Sebastiano di Caserta

Parole chiave

intelligenza emotiva, innamoramento, sogni e fantasie dei bambini

Key words

emotional intelligence, falling in love, dreams and fantasies in children

Riassunto

Questo lavoro mette in evidenza il fatto che la conoscenza di varie forme di intelligenza, teorizzate da Howard Gardner, se affiancata da abilità cognitive, affettività ed emozioni può essere indispensabile per attivare comportamenti razionali.

Archetipi, sogni, fiabe, fantasia, intelligenza emotiva e innamoramento possono ampliare lo spettro della nostra conoscenza e ci permettono di costruire, nel tempo, un arricchimento della dimensione emotiva e creativa e un approfondimento di quella percettiva. Da ciò la capacità di trasmutare il potere delle parole, delle immagini e delle loro rappresentazioni interiori per generare un piacere che si inserisce e si prolunga nella realtà allontanando il soggetto dal "deserto della comunicazione emotiva". Fiabe, storie, fantasie, sogni, innamoramento si presentano all'interlocutore non come informazione, ma come dialogo con gli archetipi selezionati ed evocati per semplificare la realtà e sopravvivere alla complessità dell'esistente. Pertanto, possono concedere al richiedente una via di fuga, di abbandono e godimento nel mondo onirico e piacevole della fantasia. Da ciò deriva una funzione pedagogica e terapeutica che, cullando e sostenendo oniricamente la fantasia, permette di accedere a diverse forme di immaginazione, verità, creatività. Il riconoscimento di diverse forme di intelligenza secondo H. Gardner, nonché dell'intelligenza emotiva secondo D. Goleman e il benefico e irrazionale contributo dell'innamoramento (secondo gli Autori), possono costituire un'efficace e ulteriore opportunità per creare nuovi approcci pedagogici e psico-terapeutici.

Abstract

This paper points out that the knowledge of various forms of intelligence, theorized by Howard Gardner, if flanked by cognitive abilities, emotions and feelings may be necessary to enable rational behavior. Archetypes, dreams, fairy tales, fantasy, emotional intelligence and falling in love can broaden the spectrum of our knowledge and allow us to build, over time, an enrichment of emotional and creative dimension and a deepening of that perceptual. Hence the ability to transmute the power of words, images and their internal representations to generate a pleasure, that fits and extends into reality by removing the subject from the "desert of emotional communication". Fairy tales, stories, dreams, fantasies, falling in love will have the interlocutor not as information but as a dialogue with the selected and evoked archetypes to simplify reality and survive the complexity of existence. And, therefore, they may grant the requesting an escape, of abandonment and enjoyment in the dream world of fantasy and pleasant.

Hence a pedagogical and therapeutic function, cradling and supporting dreamlike imagination, allows you to access different forms of imagination, truth, creativity. The recognition of different forms of intelligence, according to H. Gardner, as well as emotional intelligence according to D. Goleman and beneficial and irrational contribution of falling in love (according to the authors), can be an effective and additional opportunity to create new pedagogical and psycho-therapeutical approaches.

Introduzione

*"La vita è fatta di illusioni,
dietro alle quali si nasconde
la realtà dei sogni"*

(Werner Herzog, Regista cinematografico
tedesco, esponente della Nouvelle Vague)

Negli anni '80 uno psicologo della *Harvard University*, Howard Gardner, pubblicava un'opera in cui illustrava la scoperta di otto diversi tipi di intelligenza: logico-matematica, verbale-linguistica, visivo-spaziale, interpersonale, intrapersonale, musicale, corporeo-cinestesica e naturalistica (Figura 1).



Figura 1. Poligono dell'intelligenza: un questionario adattato da lavori scientifici originali sulle intelligenze multiple consente di estrarre in poco tempo un profilo individuale delle intelligenze/attitudini dominanti possedute

Qualche anno più tardi (1995), Daniel Goleman, psicologo e antropologo, illustrando il concetto di "intelligenza emotiva" (una capacità distinta di discernimento che ci permette di percepire, identificare, esprimere e catalogare le emozioni in modo da poter organizzare di conseguenza le nostre vite e le nostre relazioni), valorizzava le fiabe e la narrazione in quanto ricche di "humus emozionale", attribuendo alle stesse una funzione formativa e orientativa quasi magica.

Abilità cognitive e affettività

C'è un rapporto stretto tra intelligenza e affettività: la facoltà di ragionare e di apprendere può essere ridotta da un deficit di emozioni; l'affievolimento della capacità emozionale può anche essere all'origine di comportamenti irrazionali e, per certi versi, la capacità emozionale è indispensabile alla messa in atto di comportamenti razionali. Non esiste quindi un piano superiore della ragione che domina o controlla l'emozione, bensì un anello intelletto-affetto, secondo Edgar Morin.

Le favole (le storie e le narrazioni) sono capaci di allargare e ridisegnare i confini della vita di ogni bambino e ragazzo e anche, come nel caso della narrazione in Medicina, di un adulto in condizioni di vulnerabilità, come nello stato di malattia, dove il malato offre il suo se stesso interiore al medico nel tentativo di metacomunicare uno stato di sofferenza e di disagio che va al di là dei sintomi e segni e che rischia di spezzare l'unità corpo-mente.

E come la narrazione e le storie in Medicina avvicinano il "modello esplicativo di malattia" (A. Kleinman, 1971) del paziente a quello del medico, così nella vita ordinaria l'immaginare o il narrare o l'ascoltare storie, favole o racconti, esprime un potere sulle persone ogni volta che esse riescono a strutturare una forma di relazione con il lettore o l'ascoltatore o l'interlocutore. Pertanto, l'impressione che ne ha il destinatario è che quelle storie non solo lo riguardano, ma che esse parlino proprio al suo essere e del suo essere, per cui se ne appropria e si rifugia in esse diventando, da spettatore, attore e protagonista.

Archetipi, sogni e fantasie

Ma perché abbandonarci a momenti di fantasia ci fa bene (o può farci bene)? Il perché lo si può individuare nella capacità che le storie hanno di

dialogare con gli elementi più remoti che albergano nella nostra mente: gli archetipi, da un lato, e dall'altro nell'assimilazione del sogno (Figura 2).



Figura 2. Un sorriso a misura di amore, tra sogno e realtà

Ciò che avviene nei bambini nel gioco, "allorché essi rimpiazzano la loro prima tecnica, meramente sensoriale, di soddisfazione del desiderio attraverso una raffigurazione imitativa" (il gioco). Negli adulti tale processo consiste nel fantasmizzare nella propria mente un'attività che il soggetto compie nei confronti dell'oggetto (reale) e ne sottolinea il carattere di onnipotenza (e di benessere), che equipara il pensare, il desiderare, al fare. "Se i bambini e gli adulti si accontentano del gioco e della raffigurazione imitativa, o di quella fantasmatica, rispettivamente, realizzano una serie di ipotesi che possono essere messe alla prova dalla realtà: ciò non testimonia della loro pochezza" (Freud, 1912-1913) ma di uno "scambio continuo tra fantasia e realtà, che ha un peso importante nello strutturarsi della personalità, che è in larga misura plasmata dalle più permanenti tra le fantasie che l'lo ha di se stesso e degli oggetti che contiene" (Segal, 1991).

Nell'accezione di C.G. Jung, l'archetipo è un modello di esperienze psichiche strutturanti, collegato all'istinto e affine al concetto etologico di "pattern of behaviour". Concetto chiave della Psicologia analitica, l'archetipo costituisce infatti un ponte tra psiche e corpo, tra immagine e istinto.

I principali archetipi sono la Persona (o maschera sociale, ruolo incarnato da ciascuno); l'Ombra (la parte oscura e rifiutata della personalità, il nostro "Mr. Hyde"); gli archetipi genitoriali (la Grande Madre e il Padre) e l'archetipo del Fanciullo; l'Animus, la parte maschile presente a livello inconscio nella donna e l'Anima, la parte femminile inconscia dell'uomo (Jung, 1928). Con tale teoria Jung può essere considerato un precursore della teoria delle "catene transgenerazionali", idee di eredità psico-filogenetica che collocano l'individuo all'interno di una catena intersoggettiva preesistente e significativa.

Intelligenza emotiva: nuova forma di intelligenza o chiave comune di accesso? Un percorso individuale, tra vocazione e formazione

Nell'infanzia un sogno, una favola o una storia sono capaci di allargare i confini della realtà e della vita di ogni bambino, di farlo identificare con personaggi sempre diversi, sicché il modello comportamentale dell'eroe fiabesco o romanzesco o cinematografico, il suo coraggio, la sua intelligenza, la sua astuzia, il suo ottimismo nelle difficoltà rappresentano un validissimo strumento di evocazione di tratti positivi e di contatto col "residuo" archetipico costruttivo.

Ciò permette di costruire nel tempo un arricchimento della dimensione emotiva e creativa, un approfondimento di quella percettiva, una capacità di trasformare il potere delle parole, delle immagini e delle loro rappresentazioni interiori in saldo possesso delle cose, generando un piacere che si prolunga nella realtà e allontana il soggetto dal "deserto della comunicazione emotiva": ponendo, così, le basi per la costruzione di quel profilo etico, estetico,

psicologico e sociale maturo con cui affrontare le prove della vita.

Nell'adulto, come ben sanno gli studiosi di scienze umane e sociali, la cosa non è poi dissimile, perché ci sentiamo bene anche quando riusciamo a divergere dalla realtà, per necessità più che per scelta. Le storie, proprio per la loro natura di verosimiglianza o di fantasia, non si presentano all'interlocutore come una "informazione che, in quanto tale, produce differenze" (G. Bateson), ma come un dialogo con gli archetipi selezionati ed evocati per rispondere non a differenze, ma per semplificare la realtà e sopravvivere alla complessità dell'esistente.

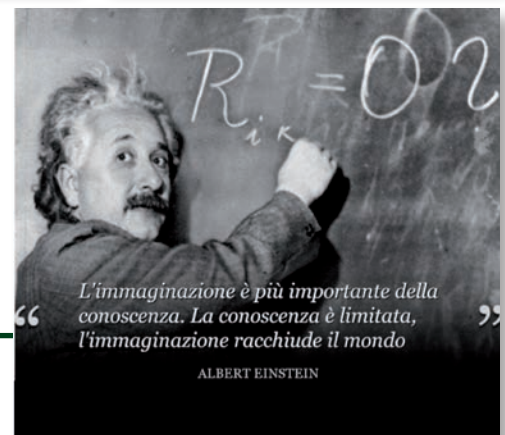
L'etologo R. Dawkins parla di una via di fuga nell'abbandonarsi alla fantasia attraverso un benefico vitalizzante "transfert" tra quello che è e quello che vorremmo che fosse. Un'energia positiva e speciale che offre una funzione terapeutica, svolta dal cullare la fantasia come desiderio inconscio, strumento per poter accedere, in rari momenti di chiarezza, alle diverse forme di verità: ciò che chiamiamo immaginazione - creatività.

Ma attenti a non commettere l'errore di pensare che essa viva di arbitrarità, di pura astrazione, di sregolatezza, in quanto l'attività creativa non è sufficiente e non valida se stessa se sganciata dalla progettualità (e quindi dalla volitività), per quello che può essere il "sogno della vita" (che spesso inizia nell'infanzia, Figure 3, 4 e 5), che verrà poi accarezzato e rincorso per tutta la vita e talora realizzato.

È fuor di dubbio che artisti come Ligabue (il "matto di Gualtieri") o scrittori come E. Salgari o registi come S. Spielberg o attori come R. Williams possedessero una grande intelligenza emotiva alla base del loro talento, così com'è certo che il supporto di due o più intelligenze secondo Gardner ne abbiano potenziato e affinato le rappresentazioni. Ma torniamo a Goleman per rispondere al quesito "ma cosa è veramente l'intelligenza emotiva e come si struttura e da che si riconosce". Egli la descrive come l'insieme di cinque abilità: conoscenza delle proprie emozioni o autoconoscenza emozionale; controllo e regolazione delle proprie emozioni; motivazione di se



Figura 3-4-5. Sindrome di Peter Pan, spirito creativo o Fanciullino Pascoliano? In ogni caso, un'opportunità più che un problema





stessi; riconoscimento delle emozioni altrui o empatia in senso stretto; gestione delle relazioni interpersonali, una "arte raffinata" delle relazioni che parte obbligatoriamente dalla maturazione di altre due capacità emozionali, l'autocontrollo e l'empatia (D. Goleman, 1996). Queste due capacità emergono intorno ai 2-3 anni di età e si sviluppano negli anni successivi, senza limiti di tempo o effetti di "saturazione", portando a maturare l'abilità sociale, la cui assenza può portare al fallimento relazionale anche di una persona intellettualmente brillante. E ancora, "ma empatici si nasce o si diventa?". Come lo stesso Goleman spiega, l'empatia può far parte della propria predisposizione naturale e quindi accompagnare la persona dalla nascita o può affiorare nel corso della vita, frutto delle esperienze vissute, dell'impatto con "storie" di eventi, rapporti, conoscenze, sollecitazioni capaci di evidenziare spesso dolorosamente quanto vulnerabili possiamo sentirci nei confronti delle aggressioni e dell'incertezza della vita. Come infine afferma Goleman, ogni bambino per poter apprendere in modo efficace deve aver sviluppato sette "ingredienti fondamentali" con-

nessi all'intelligenza:

1. fiducia;
2. curiosità;
3. intenzionalità;
4. autocontrollo;
5. connessione;
6. capacità di comunicare;
7. capacità di cooperare.

Una base per nuovi approcci pedagogici e uno strumento per conoscersi meglio

Gardner insiste molto nella sua opera sull'importanza delle esperienze educative e culturali, specie nell'infanzia, per lo sviluppo e il livello di funzionamento di ognuna delle diverse intelligenze, spiegando che esse funzionano in parallelo e simultaneamente, in modo che non si possa mai fare ricorso esclusivo a una sola di queste funzioni, benché in determinati momenti qualcuna di esse assuma il predominio sulle altre. Esse risultano interdipendenti e agiscono congiuntamente e in modo complementare e sotto l'influenza del nostro bagaglio genetico, della cultura, delle nostre esperienze

e della nostra storia personale, dimostrandoci ognuno di noi è "destinato" a sviluppare una speciale attitudine per 2 o 3 intelligenze "dominanti".

Molte scuole hanno adottato le teorie di Gardner ai diversi livelli di insegnamento. Secondo lo stesso Gardner, l'applicazione pratica della sua teoria permette agli individui - in particolare ai genitori e agli insegnanti - di considerare i bambini e ragazzi con maggiore benevolenza, di esaminare il loro potenziale ben oltre il puro "quoziente intellettuale" comunemente utilizzato nelle valutazioni scolastiche, di prevedere le loro possibilità di realizzazione personale, di scegliere tra una grande varietà di approcci pedagogici e di mettere alla prova varie alternative, valutandone i benefici.

Come sostengono molti studiosi, l'espressione, quindi la non soppressione delle emozioni, può rappresentare un modo attivo e adattivo di affrontarle riducendo il rischio di malessere o malattia o favorendone un decorso positivo. Viceversa, una protratta inibizione delle stesse può avere effetti dannosi per la salute, per esempio potrebbero avere un ruolo negativo sul decorso di condizioni come il cancro,

ulcere e disturbi cardiaci. Molti individui potrebbero tutelare la propria salute e il proprio benessere ascoltando la verità che è dentro di sé come la sofferenza per l'amore sperato e disatteso o la delusione patita per la mancata corrispondenza di sentimenti (si direbbe oggi empatia) o per un inatteso "rovescio" della vita in cui si è incappati. Dar voce ai sentimenti aiuta a non far morire la propria dignità e a fortificarsi nel tempo, fino alla "resilienza". Ascoltarsi o essere ascoltati potrebbe essere utile e la fantasia costruttiva esprimerebbe in questi casi una profonda capacità di governo delle rappresentazioni primordiali che possono dominarci contro la nostra volontà e a nostra insaputa, of-

frendoci l'opportunità di poter accedere alle diverse forme di "verità". Tra sapere e non sapere, l'immaginazione apre la strada alla possibilità, anticipa ciò che si può conoscere e realizza la connessione con ciò che mai potrà essere.

Conclusioni

Il sapere di possedere o di non possedere una forma di intelligenza variegata e multipolare come quella teorizzata da Gardner e il verificare, (grazie alle moderne tecniche di "Brain-imagining", come PET, RMN anatomica e funzionale, test cognitivo-comportamentali, psicologia dello sviluppo, psicologia analitica e psicomatria, meto-

di e test pedagogici), che la scienza ci aiuta a riconoscerla e a chiarirla nella sua struttura o a metterla in dubbio, non ci impedisce di continuare a emozionarci senza vergognarci. Anzi, con Daniel Goleman consideriamo questa facoltà come un'amplificazione naturale del corredo di intelligenze possedute che ci può aiutare a valorizzarle.

*"Per quanto mi riguarda,
continuo a restare a fronte alta e i piedi
ben piantati sopra una nuvola"
(E. Flaiano, scrittore, letterato e
soggettista cinematografico pescarese,
1910-1972)*

Bibliografia essenziale

- Gardner H. *Formae mentis. Saggio sulla pluralità dell'intelligenza.* Feltrinelli ed. 1987.
- Trentin R, D'Urso V. *Psicologia delle emozioni.* Il Mulino ed. Bologna, 1990.
- Parisi G, Grasso M, Paladini A et al. *Il pediatra, la letteratura e il cinema per l'infanzia: spunti e riflessioni.* Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera. 2011;4(1):4-12.
- Jung CG. *Gli archetipi dell'inconscio collettivo.* In *Opere*, Vol IX, Boringhieri ed. Torino, 1980.
- Goleman D. *Lo spirito creativo.* Rizzoli ed. Milano, 2001.
- Morin E. *I sette saperi necessari all'educazione del futuro.* Raffaello Cortina ed. Milano, 2001.
- Petrelli D. *Fantasia inconscia. L'organizzazione mentale precoce secondo Susan Isaacs.* Il Pensiero Scientifico Ed. Roma, 2007.
- Bateson G. *Forma e patologia della relazione. Verso un'ecologia della mente.* Adelphi ed. Milano, 1976.
- Nussbaum MC. *L'intelligenza delle emozioni.* Il Mulino ed. Bologna, 2004.
- Freud S. *Al di là del principio di piacere.* Boringhieri ed. Torino, 1977.
- Klein M. *La psicoanalisi dei bambini.* Trad. it. Martinelli ed. Firenze, 1969.
- Rodari G. *Grammatica della fantasia. Introduzione all'arte di inventare storie.* Einaudi Ragazzi ed. Trieste, 2010.
- Charon R. *Narrative Medicine: a model for empathy, reflection, profession and trust.* JAMA. 2007;286:1897-902.
- Winnicott DW. *Sviluppo affettivo ed ambiente.* Armando ed. Roma, 1974.
- Spiro H. *What is empathy and can it be taught?* Ann Int Med. 1992;116:843-6.
- Craigh GT. *Lo sviluppo umano.* Il Mulino ed. Bologna, 1982.
- Freud S. *Inibizione, sintomo e angoscia.* 1926. In *Opere*, Vol X, Bollati Boringhieri ed. Torino, 1978.
- Jung CG. *Tipi psicologici.* 1921. In *Opere*, Vol VI, Bollati Boringhieri ed. Torino, 1968
- Jung CG. *Il divenire della personalità.* 1934. In *Opere*, Vol XVII, Lo sviluppo della personalità. Bollati Boringhieri ed. Torino, 1991.
- Palmonari A. *Psicologia dell'adolescenza.* Il Mulino ed. Bologna, 1993.
- Segal H. *Sogno, fantasia e arte.* Trad. it. Raffaello Cortina ed. Milano, 1991.
- Isaacs S. *The nature and function of phantasy.* International Journal of Psycho-Analysis. 1948;29:73-97.
- Jung CG. *L'io e l'inconscio.* 1928. In *Opere*, vol VII. *Due testi di psicologia analitica*, Bollati Boringhieri ed. Torino, 1983.
- Reich W. *L'analisi del carattere.* Sugarco Ed. Milano, 1994.

Per contattare l'Autore

Maria Vendemmia:

mariella.vendemmia@virgilio.it

CAMICINRETE

IL PRIMO E INNOVATIVO SOCIAL NETWORK
PER TUTTI I MEDICI E FARMACISTI ITALIANI



REGISTRATI
SUBITO SU



facile, veloce e intuitivo



Su **CAMICINRETE** sono presenti farmacisti, odontoiatri e medici di **tutte le specialità**
La possibilità di confronto e **interazione è trasversale**
Camicinrete non è accessibile ai pazienti ed è assolutamente gratuito