ANNO **XII** - Numero **3** - 2017 - ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Chi supplementare con ferro?

Malformazioni e disformismi cranici

Overview sui trattamenti topici per la Dermatite Atopica

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

Editoriale

Ci siamo finalmente arrivati alla fine del nostro lungo cammino, che quest'anno è stato davvero impegnativo: siamo stanchi, stanchissimi, ma ce l'abbiamo fatta!

Siamo riusciti a realizzare qualcosa di veramente grande grazie alla collaborazione e alla buona volontà di tutti: un vero lavoro di squadra, per cui mi preme, come prima cosa, ringraziare personalmente ognuno di voi e, in particolare, tutti gli autori, i supervisori e i collaboratori che hanno portato con entusiasmo il grande peso di stesura, revisione e perfezionamento di tutti i documenti realizzati in questi pochi mesi.

È quindi con particolare orgoglio che quest'anno aprirò i lavori per il Congresso Nazionale di Venezia, meta finale del nostro percorso e da sempre vetrina istituzionale del lavoro svolto dalla SIPPS.

In pochi mesi siamo riusciti a realizzare cinque documenti molto importanti per la pediatria italiana, un numero davvero impressionante come quantità e ancora più sconvolgente se si pensa alla loro elevatissima qualità. Produrre un corpus di raccomandazioni e linee guida su argomenti così diversi è stata per noi anche un'occasione per riflettere sul nostro ruolo di pediatri: ci siamo resi conto, ed è, a mio avviso, una cosa meravigliosa (per quanto comporti una responsabilità immensa), che siamo come prima cosa i medici dei bambini e della loro famiglia. Tuttavia, il buon lavoro che facciamo con i bambini di oggi, nei loro primissimi anni di vita, rappresenterà la base sulla quale questi bambini fonderanno la loro salute di domani, come adulti prima e come anziani poi. Seguire dunque al meglio i nostri bambini, fornendo alle famiglie i giusti consigli per una crescita serena, equilibrata e armoniosa dal punto di vista sia della salute fisica sia di quella psicologica, accompagnarli gradualmente verso una presa di coscienza consapevole e autonoma dell'importanza della salute, li renderà adulti più responsabili e sani; questa coscienziosità si potrà trasmettere quindi alle generazioni future, avviando un circolo virtuoso che renderà il nostro un Paese di persone con un carico inferiore di malattie croniche come, ad esempio, le patologie cardiovascolari, quelle metaboliche e i tumori.

Rita Levi Montalcini, in un'intervista di tanti anni fa, quando ancora non ci si rendeva conto dell'importanza del ruolo del pediatra, lo aveva invece già capito: quando le chiesero come facesse ad essere così lucida e in buona salute nonostante l'età avanzata, rispose che probabilmente, da piccola, aveva avuto un buon pediatra. E se lo dice un premio Nobel, non possiamo che crederci.

Siamo quindi, in sintesi, responsabili della salute dei bambini di oggi, dei genitori di domani e dei nonni di dopodomani. È un percorso in salita, con numerosi gradini che noi saliremo uno a uno.

Vi raccomando quindi, in maniera ancora più calorosa del solito, di non mancare al Congresso: è un'occasione, quest'anno, particolarmente imperdibile per toccare con mano i frutti del nostro lavoro.

Prima di lasciarvi alla lettura della nostra rivista, di cui sono certo apprezzerete i contributi di alcuni dei migliori collaboratori della SIPPS, vorrei svelarvi una piccola indiscrezione: visto che non ci fermiamo davvero mai, abbiamo già stabilito dove e quando si svolgerà il prossimo Congresso Nazionale, particolarmente importante perché sarà il XXX. Saremo in Sicilia, terra di grande fascino e tradizione, più precisamente a Siracusa: anticiperemo un po' l'appuntamento rispetto al consueto, ci riuniremo infatti dal 14 al 17 giugno 2018, per poter godere anche di un po' della cultura che questa Regione ricca di fascino e tradizione ha da offrire. Il periodo infatti corrisponderà a una delle settimane dedicate alle rappresentazioni delle Tragedie greche.

Buona lettura e a presto

Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

ANNO **XII** - Numero **3** - 2017
ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ 4

REVIEW

Chi supplementare con ferro?

Miniello VL, Verga MC, Diaferio L, Falco P, Giordano P 9

ESPERIENZE

Malformazioni e dismorfismi cranici

Aliberti F, Parlato S, Gallo P, de Giovanni M, De Angelis C, Mascolo G, Cinalli G 24

PILLOLE DI EBM

L'aforisma di Schopenhauer

Verga MC 27

CASO CLINICO

Riscontro accidentale di lesione del corpo calloso in corso di meningoencefalite

Gaeta A, Francavilla M, Diaferio L, Sesta M, De Lucia S 40

APPROFONDIMENTI

Overview sui trattamenti topici per la Dermatite Atopica

Smit A, Kittner P, Nowicki RJ 44

DOCUMENTI

Il triage telefonico

Venturelli L, Clarizia S 53

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
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 Maffeis, Lorenzo Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia del Giudice, Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza, Giuseppe Varrasi, Leo Venturelli, Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma – N. 7/2005
Sede SIPPS
Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)
Tel. 335.6351051
E-mail: presidenza@sipps.it

Editore
Sintesi InfoMedica S.r.l.
Redazione
redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it
Marketing e vendite
Marika Calò
m.calo@sintesiinfomedica.it
Stampa
Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

© 2017 Sintesi InfoMedica S.r.l.

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 carattere 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

Pediatri SIPPS: "non basta, sarebbe giusto estendere l'obbligo di vaccinazione a tutta l'età pediatrica"

"Le sanzioni non sono il punto più importante del nuovo decreto. Vaccinarsi è un atto di responsabilità nei confronti dei propri figli e della salute pubblica e l'obbligo dovrebbe essere esteso almeno fino al termine della scuola primaria, se non addirittura per tutta l'età pediatrica, cioè fino ai 18 anni" ha dichiarato Giuseppe Di Mauro, Presidente della SIPPS.
La buona notizia secondo i pediatri di SIPPS è che il decreto «Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale» appena varato dal Consiglio dei Ministri rende obbligatori 10 vaccini, tra i quali alcuni che finora erano semplicemente raccomandati, e prevede l'offerta attiva e gratuita per altri 4: meningococco C e B, Ppeumococco e rotavirus.
"Tra questi vaccini ce ne sono di importanti come quelli contro il morbillo e la pertosse - aggiunge Di Mauro – ma meglio sarebbe stato poter estendere l'obbligatorietà a tutto il calendario vaccinale, che non a caso è stato definito "Il calendario per la vita". "Con le nuove regole stabilite oggi e se vogliamo raggiungere l'obiettivo del 95-98% di adesioni alle vaccinazioni, - conclude Di Mauro – il ruolo del pediatra diventa ancora più determinante nel comunicare alle famiglie l'importanza di vaccinare i propri figli e nel praticare le vaccinazioni ai propri pazienti".

I progetti 2017 della SIPPS presentati a Milano in conferenza stampa

Venerdì 14 luglio a Milano, presso il Palazzo Pirelli, sede del Consiglio Regionale della Lombardia, si è tenuta la conferenza stampa "Dalla nascita all'adolescenza: consigli pratici per pediatri, medici e famiglie su salute e alimentazione". All'incontro, cui hanno partecipato in qualità di membri del Consiglio Direttivo della SIPPS, **Salvatore Barberi, Gianni Bona, Giuseppe Saggese, Leo Venturelli** e il Presidente **Giuseppe Di Mauro**, sono intervenuti molti esponenti di spicco della Sanità lombarda: **Giulio Gallera**, Assessore alla Sanità della Regione Lombardia, **Alessandro Visconti**, Direttore Generale dell'ASST Fatebenefratelli di Milano, **Luca Bernardo**, Direttore del Dipartimento Materno Infantile dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano e Consigliere Nazionale per la Sanità dell'Autorità Nazionale anticorruzione (ANAC) e i Consiglieri regionali **Fabio Altitonante** e **Carlo Borghetti**. La mattinata è stata un'occasione preziosa per presentare i numerosi progetti che vedranno la luce dopo l'estate, in occasione del Congresso Nazionale, in programma a Venezia dal 14 al 17 settembre. Ancora una volta la SIPPS ha dimostrato di essere una Società scientifica con forti radici nel territorio, in grado di rispondere in maniera pratica e concreta alle esigenze sia dei medici specialisti (focalizzandosi su tre grandi argomenti, oggetto di **altrettante guide**: diete vegetariane in età evolutiva, transizione dell'adolescente **dal sistema di cure pediatriche** a quello dell'adulto, uso di vitamine, integratori e supplementi in età evolutiva) sia delle famiglie, con l'imminente pubblicazione della preziosa guida "**Il bambino nella sua famiglia**", che fornirà a tutti i genitori italiani un validissimo sostegno al difficile compito di diventare (ed essere) madri e padri.
La SIPPS inoltre, da sempre promotrice e fervente sostenitrice dell'importanza

Il Presidente e il Consiglio Direttivo SIPPS si congratulano con la Dott.ssa Lucia Diaferio, Junior member SIPPS

La dottoressa **Lucia Diaferio** ha recentemente ottenuto una prestigiosa borsa di studio dalla European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) per approfondire il suo progetto "*Reducing Skin Tests to Diagnose Beta Lactams Allergy is a Safe Possibility in Children*" presso la struttura ospedaliera "Arnaud de Villeneuve" a Montpellier, in Francia. Ci congratuliamo con lei per il grande risultato ottenuto.

Dottoressa Lucia Diaferio

Il professor Bona, il professor Saggese, il dottor Di Mauro e il dottor Barberi

di adottare corretti stili di vita in famiglia, ha potuto constatare con piacere che non è sola nella lotta per tutelare al meglio la salute dei bambini. L'assessore **Gallera** è stato infatti chiaro al riguardo e con il suo intervento ha confermato l'impegno della regione Lombardia, con progetti appositamente dedicati: "*una corretta nutrizione e la prevenzione dei disturbi alimentari sono temi su cui è giusto interrogarsi e lavorare per evitare che serie patologie invalidanti e pericolose come obesità, diabete o altri scompensi colpiscano bambini e adolescenti; - spiega l'assessore - la Regione Lombardia lo fa da tempo con numerose iniziative che hanno nella Rete Interaziendale Metropolitana Materno-Infantile (**RIMMI**) della Città metropolitana di Milano e nella Casa pediatrica del Fatebenefratelli-Sacco di Milano i principali protagonisti*".

La "Rete RIMMI" è un modello organizzativo che, in linea con gli obiettivi della riforma sanitaria regionale, mette in relazione in modo coordinato professionisti e strutture erogatrici, con prestazioni sanitarie e socio-sanitarie di tipologia e livelli diversi, allo scopo di migliorare efficacia, efficienza ed equità delle prestazioni rese ai malati.

Sempre nella logica di un lavoro in rete tra diversi professionisti in occasione della conferenza si è voluto sottolineare l'eccellente svolto dalla Casa pediatrica del Fatebenefratelli-Sacco di Milano, una realtà, diretta dal professor **Luca Bernardo** che, grazie a un team di specialisti altamente qualificati e all'area dedicata al disagio adolescenziale, oggi è punto di riferimento internazionale.

Il dottor Salvatore Barberi in un momento della conferenza stampa

Un momento della Conferenza

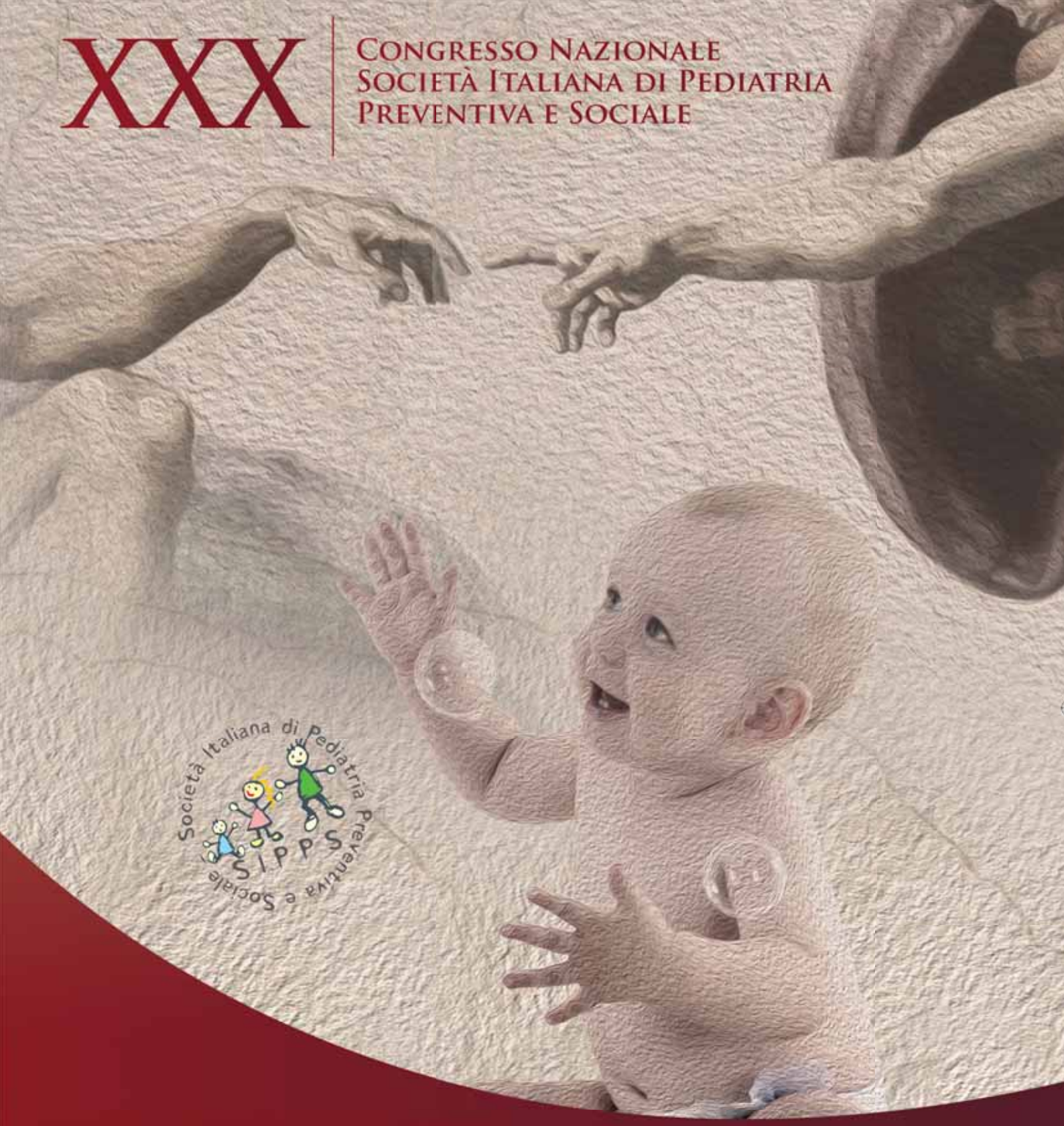
Basta cellulari e tablet ai bambini, i danni sono nefasti

L'utilizzo dei cellulari, come spiegano i pediatri SIPPS, si sta modificando da uso ad abuso e gli effetti dannosi per la salute sono sempre più lampanti: mancanza di concentrazione, difficoltà di apprendimento e aggressività. Ma non solo. L'allarme riguarda anche le onde magnetiche emanate dai telefonini: "L'Italia è al primo posto in Europa per numero di cellulari in utilizzo e l'età media dei possessori diminuisce sempre di più – spiega **Maria Grazia Sapia**, pediatra – Stiamo passando da un uso ad un abuso. Non dimentichiamo che cellulare, o smartphone che dir si voglia, è sinonimo di piccolo ricetrasmittente che viene normalmente tenuto vicino alla testa, durante le chiamate o mentre si sta giocando o comunicando. Gli effetti dannosi per la salute sono sempre più evidenti, alcuni in relazione agli effetti termici: il sistema naturale del nostro organismo, a causa dell'interazione del campo elettromagnetico con il nostro corpo, si attiva per via dell'aumento della temperatura generata dall'interazione stessa, localizzata dunque se parliamo di cellulari. Quando queste esposizioni sono prolungate e intense possono comportare la morte delle cellule con necrosi dei tessuti, in quanto superano il meccanismo di termoregolazione. Inoltre è ormai appurato che, di fianco alle varie dipendenze che affliggono la nostra società senza escludere i più giovani, una collocazione predominante l'ha conquistata la "dipendenza da telefonino", con danni serissimi sullo sviluppo sociale e psichico".

"Per ora – continua **Giuseppe Di Mauro**, presidente della SIPPS – non abbiamo prova di tutte le conseguenze collegate all'uso dei cellulari, ma siamo certi che da un uso eccessivo possono aver origine perdita di concentrazione o memoria, una minore capacità di apprendimento, disturbi del sonno e un aumento dell'aggressività. Inoltre ritengo che ai bambini non debba essere data la possibilità di usare il cellulare o, se proprio inevitabile, spero che venga utilizzato per pochissimo tempo e non per ore intere chattando o mandando sms: sono migliaia gli adolescenti che, pur stando nello stesso posto, non si parlano e continuano a tenere la testa bassa sullo schermo del proprio telefonino. Se non mettiamo un freno, e se non ci dedichiamo a una vera e propria educazione al corretto utilizzo del dispositivo rischieremo di avere, nei prossimi anni, una popolazione di adulti apparentemente "connessi" e molto social, ma drammaticamente isolati rispetto al loro contesto e a chi gli sta accanto".

XXX

Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Bambini di ieri, oggi e domani...
la nostra care, il nostro cuore

SIRACUSA 14 - 17 GIUGNO 2018

CAMICINRETE

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

facile, veloce e intuitivo

REGISTRATI SUBITO SU

FAD E SIMULAZIONI
aggiornamento di qualità, personalizzato e flessibile

PROFILO
Archivio personale sempre disponibile senza limiti di spazio

EVENTI
Pubblicare un evento e invitare i colleghi a partecipare

SOCIAL
Creare una cerchia di colleghi amici con cui interagire e scambiare materiale

SERVIZI
acquistare materiali elettromedicali, assicurazioni e viaggi a prezzi agevolati

GRUPPI
creare un gruppo di lavoro o di svago

DOMANDE
chiedere consulti al volo o rispondere

CASI CLINICI
confrontarsi sugli approcci migliori

*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

Camicinrete è un progetto sviluppato da © 2011 Sintesi Infomedica s.r.l. – Via Ripamonti 89, 20141 Milano

Sintesi InfoMedica

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Chi supplementare con ferro?

Vito Leonardo Miniello[1], Maria Carmen Verga[2], Lucia Diaferio[1], Pietro Falco[3], Paola Giordano[1]

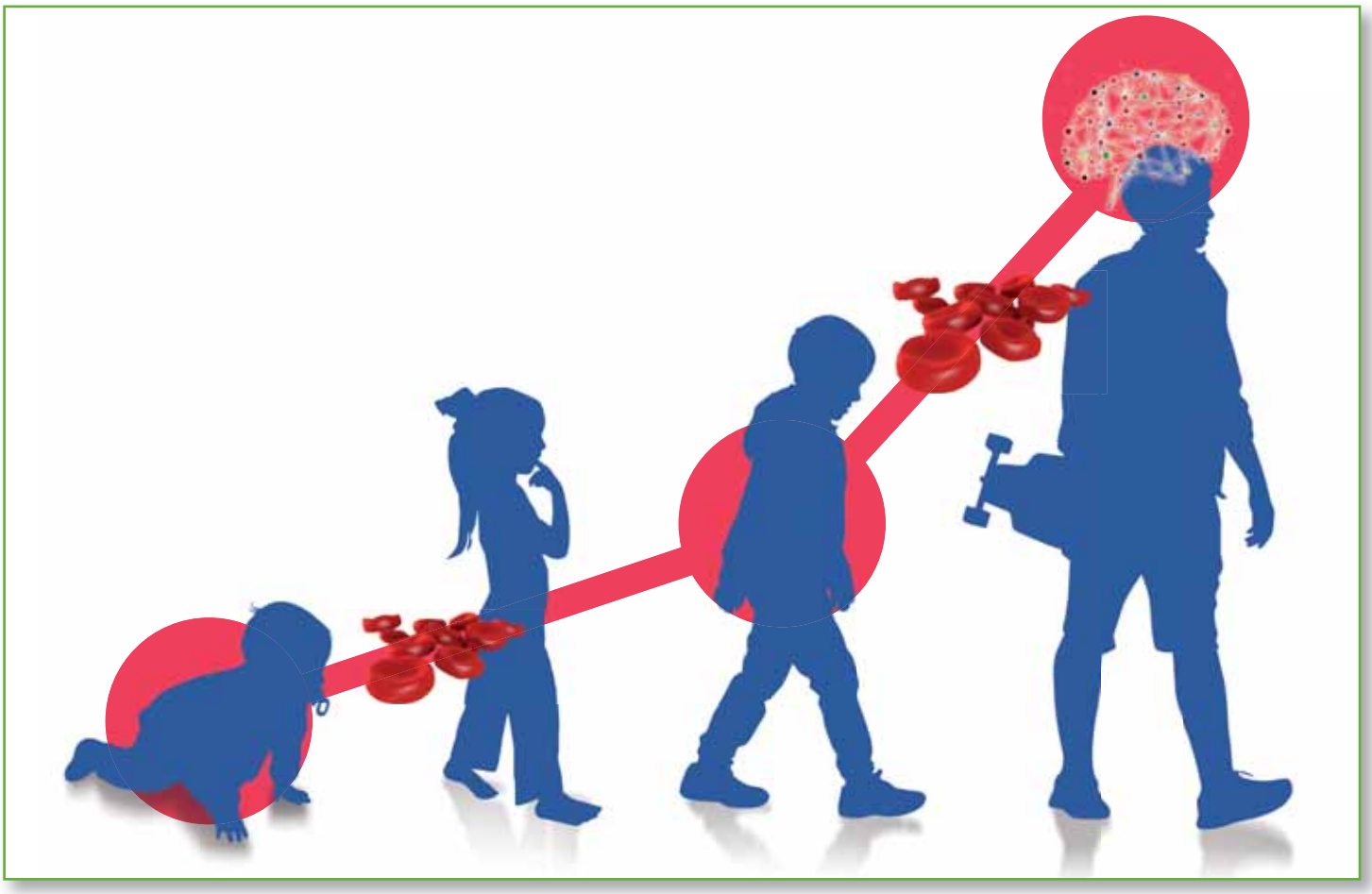
[1] *Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Università di Bari "Aldo Moro"*
[2] *Pediatra di Famiglia, ASL Salerno, Vietri sul Mare*
[3] *Pediatra di Famiglia, Avellino*

Parole chiave
ferro, anemia sideropenica, supplementazione

Key words
iron, iron deficiency anemia, supplementation

Riassunto
Il ferro è un elemento necessario per numerose funzioni biologiche. L'ottimizzazione del suo bilancio risulta indispensabile non solo per le funzioni eritropoietiche, ma soprattutto per quelle non ematologiche (ciclo cellulare, immunocompetenza, sviluppo e funzioni cerebrali). In particolare, il ferro è un elemento indispensabile per lo sviluppo del sistema nervoso nel periodo post-natale, quando i neuroni completano il complesso network di connessioni: una carenza di questo elemento svolgerebbe un ruolo cruciale nel "programmare" e condizionare lo sviluppo ottimale di organi e apparati.
La vasta mole di evidenze scientifiche relative alla carenza di ferro, in termini di deplezione (*Iron Deficiency* - ID) o anemia (*Iron Deficiency Anemia* - IDA) spiega l'enorme interesse della comunità scientifica internazionale in merito all'eventuale adozione della sua supplementazione nelle varie epoche della vita.

Abstract
Iron supports several biologic functions: an appropriate optimisation of its balance is necessary for both erythropoietic and non-erythropoietic functions (cell cycle, immune competence, brain functioning and development). In particular, iron is essential for Nervous System development in the post-natal period, when complex neuronal connection are being completed: iron deficiency plays then an essential role in programming and influencing an optimal development of organs and systems. The large amount of scientific studies available on iron deficiency or iron deficiency anemia explains the large interest of the scientific community in the possible introduction of iron supplementation in different life eras.



Si fa presto a dire… ferro

Tutti gli organismi viventi, dalle forme primordiali alle più complesse, necessitano di ferro per numerose funzioni biologiche, tra le quali meritano menzione il metabolismo energetico cellulare e la sintesi di DNA.[1] È opinione comune che sin dagli esordi dell'evoluzione questo metallo fosse indispensabile per i primi organismi viventi (protobionti), unicellulari, procarioti, simili agli attuali cocchi batterici sferoidali.
Il patrimonio totale marziale (dai 35 ai 45 mg/kg in un soggetto adulto) è ripartito in compartimenti funzionali:

- **metabolicamente attivo** (emoglobina, mioglobina, sistemi proteico-enzimatici);
- **di deposito** (ferritina, emosiderina);
- **di trasporto** (transferrina, lattoferrina, aptoglobina).

La preponderante percentuale di ferro emoglobinico (60-70%) e di deposito (27%) non deve adombrare concettualmente quella esigua (0,5%), ma con elevata valenza funzionale, presente in composti proteico-enzimatici, sia in forma eme (citocromi, catalasi, perossidasi) che non eme (NADH-deidrogenasi, ribonucleotidil-reduttasi, succinico-deidrogenasi, xantina-ossidasi). Altri enzimi, pur non contenendo ferro, lo richiedono quale cofattore (aconitasi e triptofano-pirrolasi).
Ne consegue che un eventuale persistente stato carenziale inficierebbe l'attività delle proteine ferro-dipendenti e il corretto funzionamento dei processi cellulari.
Sofisticati sistemi omeostatici sono preposti alla compartimentalizzazione del ferro corporeo totale, all'adeguato assorbimento e soprattutto alla prevenzione del sovraccarico.[2,3]
Quest'ultimo aspetto risulta particolarmente rilevante considerato che il ferro presenta una peculiarità decisamente critica: la sua escrezione non può essere regolata e non esistono meccanismi specifici per la rimozione dall'organismo.[4]
Il ferro è un oligoelemento dinamico grazie alla capacità di interconversione ossido-riduttiva tra la forma ferrosa (donante elettroni) e quella ferrica (accettante elettroni). Tuttavia, tale proprietà lo rende potenzialmente tossico in quanto in grado di generare radicali liberi.[5] Quando non smaltita dai sistemi antiossidanti, l'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno determina il cosiddetto 'stress ossidativo' con danni cellulari (ossidazione delle proteine, perossidazione dei lipidi di membrana, modificazione degli acidi nucleici).
Il bilancio marziale è la risultante di processi finemente regolati e costantemente monitorati: assorbimento intestinale, rilascio di ferro immagazzinato nei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale, derivato dai globuli rossi senescenti al termine

del loro ciclo vitale. L'assorbimento intestinale è direttamente proporzionale all'attività eritropoietica e inversamente proporzionale all'entità dei depositi.
Il regolatore chiave dell'assorbimento del ferro intestinale e della sua dismissione dal reticolo-endotelio è l'epcidina, ormone peptidico di origine epatica.[6,7]
Nell'individuo sano la produzione di epcidina viene modulata in base all'attività eritropoietica, alla quantità di ferro circolante e di quello depositato. In corso di carenza marziale le incrementate richieste per l'eritropoiesi riducono la sua produzione. Ne deriva che il ferro è prontamente assorbito dall'intestino o rilasciato dai depositi per supportare le richieste midollari.[8] Di contro, un soddisfacente "conto corrente" marziale incrementa i livelli di epcidina e l'assorbimento intestinale (Figura 1).
Nonostante la sua struttura sia simile a quella dei peptidi antimicrobici, nell'evoluzione avrebbe perso il ruolo antinfettivo e acquisito la funzione di inibitore del ferro. Ma, considerando che tale metallo è un fattore di crescita per i microrganismi, la sua originale appartenenza all'immunità naturale potrebbe essere riabilitata nella misura in cui si consideri che l'indisponibilità a fornire ferro a potenziali microrganismi aggressivi risulterebbe protettiva.

PER SAPERNE DI PIÙ

Quando il traffico è intelligente

Scoperta contemporaneamente da due gruppi di ricerca indipendenti,[9,10] l'epcidina o LEAP1 (*Liver-Expressed-Antimicrobial Peptide*) orchestra la regolazione marziale controllando il bilancio tra domanda e offerta.
L'aumento dei livelli plasmatici di ferro over-esprime la sua sintesi a livello epatico. All'interno di macrofagi ed enterociti duodenali l'epcidina si lega a una proteina transmembrana (ferroportina 1) che interiorizza al fine di inibire il trasporto del ferro verso il circolo e garantire la conseguente riduzione

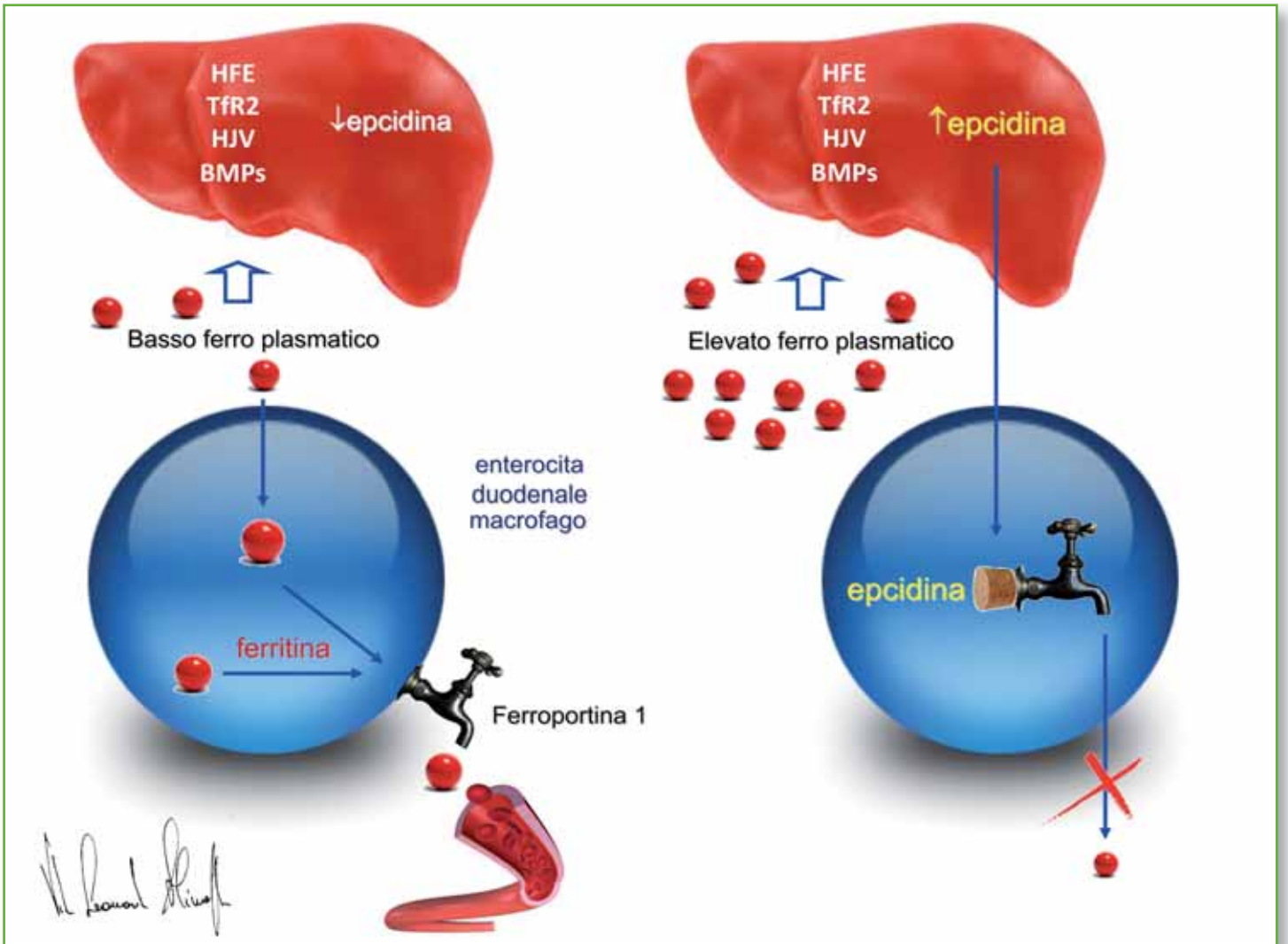


Figura 1.

HFE: proteina del gene HFE; TfR2: recettore 2 della transferrina; HJV: emogiuvelina; BMPs: Bone Morphogenetic Proteins

dei livelli marziali plasmatici.[11] La regolazione del ferro avverrebbe prevalentemente sul versante basolaterale della cellula intestinale, suggerendo che l'espressione di ferroportina è influenzata da stimoli sistemici e non luminali.
Dal momento che il nostro organismo non può contare su meccanismi fisiologici per l'escrezione di ferro in eccesso, il suo *uptake*, trasporto e deposito devono essere finemente regolati. La complessa cabina di regia coinvolge sofisticati modulatori proteici della sintesi di epcidina: il recettore 2 della transferrina (TfR2) deputato al recupero di ferro dal circolo, l'emogiuvelina (HJV) e una proteina codificata dal gene HFE complessata alla β-2 microglobulina.[12]
L'emocromatosi ereditaria, condizione patologica da sovraccarico, ha rappresentato il modello classico per lo studio della disregolazione dell'omeostasi del ferro. In questa malattia una eccessiva quantità di ferro viene assorbita a livello duodenale e il macrofago rilascia rapidamente il ferro recuperato analogamente a quanto accade nell'anemia sideropenica, nonostante l'eccesso di ferro. Nel corso di tali indagini furono individuati altri preziosi regolatori di questo traffico.[13] I ricercatori furono colpiti dal fatto che diverse mutazioni a carico del TfR2, dell'emogiuvelina, del gene HFE e dell'epcidina comportavano uno stesso fenotipo di malattia, suggerendo un meccanismo di base comune: ridotta attività dell'epcidina e conseguente incapacità di bloccare efficacemente l'assorbimento di ferro. L'indagine arrivò a una svolta con l'individuazione di altri mediatori proteici che controllano l'espressione dell'epcidina (BMPs, *Bone Morphogenetic Proteins*)[14,15] (Figura 1). Difatti, l'aumento di ferro disponibile incrementa l'attività della BMP6 che, complessandosi con il suo co-recettore emogiuvelina, sovraregola l'espressione di epcidina, attraverso reazioni a catena (fosforilazione, trascrizione, traslocazione)… in altre parole, tanti maestri d'orchestra per un unico direttore!

Il ferro all'alba della vita

La recente interpretazione di un genoma dinamico e interattivo con l'ambiente (epigenetica) ha rivoluzionato il nostro approccio culturale all'insorgenza delle patologie, allargando un panorama scientifico che fino a un passato recente era rimasto ristretto al fatalistico 'archivio' genetico.
Le prime fasi della vita (compresa quella intrauterina) rappresentano finestre temporali di opportunità ma anche di estrema vulnerabilità in ragione della immaturità e plasticità epigenetica dell'organismo. Nel corso dei cosiddetti "primi 1.000 giorni di vita" (intercorrenti dal concepimento al compimento del secondo anno) si formano i principali meccanismi omeostatici (sistema psico-neuro-immuno-endocrino).[16]
Noxae ambientali e soprattutto carenze nutrizionali inducono in tessuti e organi in via di sviluppo processi di adattamento che ipotecano, a medio e lungo termine, patologie dismetaboliche, immunitarie e cardiovascolari in epoche successive della vita.[17] È questa in sostanza la teoria dell'origine precoce delle malattie dell'adulto (DOHaD - *Developmental Origins of Health and Diseases*).[18,19] Il *timing* di esposizione rivestirebbe un ruolo più rilevante della natura stessa degli agenti nocivi (xenobiotici) e delle condizioni carenziali.
Nella vita intrauterina deficit nutrizionali sono in grado di determinare variazioni dello sviluppo e dell'espressione genica. Una mole di evidenze scientifiche ha dimostrato che durante la gestazione l'ambiente nutrizionale e metabolico può programmare in modo permanente la struttura fisiologica del nascituro, con ricadute funzionali e organiche nella vita adulta.[20,21]
L'adeguato apporto di micronutrienti funzionali e di ferro in particolare riveste un ruolo cruciale nel *programming* nutrizionale. L'ottimizzazione del suo bilancio, difatti, risulta indispensabile non solo per le funzioni eritropoietiche, ma soprattutto per quelle non ematologiche (ciclo cellulare, immunocompetenza, sviluppo e funzioni cerebrali).
La sideropenia è una condizione tipicamente acquisita, anche se recentemente si è sviluppato un grande interesse per l'individuazione di varianti genetiche di predisposizione.[22,23]
In generale le cause sono correlate a scarsa introduzione di ferro biodisponibile nei Paesi in via di sviluppo e a perdite di sangue o ridotto assorbimento per patologie intestinali in quelli industrializzati.
A differenza della sideropenia, il cui impatto in termini di costo organo-funzionale è poco noto, la relativa anemia è stata associata ad alterazioni delle performance fisiche, cognitive e comportamentali, dello sviluppo neurologico, della crescita e immunocompetenza.[24,25]
Considerando il coinvolgimento 'sistemico' conseguente a un deficit significativo e persistente in epoche precoci della vita,[26]

risulta legittimo adottare la definizione di ***malattia sideropenica*** proposta decenni fa da Tomas Walter in sostituzione del termine anemia.
Tale affezione rappresenta la carenza nutrizionale più diffusa nella popolazione mondiale, con stime non aggiornate che si attestano su 600 milioni di individui.[27]

PER SAPERNE DI PIÙ

Le insidie dell'iceberg

In corso di carenza marziale l'organismo depaupera inizialmente il ferro di deposito, successivamente quello enzimatico e infine il patrimonio emoglobinico. Il divenire carenziale si articola in tre fasi consecutive (Figura 2):

- I stadio, deplezione del ferro di deposito (*Iron Deficiency* - ID), solitamente connotato da bassi livelli di ferritina sierica. Dopo l'esaurimento delle scorte viene coinvolto il compartimento funzionale e quindi la sintesi degli enzimi (sideroenzimopenia). Se il bilancio negativo persiste subentra il secondo stadio.
- II stadio, eritropoiesi ferro-carente (*Iron Deficient Erythropoiesis* - IDE). Tale fase subclinica che anticipa il III stadio può essere identificata con la determinazione di parametri quali emoglobina, protoporfirina eritrocitaria libera (indice di sintesi imperfetta dell'emoglobina), recettori solubili della transferrina (sTfR, espressione di stress metabolico della cellula a seguito di richieste marziali non soddisfatte), capacità totale di legare il ferro (*Total Iron Binding Capacity* - TIBC), transferrina sierica e percentuale di saturazione della transferrina. Una sideroenzimopenia significativa e persistente comporta alterazioni strutturali e metaboliche non evidenti clinicamente ma con elevato costo biologico.
- III stadio, anemia sideropenica (*Iron Deficiency Anemia* - IDA).

La sideropenia di lieve entità decorre per lo più asintomatica nel lattante e nel bambino di prima infanzia (indicato nella Letteratura internazionale con il termine *toddler*). In età successive può manifestarsi con scarsa tolleranza all'esercizio fisico o astenia che si conclamano con l'aggravarsi del deficit marziale (ridotta quantità di mioglobina e di enzimi responsabili della fosforilazione ossidativa a livello muscolare). Un valore di ferritina inferiore a 10 µg/l è stato suggerito quale *cut-off* per sospettare una condizione di deplezione marziale, non dimenticando però che è una delle proteine che si eleva nella fase acuta della flogosi. Pertanto, una normale concentrazione di ferritina sierica riflette le risorse del compartimento di deposito solo in assenza di stati infiammatori. A fronte di quanto esposto, la *Committee on Nutrition* dell'*American Academy of Pediatrics* raccomanda una concomitante determinazione della proteina C reattiva (PCR). La stessa Società scientifica propone lo screening a 12 mesi di vita che valuti il valore di emoglobina. Se dovesse risultare inferiore a 11 g/dl è necessario determinare la ferritina sierica e la PCR o il contenuto emoglobinico reticolocitario.[28]
La *World Health Organization* (WHO) considera uno stato anemico quando la concentrazione di emoglobina è al di sotto di 2 deviazioni standard (-2 SD) nella distribuzione media di una popolazione sana di uguale etnia, età e sesso.[29]

Un cervello di ferro

Il sistema nervoso si sviluppa con processi di plasticità sinaptica in un lungo arco di tempo che si estende dal periodo embrionale sino all'adolescenza e probabilmente all'età adulta.[30] Ciononostante, lo *spurt* si realizza nell'ambito di una finestra temporale precoce e relativamente breve: il cervello umano triplica il proprio peso dalla nascita fino al terzo anno di vita, periodo in cui raggiunge l'85% del volume di quello adulto.[31]
Il suo sviluppo è un complesso processo dinamico caratterizzato da cambiamenti progressivi e regressivi la cui modulazione è condizionata da fattori ambientali.[32] La "potatura" di neuroni e sinapsi rappresenta un processo regolativo determinante nel modificare la struttura del sistema nervoso a partire dalla vita fetale. La selezione di neuroni comporta una configurazione più efficiente mediante un meccanismo felicemente espresso dall'aforisma anglosassone *use or loose* (usalo o lo perdi).[33]
Nel corso dei primi 2-3 anni di vita il sistema nervoso risulta essere particolarmente vulnerabile a *noxae* ambientali (metalli pesanti, diossine, pesticidi) e a significativi deficit nutrizionali che interferiscono con la normale ontogenesi dei processi di sviluppo. La carenza di determinati macro- e micronutrienti in epoche precoci della vita (sviluppo intrauterino, periodo perinatale e primi anni di vita) svolgerebbe un ruolo cruciale nel "programmare" e pertanto condizionare lo sviluppo ottimale di organi e apparati, rappresentando un cofattore ambientale di tutto riguardo.
Il ferro è un elemento indispensabile per lo sviluppo post-natale del sistema nervoso, periodo in cui i neuroni completano il complesso *network* di connessioni.
Durante i primi mesi di vita la criticità del bilancio marziale

risiede nella concomitanza temporale tra processi maturativi del sistema nervoso (sintesi di neurotrasmettitori, sfoltimento sinaptico, mielinizzazione, rimodellamento dendritico) e l'elevato rischio di incorrere in condizioni di depauperamento marziale ("finestra di vulnerabilità").[34-36] La biologia dei sistemi e l'impiego delle tecnologie molecolari cosiddette "omiche" ha rivelato che alcuni geni coinvolti nello sviluppo del linguaggio e delle abilità linguistiche sono altamente espressi solo nella vita fetale e nella prima infanzia.
Numerosi lavori di elevata qualità metodologica associano condizioni carenziali severe e persistenti ad alterazioni dello sviluppo cognitivo, motorio e comportamentale.[37-39] Recentemente Monk ha confermato che bambini esposti in periodo neonatale a inadeguato apporto marziale presentano alterato sviluppo motorio e neuro-cognitivo.[40]
Generalmente, una condizione di sideropenia può essere riscontrata senza la concomitante anemia. Rimane un problema aperto e controverso se tale deficit possa comportare disturbi dello sviluppo. Solo uno studio ha dimostrato efficacia significativa della supplementazione marziale nel migliorare lo *score* di test motori e intellettivi in bambini con solo sideropenia.[41]

L'insostenibile leggerezza dell'essere… piccoli

Nel primo semestre di vita il patrimonio marziale del lattante dipende esclusivamente da due risorse: il latte (materno o formula) e il ferro di riserva presente alla nascita, la maggior parte del quale si è accumulato durante le ultime 10 settimane di gestazione.[42]
Generalmente la maggior parte dei lattanti sani nati a termine e alimentati esclusivamente al seno è protetta per tale periodo. Tuttavia, sono state riscontrate condizioni di sideropenia (0-15%) e franca anemia (0-4%) in *setting* internazionali e particolarmente in quelli penalizzati da ridotte risorse economiche.[43]
Nonostante un'inimitabile biodisponibilità,[44,45] il contenuto di

ferro del latte materno non è elevato.[46] In contesti sociali economicamente precari l'esclusivo allattamento al seno oltre il primo semestre di vita è stato associato a un incrementato rischio di anemia al nono mese.[47] Un regime dietetico inadeguato a soddisfare il fabbisogno marziale del lattante non può più essere integrato dal ferro di deposito, risorsa a cui l'organismo attinge solo nel corso del primo semestre. Pertanto, le scorte marziali della nascita rivestono un ruolo cruciale nella prevenzione dello stato carenziale. È altrettanto doveroso precisare che per alcuni aspetti i determinanti di tale dote rimangono ancora lontani da una completa definizione.[48]

Principali cause di sideropenia in età pediatrica riconducibili a ridotte riserve alla nascita sono gemellarità, prematurità, exanguino-trasfusione, severa anemia sideropenica della madre. Numerosi studi hanno dimostrato che il ritardato clampaggio del cordone ombelicale determina un aumento dell'ematocrito nelle prime ore di vita e ricadute positive sul patrimonio marziale.[49,50]

A partire dal secondo semestre di vita (periodo in cui si realizza il depauperamento dei depositi), il ferro corporeo totale deve progressivamente incrementare di circa il 70% per far fronte all'elevato ritmo di crescita e all'espansione della massa emomioglobinica ai quali vengono destinati più dei 2/3 del ferro assorbito. L'aumento del peso corporeo difatti si associa all'espansione del volume ematico: a ogni chilogrammo di peso acquisito corrisponde un incremento di 75 ml di sangue (pari a 9 g di emoglobina e a 30,5 mg di ferro). Pertanto, il secondo semestre viene considerato il periodo più vulnerabile dell'età evolutiva.

La componente lattea dell'alimentazione infantile deve contribuire a soddisfare specifici fabbisogni nutrizionali.

In considerazione degli inconfutabili benefici sullo sviluppo cognitivo, affettivo e relazionale del bambino, la WHO[51,52] e Società scientifiche internazionali raccomandano l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre e proponibile oltre il primo anno.

Se la valenza funzionale di un prolungato allattamento al seno è generalmente condivisa, non c'è accordo su quale sia il latte più idoneo a sostituire quello materno dopo il primo anno di vita, in caso di indisponibilità. La *querelle* scientifica verte sull'alternativa tra latte vaccino intero pastorizzato e i cosiddetti 'latti di crescita'. Il razionale per il loro utilizzo si basa fondamentalmente su due parametri compositivi: il tasso proteico inferiore a quello del latte vaccino intero e la supplementazione con micronutrienti quali ferro, zinco, acido docosaesaenoico (DHA), acido α-linolenico (ALA) e vitamina D.[53]

Trial clinici randomizzati eseguiti per valutare la valenza marziale dei latti formula supplementati con ferro (fino ai 18 mesi) *versus* latte vaccino intero pastorizzato hanno mostrato che l'assunzione di generose quantità di quest'ultimo (circa 600 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica.[54,55] Studi epidemiologici europei suggeriscono che l'intake di quantitativi eccedenti 450 ml/die si associa al rischio di sideropenia.[56,57]

Il documento EFSA (*Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union*) afferma che i latti di crescita non possono essere considerati '*as a necessity*' per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei bambini nella prima infanzia, considerando l'apporto di altri alimenti presenti in una dieta bilanciata.[58] Comunque è altrettanto doveroso segnalare che, a fronte della necessità di valutare individualmente una dieta effettivamente bilanciata, il *panel* di esperti EFSA ha riconosciuto nei lattanti e *toddler* europei ridotti *intake* di ferro.

Il falso in bilancio… marziale

Si stima che nel mondo circa il 25% dei bambini in età prescolare sia affetto da anemia sideropenica.[59] Per i lattanti europei le percentuali di tale patologia risultano essere sensibilmente ridotte (<2% nel primo semestre, 2-3% nel secondo e 3-9% da 1 a 3 anni),[60,61] mentre la prevalenza di sideropenia varia tra il 5 e il 20%.

Il *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) è un programma di studi condotti periodicamente dal *National Center for Health Statistics* (NCHS), disegnati per stabilire lo stato nutrizionale e di salute della popolazione statunitense (bambini e adulti). I risultati epidemiologici del NHANES I (1970-75) rivelarono un'elevata quanto inattesa incidenza di anemia sideropenica in età infantile, ma al tempo stesso catalizzarono interventi governativi e progetti scientifici finalizzati a realizzare programmi sanitari e nutrizionali.

Nelle società industrializzate, riscattate da carenze nutrizionali conclamate, la facile disponibilità di cibo ha indubbiamente esorcizzato lo spettro della miseria ma, al tempo stesso, ha indotto a sottostimare deficit nutrizionali cosiddetti "marginali", forme subcliniche e pertanto insidiose di malnutrizione. Lo confermano dati epidemiologici che riportano un'inaccettabile prevalenza di sideropenia (fino al 30%) riscontrata in *toddler* di Paesi industrializzati.[62] Negli Stati Uniti la prevalenza di sideropenia in lattanti e *toddler* varia dall'8 al 14%.[63-65]

In uno studio islandese il gruppo di Thorisdottir ha riscontrato condizioni sideropeniche nel 9% di lattanti di 6 mesi, con stime più elevate (21%) in quelli alimentati con latte vaccino intero e sensibilmente più ridotte in lattanti che assumevano prevalentemente latte materno (2,6%) o formula (1,4%).[66]

Rimanendo in ambito europeo e pertanto in contesti socioeconomici con standard soddisfacenti, una recente indagine tedesca ha evidenziato sideropenia nel 19% di lattanti a 7 mesi alimentati prevalentemente al seno e anemia nel 4%. Al decimo mese di vita le percentuali di deficit marziale risultavano incrementate (21%) a differenza di quelle relative ad anemia

(2%). Non fu riscontrata alcuna condizione carenziale di ferro nei lattanti che assumevano latte formula.[67]
L'inadeguata assunzione di ferro emersa nello studio Nutrintake condotto su lattanti e *toddler* italiani, induce doverose riflessioni se si considera la potenziale progressione in anemia.[68]
Nonostante le ultime determinazioni NHANES abbiano registrato l'auspicata riduzione di sideropenia nel lattante, la finestra di opportunità dei primi 1.000 giorni di vita continua a rimanere socchiusa per "*black, and poor children*": per questi 'figli di un Dio minore' la prevalenza di sideropenia non si è modificata nel corso di trenta anni, rimanendo vergognosamente elevata.[69]

Elevati interessi per un debito marziale

La vasta mole di evidenze epidemiologiche e cliniche relative alla carenza marziale, espressa sia come deplezione (*Iron Deficiency* - ID) che anemia (*Iron Deficiency Anemia* - IDA), rende ragione dell'enorme interesse che la comunità scientifica internazionale ha polarizzato sull'eventuale adozione della supplementazione di ferro nelle varie epoche della vita.[70,71]
Nel 2020 saranno incluse nelle *Dietary Guidelines for Americans*, redatte per la prima volta nel 1980,[72] raccomandazioni dietetiche per lattanti nel secondo semestre di vita e bambini fino ai 2 anni (*toddler*). Benché tale fascia d'età sia generalmente considerata distinta nelle stime mondiali di sideropenia e anemia, i relativi fabbisogni nutrizionali sono attualmente estrapolati da quelli di bambini più grandi e soggetti adulti.
In assenza di chiare evidenze sarebbe ragionevole seguire raccomandazioni delle Società scientifiche:[73]

- promozione dell'allattamento esclusivo al seno nel primo semestre;
- adozione delle formule fortificate con ferro quando indisponibile latte materno;
- alimentazione complementare varia e completa;
- oculata assunzione di latte vaccino come bevanda principale solo dopo il primo anno di vita.

Il numero esiguo di RCT (*Randomized Controlled Trials*) relativi all'efficacia della supplementazione marziale in epoca prenatale non ha permesso di dimostrare vantaggi sul quoziente intellettivo e stato comportamentale nel follow-up a 4 anni.[74,75]
I lattanti pretermine e i neonati di basso peso alla nascita sono ad elevato rischio di esaurire le scorte marziali molto prima dei pari nati a termine sani con peso nella norma. Pertanto, è pratica comune la supplementazione orale al fine di prevenire stati carenziali e ancor più l'anemia sideropenica. Comunque, da quanto emerso in una revisione Cochrane, non vi sono chiare evidenze di benefici relativi a esiti a lungo termine su crescita e sviluppo neuro-comportamentale.[76] Tra l'altro, rimangono incerti anche *timing* e durata ottimale dell'intervento marziale.
Tra i numerosi trial realizzati per valutare performance cognitive e motorie dopo somministrazione di ferro in epoca postnatale (0-9 mesi), solo 5 RCT meritano menzione.[77-81] Adottando il *Mental Developmental Index* (MDI) e lo *Psychomotor Development Index* (PDI) delle Scale Bayley (*Bayley Scales of Infant Development* - BSID) i risultati non concordano: da nessun vantaggio a più elevati score relativi a motricità fine e grossolana nei lattanti che assumevano supplementi.

PER SAPERNE DI PIÙ

… per altrui scale

Le scale Bayley (*Bayley Scales of Infant Development* - BSID) sono lo strumento più accreditato a livello internazionale per la valutazione dello sviluppo mentale, motorio e comportamentale di bambini in età compresa tra 1 e 42 mesi.
La somministrazione prevede l'utilizzo di protocolli e materiali standardizzati. Grazie a una serie di modifiche, la terza edizione (BSID-III, 2006) permette di indagare anche in epoche precoci della vita aspetti cognitivi, linguistici, motori, emotivi e comportamentali con scale distinte:

1. **scala cognitiva**: valuta il livello cognitivo del bambino attraverso item a difficoltà crescente. Comprende l'analisi di vari parametri quali memoria, attenzione, *problem solving*, concetti dei primi numeri, generalizzazione, classificazione, da cui si ricava un indice dello sviluppo cognitivo;
2. **scala del linguaggio**: comprende due sottoscale che valutano rispettivamente la comunicazione in ricezione e in espressione. In tal modo si ottengono misure distinte per ciascuno dei due domini, oltre che un indice composto di sviluppo linguistico;
3. **scala motoria**: valuta sia la motricità fine sia la motricità grossolana, considerando specifiche abilità quali controllo e coordinazione, manipolazione, pregrafismo (condizione che precede l'apprendimento della scrittura). Si ottengono punteggi per ogni sottoscala e un indice di sviluppo motorio complessivo;
4. **scala socio-emozionale e scala del comportamento adattivo**: sono somministrate ai genitori in forma di questionario, in modo da raccogliere informazioni relative alla vita quotidiana, che altrimenti non si potrebbero osservare.

Oltre che nella descrizione del livello di sviluppo raggiunto dal bambino, le BSID possono essere utilizzate nella diagnosi e trattamento di problematiche relative a ritardo di sviluppo e disabilità.

Risulta imperativo approntare e implementare programmi sociali e sanitari che prevengano danni probabilmente irreversibili a carico dello sviluppo psicomotorio e delle performance cognitive in corso di anemia. Difatti, in relazione a vantaggi della terapia marziale in bambini sotto i 3 anni affetti da anemia, gli Autori dell'ultima revisione Cochrane esprimono una sconsolante "*no convincing evidence*", stemperata dalla riserva che a tutt'oggi "*the effect of longer-term treatment remains unclear*".[82]

Quando la supplementazione non litiga con l'EBM

La recente revisione sistematica dell'Agenzia governativa statunitense AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services*) precisa che sono necessari ulteriori studi per valutare i benefici e i rischi della supplementazione marziale di routine nella prevenzione dell'IDA nei bambini di 6-24 mesi. Vi sono alcune evidenze sul miglioramento dei parametri ematologici, ma mancano studi su esiti clinici, inclusi quelli relativi allo sviluppo.[83]

Nell'ambito delle strategie nutrizionali finalizzate a prevenire stati di sideropenia la *Committee on Nutrition* dell'*American Academy of Pediatrics*[28] raccomanda quanto segue:

- lattanti nati a termine esclusivamente alimentati al seno o con allattamento misto in cui prevalga la componente materna, vanno supplementati con ferro (1 mg/kg/die) a partire dal 4° mese sino all'introduzione di un'adeguata alimentazione complementare;
- in caso di indisponibilità di allattamento al seno, le formule standard fortificate (10-12 mg/l), insieme con alimenti complementari diversificati sono in grado di soddisfare i fabbisogni marziali per i primi 12 mesi. Prima di tale periodo deve essere escluso latte vaccino intero;
- nel corso della prima infanzia (1-3 anni) un regime dietetico che non riesca a garantire un *intake* marziale adeguato (7 mg/die) va integrato con supplementi;
- i lattanti pretermine alimentati al seno devono assumere ferro (2 mg/die) a partire dal primo mese sino all'introduzione di eventuale formula o dell'alimentazione complementare (tranne quelli sottoposti a precedenti trasfusioni).

L'ultimo aggiornamento delle *Nordic Nutrition Recommendations* (giunte alla quinta edizione) articola le posizioni dell'*expert panel* in base alla forza delle evidenze:[84]

- *suggestive evidence* sulla prevenzione o sul trattamento di sideropenia (ID) e IDA nel migliorare lo sviluppo cognitivo, motorio e comportamentale del bambino piccolo;
- *suggestive evidence* sul trattamento marziale dell'IDA nel migliorare attenzione e concentrazione dei bambini in età scolare e delle donne;
- *insufficient evidence* che l'assunzione di ferro a dosi suggerite nella 4ª edizione delle *Nordic Nutrition Recommendations* (8 mg/die) possa arrecare danni alla salute;
- *insufficient evidence* nel suggerire la supplementazione di ferro a lattanti sani con peso alla nascita normale, esclusivamente allattati al seno, durante il primo semestre di vita, in contesti sociali industrializzati. In caso di indisponibilità del latte materno, quello formula, fortificato con 4-8 mg/l, risulta efficace e sicuro in lattanti con peso alla nascita nella norma;
- *probable evidence* che somministrare ferro (1-2 mg/kg/die) a lattanti con basso peso alla nascita (<2.500 g), sino al sesto mese, prevenga l'IDA e riduca il rischio di sviluppare in epoche successive della vita problemi comportamentali;
- *probable evidence* che ID e IDA possano essere effettivamente prevenute nelle donne gravide, somministrando ferro alla dose di 40 mg/die, a partire dalla 18ª-20ª settimana di gestazione;
- *probable evidence* che un elevato *intake* di ferro eme (non alimentare), non eme o supplementare sia associato a un incrementato rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Sulla base delle evidenze a disposizione, la recente *position paper* della *Committee on Nutrition* dell'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) propone raccomandazioni per differenti condizioni e fasce di età:[85]

- in lattanti di basso peso alla nascita la supplementazione con ferro nel primo semestre di vita (1-3 mg/kg/die, in base al peso della nascita) previene l'insorgenza di anemia sideropenica (IDA) e probabilmente migliora il neuro-sviluppo;
- la supplementazione della gestante non migliora lo stato marziale del lattante in contesti europei;
- la supplementazione di ferro nel corso del primo semestre di vita in lattanti alimentati al seno non riduce l'insorgenza di IDA a 6 mesi in popolazioni con prevalenza già bassa (<5-10%);
- qualora il latte materno sia parzialmente o totalmente indisponibile nel primo semestre di vita, i latti formula fortificati con ferro prevengono l'insorgenza di IDA e probabilmente migliorano il neuro-sviluppo;
- nel secondo semestre di vita la somministrazione di latti formula di proseguimento prevengono l'insorgenza di IDA. Le evidenze disponibili sulla ottimizzazione del neuro-sviluppo rimangono contrastanti;
- l'alimentazione complementare (4-12 mesi) con ferro adeguato e l'esclusione di latte vaccino intero previene l'insorgenza di IDA;
- nella fascia di età 4-12 mesi la supplementazione marziale previene l'insorgenza di IDA e può migliorare il neuro-sviluppo, ma solo in popolazioni con prevalenza di IDA elevata (>5-10%) a 6-12 mesi di vita;
- gli studi relativi alla necessità di supplementare con ferro la fascia di età 12-36 mesi (*toddler*) sono scarsi. Ma un'alimentazione complementare adeguata per *intake* marziale e la restrizione di latte vaccino intero (<500 ml) potrebbero prevenire l'insorgenza di IDA.

È stata recentemente pubblicata la Consensus 2017 VIS (Vitamine, Integratori, Supplementi) realizzata dai massimi esperti italiani del settore della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) e della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP).

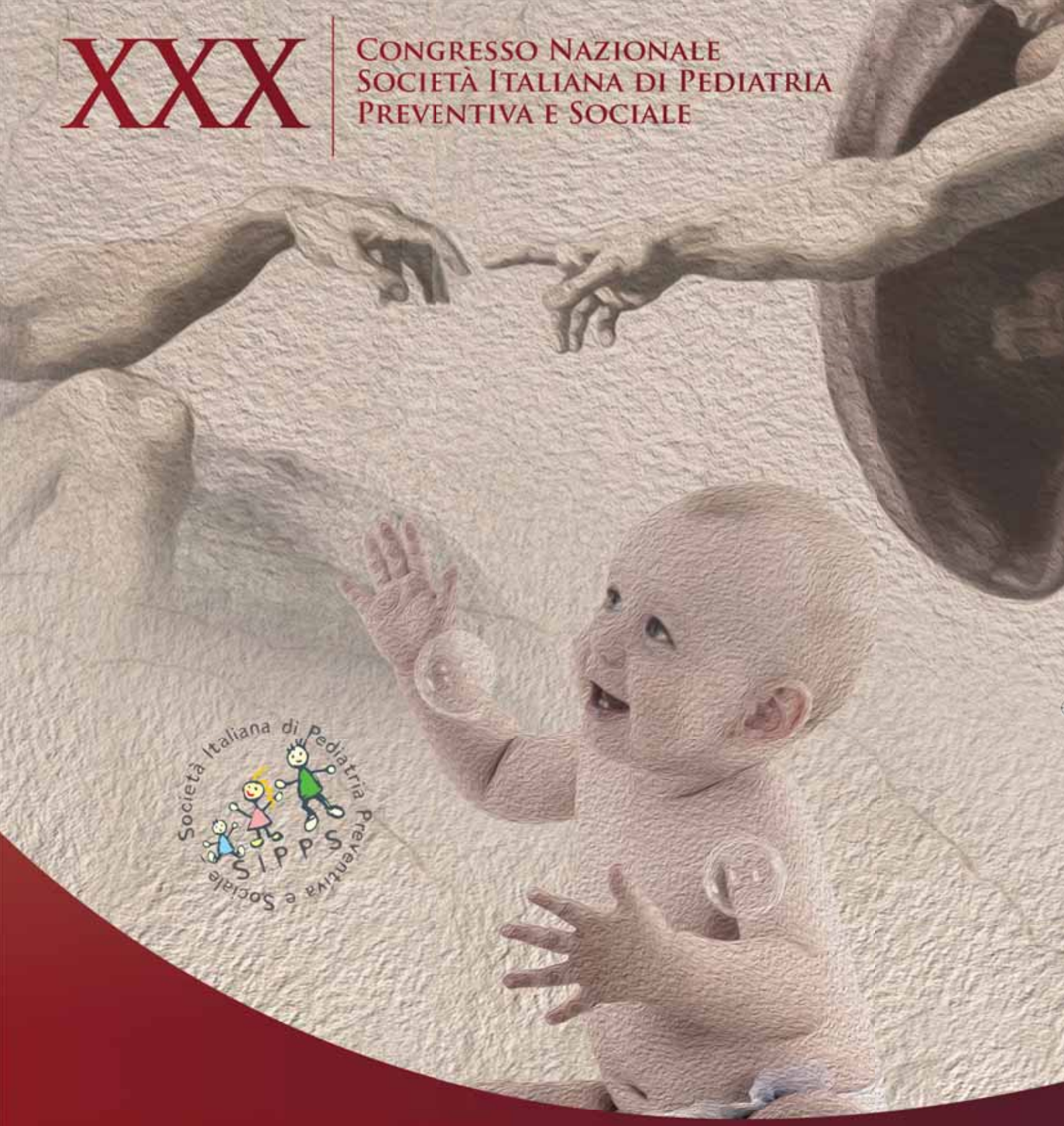
Bibliografia

1. Kaplan J, O'Halloran TV. Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again. Science. 1996;271:1510-12.
2. Andrews NC. A genetic view of iron homeostasis. Semin Hematol. 2002;39:227-34.
3. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT et al. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. Biometals. 2005;18:339-48.
4. McCance RA, Widdowson EM. Absorption and excretion of iron. Lancet. 1937;2:680-4.
5. McCord JM. Iron, free radicals, and oxidative injury. Semin Hematol. 1998;35:5-12.
6. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood. 2002;100:3776-81.
7. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Annu Rev Nutr. 2006;26:323-42.
8. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? Blood Cells Mol Dis. 2003;30:288-97.
9. Park CH, Valore EV, Waring AJ et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276:7806-10.
10. Krause A, Neitz SE, Magert HJ et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000;480:147-50.
11. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004;306:2090-3.
12. Malyszko J. Hemojuvelin: the hepcidin story continues. Kidney Blood Press Res. 2009;32:71-6.
13. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. Blood. 2005;106:3710-7.
14. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. Biometals. 2009;22:77-87.
15. Shi Y, Massague J. Mechanism of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. Cell. 2003;113:685-700.
16. Miniello VL, Diaferio L, Verduci E. I 1.000 giorni che ipotecano il futuro. Pediatria Preventiva & Sociale. 2016;1:10-20.
17. Black, RE, Victora CG, Walker SP et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. Lancet 2013;382:427-51.
18. Chen T, Liu HX, Yan HY et al. Developmental origins of inflammatory and immune diseases. Mol Hum Reprod. 2016;22:858-65.
19. Murphy MO, Cohn DM, Loria AS. Developmental origins of cardiovascular disease: Impact of early life stress in humans and rodents. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Mar;74(Pt B):453-65.
20. Das JK, Salam RA, Kumar R et al. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. Syst Rev. 2013;2:67.
21. Darnton-Hill I, Mkparu UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. Nutrients. 2015;7:1744-68.
22. Tanaka T, Roy CN, Yao W et al. A genome-wide association analysis of serum iron concentrations. Blood. 2010;115:94-6.
23. Benjamin B, Ferreira MA, Willemsen G et al. Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume. Nat Genet. 2009;41:1173-5.
24. Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. Semin Hematol. 1982;19:19-30.
25. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestation of iron deficiency. Annu Rev Nutr. 1986;6:13-40.
26. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. Nutr Neurosci. 2010;13:54-70.
27. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. World Health Stat Q. 1985;38:302-16.
28. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. Pediatrics. 2010;126:1040-50.
29. WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization. 2001;WHO/NHD/01.3.
30. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. Environ Health Perspect. 2000;3:S511-33.
31. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. Early Hum Dev. 1979;3:79-83.
32. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. Am J Clin Nutr. 2011;94:S765-1771.
33. Edelman GM, Gally JA. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. Front Integr Neurosci. 2013;7:63.
34. Carlson ES, Tkac I, Magid R et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. J Nutr. 2009;139:672-9.
35. Youdim MBH, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. Cell Mol Biol. 2000;46:491-500.
36. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. Biochem Soc Trans. 2008;36:1267-71.
37. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr. 2007;85:931-45.
38. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. J Nutr. 2003;133:S1468-72.
39. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. J Nutr. 2011;141:S740-6.
40. Monk C, Georgieff MK, Xu D et al. Maternal prenatal iron status and tissue organization in the neonatal brain. Pediatr Res. 2015;10:2015-248.
41. Akman M, Cebeci D, Okur V et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatrica. 2004;93:1391-6.
42. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. Nutr Rev. 2013;71:35-51.
43. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron stores of breastfed infants during the first year of life. Nutrients. 2014;6:2023-34.
44. Hicks PD, Zavaleta N, Chen Z et al. Iron deficiency, but not anemia, upregulates iron absorption in breast-fed Peruvian infants. J Nutr. 2006;136:2435-8.
45. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ et al. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. Clin Nutr. 2010;29:773-8.
46. Nikniaz L, Mahdavi R, Gargari BP et al. Maternal body mass index, dietary intake and socioeconomic status: differential effects on breast milk zinc, copper and iron content. Health Promot Perspect. 2011;1:140-6.
47. Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M et al. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. J Nutr. 2006;136:452-8.
48. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron stores of breastfed infants during the first year of life. Nutrients. 2014;6:2023-34.
49. Andersson O, Hellström-Westas L, Domellöf M. Elective caesarean: does delay in cord clamping for 30 s ensure sufficient iron stores at 4 months of age? A historical cohort control study. BMJ Open. 2016 Nov 2;6(11):e012995.
50. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(8):CD003248.
51. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation. hwww.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf World Health Organization.

52. Horta BL, Victora CG. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013.
53. Miniello VL, Diaferio L, Verduci E. Latti di crescita. Manuale di Nutrizione in età evolutiva. Cuzzolin Editore; 2016.
54. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. Arch Dis Child. 1999;81:247-52.
55. Singhal A, Morley R, Abbott R et al. Clinical safety of iron-fortified formulas. Pediatrics. 2000;105:E38.
56. Bramhagen A, Axelsson I. Iron status of children in southern Sweden: effects of cow's milk and follow-on formula. Acta Paediatr. 1999;88:1333-7.
57. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. Eur J Clin Nutr. 2004;58:901-6.
58. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12:3760.
59. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12:444-54.
60. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2012;130:1038-45.
61. Male C, Persson LA, Freeman V et al. Prevalence of iron deficiency in 12-moold infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). Acta Paediatr. 2001;90:492-8.
62. Butte NF, Fox MK, Briefel RR et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. J Am Diet Assoc. 2010;110:S27-37.
63. Bamberg R. Occurrence and detection of iron-deficiency anemia in infants and toddlers. Clin Lab Sci. 2008;21:225-31.
64. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M et al. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:374-81.
65. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL et al. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in 12-36-mo-old children from low-income families. Am J Clin Nutr. 2005;82:1269-75.
66. Thorisdottir AV, Ramel A, Palsson GI et al. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. Eur J Nutr. 2013;52:1661-8.
67. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ et al. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. Clin Nutr. 2010;29:773-8.
68. Zuccotti GV, Cassatella C, Morelli A et al. Nutrient intake in Italian infants and toddlers from North and South Italy: the Nutrintake 636 study. Nutrients. 2014;6:3169-86.
69. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M et al. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:374-81.
70. Eden AN, Sandoval C. Iron deficiency in infants and toddlers in the United States. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29:704-9.
71. WHO/NHD/01.3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. Available at: www.cdc.gov/nchs/ nhanes.htm. Accessed September 29, 2008.
72. USDA; US Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans, 2010. 7th ed. Washington (DC): US Government Printing Office; 2010.
73. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2010;91:1684-90.
74. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2006;83:1112-7.
75. AG Parsons, SJ Zhou, NJ Spurrier et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2008;99:1133-9.
76. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(3):CD005095.
77. Friel JK, Aziz K, Andrews WL et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. J Pediatr. 2003;143:582-6.
78. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. Am J Clin Nutr. 2004;80:729-36.
79. Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. J Pediatr. 1994;125:527-34.
80. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomized trial. Arch Dis Child. 1999;81:247-52.
81. Yalcin SS, Yurdakok K, Acikgoz D et al. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. Pediatr Int. 2000;42:625-30.
82. Wang B, Zhan S, Gong T et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2013:(6);CD001444.
83. McDonagh M, Blazina I, Dana T et al. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Children Ages 6 to 24 Months: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. Report No.: 13-05187-EF-1.
84. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. Food Nutr Res. 2013; 57.
85. Domellöf M, Braegger C, Campoy C et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58:119-29.

XXX

Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Bambini di ieri, oggi e domani...
la nostra care, il nostro cuore

SIRACUSA 14 - 17 GIUGNO 2018

Malformazioni e dismorfismi cranici

Aliberti F[1], Parlato S[1], Gallo P[2], de Giovanni M[2], De Angelis C[3], Mascolo G[3], Cinalli G[1]

[1] *S.C. di Neurochirurgia - Ospedale Pediatrico Santobono Napoli*
[2] *Pediatra di famiglia - FIMP Napoli*
[3] *Ing. Biomedico - Centro Ortopedico Corpora - Gricignano d'Aversa (CE)*

Parole chiave
craniostenosi, suture craniche, diagnosi, terapia
Key words
craniostenosis, cranial sutures, diagnosis, therapy

Riassunto
Le deformazioni craniche sono di frequente rilievo in pediatria, dal momento che il 25% dei neonati da gravidanza singola e il 50% di quelli nati da gravidanze multiple hanno un certo grado di asimmetria cranica alla nascita.[1] In generale i genitori si accorgono di queste deformità nelle prime settimane o primi mesi di vita. I Pediatri devono pertanto conoscere bene queste problematiche e fare una diagnosi differenziale fra deformità posizionali e craniostenosi per evitare procedimenti diagnostici inutili, costosi e potenzialmente dannosi se comportano l'uso di radiazioni ionizzanti. Nella gran parte dei casi si tratta di deformità posizionali che possono essere valutate e monitorate attraverso esame con scanner ottico. Nei casi gravi o in quelli che non migliorano nel tempo si può agire con l'uso di un caschetto ortopedico.

Abstract
Cranial deformations are relatively common in the pediatric routine, since 25% of babies born in a single pregnancy and 50% born form a multiple pregnancy present a cranial asymmetry.[1] Normally parents become aware of these problems during the first weeks or months of their newborn. Pediatricians should know these pathologies very well, in order to put correctly in differential diagnosis positional deformities and craniostenosis, to avoid useless, expensive and sometimes even potentially harmuful diagnostic procedures (if they include the use of ionizing radiations). In most cases positional deformities can be evaluated and monitored with an optical scanner. In severe cases or in case of no improvement, an orthopedic helmet therapy can be recommended.

Sviluppo della volta cranica

Durante lo sviluppo embrionale la volta cranica prende origine dal tessuto mesenchimale che in origine si organizza come una membrana capsulare che avvolge il cervello in accrescimento. Gradualmente comincia l'ontogenesi dello strato esterno mesenchimale con un'ossificazione di tipo intramembranoso. La crescita dell'osso intramembranoso dipende principalmente dalla direzione delle forze che sono definite dalla crescita del cervello. Nel periodo di sviluppo il cervello è in stretto rapporto con le fibre durali che sono a loro volta strettamente collegate al sistema suturale. Le ossa della volta si formano nello sviluppo embrionale nei punti di unione delle ossa membranose che in seguito rappresentano le aree di maggior crescita della volta cranica. Ciò avviene mediante la combinazione di tessuto osteoide ai margini della sutura, rimodellamento della superficie dell'osso mediante apposizione e riassorbimento ed espansione centrifuga dovuta alla crescita cerebrale. La fusione cranica è regolata principalmente dalla dura madre che interagisce con i tessuti sovrastanti della volta cranica.[2] Vi sono molti fattori di regolazione della crescita quali i segnali intercellulari mediati ad esempio dai FGF (*Fibroblast Growth Factor*) e i TGF-β (*Transforming Growth Factor beta*), segnali meccanici e cellule che vanno incontro a trasformazioni e migrano nelle suture. Fattori ambientali (costrizione intrauterina della testa del feto, posizione anomala, oligoidramnios, esposizione prenatale ad agenti teratogeni, fumo materno, farmaci antiepilettici come acido valproico o fenitoina) o genetici (mutazione di un singolo gene, anomalie cromosomiche) possono condurre a una precoce sinostosi di una o più suture craniche. Il cranio dei vertebrati è, come noto, costituito da due componenti: il neuro- e lo splacnocranio. Il neurocranio è formato principalmente da cinque ossa, due frontali, due parietali e l'occipitale. Inizialmente lo sviluppo del cranio comincia con la migrazione superficiale delle popolazioni di cellule

staminali mesenchimali (MSCs), cellule pluripotenti che possono differenziarsi in condrociti, osteoblasti, mioblasti ed adipociti. Le suture craniche si formano appena le ossa in via di accrescimento si avvicinano. L'elasticità del cranio è assicurata dalla presenza di queste strutture fibrose che separano le ossa craniche e consentono l'espansione del cranio che avviene in direzione perpendicolare all'orientamento delle suture stesse. Le suture rappresentano i siti di maggior crescita ossea e sono considerati come complessi composti dai due margini ossei osteogenici, il tessuto mesenchimale/fibroso, la dura madre sottostante e il periostio sovrastante. Quattro suture craniche separano le principali ossa craniche: la sutura sagittale fra le ossa parietali, la sutura coronale fra il frontale e le ossa parietali, la metopica fra le due ossa frontali e la lambdoidea fra l'occipitale e le ossa parietali. Con l'eccezione della sutura metopica che si chiude intorno ai 18 mesi di vita le altre suture craniche rimangono aperte per lungo tempo, iniziando a chiudersi in un periodo compreso fra i 22 e 35 mesi. Le suture sono ampie nel neonato e la direzione di chiusura è dal di dietro in avanti e dall'esterno alla linea mediana. Di solito la sutura metopica si chiude fra i 9 mesi e due anni d'età e scompare completamente fra i 30 e 40 anni d'età. La fontanella anteriore si chiude generalmente entro il 18° mese di vita, quella posteriore molto prima, entro il 3° mese, ma anche per la prima non è infrequente una chiusura nei primi mesi di vita. Le suture, essendo ovviamente meno rigide delle ossa che uniscono, hanno un ruolo essenziale durante l'espansione osteogenica del cranio rispondendo a forze compressive o tensili con segnali cellulari che si traducono in differenziazione osteoblastica e, pertanto, in ossificazione. Il fatto che lo stress meccanico venga traslato in una risposta biochimica dalle cellule implica che vi sia un'interazione fra la matrice extracellulare (MEC) e il citoscheletro interno. Il citoscheletro resiste alle forze tensili o di compressione grazie alla presenza di microtubuli e microfilamenti. Deformazioni della MEC alterano il citoscheletro e deformano la cellula attraverso trazioni applicate ai siti di adesione. Questa "sensibilità meccanocettiva" coinvolge interazioni di vari complessi proteici quali le integrine, i microtubuli di actina e le giunzioni aderenti. Le forze che vengono rilevate dalle suture includono tensioni improvvise dovute, ad esempio, a impatti o carichi ciclici quali la pulsazione dei vasi intracranici, l'alimentazione, la deambulazione e carichi quasi statici dovuti alla pressione intracranica o forze trasmesse dalla dura madre. La dura madre ha pertanto un ruolo essenziale nel regolare la fusione delle suture. Si è visto infatti che suture prive di dura madre si fondono precocemente.

La crescita e lo sviluppo del cranio sono pertanto il risultato dell'interazione fra fattori ambientali e patrimonio genetico e avviene mediante le combinazioni di:

- crescita suturale con apposizione di osso membranoso in relazione all'ampiezza dello spostamento, incrementando pertanto la circonferenza di ciascun osso e mantenendo in costante contatto le superfici articolari delle suture;
- rimodellamento osseo regolato dall'attività di osteoclasti e osteoblasti;
- movimento di dislocamento delle ossa che tende a separare le ossa stesse a livello delle articolazioni suturali.

La prematura fusione delle suture craniche impedisce pertanto la crescita ossea suturale causando l'impossibilità ad assecondare la crescita espansiva del neurocranio, con conseguente anomala morfogenesi compensatoria che caratterizza l'aspetto dismorfico di queste patologie.

Ricordi di anatomia cranica

Il cranio di un neonato è composto da più ossa e le suture lo rendono malleabile a tal punto da consentire il passaggio nel canale del parto e accogliere il cervello, che quadruplica il suo volume nei primi due anni di vita. Riconosciamo, come si è accennato prima, 4 suture maggiori (metopica, sagittale, coronale e lambdoidea) e 3 suture secondarie (fronto-nasale, temporale squamosa e frontosfenoidale) che collegano fra di loro le quattro ossa principali (temporale, frontale, parietale ed occipitale). Fra le ossa e le suture vi sono le fontanelle, morbide membrane di cui le più importanti sono l'anteriore o bregmatica (fra l'osso frontale e le parietali) e la posteriore o lambdoidea (fra l'osso occipitale e le parietali). In condizioni fisiologiche le suture craniche vanno incontro a fusione secondo quanto indicato in precedenza. È da sottolineare che, poiché le ossa craniche sono membranose (senza cioè una precedente fase cartilaginea), la loro crescita avviene attraverso una deposizione ossea nella zona delle suture ed è perpendicolare alla sutura stessa. Per esempio, la sutura coronale consente la crescita antero-posteriore del cranio mentre la sagittale quella biparietale in senso latero-laterale.

Craniostenosi

Viene definita craniostenosi la fusione prematura di una o più suture craniche. L'incidenza è di circa 1/2.000-2500 nati vivi. La fusione prematura delle suture impedisce la crescita del cranio perpendicolare alle suture stesse e la crescita volumetrica del cervello conduce a una crescita compensatoria del cranio con direzione parallela alle suture. Le craniostenosi vengono classificate in primarie e secondarie. Le craniostenosi primarie sono causate da fattori genetici e ambientali e si possono suddividere in semplici e complesse. Le complesse a loro volta possono essere distinte in sindromiche e non-sindromiche. Quelle che hanno maggior frequenza sono certamente le non-sindromiche, che coinvolgono la sutura sagittale, coronale, metopica e, in minor misura, la lambdoidea. Ancor più frequenti sono le deformità di tipo posizionale (plagio- o brachicefalie) che pongono talora alcune difficoltà nella diagnosi differenziale con le craniostenosi posteriori (plagiocefalia posteriore).

Aspetti genetici

Sono state formulate numerose ipotesi per spiegare la patogenesi delle anomalie della fusione delle suture. Come

si è visto, per le craniostenosi, sono stati chiamati in causa sia fattori ambientali (in particolare la costrizione cranica intrauterina) sia genetici (mutazioni di un singolo gene, anomalie cromosomiche o poligeniche).[3,4] Le mutazioni di 7 geni (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, MSX2 e RAB23) sono inequivocabilmente associate con forme mendeliane di craniostenosi, mentre l'eziologia genetica di forme non-sindromiche di craniostenosi è rimasta poco comprensibile fino a poco tempo fa. Negli ultimi anni studi epidemiologici e fenotipici[5] dimostrano chiaramente che le craniostenosi non-sindromiche sono dovute a una forte componente genetica associata a fattori ambientali che contribuiscono alla sua espressività patologica come dimostrato da rare mutazioni geniche (FGFRs, TWIST1, LRIT3, ALX4, IGFR1, EFNA4, RUNX2 e FREM1) rilevate in una piccola percentuale di pazienti con una craniostenosi non-sindromica, per cui è utile sottoporre a consulenza genetica tutti i bambini affetti da craniostenosi per eventuali test di genetica molecolare.

Approccio diagnostico generale

I Pediatri dovrebbero essere in grado di riconoscere le deformità del cranio e di fare in genere una diagnosi differenziale fra craniostenosi e deformità posizionali. Se è presente una deformità del cranio l'esame clinico e l'anamnesi sono essenziali per formulare una corretta diagnosi.[6] Bisognerà valutare ad esempio se:

- la deformità è presente alla nascita (le craniostenosi sono in genere evidenti fin dai primi giorni di vita, mentre le deformità posizionali tendono a presentarsi o peggiorare nel periodo neonatale);
- vi è una posizione preferenziale durante il sonno (tipica delle posizionali);
- tendono a migliorare con il tempo (le craniostenosi in genere non migliorano o possono peggiorare, mentre le posizionali, in una buona percentuale di casi, migliorano poiché il piccolo acquisisce il controllo del capo e non rimane nella stessa posizione per un lungo periodo di tempo). È da ricordare, tra l'altro, che le misurazioni della circonferenza cranica sono di scarsa utilità nella diagnosi differenziale fra forme posizionali e sinostotiche in quanto, almeno nelle craniostenosi monosuturali, la crescita anomala secondo un vettore di crescita è equilibrata, come si è detto, dalla crescita compensatoria secondo altri vettori. Si consideri ad esempio la scafocefalia che si manifesta con un cranio ristretto in larghezza, ma molto più lungo del normale. Nei pochi casi in cui l'anamnesi e l'esame clinico non siano sufficienti per la diagnosi si può ricorrere a una rx cranio per valutare lo stato delle suture.[7] Negli ultimi anni c'è un maggior utilizzo dell'ecografia[8] per la valutazione della pervietà delle suture in età neonatale e questa metodica sembra avere una buona sensibilità, per cui attualmente può essere considerata di prima scelta per la sua semplicità di esecuzione e l'assoluta sicurezza per il bambino. A tal proposito bisogna ricordare che la stessa ecografia ha scarsa utilità al riguardo quando praticata in epoca prenatale, in quanto nelle craniostenosi monosuturali (le più frequenti) è diagnostica in meno dell'1% dei casi. Può invece essere più sensibile nelle craniostenosi sindromiche, in cui può rilevare anche altre anomalie associate quali, ad esempio, la sindattilia nei casi di sindrome di Apert. In questi casi sarà opportuno integrare con una RMN fetale (Figura 1).[9] Una volta posto il sospetto diagnostico o nei casi di diagnosi certa il bambino deve essere indirizzato a un Centro specializzato in patologia malformativa cranica o cranio-facciale[10] con il suo team multidisciplinare (neurochirurgo, anestesista, chirurgo maxillo-facciale, chirurgo plastico, otorino, logopedista, ortodontista, genetista e psicologo) che lo prenderà in carico per l'ulteriore iter diagnostico e il trattamento. In previsione dell'intervento sarà utile praticare una TC cranio (le ultime generazioni di apparecchiature sono a bassa dose di radiazione) con ricostruzione tridimensionale di superficie e ricostruzioni multiplanari, che darà accurate informazioni sulla morfologia cranica e lo stato delle suture escludendo nella maggior parte dei casi anomalie o danni cerebrali. Nelle craniostenosi sindromiche la diagnostica sarà implementata con una Risonanza Magnetica cerebrale, che ha un'alta sensibilità per quanto riguarda il parenchima cerebrale potendo rivelare anomalie associate quali, ad esempio, l'agenesia del corpo calloso o complicanze associate quali l'idrocefalo o la sindrome di Chiari e con sequenze particolari può anche rilevare la pervietà delle suture.[7]

Lo scopo del trattamento delle craniostenosi è quello di evitare le note complicanze quali la comparsa di ipertensione intracranica (frequente nei casi di craniostenosi complesse), disturbi cognitivi, di sviluppo neuromotorio,visivi e correggere la malformazione estetica, talora con gravi risvolti psicologici. In genere il periodo migliore per l'intervento

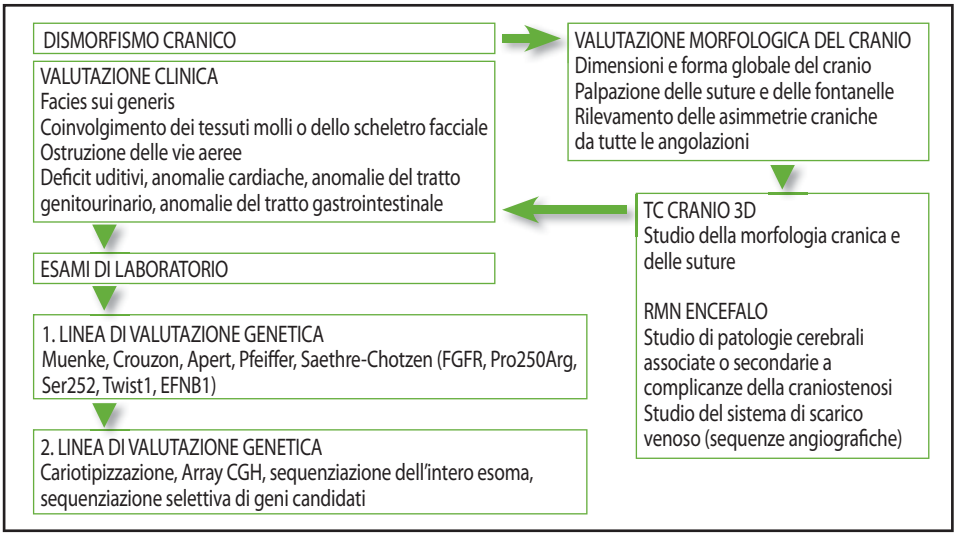


Figura 1. Flow chart per la valutazione del dismorfismo cranico

chirurgico è fra il 6° e 9° mese. I motivi per effettuare un intervento chirurgico al di sotto dell'anno di vita sono essenzialmente la grande capacità di riossificazione a questa età dopo procedure che comportano ampi spostamenti di porzioni del cranio, la malleabilità del cranio e la rapida crescita cranica, che aiuta il buon rimodellamento post-operatorio. Interventi in epoca più precoce possono essere necessari in craniostenosi complesse, in genere sindromiche, quando compaiano segni di ipertensione endocranica (fontanella tesa, edema della papilla ottica) a scopo decompressivo o di impianto di shunt liquorale, se è presente idrocefalia. Negli altri casi è preferibile attendere che il bambino sia più stabile per peso e maturità immunologica, in modo da evitare complicanze intra- o metachirurgiche.

Craniostenosi primarie

Sinostosi sagittale: scafocefalia

È la forma più comune di sinostosi monosuturale (40-60% dei casi) con una maggiore prevalenza nel sesso maschile (75%). Il cranio assume una forma allungata e ristretta come lo scafo di una nave. La prematura chiusura della sutura sagittale inibisce la crescita del cranio in ampiezza con una crescita compensatoria che lo rende eccessivamente lungo. Visto di fronte il cranio è alto e ristretto, con la tipica "cresta" ossea, facilmente palpabile, costituita dalla sutura sinostotica, conferendo la forma di chiglia rovesciata. Non sempre la fontanella anteriore è chiusa. Visto di lato il cranio appare ugualmente allungato (Figura 2) e con la tipica protrusione delle ossa frontale e dell'occipitale (sperone occipitale). Distinguiamo alcune varianti della scafocefalia in relazione al tempo di chiusura della fontanella anteriore e alla coesistenza di sinostosi della sutura metopica, che possono conferire al cranio aspetti piuttosto differenti fra loro.

Sfenocefalia: è la forma più comune, caratterizzata da una fontanella prominente e "bossing" frontale. La fronte è più ampia dell'occipite, che appare notevolmente ristretto. La fontanella è pervia, così come la sutura metopica

Leptocefalia: il cranio è allungato ma la fronte è sottile e non protrude molto anteriormente. Questo aspetto è correlato alla precoce chiusura della fontanella anteriore e della sutura metopica.

Clinocefalia: si rileva una depressione retrobregmatica con una fronte piuttosto alta e prominente.

Batmocefalia: si riferisce a una variante con particolare prominenza dell'occipite. Nella scafocefalia la faccia è per niente o coinvolta in minima parte. Può essere presente un palato ogivale.

Il trattamento chirurgico[11] può essere eseguito fra i 3 e i 9 mesi con procedure che variano dalla semplice suturectomia in endoscopia a rimodellamenti completi della volta cranica. Nella nostra esperienza il periodo ideale per l'intervento è fra i 5 e 6 mesi. Le suturectomie in endoscopia con successivo trattamento ortesico ("caschetto") sono limitate a forme minori, mentre in genere si esegue un'asportazione della sutura sinostotica associata ad ampliamento biparietale e, talora, a rimodellamento frontale e occipitale. Nel caso delle suturectomie si praticano due piccole incisioni trasversali agli estremi della sutura sagittale. Negli altri interventi in cui l'incisione classicamente si praticava "coronale" (da un orecchio all'altro) deve essere, per la nostra esperienza, molto posteriore e con andamento a zigzag in modo da minimizzare la cicatrice.

Sinostosi emicoronale: plagiocefalia anteriore

È la seconda forma per frequenza, con percentuali fino al 25%, più frequente nel sesso femminile (60%), con un'incidenza simile per i due lati ed è dovuta alla sinostosi di una metà della sutura coronale. La malformazione è caratterizzata da appiattimento frontale dal lato interessato, talora con rigonfiamento dell'osso temporale. Spesso si può apprezzare alla palpazione una cresta lungo la sutura emicoronale sinostotica e la crescita compensatoria con protrusione del frontale, dell'arcata sovracciliare e del parietale del lato opposto. La fontanella anteriore è pervia nel 50% dei casi. Patognomonico della plagiocefalia anteriore sinostotica è pertanto la retrusione e la risalita dell'angolo esterno dell'arcata orbitaria del lato affetto, con una relativa proptosi del globo oculare (figura 3). Questo aspetto "mefistofelico" dell'occhio è importante per differenziare la

Figura 2. Scafocefalia frontale ampia con tipico bossing anteriore e sperone occipitale

Figura 3. Plagiocefalia anteriore con complesso fronto-orbitario retruso e risalito. Buon rimodellamento dopo correzione chirurgica

forma sinostotica della plagiocefalia anteriore da quella posizionale, in cui l'arcata orbitaria è retrusa ma non "risalita". Nella forma sinostotica inoltre è tipica la scoliosi facciale dovuta all'attrazione della radice del naso verso il lato affetto e, talora, si osserva un'asimmetria facciale dovuta a una vera e propria ipoplasia del malare. Frequentemente si osserva strabismo dovuto all'asimmetria orbitaria. Il trattamento chirurgico potrà essere programmato, in genere dal 9° mese di vita in poi, e consiste in un'incisione cutanea simile a quella precedentemente descritta con asportazione della sutura coinvolta associata a un avanzamento e rimodellamento del complesso fronto-orbitario. La nuova posizione dei lembi ossei sarà fissata con microplacche e viti in materiale riassorbibile in genere nel giro di un anno.Talora sarà necessario un rimodellamento anche dei parietali che sono coinvolti nella deformità da crescita compensatoria. È una malformazione difficile da trattare poiché coinvolge vari settori del neuro- e dello splancnocranio e, talora, ha necessità di ulteriori interventi di correzione nel corso degli anni. Molta attenzione dovrà essere prestata nel follow-up oculistico e ortottico e nel trattamento di eventuali alterazioni dell'occlusione dentaria dovuti all'anomala crescita maxillo-mandibolare. In età adulta potranno essere necessari interventi di rinoplastica.

Sinostosi metopica: trigonocefalia

Corrisponde a circa il 10% delle craniostenosi e ha una predominanza maschile (75% dei casi); è dovuta alla chiusura precoce della sutura metopica. La fronte vista dall'alto assume una forma triangolare con uno sperone osseo che sovrasta la sutura coinvolta. Le bozze frontali sono meno sviluppate, la fossa cranica anteriore è ristretta e vi è una ridotta distanza interorbitaria (ipotelorismo). Le sopracciglia tendono ad angolarsi verso l'alto lungo la linea mediana. Vi è una crescita compensatoria delle bozze parietali per cui la testa assume una forma "a pera" (Figura 4). Talvolta si associano anomalie cerebrali congenite quali ipoplasia del corpo calloso. Anche in questo caso l'età ideale per l'intervento è dal 9° mese in poi con un intervento di avanzamento e rimodellamento fronto-orbitario bilaterale e fissazione con microplacche e viti riassorbibili. Nei casi minori in cui la deformità si limita essenzialmente alla presenza di una cresta mediana senza evidente alterazione del complesso fronto-orbitario può essere preso in considerazione un intervento con assistenza endoscopica di solo rimodellamento o resezione della sutura metopica.

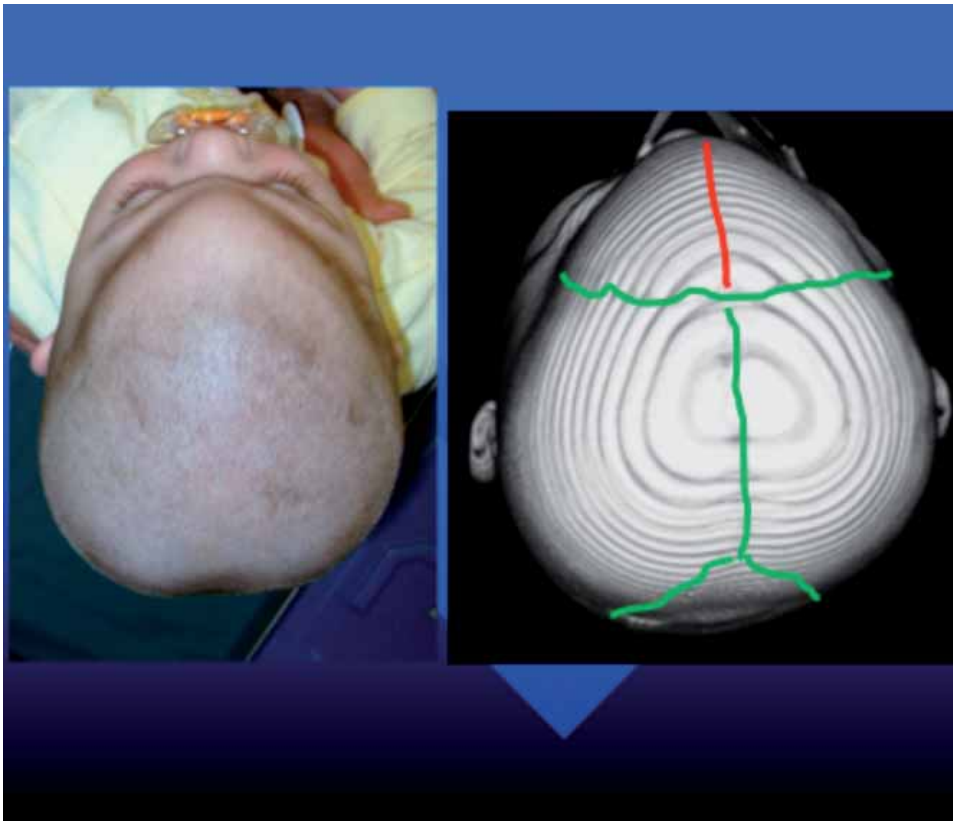


Figura 4. Trigonocefalia
Ricostruzione TC 3D (in rosso la sutura metopica sinostotica)

Sinostosi coronale completa: brachicefalia

È una forma rara fra le sinostosi non-sindromiche, in quanto in genere è presente in associazione ad altre anomalie scheletriche, in particolare della faccia (cranio-faciostenosi). Il cranio visto di lato è accorciato con le arcate orbitarie retruse e una crescita compensatoria delle bozze frontali che appaiono protruse bilateralmente e, nelle forme più gravi, anche verso l'alto (acrobrachicefalia con aspetto a "cappello di clown"). L'occipite in genere è appiattito bilateralmente, vi è un incremento della distanza fra le orbite (ipertelorismo) e un certo grado di proptosi oculare a causa del diminuito volume orbitario (Figura 5). In assenza di evidenti segni d'ipertensione endocranica l'intervento può essere programmato dopo l'8° mese con un avanzamento fronto-orbitario bilaterale associato a rimodellamento frontale. Forme sindromiche particolarmente gravi hanno bisogno di interventi più precoci a scopo decompressivo.

Sinostosi lambdoidea: plagiocefalia posteriore

È la forma più rara di craniosinostosi monosuturale con un'incidenza di circa 0,3 casi per 10.000 nati vivi (1-5% di tutte le craniostenosi). Se consideriamo la sola popolazione di bambini con appiattimento occipitale è responsabile solamente dello 0,9-4% di tutti i casi. La fusione di una sola delle suture lambdoidee caratterizza la plagiocefalia posteriore, con una forma trapezoidale del

Figura 5. Brachicefalia (pre- e post-operatorio) con retrusione delle arcate orbitarie e bossing frontale compensatorio

Figura 6. Plagiocefalia posteriore da sinostosi della sutura lambdoidea (freccia rossa) con la tipica deformazione a trapezio

capo se visto dall'alto (diagnosi differenziale con la plagiocefalia posizionale che assume una forma "a parallelogrammo") a causa della crescita compensatoria parieto-occipitale controlaterale (Figura 6). Questa craniostenosi, riducendo la volumetria della parte posteriore del cranio, può causare erniazione in basso attraverso il forame magno delle tonsille cerebellari (sindrome di Chiari I) o restringere il forame giugulare con conseguente ipertensione venosa. L'intervento può essere programmato verso l'anno di vita con una decompressione e rimodellamento posteriore parieto-occipitale. Per ridurre il rischio di sanguinamento può talvolta essere effettuato un intervento di "osteodistrazione" con un graduale ampliamento posteriore mediante apparecchi fissati dopo craniectomie lineari.

Craniostenosi secondarie

Le craniostenosi secondarie sono rare entità nosologiche causate in genere da patologie quali disordini sistemici o metabolici come l'ipertiroidismo, l'ipercalcemia, l'ipofosfatasemia, la deficienza di Vitamina D, l'osteodistrofia renale, la sindrome di Hurler, l'anemia a cellule falciformi, la talassemia e gli encefaloceli. Sono da ricordare le craniostenosi nei portatori di shunt ventricolo-peritoneali in cui il drenaggio liquorale condiziona una ridotta spinta encefalica e un conseguente "collasso" delle ossa craniche e precoce chiusura delle suture.

Craniostenosi sindromiche

Sindrome di Crouzon

In questa forma si riscontra craniostenosi (sutura coronale e in alcuni casi le altre fino alla pansinostosi), ipoplasia del mascellare, proptosi (globi oculari sporgenti perché le cavità orbitarie sono più piccole) e ipertelorismo, retrognazia con denti malposizionati, fusione delle vertebre cervicali, anomalie dell'articolazione del gomito, idrocefalo.

Sindrome di Apert

Si presenta una craniostenosi bicoronale con turri-brachicefalia ed è associata a un rischio d'ipertensione cranica piut-

Tabella 1. Casistica operatoria degli ultimi 5 anni delle craniostenosi dell'ospedale Santobono di Napoli

Scafocefalia	Trigonocefalia	Plagioencefalia ant.	C. sindromiche	Brachicefalia	Plagiocefalia post.	TOTALE
N=41 (39,8%)	N=31 (30,1%)	N=16 (15,5%)	N=7 (6,8%)	N=5 (4,8%)	N=3 (2,9%)	103
M/F 34/7	M/F 21/10	M/F 7/9	M/F 5/2	M/F 0/5	M/F 1/2	M/F 68/35

tosto elevato. Alla nascita i segni clinici sono: fronte curva con bozze frontali, volto piatto, radice del naso schiacciata, sindattilia delle mani e piedi, fontanella larga, ipoplasia del mascellare, palatoschisi, prognatismo e malocclusione, fusione delle vertebre cervicali, malformazioni encefaliche (agenesia del corpo calloso e del setto pellucido), ritardo mentale e psicomotorio e, talvolta, epilessia, idrocefalo ed erniazione delle tonsille cerebellari (malformazione di Chiari).

Sindrome di Saethre-Chotzen

La sindrome di Saethre-Chotzen presenta una craniostenosi di tipo coronale (brachicefalia o plagiocefalia anteriore). I segni clinici sono: fronte alta, ipertelorismo, fontanella larga/ritardo di chiusura, strabismo, palato stretto, denti malposizionati, mani e piedi corti, scoliosi della faccia, ptosi palpebrale, strabismo, ipertelorismo, deviazione del setto nasale, sindattilia moderata (solo il 2° e 3° dito di mani e piedi), fusione dei corpi vertebrali. È stato riscontrato inoltre che il gene TWIST è in molti casi coinvolto nella sindrome.

Sindrome di Pfeiffer

Si riscontra craniostenosi con turri-brachicefalia, proptosi anche molto importante (l'occhio può anche fuoriuscire dalla cavità orbitaria), zigomi piatti, fronte alta, ipertelorismo, radice del naso larga, mani corte, palato stretto, collo corto, ipoplasia del mascellare, ipertelorismo, sindattilia di tessuto molle, fusione delle vertebre cervicali, anchilosi del gomito, idrocefalo, erniazione tonsillare, con o senza minimo ritardo mentale. La sindrome di Pfeiffer si presenta in tre varianti. Generalmente nella prima tipologia il neonato presenta ipoplasia della parte media del volto e anomalie a mani e piedi; questa variante non determina ritardo mentale. Nella seconda tipologia il cranio assume una forma a trifoglio e sono presenti proptosi, deformità a mani e piedi, complicanze neurologiche e sviluppo tardivo. Nella terza tipologia può essere riscontrata una sovrapposizione delle due tipologie precedentemente presentate.

Tali forme sindromiche come si vede sono particolarmente gravi e sono associate frequentemente a complicanze cerebrali dovute all'ipertensione endocranica o a idrocefalo. È da sottolineare che queste cranio-faciostenosi, per il marcato iposviluppo del 1/3 medio dello splancnocranio, si associano quasi sempre a difficoltà respiratorie che in alcuni casi richiedono una tracheostomia. L'età dell'intervento varia a seconda della gravità, ma anche in questi casi si preferisce attendere almeno il 6° mese di vita. In genere sono necessari più interventi nel corso degli anni sia per le problematiche neurochirurgiche sia per quelle maxillo-facciali. Dal 7-8° anno di vita può essere preso in considerazione l'intervento di avanzamento del massiccio facciale, in genere con tecnica di osteodistrazione per migliorare l'aspetto del viso e, soprattutto, la pervietà delle alte vie respiratorie.

Viene riportata in Tabella 1 la casistica operatoria di craniostenosi operate dal giugno 2012 al giugno 2017 nel Reparto di Neurochirurgia dell'ospedale Pediatrico Santobono di Napoli, ripartite per tipologia e sesso.

Deformità non-sinostotiche

Plagiocefalia posizionale

Per plagiocefalia intendiamo un cranio obliquo dovuto all'appiattimento uni- o bilaterale che deriva da una continua forza esterna su di un cranio immaturo (plagiocefalia posteriore non-sinostotica) o a causa di una prematura fusione di una o entrambe le suture lambdoidee (plagiocefalia posteriore sinostotica). Il termine plagiocefalia anteriore definisce in genere la deformazione cranica dovuta alla sinostosi della metà di una sutura coronale.

La plagiocefalia posizionale o deformazionale è la causa più comune di plagiocefalia (5-48% di neonati in buona salute), se confrontata a un'incidenza di 0,003% della plagiocefalia sinostotica posteriore.

Da quando è stata introdotta la campagna per prevenire la Morte Improvvisa in culla ("Back to Sleep") agli inizi del 1990 con la raccomandazione di far decombere il bambino supino durante il sonno si è assistito a un significativo incremento dell'incidenza della plagiocefalia posizionale[12]. Questa deformità deriva dalla costante azione delle forze gravitazionali sulla regione occipitale che causano l'appiattimento della parte posteriore del cranio. Se non si pratica alcun trattamento la deformità può peggiorare e, in rari casi con maggior gravità, può evolvere in una deformità cranio-facciale. La plagiocefalia coinvolge molto spesso il lato destro (70% dei casi) e colpisce maggiormente i maschi. I maggiori fattori di rischio includono il torcicollo, la prematurità, la gravidanza gemellare e una posizione fissa durante il sonno. La diagnosi è essenzialmente clinica ed è importante differenziarla da deformità dovute alla sinostosi di una sutura lambdoidea o emicoronale. Tipicamente i pazienti con una fusione prematura della sutura lambdoidea presentano la deformità alla nascita, mentre quelli con una plagiocefalia posizionale in genere hanno un cranio normale alla nascita e sviluppano la deformità nelle settimane o primi mesi successivi. Nell'anamnesi delle posizionali, come precedentemente accennato, vi è sempre un chiaro riferimento a una postura preferenziale del capo, mentre in quelle sinostotiche questo dato non è costante o non affatto presente. Nell'esame del bambino dall'alto bisogna attentamen-

te osservare l'asimmetria del cranio, della fronte e delle orecchie. La plagiocefalia posizionale si presenta, in genere, con una forma "a parallelogrammo" del cranio mentre quella sinostotica ha la forma di un "trapezio" ma questo dato clinico non è sempre attendibile in quanto vi sono forme intermedie e talora difficili da caratterizzare. Nel caso di sinostosi lambdoidea si rileva una protrusione della regione mastoidea e si può palpare una cresta sulla sutura interessata. In entrambe le deformità si osserva un bossing frontale compensatorio, omolaterale nella plagiocefalia posizionale e controlaterale nella sinostotica. Questo coinvolgimento della fronte può progredire e associarsi a un'asimmetria con scoliosi facciale che però è molto più precoce ed evidente nelle forme sinostotiche in cui, inoltre, l'orecchio tende a posizionarsi posteriormente e verso il basso "attratto" dalla sutura fusa. Al contrario, nelle plagiocefalie posizionali l'orecchio è spostato in avanti come se fosse "spinto" dalla zona del cranio appiattita. Il trattamento della plagiocefalia posizionale deve essere naturalmente indirizzato nei primi mesi alla prevenzione di posture fisse o preferenziali del capo durante la posizione supina incoraggiando il piccolo a ruotare il capo nelle diverse direzioni con l'aiuto di giochi, riposizionando la culla o facendolo stare in decubito prono sempre sotto la supervisione degli adulti.[13] È pertanto importante diagnosticare precocemente limitazioni dei movimenti del collo dovuti a torcicollo congenito o "ispessimenti" del muscolo sternocleidomastoideo e iniziare, se necessario, un'adeguata fisioterapia. Tali misure di trattamento possono essere utilizzate fino ai 6 mesi di vita e possono in molti casi aiutare il rimodellamento cranico che può avvenire in molti casi spontaneamente fino ai primi 2 anni di vita.

Il caschetto ortopedico

Nei casi più gravi o che non migliorano nei primi 6 mesi di vita può essere indicato l'uso del "caschetto" per avere un rimodellamento cranico più rapido e di maggiore entità. I nuovi manufatti protesici realizzati su analisi digitalizzata e stampante 3D sono indubbiamente più efficaci e confortevoli per il minor peso e la maggiore precisione. Il trattamento ortesico ha, in genere, una durata fra i 3 e 5 mesi.

Studio epidemiologico

Riportiamo brevemente i dati di un recente studio condotto in collaborazione dalla Federazione Italiana Medici Pediatri Napoli (FIMP) e il Centro Ortopedico CORPORA (Gricignano d'Aversa - CE).
Lo studio è stato condotto negli ambulatori dei Pediatri di Famiglia su 142 bambini nati sani in un periodo dal 15 marzo 2016 al dicembre 2016. Per valutare le asimmetrie craniche è stato utilizzato uno scanner ottico 3D che ha consentito un'analisi computerizzata dei valori di ODDI (indice di differenza dei diametri obliqui del cranio) comunemente utilizzati in Letteratura per quantificare l'entità della deformazione cranica, dove viene indicato 104 come valore soglia di un'asimmetria di rilievo. Come si può vedere dalla Tabella 2 circa il 18% dei bambini esaminati ha un valore superiore al 104%; devono essere pertanto attentamente monitorati per valutare il trattamento più opportuno.

Tabella 2. Risultati dello studio condotto per valutare le asimmetrie craniche

NO PLAGIO
ODDI (%) < 101
25,35%
NON SIGNIFICATIVA
ODDI (%) 101-104
56,34%
DI RILIEVO
ODDI (%) 104-111
18,31%
IPERPLAGIO
ODDI (%) > 111
0%

N=142 bambini sani (età 3-6 mesi, nati fra marzo e dicembre 2016)

TAKE HOME MESSAGES

Le asimmetrie e deformità craniche sono molto frequenti in età neonatale e nei primi mesi di vita. I dati della Letteratura riportano una frequenza fra il 25% (gravidanze singole) e il 50% (gravidanze multiple). Il recente studio con la nuova tecnologia con scanner ottico praticato su bambini nati sani fra i 3 e 6 mesi di vita indica una percentuale di asimmetrie craniche (plagiocefalia) superiore al 75%. Nel 18% di tutti i bambini esaminati l'asimmetria assume un certo rilievo con un valore ODDI (differenza percentuale dei diametri obliqui) superiore al 104%.
La crescita e morfologia cranica è un delicato equilibrio fra sviluppo cerebrale, che è molto rapido fino ai due anni d'età, e i sistemi suturali, strutture complesse costituite dai due margini ossei contrapposti che hanno attività osteogenetica, il tessuto mesenchimale/fibroso, la dura madre sottostante e il periostio sovrastante. Le principali suture sono quattro, due lungo la direzione sagittale (metopica e sagittale) e due trasversali (coronale e lambdoidee).
La precoce chiusura delle suture craniche causa una craniostenosi con conseguente alterazione della conformazione cranica (ridotta crescita in direzione perpendicolare alla sutura coinvolta e crescita compensatoria lungo altre direttive) e potenziali complicanze cerebrali dovute alla compressione delle strutture ossee sul parenchima. Da considerarsi sono anche la possibile associazione con idrocefalo o sindrome di Chiari I e le complicanze oculari con strabismo specie nelle plagiocefalie o disturbi respiratori nel caso di coinvolgimento dello scheletro facciale (cranio-facio-stenosi). La percentuale delle complicanze è essenzialmente in relazione all'entità della malformazione ed è molto più alta nelle forme sindromiche.
Le cause delle craniostenosi sono state attribuite a fattori sia ambientali (costrizione intrauterina) sia genetici (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, MSX2 e RAB23).
La diagnosi è prevalentemente clinica e si basa sull'attenta osservazione della conformazione cranica alla ricerca delle peculiari alterazioni morfologiche descritte per le varie tipologie di craniostenosi. La palpazione di una cresta ossea lungo la sutura sinostotica può

essere altrettanto utile per la diagnosi, a differenza delle misurazioni craniche che in genere grazie alla crescita compensatoria non si discostano dalla normalità. Riguardo alla diagnostica strumentale nei pochi casi dubbi, ad esempio di plagiocefalie posteriori (posizionali vs sinostostiche), può essere dirimente un'ecografia della sutura o, se necessario, una rx cranio. Entrambe le procedure devono essere effettuate da personale con esperienza specifica di queste anomalie craniche. Indagini più "invasive" quali TC cranio 3D o RMN encefalo sono riservate ai casi di craniostenosi accertate e/o in previsione di un intervento chirurgico.

Il trattamento delle craniostenosi è chirurgico e deve essere praticato in centri altamente specializzati in cui esista un team multidisciplinare. L'età ideale per l'intervento varia in genere fra i 5-6 mesi per la scafocefalia ai 9-12 mesi per le altre tipologie di craniostenosi. Salvo rari casi non c'è motivo di sottoporre all'intervento bambini di età inferiore o di scarso peso, in quanto meno stabili dal punto di vista anestesiologico e a maggior rischio di shock emorragico. Nella nostra esperienza la percentuale globale di complicanze anche minori nelle craniostenosi non-sindromiche è al di sotto dell'1% e la degenza media non supera i 5 giorni. Gli interventi comprendono la rimozione della sutura coinvolta e varie forme di rimodellamento cranico o cranio-orbitario. Indicazioni limitate hanno gli interventi di sola suturectomia con tecnica endoscopica e quelli di osteodistrazione.

Le asimmetrie posizionali sono molto frequenti nei primi mesi di vita. Lo studio di Napoli con scanner ottico precedentemente mostrato realizzato ha rilevato un'asimmetria cranica in più del 75% di bambini sani nell'età compresa fra i 3 e 6 mesi di vita, con una percentuale globale del 18% di bambini con ODDI superiore a 104% (valore considerato soglia per un'asimmetria significativa).

Il trattamento, com'è noto, deve essere essenzialmente preventivo, evitando le posizioni obbligate o preferenziali del capo, o fisioterapico, in caso di limitazioni dei movimenti del collo o alterate posture. Spontaneamente o con questi trattamenti, in genere vi è un miglioramento dell'asimmetria in un gran numero di casi. Qualora ciò non avvenisse o nelle deformità più evidenti, specie se coinvolgono la fronte e l'orbita, può essere intrapreso un trattamento con ortesi cranica. Le nuove tecnologie di "scannerizzazione" ottica del capo e l'utilizzo di stampanti 3D sembrano rappresentare un notevole passo in avanti in termini di precisione ed efficacia di questi "caschetti".

Bibliografia

1. Ghizoni E, Denadai R, Raposo-Amaral CA et al. Diagnosis of infant synostotic and nonsynostotic cranial deformities: a review for pediatricians. Rev Paul Pediatr. 2016;34:495-502.
2. Jin SW, Sim KB, Kim SD. Development and Growth of the Normal Cranial Vault: An Embryologic Review. J Korean Neurosurg Soc. 2016;59:192-6.
3. Twigg SR, Wilkie AO. A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. Am J Hum Genet. 2015;97:359-77.
4. Heuzé Y, Holmes G, Peter I et al. Closing the gap: genetic and genomic continuum from syndromic to nonsyndromic craniosynostoses. Curr Genet Med Rep. 2014;2:135-45.
5. Passos-Bueno MR, Serti Eacute AE, Jehee FS et al. Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. Front Oral Biol. 2008;12:107–43
6. Su-Kyeong Hwang, Ki-Su Park, Seong-Hyun Park, Sung Kyoo Hwang. Update of Diagnostic Evaluation of Craniosynostosis with a Focus on Pediatric Systematic Evaluation and Genetic Studies. J Korean Neurosurg Soc. 2016;59:214-8.
7. Mathijssen IM. Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis. J Craniofac Surg. 2015;26:1735-807.
8. Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G, Araujo Júnior E. Craniosynostosis: prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography. Med Ultrason. 2016;18:378-85.
9. Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. Bosn J Basic Med Sci. 2017 Jun 17. [Epub ahead of print]
10. Hyun Jeong Kim, Hong Gee Roh, Il Woo Lee. Craniosynostosis: Updates in Radiologic Diagnosis. J Korean Neurosurg Soc. 2016;59: 214-8.
11. Kyutoku S, Inagaki T. Review of Past Reports and Current Concepts of Surgical Management for Craniosynostosis. Neurol Med Chir. (Tokyo). 2017 May 15;57:217-24.
12. Mawji A, Vollman AR, Hatfield et al. The incidence of positional plagiocephaly: a cohort study. Pediatrics. 2013 Aug;132(2):298-304.
13. Mawji A, Vollman AR, Fung T et al. Risk factors for positional plagiocephaly and appropriate time frames for prevention messaging. Paediatr Child Health. 2014;19:423-7.

Per contattare l'Autore **Ferdinando Aliberti**: *alibrain@libero.it*

L'aforisma di Schopenhauer

Verga MC
Pediatra di famiglia, ASL Salerno

Molto si potrebbe dire su come sia insidiosamente sbagliato ciò che appare ai nostri occhi nella pratica clinica: tra i vari inganni, questo è quello che ogni medico riconosce, forse, con più difficoltà… o non riconosce affatto.

Perché l'esperienza personale può essere ingannevole?

Possiamo sinteticamente fare qualche esempio[1]

Post hoc, propter hoc?

Se l'evento B si verifica dopo l'evento A, questo non significa che sia stato causato da A.
Un evento molto comune in età pediatrica è l'orticaria para-infettiva, un esantema che compare a seguito di patologie infettive, soprattutto virali.
Quando però il bambino ha assunto farmaci si è indotti a pensare che possa trattarsi di una reazione avversa: è giusto porsi il problema della diagnosi differenziale, ma sarebbe sbagliato considerare il bambino sicuramente allergico al farmaco solo perché l'orticaria si è verificata proprio dopo la sua assunzione. (Figura 1).

Casistica limitata

Nonostante il diretto contatto con la popolazione generale, spesso il singolo medico prescrive un farmaco solo a un numero limitato di pazienti. Questo potrebbe impedire di rilevarne correttamente l'efficacia o i rischi.
Per esempio, consideriamo che tra i 1.000 pazienti di un Medico di Medicina Generale (MMG) l'incidenza di infarto sia di 2 casi/anno. Se il medico prescrive un farmaco che aumenta il rischio d'infarto del 25%, nell'anno successivo, probabilmente, avrà lo stesso numero di casi dell'anno precedente (attesi = +0,5/1.000 pazienti).
Con una bassa numerosità, piccole differenze o eventi poco frequenti risultano non significativi anche quando, invece, lo sono. In statistica questo è definito "errore di secondo tipo" o "errore di tipo beta".

Selezione dei pazienti

Il nostro MMG ha alcuni pazienti ipertesi di varia età, giovani e anziani. Tra i farmaci antipertensivi che normalmente prescrive, A e B, il farmaco A può dare, tra gli eventi avversi, disturbi della memoria, mentre B può dare disfunzione erettile.
Per favorire la compliance e non ridurre la qualità della vita, il medico tende a prescrivere il farmaco A nei pazienti giovani (che sicuramente sarebbero molto infastiditi dalla disfunzione erettile) e il farmaco B in quelli anziani (che invece sarebbero molto limitati nelle loro attività quotidiane da un'ulteriore riduzione della memoria).
Inevitabilmente, nel corso degli anni, osserverà che tra i pazienti trattati con il farmaco B c'è un maggior numero di decessi. Come sappiamo, questo è quello che in EBM si definisce un "bias di selezione" (Figura 2).

Evoluzione naturale della malattia

Sappiamo bene, per esempio, che la maggior parte delle patologie acute di nostro quotidiano riscontro sono benigne e guariscono spontaneamente.
L'eventuale assunzione di farmaci, soprattutto di antibiotici nelle patologie virali, è assolutamente ininfluente sul decorso, eppure molti sono erroneamente convinti che la guarigione del paziente sia da attribuire in buona parte proprio al farmaco (Figura 3).

Effetto placebo

Poco da dire.
Molti pazienti si sentono meglio già nel momento in cui hanno ottenuto la prescrizione di un farmaco.
Il medico potrebbe registrare centinaia di casi di "efficacia" (solo apparente!), soprattutto su sintomi soggettivi (stanchezza, dolori di vario tipo, nausea, ecc.).

Figura 1. Post hoc propter hoc? Diagnosi differenziale in caso di orticaria para-infettiva

Figura 2. Selezione dei pazienti. Effetto di due farmaci antipertensivi sulla mortalità

Figura 3. Evoluzione naturale della malattia

Validità epidemiologica

Contrariamente a quello che si crede, uno studio epidemiologico corretto può prevenire e combattere le malattie anche senza conoscerne le cause. È però quasi impossibile che la sola casistica personale possa costituire una fonte di dati adeguata e che quindi possiamo generalizzare le nostre osservazioni.

L'epidemia di colera a Londra nel 1854 e la *John Snow's map*[2]

Nel 1854 Londra fu colpita dall'ennesima, grave epidemia di colera. Il dottor John Snow, un ostetrico famoso per essere stato il primo a usare l'anestesia durante gli interventi chirurgici, cercò d'identificarne la causa con uno studio che è considerato il primo esempio di moderna e corretta metodologia epidemiologica. Avendo ipotizzato che il colera si trasmette per mezzo dell'acqua potabile, Snow riportò sulla mappa di Londra la localizzazione delle fontane e dei casi di colera.
Notò quindi che quasi tutti si verificavano nella zona sud e si concentravano soprattutto intorno alla pompa pubblica di Broad Street, da cui sgorgava l'acqua della *Southwark & Vauxhall*, prelevata direttamente dal Tamigi.
Tornando ai limiti dell'esperienza personale e osservando la mappa di John Snow, risulta chiaro che:

- il medico A, che lavora proprio a Broad Street, penserà che *a Londra* (in tutta Londra) c'è un'epidemia di colera;
- il medico B penserà che *a Londra* ci sono alcuni casi di colera, ma, per fortuna, non una vera e propria epidemia;
- il medico C probabilmente è convinto che *a Londra* non ci sia nessuna epidemia di colera.

Tutti e tre, esclusivamente sulla base delle loro esperienze, non riescono ad avere il quadro generale della situazione.

In conclusione, sono sempre necessari studi *ad hoc* per avere risultati attendibili.
L'esperienza personale consente solo di formulare ipotesi ed è spesso fuorviante.

Ogni uomo confonde i limiti del suo campo visivo con i confini del mondo

Arthur Schopenhauer

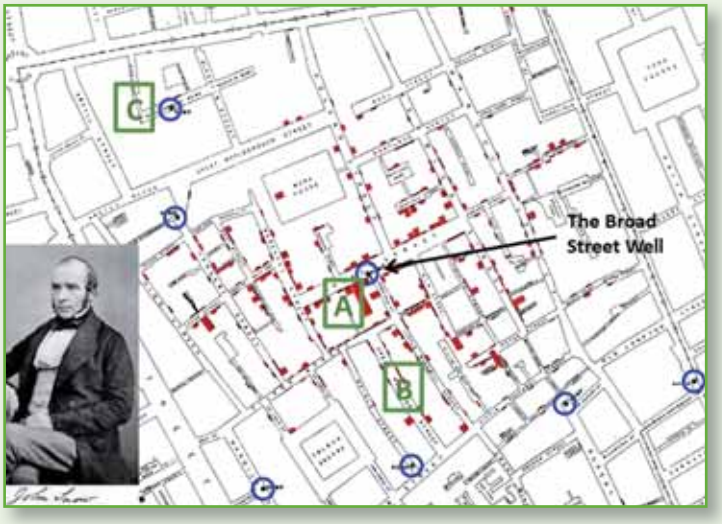


Figura 4. I dati epidemiologici. L'epidemia di colera a Londra nel 1854. John Snow's map

9 o 6?
A volte i punti di vista possono essere molto diversi

Bibliografia

1. Renato Rossi. Sopravvivere tra numeri e statistica. http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/libri/ABCstatistica3r.pdf. Visto in Luglio 2017
2. Ezio Bottarelli. Quaderno di Epidemiologia. http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/storia/colera.htm

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

Riscontro accidentale di lesione del corpo calloso in corso di meningoencefalite

Gaeta A, Francavilla M, Diaferio L, Sesta M, De Lucia S

Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Unità di Radiologia, Unità di Neurologia, Università degli Studi di Bari

Riassunto

L'encefalite/encefalopatia con lesioni reversibili dello splenio (*Mild Encephalitis/encephalopathy with Reversible Splenial lesion* - MERS) è un'entità clinico-radiologica a maggior espressione in età evolutiva, caratterizzata dall'associazione di sintomatologia neurologica a insorgenza acuta (alterazione dello stato di coscienza ed episodi comiziali), riscontro alla Risonanza Magnetica (RM) encefalo di isolate lesioni a carico dello splenio del corpo calloso, moderato decorso clinico e completa remissione clinico-radiologica, generalmente entro 30 giorni.[1,2] Questa sindrome è stata descritta quasi universalmente in bambini provenienti dal Giappone e dall'Est asiatico. In Letteratura la MERS è stata descritta in associazione a infezioni prevalentemente virali (influenza A e B, citomegalovirus), batteriche (*Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*[3,4]), alterazioni metaboliche (ipoglicemia, iper/iponatremia) e interruzione di terapia antiepilettica.

La RM in questo tipo di encefalopatia è caratterizzata da una lesione transitoria ovalare nello splenio del corpo calloso ad alta intensità di segnale nelle sequenze pesate in T2 e diffusione, senza potenziamento contrastografico, che regredisce completamente in alcune settimane, in concomitanza al coinvolgimento neurologico.

Abstract

Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) is a rare entity with a broad clinico-radiological spectrum: acute encephalopathy (mainly expressed in childhood), characterized by acute neurological symptoms (especially alteration of consciousness and seizures), associated to magnetic resonance imaging (MRI) lesions in the splenium of the corpus callosum. This syndrome has almost universally been described in children from Japan and East Asia.

MERS shows a mild clinical course and a typical MRI lesion, with complete clinical-radiological remission, usually within 30 days. MERS has been associated with various diseases as systemic infections (influenza A and B viruses, cytomegalovirus, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae), metabolic alterations (hypoglycemia, hypo and hypernatremia), interruption of antiepileptic drugs. MRI is characterized by a transient oval lesion in the splenium of corpus callosum with high-signal intensity on T2 and diffusion-weighted sequences, without contrastographic enhancement, that completely recovers after a few weeks, as well as the clinical involvement.

Parole chiave

encefalite, risonanza magnetica, infezioni

Key words

encephalitis, magnetic resonance, infections

La piccola R., 6 anni e 5 mesi, veniva condotta presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" di Bari per irritabilità e vomito incoercibile in corso di infezione delle vie aeree superiori, seguiti da un episodio critico focale (successivamente generalizzato) e alterazione dello stato di coscienza. La bimba assumeva valproato dall'età di 14 mesi per diagnosi di "epilessia infantile familiare benigna", terapia gradualmente sospesa circa venti giorni prima dell'accesso in PS.

All'esame obiettivo si apprezzavano vigilanza fluttuante, impossibilità alla stazione eretta e *rigor nucalis*. Venivano effettuati in urgenza esami emato-chimici (nella norma per età), registrazione EEG ("riscontro di anomalie lente a prevalente localizzazione temporo-occipitale sinistra"), TC cranio (nella norma) e rachicentesi diagnostica (riscontro di isolata leucocitosi neutrofila e negatività delle PCR per i più comuni agenti virali e batterici responsabili di meningoencefaliti).

In terza giornata di degenza eseguiva RM encefalo con mezzo di contrasto che evidenziava la presenza di un'area di restrizione della diffusione a margini netti e regolari, di forma ovalare in corrispondenza dello splenio del corpo calloso (Figura 1), e di diffusa impregnazione leptomeningea a livello del rachide dorso-lombare (Figura 2).

Durante la degenza nel reparto di Neurologia, la piccola presentava progressivo miglioramento delle condizioni generali, ripresa delle capacità relazionali

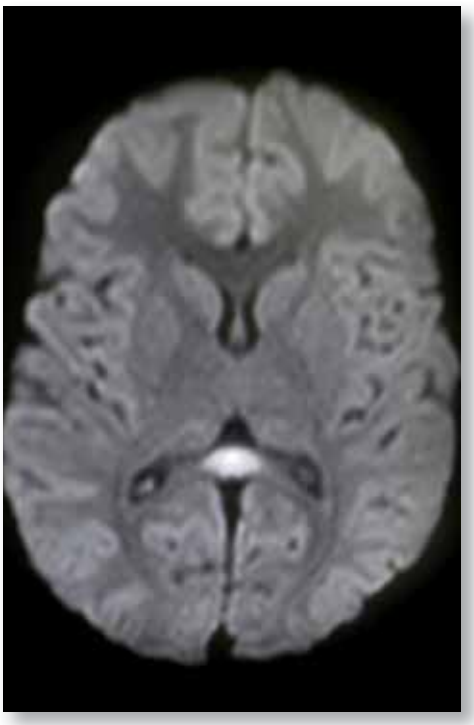


Figura 1. RM encefalo: nella sequenza DWI B1000 (piano di scansione assiale) si apprezza una lesione iperintensa ovalare a margini netti con restrizione della diffusione

Figura 2. RM midollo con m.d.c.: nella sequenza T1 (piano di scansione sagittale) si apprezza diffuso enhancement contrastografico delle leptomeningi a livello dorso-lombare

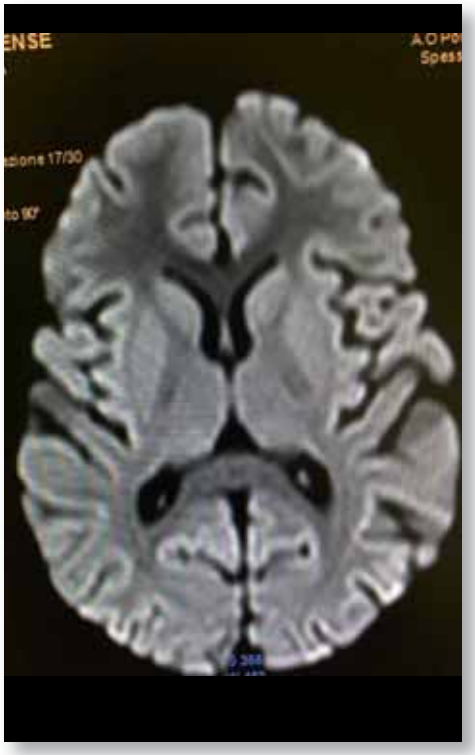


Figura 3. RM encefalo: nella sequenza DWI B1000 (piano di scansione assiale) non è più apprezzabile la lesione precedentemente descritta

Figura 4. RM midollo con m.d.c.: nella sequenza T1 (piano di scansione sagittale) non è più apprezzabile l'enhancement delle leptomeningi precedentemente descritto

e normalizzazione dell'esame neurologico, dopo terapia antivirale, antibiotica e cortisonica.

La lesione encefalica del corpo calloso, caratterizzata da alta intensità di segnale nelle sequenze pesate in T2 e DWI e assenza di potenziamento contrastografico, riscontrata durante la RM in terza giornata, è patognomonica di MERS (encefalite/encefalopatia con lesioni reversibili dello splenio), entità clinico-radiologica descritta in Letteratura in associazione a numerose infezioni sistemiche e all'interruzione di terapia antiepilettica.

La RM di controllo in quindicesima giornata di ricovero ha mostrato completa risoluzione del quadro descritto (Figure 3 e 4), confermando la transitorietà della lesione a carico del corpo calloso e l'attenuazione della flogosi meningea.

Bibliografia

1. Yuan J, Yang S, Wang S et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) in adults-a case report and literature review. BMC Neurol. 2017;17:103.
2. Ka A, Britton P, Troedson C et al. Mild encephalopathy with reversible splenial lesion: an important differential of encephalitis. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19:377-82.
3. Yuan ZF, Shen J, Mao SS et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with Mycoplasma pneumoniae infection. BMC Infect Dis. 2016;16:230.
4. Avcu G, Kilinc MA, Eraslan C et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) associated with Streptococcus pneumoniae Bacteraemia. J Infect Public Health. 2016. S1876-0341(16)30142-3.

Per contattare l'Autore **Alberto Gaeta**: *al.gaeta@libero.it*

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Società Italiana di Pediatria SIPPS

SIPPS
SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP
Società Italiana di Pediatria

LUCI OMBRE ABBAGLI

- Prevenzione
- Nutrizione
- Allergologia
- Dermatologia
- Gastroenterologia

28 APRILE - 1 MAGGIO 2018
Hotel Royal Continental, Napoli

Overview sui trattamenti topici per la Dermatite Atopica

Smit A[1], Kittner P[2], Nowicki RJ[3]

[1] Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germania
[2] PK Pharmakommunikation, Heidelberg, Germania
[3] Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia

Parole chiave
dermatite atopica, trattamento topico, effetto barriera, ectoina, estratto di corteccia di nocciolo, crema lamellare

Key words
atopic dermatitis, topical treatment, barrier effect, ectoine, hazelnut bark extract, lamellar cream

Riassunto
La Dermatite Atopica (DA) è una patologia complessa e frequente soprattutto nei bambini al di sotto dei due anni. Nel presente articolo vengono analizzati gli aspetti clinici più importanti delle strategie terapeutiche per questa patologia, con particolare attenzione alle alterazioni della barriera cutanea e alla terapia topica nei pazienti in età pediatrica. Gli Autori evidenziano come, a fronte di un'evidente lacuna tra i protocolli terapeutici disponibili per la terapia locale (emollienti, corticosteroidi e immunomodulatori topici) e di mancanza di Linee Guida comuni nei vari Paesi europei, vi sia la necessità di trattamenti topici innovativi che siano ben tollerati e indicati per una terapia prolungata nei bambini di tutte le età. Alla luce di queste considerazioni si impone la necessità di esplorare nuovi approcci atti, in particolare, a preservare e/o ripristinare l'effetto barriera della cute. A tale scopo, prodotti di origine naturale a base di estratti di corteccia di nocciolo in associazione con ectoina e crema lamellare si sono dimostrati efficaci e sicuri nel trattamento, anche *long-term*, della DA.

Abstract
Management of Atopic Dermatitis (AD) can be challenging, especially in children younger than 2 years old. This article reviews important clinical questions regarding the management of AD in children with a special focus on the skin barrier and topical therapy. Main treatment guidelines in Europe vary between the countries. Furthermore, the Authors suggest that there is an obvious gap in the current local treatment options between emollients and topical corticosteroids or topical immunomodulators. This creates a medical need for innovative topical solutions, which are well tolerated and suitable for long-term therapy in children of any age. A novel topical product containing ectoine, hazelnut bark extract and lamellar cream, has demonstrated effectiveness and safety in the treatment, also long term, of AD.

Introduzione

La Dermatite Atopica è una malattia cutanea infiammatoria, pruriginosa, cronica o cronica-recidivante[1] che colpisce il 2-5% dei giovani adulti e fino al 20% dei bambini. Con un tasso di incidenza così alto nei bambini, la DA è una delle malattie cutanee più comuni[2] ed è considerata la dermatosi cronica più diffusa in età pediatrica.[3,4] La DA esordisce solitamente nella prima infanzia[5,6] e può coesistere con altre malattie atopiche IgE-dipendenti come l'asma bronchiale, la rinite allergica o le allergie alimentari.[5,6] L'eziologia della DA è determinata da fattori genetici, ambientali e fisiologici, infettivi e immunologici.

Le manifestazioni cutanee variano in base all'età e allo stadio della malattia (acuta o cronica)[3,6] e nella maggior parte dei casi sono di lieve entità, ma il 10-20% dei pazienti presenta lesioni cutanee severe.[1] La DA riduce significativamente la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.[4,5]

Può manifestarsi con modalità differenti e tipicamente con prurito, eritema, edema, xerosi, erosioni/escoriazioni, essudazione superficiale con formazione di escare e lichenificazione. L'esordio avviene principalmente tra i 3 e i 6 mesi di vita e nel 90% dei pazienti la malattia si manifesta entro i 5 anni d'età.[6] Le complicanze comprendono le infezioni secondarie batteriche (ad esempio, da *Staphylococcus*) e virali (ad esempio, da virus erpetici) e le infezioni micotiche.[3]

Nell'eziopatogenesi della DA si osserva sempre un'alterazione della funzione barriera della cute; per questo motivo, una componente essenziale del trattamento della DA deve mirare al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea.[7] Anomalie della barriera cutanea, infatti, facilitano la sensibilizzazione allergica, le infezioni microbiche, le irritazioni e, successivamente, l'infiammazione (Figura 1). L'alterazione della componente lipidica dello strato corneo (SC) e i deficit genetici della filaggrina favoriscono la perdita di acqua transepidermica (*Transepidermal Water Loss*, TEWL).[2] La barriera cutanea è composta da diversi strati e un ruolo cruciale è giocato dallo strato corneo, fondamentale per l'integrità dell'epidermide.[7,8] Dei suoi due strati, quello extracellulare lamellare, ricco di lipidi, costituisce, da un lato, la principale barriera protettiva nei confronti degli allergeni ambientali e degli agenti microbici e, dall'altro lato, rappresenta un'efficace barriera contro la TEWL.[7] Lo SC, inoltre, svolge un fondamentale effetto antiossidante.[9]

Alterazioni della funzione barriera cutanea conducono a modificazioni della permeabilità e conseguente perdita di acqua transepidermica che conduce a disfunzioni e alterazioni di diversi sistemi enzimatici che partecipano al fisiologico *turnover* delle cellule e ai meccanismi di autoriparazione dell'epidermide.[9] Tra le conseguenze più gravi della TEWL si osserva l'induzione della sovraespressione di citochine proinfiammatorie (TNF-α, IL-1 e IL-6) responsabili dello stato infiammatorio locale e dell'iperproliferazione cutanea;[9] in risposta a insulti ambientali, in condizione di TEWL, anche i cheratinociti diventano fonte di citochine proinfiammatorie come IL-33 e la linfopoietina stromale timica, con conseguente *shift* immunitario verso un profilo di tipo Th2. Questa complessa condizione potenzia e perpetua la disregolazione immunitaria tipica dei pazienti con DA.[7]

In questo articolo particolare attenzione è dedicata allo studio delle cause e delle conseguenze dell'alterazione della barriera cutanea e alle possibili terapie locali per il trattamento della DA. Insieme alla rassegna delle principali Linee Guida europee per la DA vengono illustrati e valutati nuovi trattamenti.

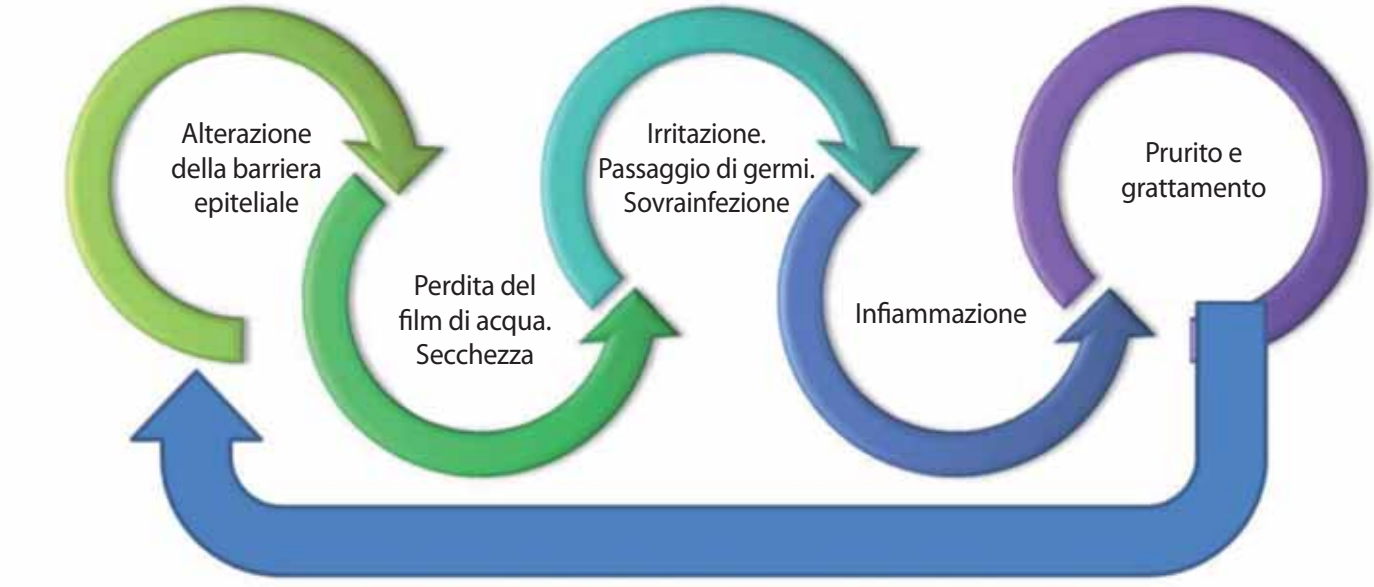


Figura 1. Il "circolo vizioso" della Dermatite Atopica

Overview sui trattamenti topici della DA

La DA richiede misure terapeutiche personalizzate e adattate a ogni singolo paziente.[3] Il mantenimento della funzione barriera della cute è un importante obiettivo terapeutico e costituisce una priorità del trattamento, raccomandato da molte società scientifiche di tutto il mondo.[10] Nei casi lievi e moderati, un regime terapeutico topico è in genere sufficiente per un buon controllo della malattia.[10]

Gli Autori esaminano i protocolli terapeutici per la DA presenti nelle principali Linee Guida europee (italiane,[10] spagnole,[11,12] tedesche,[3] polacche[5] e comunitarie[1,2]) e analizzano e confrontano, in particolare, i differenti trattamenti topici.

La DA richiede un trattamento personalizzato in base all'età del paziente, alla severità e alla localizzazione delle lesioni.[3] L'approccio terapeutico dev'essere graduale, secondo le Linee Guida del Regno Unito e della Germania e, in accordo con le raccomandazioni europee, sono proposti quattro stadi di intervento terapeutico, simili per adulti e bambini (Tabella 1).

Interventi non-farmacologici/Strategie di evitamento dei fattori scatenanti

Per affrontare efficacemente i sintomi della DA è fondamentale, innanzitutto, identificare i fattori scatenanti e approntare misure terapeutiche personalizzate.[1] È fondamentale informare il paziente circa i possibili fattori irritanti aspecifici di natura meccanica, chimica o biologica e circa le corrette misure igieniche di cura e pulizia della pelle. Nei pazienti pediatrici i più comuni fattori eziologici per lo sviluppo e l'esacerbazione delle forme eczematose atopiche sono gli allergeni alimentari, e in particolare il latte vaccino, le uova, il frumento, la soia e la frutta secca.

Nei bambini più grandi e negli adulti l'allergia alimentare è spesso associata a un'eventuale allergia ai pollini.[1,2] Le attuali Linee Guida europee e tedesche sono a favore di una dieta a esclusione mirata per un breve periodo e solo in caso di correlazione accertata tra l'alimento e le reazioni cliniche precoci o tardive nei test di provocazione orali controllati.[1,3]

Significativi miglioramenti sono correlati all'eliminazione degli acari della polvere,

alla riduzione dei pollini e degli allergeni da contatto (quando ci sia positività al *patch test*).[1] In selezionati pazienti, altamente sensibilizzati, l'immunoterapia specifica può avere effetti positivi.[1]

Pulizia della pelle e bagni

La terapia di base per la DA prevede un'accurata pulizia della pelle;[1-3,10] si raccomandano bagni brevi in acqua tiepida con detergenti delicati e privi di conservanti e profumi.[10] Le Linee Guida spagnole consigliano saponi contenenti farina d'avena a pH acido o olio, per un massimo di 2-3 bagni/docce alla settimana.[11] Per prevenire la disidratazione dell'epidermide si consiglia un bagno breve (solo 5 minuti) e l'aggiunta di olii da bagno.[1,2,11,12] Il paziente deve asciugarsi delicatamente con asciugamani morbidi e applicare emollienti sulla pelle umida.[1,2,10-12]

È necessaria una detersione profonda della pelle, ma delicata, per eliminare le escare e rimuovere meccanicamente le contaminazioni batteriche in caso di sovrainfezione batterica. Sono consentiti detergenti non irritanti e scarsamente allergenici, con o senza antisettici. Nel trattamento della DA è sempre consigliabile l'aggiunta di ipoclorito di sodio

Fase	*Stadio*	*Approccio terapeutico*
1	Cute secca	• Terapia topica di base • Idratazione della cute • Emollienti • Eliminazione/riduzione di fattori scatenanti
2	Eczema lieve	• Azioni necessarie della fase precedente • Antipruriginosi e antisettici • Corticosteroidi topici di classe I-II e/o inibitori topici della calcineurina (TCI) (a partire dai 3 anni)
3	Eczema moderato	• Azioni necessarie della fase precedente • Corticosteroidi topici di classe II-III e/o inibitori topici della calcineurina (TCI) (a partire dai 3 anni)
4	Eczema severo persistente	• Azioni necessarie della fase precedente • Immunomodulatori sistemici (ad es. ciclosporina A)

Tabella 1. Intervento terapeutico graduale secondo Linee Guida[3,13]

nell'acqua del bagno[1] (Linee Guida spagnole) per prevenire la proliferazione di *S. aureus*.[12] I sali da bagno possono essere utili per rimuovere il materiale cheratolitico necrotico e nei casi di cute fortemente impetiginizzata o ittiotica.[1]

Opzioni terapeutiche topiche

Il trattamento topico dev'essere sempre applicato sulla pelle idratata, soprattutto quando si utilizzino unguenti. I pazienti con lesioni acute essudative ed erosive, e in particolare i bambini, possono essere trattati inizialmente con "impacchi umidi" fino all'arresto dell'essudazione.[1,2] Questi impacchi sono altamente efficaci nell'eczema acuto e migliorano la tolleranza.[1]

Emollienti

L'uso di emollienti è essenziale nel trattamento e nella prevenzione della DA ed è raccomandato da molte Linee Guida.[1,3,5,10,11] Gli emollienti riducono la secchezza e quindi il prurito durante la recidiva della malattia e migliorano in particolare la funzione barriera[2] e, anche in assenza di infiammazione, viene raccomandato il loro uso.[3,10,12] L'utilizzo corretto degli emollienti può ridurre l'uso dei CST (corticosteroidi topici).[1,2,5,10]
Negli adulti, idratanti a base di glicerolo o di urea al 5% devono essere utilizzati con frequenza (almeno due volte al giorno) e in quantità adeguata per preservare l'idratazione cutanea.[2] Anche le Linee Guida tedesche raccomandano l'aggiunta di urea e glicerina alla terapia di base, benché l'urea non sia raccomandata nei bambini.[3] Gli agenti terapeutici di base non devono inoltre contenere gli allergeni da contatto più frequenti.[3] Devono essere utilizzati esclusivamente emollienti privi di allergeni proteici e apteni (allergia da contatto), in particolare nei bambini sotto i 2 anni.[1,2]
In base alla loro composizione e all'effetto sulla cute[10] gli emollienti possono essere classificati in:

- Emollienti di prima generazione, come vaselina, olio di paraffina, alcoli grassi e polimeri idrofili (ad es. collagene, acido ialuronico, chitosano o gel di polisaccaridi), con effetto igroscopico e occlusivo.
- Emollienti di seconda generazione come glicerolo, sorbitolo, analoghi del fattore umidificante naturale, urea (5-10%), acido lattico e ammonio lattato, con effetto di ripristino dell'idratazione e della funzione barriera.
- Emollienti di terza generazione: lipidi fisiologici (ad es. ceramidi, colesterolo e acidi grassi polinsaturi), con effetto di riparazione della barriera cutanea.

Secondo le Linee Guida italiane, quando possibile, è comunque preferibile l'uso degli emollienti di terza generazione.[10]
Anche alcuni cosmeceutici possono essere utili grazie al loro elevato contenuto in vitamine, minerali, acidi grassi insaturi, antiossidanti, estratti vegetali, fitoestrogeni, β-carotene, principi attivi antinfiammatori, e possono trovare indicazione nel ripristino dell'integrità della barriera epidermica.
Sia negli emollienti sia nei cosmeceutici è estremamente importante la completa assenza di ingredienti potenzialmente irritanti e sensibilizzanti.
Infatti, a causa dell'alterazione della barriera epidermica nei pazienti con DA, anche basse concentrazioni di sostanze esogene possono indurre reazioni locali, i cui meccanismi non sono completamente noti. I pazienti con DA sono maggiormente predisposti all'ipersensibilità ai conservanti e alle fragranze, spesso presenti nella maggior parte dei cosmetici.[14,15]

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici (CST) rappresentano il trattamento farmacologico topico di riferimento per la DA, poiché indicati in ogni stadio della malattia e per la loro azione antinfiammatoria e antipruriginosa.[1,4,10,11] In Europa, i corticosteroidi topici disponibili sono classificati in quattro classi secondo scale di potenza in relazione alla loro intensità terapeutica (classe I: bassa potenza; classe IV: alta potenza).[1-3,10] La potenza del preparato corticosteroideo e il veicolo utilizzato (unguento, crema, lozione, latte o schiuma) devono essere scelti in considerazione di parametri quali età del paziente, sede di applicazione e tipo di lesione cutanea. Generalmente si consiglia un'applicazione una volta al giorno fino alla completa risoluzione delle lesioni.[3,10] Per il trattamento di mantenimento è indicata un'applicazione al giorno, in genere per 3-6 giorni, in particolare per i CST di classe IV.[2] Le Linee Guida spagnole raccomandano l'applicazione di un CST una o due volte al giorno per un massimo di 4 settimane consecutive.[12] Alcune raccomandazioni suggeriscono l'uso di

una piccola quantità di CST due o tre volte alla settimana in caso di bassa attività della malattia, insieme all'uso libero di emollienti.[1,2,5,12] Questo regime intermittente è raccomandato anche per evitare potenziali effetti indesiderati.[5]
L'efficacia dei CST può essere aumentata con impacchi umidi,[1,4] un trattamento di seconda linea raccomandato per la DA severa o refrattaria in pazienti di età superiore a 6 mesi, di cui però occorre considerare il rischio di assorbimento sistemico.[10]
In caso di DA recidivante va incoraggiata una terapia "proattiva" anticipando il trattamento alla prima manifestazione della lesione, con applicazione intermittente di CST sulle aree precedentemente interessate dalla malattia.[1,3,10] La frequenza di applicazione raccomandata varia da una volta a tre volte alla settimana.

Effetti indesiderati/reazioni avverse dei CST

I corticosteroidi di classe III e IV possono favorire una riduzione della funzione surrenalica più frequentemente rispetto ai preparati di classe I (bassa potenza) e classe II (potenza moderata), ma i loro effetti sistemici regrediscono al progressivamente ridotto assorbimento del farmaco, secondario alla rigenerazione della barriera cutanea.[1,2] Il trattamento prolungato con CST, in particolare con quelli di classi ad alta potenza, è associato a effetti indesiderati locali come *striae rubrae*, atrofia cutanea, telangectasia, bruciore, eritema e acne.[10] Inoltre gli steroidi topici, nonostante la capacità di ridurre l'infiammazione, inducono anomalie della sintesi lipidica e dello strato bi-lipidico intercellulare dello strato corneo, ritardando apparentemente la guarigione dell'epidermide.[9]
Anche l'applicazione locale di CST ad alta potenza su superfici ampie nei bambini, in particolare nei lattanti, può causare sintomi sistemici indesiderati.[5,10] Per i CST, la dose massima mensile è stabilita in 15 g nei lattanti, 30 g nei bambini e 60-90 g negli adolescenti e negli adulti.[1,2,10] I CST di nuova generazione (ad esempio, fluticasone o mometasone) hanno un buon profilo di sicurezza, soprattutto se usati correttamente.[2,10] Tuttavia, più della metà dei pazienti con DA mostra una scarsa *compliance* verso i CST; questo è un problema diffuso in Europa ed è responsabile della mancata aderenza alla terapia e dunque della ridotta efficacia del trattamento.[5]

Aspetti terapeutici in età pediatrica

In Germania l'uso prolungato di corticosteroidi ad alta potenza (classe III) è in genere sconsigliato soprattutto nelle popolazioni più sensibili come i lattanti e i bambini piccoli, mentre è sconsigliata in tutte le fasce di età una terapia a lungo termine con corticosteroidi di classe IV (a eccezione di alcune zone come mani o piedi).[3] Nell'*ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper*, i CST superpotenti (gruppo IV) sono in genere sconsigliati per il trattamento della DA, in particolare nei bambini. I CST molto potenti o superpotenti sono raccomandati, ma solo nelle Linee Guida spagnole, una volta al giorno anche nei bambini, fino alla regressione dell'esacerbazione acuta.[11]
In Polonia solo l'idrocortisone acetato e l'idrocortisone butirrato possono essere somministrati ai bambini sotto 1 anno di età, mentre mometasone furoato, fluticasone propionato e metilprednisolone aceponato sono consigliati solo nei bambini sopra i 2 anni. Altri CST sono approvati soltanto per pazienti a partire dai 12 anni.[5]
Il trattamento con CST risulta problematico per il maggiore assorbimento che avviene in alcune aree della pelle più delicate e sottili come il viso, il collo, le aree intertriginose e lo scroto, soprattutto nei lattanti e nei bambini più piccoli a causa del minor spessore della loro pelle. Per diminuire il rischio di effetti indesiderati, le Linee Guida tedesche raccomandano i CST, in queste aree, al massimo per alcuni giorni.[3]

Immunomodulatori topici

Tacrolimus e pimecrolimus sono due molecole di recente introduzione nella terapia della DA appartenenti alla classe degli immunomodulatori topici (TIM) e agiscono inibendo l'attività della calcineurina.[10] L'effetto antinfiammatorio è dovuto all'inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule T, mentre l'effetto antipruriginoso è riconducibile all'inibizione della degranulazione dei mastociti.[2] Questi farmaci sono particolarmente utili quando sia necessaria una terapia prolungata o per evitare di utilizzare CST su zone estremamente sensibili (per esempio, sulle palpebre) nelle quali è maggiore il rischio di effetti indesiderati.[1,2,10] Le Linee Guida italiane[10] consigliano i TIM nei bambini di età superiore ai 2 anni affetti da DA lieve/moderata (pimecrolimus) o moderata/severa (tacrolimus) che soddisfino uno dei seguenti criteri: a) nessuna risposta alla terapia di prima linea con CST; b) controindicazioni al trattamento con CST; c) effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangectasia; d) necessità di una terapia di mantenimento a lungo termine.[10]
Benché entrambi i TIM siano approvati nell'UE a partire dai 2 anni di età, essi vengono comunemente utilizzati *off-label* in pazienti di età inferiore ai 2 anni.[2]
I TIM devono essere applicati due volte al giorno per 2-3 settimane, quindi una volta al giorno fino alla risoluzione delle lesioni cutanee e del prurito. In assenza di miglioramento, dopo 2 settimane di trattamento devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.[10]
Anche le Linee Guida comunitarie[1] considerano i TIM una terapia di seconda scelta per la DA e li raccomandano per il trattamento a breve termine e non prolungato in pazienti che non rispondono adeguatamente ai CST o nei quali i CST sono controindicati.[1] Le Linee Guida

polacche raccomandano pimecrolimus sotto forma di crema all'1% come terapia di prima linea nella DA lieve e lo considerano il trattamento d'elezione per la DA da lieve a moderata nei bambini e negli adulti, in particolare per le aree cutanee sensibili. Tacrolimus sotto forma di unguento allo 0,03% e 0,1% è raccomandato nell'eczema atopico da moderato a severo. Il loro uso si è dimostrato sicuro nelle terapie *long-term* (molti mesi) su tutte le aree cutanee.[5] In Germania, i TIM sono raccomandati come terapia di prima linea per le "aree problematiche" (ad es. viso, aree intertriginose, genitali e cuoio capelluto nei lattanti).[3] Le Linee Guida spagnole non raccomandano tacrolimus o pimecrolimus per il trattamento della DA lieve o come trattamento di prima linea della DA di qualsiasi grado di severità nei bambini[12] ma, secondo Aragonés et al., vanno considerati come trattamento di scelta per le aree sensibili ai corticosteroidi come il viso, in particolare le palpebre, o le aree intertriginose.[11]

Analogamente ai cortisonici topici, gli inibitori topici della calcineurina possono essere utilizzati nella terapia proattiva.[1,3,5,10,12] L'effetto indesiderato osservato più frequentemente è una sensazione transitoria di calore o bruciore nella sede di applicazione nei primi giorni d'impiego.

Altre terapie topiche

Le esacerbazioni della DA possono essere associate a infezioni batteriche, e tra le più comuni si osservano le infezioni stafilococciche.[1-3,5,10] L'uso di una terapia antimicrobica aggiuntiva (antisettici topici) è consigliato dalle Linee Guida tedesche nell'eczema cronico o cronico recidivante, qualora non si ottenga risposta ai CST/TIM e/o in caso di superinfezione evidente.[3] Inoltre, le Linee Guida europee affermano che gli antisettici sono vantaggiosi quando le esacerbazioni acute della DA sono associate a segni clinici di impetiginizzazione batterica.[2] Tuttavia, l'uso a lungo termine di antibiotici topici (tra cui l'acido fusidico) non è raccomandato a causa del rischio di resistenza[1,2] e sensibilizzazione, soprattutto per alcuni antibiotici topici.[1]

Le Linee Guida italiane raccomandano gli antibiotici topici, acido fusidico e mupirocina, per il trattamento di una superinfezione batterica monofocale (2-3 applicazioni/die per 7-10 giorni).[10] Anche le Linee Guida spagnole raccomandano l'acido fusidico per uso topico nei casi localizzati a causa della sua minima concentrazione inibente e della buona penetrazione nella cute[11], e consigliano mupirocina per uso topico.[12]

La terapia antimicotica (topica) può essere presa in considerazione nei casi di dermatite di testa-collo-spalla.[1,3]

I tannini vengono consigliati dalle Linee Guida polacche, nel trattamento delle malattie cutanee infiammatorie ed essudative come la DA, per le loro proprietà astringenti, antinfiammatorie, antipruriginose, antimicotiche ed essiccanti e soprattutto per il mancato assorbimento dopo l'applicazione, che consente l'uso regolare senza limiti di età.[5] Anche le Linee Guida tedesche, considerando i risultati di studi clinici in aperto e l'esperienza clinica, consigliano l'uso di tannini come trattamento antipruriginoso di supporto da non sostituire alla terapia antinfiammatoria.[3]

Attualmente l'uso di altre terapie topiche come gli anestetici (solo a breve termine), gli agonisti dei recettori cannabinoidi, la capsaicina, la doxepina o gli stabilizzatori dei mastociti non è raccomandato per mancanza di evidenti prove di efficacia.[1] Solo in determinati casi, ad esempio in caso di lichenificazione nella fase cronica degli adulti, viene usata la fototerapia, che è un'opzione terapeutica fortemente sconsigliata nei bambini in età prepuberale.[2]

Recentemente sono stati introdotti nuovi prodotti per il trattamento e la cura della DA.

Di particolare interesse un nuovo dispositivo medico nella formulazione in crema, registrato in Italia per il trattamento della DA. Si tratta di una combinazione di tre componenti attivi: ectoina, corteccia di nocciolo e crema lamellare.

Ogni componente attivo del prodotto citato ha un campo d'azione specifico per il sollievo dei sintomi della DA,[16] il ripristino della barriera cutanea e il potenziamento della sua funzione[17-21] durante

l'intero ciclo di esacerbazione-remissione della DA.
Il primo componente, l'ectoina, aminoacido ciclico prodotto naturalmente dai microrganismi estremofili per proteggere la cellula e i suoi organelli dai fattori ambientali nocivi, è stato isolato per la prima volta dai batteri *Ectothiorhodospira halochloris*.[16] Nel trattamento della DA l'ectoina mostra effetti positivi poiché protegge le cellule dalla disidratazione trattenendo acqua, possiede un effetto stabilizzante sulla membrana cellulare, riduce la TEWL,[17,18] possiede proprietà antinfiammatorie[19] e preserva le cellule di Langerhans.[20] L'ectoina, inoltre, protegge i cheratinociti dai raggi UV, dalle temperature elevate e dalla disidratazione[5] ed è particolarmente utile nella prevenzione della perdita di acqua nella pelle secca anche del soggetto atopico, nel recupero della vitalità cutanea e nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo.[18]
L'ectoina è utilizzata in medicinali per la DA, per esempio in Germania e in Svizzera.
Il secondo componente, l'estratto di corteccia di nocciolo, contenente tannini, flavonoidi e fitosteroli,[16] viene tradizionalmente utilizzato in garze medicate per il trattamento topico delle infiammazioni cutanee, delle ulcere da pressione, delle ustioni, degli edemi, dei foruncoli e della scabbia. Gli estratti di corteccia di nocciolo, inoltre, sostengono le difese antimicrobiche, aiutano ad alleviare il prurito[22] e possono favorire le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie grazie alla presenza dei flavonoidi.[23,24]
Il terzo componente è una crema lamellare a base di lipidi, contenente ceramidi, in grado di ripristinare l'integrità cutanea.[21,25] La crema lamellare esercita uno spiccato effetto barriera migliorando lo strato lipidico,[25] riduce la TEWL e previene la penetrazione di sostanze estranee nella pelle.[21,25]
Il dispositivo medico nella formulazione in crema, a base di ectoina, corteccia di nocciolo e crema lamellare è attivo sulla pelle secca (xerosi), promuove la riparazione cutanea, contrasta l'arrossamento (eritema/infiammazione) e il prurito, e può essere utilizzato in trattamenti a lungo termine.

I risultati di uno studio clinico in aperto confermano che il dispositivo medico nella formulazione in crema, a base di ectoina, corteccia di nocciolo e crema lamellare costituisce un trattamento topico efficace, sicuro e ben tollerato per adulti e bambini affetti da DA. L'applicazione del prodotto oggetto dello studio due volte al giorno per 4 settimane consecutive riduce in modo statisticamente significativo il punteggio SCORAD medio così come l'intensità del prurito e dei disturbi del sonno. Lo studio ha inoltre evidenziato che la sintomatologia cutanea individuale (eritema, escoriazioni, papule, gonfiore, essudazione, escare, lichenificazione e xerosi) si riduce significativamente. Le proprietà cosmetiche del prodotto sono state in genere giudicate buone o ottime. Il prodotto è ben tollerato e solo 4 pazienti su 242 hanno terminato il trattamento prematuramente a causa di effetti indesiderati (rispettivamente sensazione di bruciore ed esacerbazione delle lesioni cutanee) o per cause indipendenti dall'applicazione del prodotto.[16]
Il prodotto può essere applicato con un approccio graduale nella DA da lieve a moderata (stadio II e III), come trattamento di prima linea nei casi più lievi, o come trattamento complementare dei corticosteroidi. Gli Autori dello studio descritto raccomandano ulteriori approfondimenti per stabilire se l'utilizzo regolare del succitato dispositivo medico in crema possa ridurre l'uso di CST.[16]

Discussione

Per i bambini di età pari o inferiore a 2 anni colpiti da DA la scelta di un protocollo terapeutico richiede una valutazione molto attenta. È necessario valutare il quadro clinico e considerare l'età del bambino, poiché egli presenta una barriera cutanea ancora incompleta, un sistema immunitario immaturo e un rapporto superficie/volume corporeo più elevato.[2] In Europa non esistono Linee Guida comuni per la cura della DA e sono numerose le differenze tra i trattamenti consigliati dai vari Paesi. Esiste, inoltre, una lacuna nelle opzioni terapeutiche locali per i bambini affetti da DA da lieve a moderata. Infatti, gli emollienti costituiscono la terapia di mantenimento standard per la DA in qualsiasi stadio, ma in genere non sono sufficientemente efficaci in caso di esacerbazione acuta, mentre i CST e i TIM sono terapie locali efficaci ma mostrano criticità che conducono spesso all'abbandono della terapia; infatti:

- le attuali terapie locali come i CST e i TIM migliorano i sintomi della DA e hanno un effetto antinfiammatorio, ma non agiscono profondamente sull'eziologia della malattia;
- a causa del decorso cronico o cronico-recidivante, può essere necessario un trattamento a lungo termine; pertanto, è importante valutare attentamente gli aspetti di sicurezza ed efficacia di un trattamento prolungato;
- i pazienti e i genitori dei bambini affetti da Dermatite Atopica sono in genere preoccupati degli effetti indesiderati dei CST e questo timore compromette spesso l'aderenza e l'efficacia della terapia;
- l'uso cronico di CST può compromettere la funzione della barriera cutanea;
- vanno considerate le limitazioni all'uso dei CST e dei TIM:
  - i corticosteroidi non devono essere usati nei bambini sotto i 12 mesi senza la supervisione di un dermatologo e devono essere usati solo per breve tempo;
  - nei bambini devono essere considerate le diverse limitazioni relative all'età per le diverse classi di CST;
  - nelle aree "problematiche" come il viso, il collo o le palpebre, i CST devono essere usati con cautela;
  - tacrolimus e pimecrolimus per uso

topico non sono raccomandati nei bambini sotto i 2 anni e per l'eczema atopico lieve, o come trattamento di prima linea;
- entrambi i TIM sono indicati soltanto per il trattamento a breve termine e non prolungato della malattia.

Sono richieste, dunque, nuove soluzioni terapeutiche, adatte al trattamento a lungo termine della DA da lieve a moderata nei bambini di tutte le età, e ben tollerate.

Conclusioni

Il ripristino e il mantenimento della barriera cutanea, in particolare, sembra essere una strategia valida per favorire la riparazione cutanea e ridurre le recidive della DA.

Di particolare interesse l'uso topico di nuovi preparati su base naturale come la combinazione di ectoina, estratto di corteccia di nocciolo e crema lamellare che, grazie al loro spiccato effetto barriera, possono riuscire a colmare la lacuna esistente tra l'uso degli emollienti e i CST/TIM, agendo simultaneamente sul sollievo dei sintomi principali della DA, sul ripristino della barriera cutanea e sul rafforzamento e mantenimento della sua funzione.

Bibliografia

1. Ring J, Alomar A, Bieber T et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part i. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1045-60.
2. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:729-47.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. J Dtsch Dermatol Ges. 2016:92-105.
4. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Atopic dermatitis: update and proposed management algorithm. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:4-16.
5. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32:239-49.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70:338-51.
7. Smith AR, Knaysi G, Wilson JM, Wisniewski JA. The skin as a route of allergen exposure: Part I. Immune components and mechanisms. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17:6.
8. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4:22-42.
9. Del Rosso JQ, Cash K. Topical corticosteroid application and the structural and functional integrity of the epidermal barrier. J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6:20-7.
10. Galli E, Neri I, Ricci G et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Ital J Pediatr. 2016;42:26.
11. Aragonés AM, Calatayud AM. Actitud ante el niño afecto de dermatitis atopica. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013:25-36.
12. Caceres JR-C, Wittel JB. Dermatitis atópica. Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. Vol 2015. Barcelona, Spain: Elsevier Spain; 2007:243-57.
13. Nice. Atopic eczema in children: management of atopic aczema in children from birth up to the age of 12 years. 2007; www.siaip.it/site/api/vue/download/file/572.pdf. Accessed April 20th, 2017.
14. Nardelli A, Morren MA, Goossens A. Contact allergy to fragrances and parabens in an atopic baby. Contact Dermatitis. 2009;60:107-9.
15. Macioł D, Kordus K, Śpiewak R. Kosmetyki do cery trądzikowej dostępne w drogeriach: Analiza deklarowanych składników aktywnych oraz substancji potencjalnie niebezpiecznych. Estetol Med Kosmetol. 2012:83-8.
16. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Nowicki R. Evaluation of safety and efficacy of Dermaveel in treatment of atopic dermatitis. Alergol Polska. 2015;2:128-33.
17. Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G et al. The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. Biophys Chem. 2010;150:37-46.
18. Graf R, Anzali S, Buenger J et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. Clin Dermatol. 2008;26:326-33.
19. Buommino E, Schiraldi C, Baroni A, et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. Cell Stress Chaperones. 2005;10:197-203.
20. Buenger J, Driller H. Ectoin: An effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. Skin Pharmacol Physiol. 2004;17:232-7.
21. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: Current approaches and future perspectives. Dermatol Res Pract. 2012;2012.
22. Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. J Ethnopharmacol. 1995;48:61-76.
23. Calderón-Montaño J, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. Mini Rev Med Chem. 2011;11:298-344.
24. Araújo JR, Gonçalves P, Martel F. Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. Nutr Res. 2011;31:77-87.
25. Wohlrab J, Klapperstück T, Reinhardt HW, Albrecht M. Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. Skin Pharmacol Physiol. 2010;23:298-305.
26. Dermaveel: Summary of Product Characteristics.

Per contattare l'Autore **Petra Kittner**: *info@pk-pharmakommunikation.de*

Il triage telefonico

Venturelli L,[1] Clarizia S[2]
[1] Pediatra di famiglia , Bergamo
[2] Pediatra di famiglia, Bergamo

Riassunto
All'estero, in particolare nei Paesi anglosassoni, il triage telefonico è ormai una realtà e una modalità strutturata, acquisita: affidato direttamente a call center infermieristici preparati appositamente, svolge la funzione di filtro e di prenotazione, sia per gli ospedali, sia per gli ambulatori territoriali. Il sistema è quello del triage che viene applicato nei pronto soccorso per stabilire un criterio di priorità e relativo depistaggio del paziente. In pratica, al telefono, in modo accurato e protocollato si fanno domande mirate per ottenere, davanti a un genitore o a un caregiver attento e affidabile, un quadro approssimativo dello stato di salute del bambino per decidere se:

1. necessita di essere valutato in urgenza

2. va valutato con calma in ambulatorio fissando un appuntamento

3. bastano consigli telefonici e un possibile successivo contatto

Abstract
Abroad, and particularly in Anglo-Saxon countries, telephone triage is a reality. Appropriately trained nurses filter and, possibly, book the appointments, both in hospitals and in the ambulatories. The system applied is the same used in the emergency triage: talking with the parent or the caregiver by phone the nurses decide the priority and the placement of the patient. They ask specific question to set the scene and to obtain information about the child's health status in order to decide whether:

1. The child must be visited immediately;

2. The child needs an ambulatory appointment;

3. Just some telefonic advices are needed.

Introduzione

Questo articolo inaugura una rubrica che si occupa di produrre e di revisionare schede di triage telefonico, in parte già comparse ormai 15 anni fa sulla rivista Ospedale e Territorio, ora non più editata.
A chi servono le schede e in cosa consiste il triage telefonico?
Le schede sono di utilità al medico che riceve una telefonata del genitore preoccupato per la salute del suo bambino, ma, se si vuole, anche a personale infermieristico di studio con competenze specifiche.
La domanda che tutti i pediatri si sentono rivolgere è sempre la stessa: dottore, devo portare mio figlio a visita, secondo lei ha qualcosa di grave? Mi dice che fare? La risposta potrebbe essere lasciata a una segretaria, che però non fa filtro e che prende appuntamenti per qualsiasi situazione, non distinguendo le patologie importanti da quelle banali o le situazioni urgenti.
Se invece il pediatra vuole capire di più, verificare se si tratta di un problema reale, abituarsi a selezionare tutte le variabili utili a chiarire la situazione, incomincia a porre domande: da quanto dura il disturbo, che sintomi presenta il bambino? Chi lo sta seguendo e quali presidi terapeutici sono già stati adottati?

In questo numero si parla specificamente di febbre, il sintomo più comune di malattia nei bambini, al primo posto in tutte le consultazioni in età pediatrica.

Parole chiave
triage, febbre, emergenza, contatto telefonico

Key words
triage, fever, emergency, phone call

FEBBRE

Definizione

La febbre è una normale risposta a una varietà di condizioni, la più comune delle quali è l'infezione.

A causa della soggettiva variabilità della temperatura corporea normale, si parla di febbre quando la temperatura raggiunge i seguenti valori:[1]

- ***ascellare superiore a 37,2 °C;***
- ***rettale sopra 38 °C;***
- ***auricolare o frontale superiore ai 38 °C.***

Come e dove misurare la febbre: i termometri[2]

- Digitali
  Infrangibili, impermeabili e veloci: la temperatura viene visualizzata sul display in meno di due minuti. Possono essere utilizzati per via ascellare, inguinale, orale e rettale, anche se è consigliabile usare la sola via ascellare, più sicura e meno invasiva.
- A galinstan
  Simili al vecchio termometro al mercurio, contengono però una lega di gallio, indio e stagno. La misurazione è accurata e può essere rilevata in tre minuti per via ascellare, inguinale orale e rettale.
- A raggi infrarossi
  Il meccanismo di controllo delle temperatura avviene mediante uno speciale sensore, che misura il calore irradiato dal corpo sotto forma di raggi infrarossi. Il modello auricolare, dalla forma a cono, deve essere inserito nel condotto uditivo esterno: la temperatura è considerata normale quando oscilla tra i 36 e i 38 °C. Quello frontale senza contatto, invece, rileva la temperatura della fronte a distanza grazie a un puntatore ottico. Entrambi i modelli sono operatore-dipendente e non del tutto attendibili a un'unica valutazione.

Sono possibili variazioni individuali (fino a 1 grado) di temperatura e anche variazioni durante la giornata (la temperatura corporea è più bassa al mattino e si eleva di 0,5-1 °C verso sera, così come risulta maggiore di 0,5 °C dopo un pasto principale).
Lo sport, l'esercizio fisico, un bagno caldo, il clima estivo possono far salire la temperatura sui 38-38,5 °C. In questi casi riferite ai genitori di misurare nuovamente la febbre dopo circa mezz'ora.
La febbre, intesa come ascellare, dai 37,2 ai 38°C è considerata febbricola: normalmente non devono essere messi in allarme i genitori.[3]
La febbre propriamente detta è quella ascellare, superiore ai 38 °C: con questi valori si applica il protocollo sottostante (Figura 1).

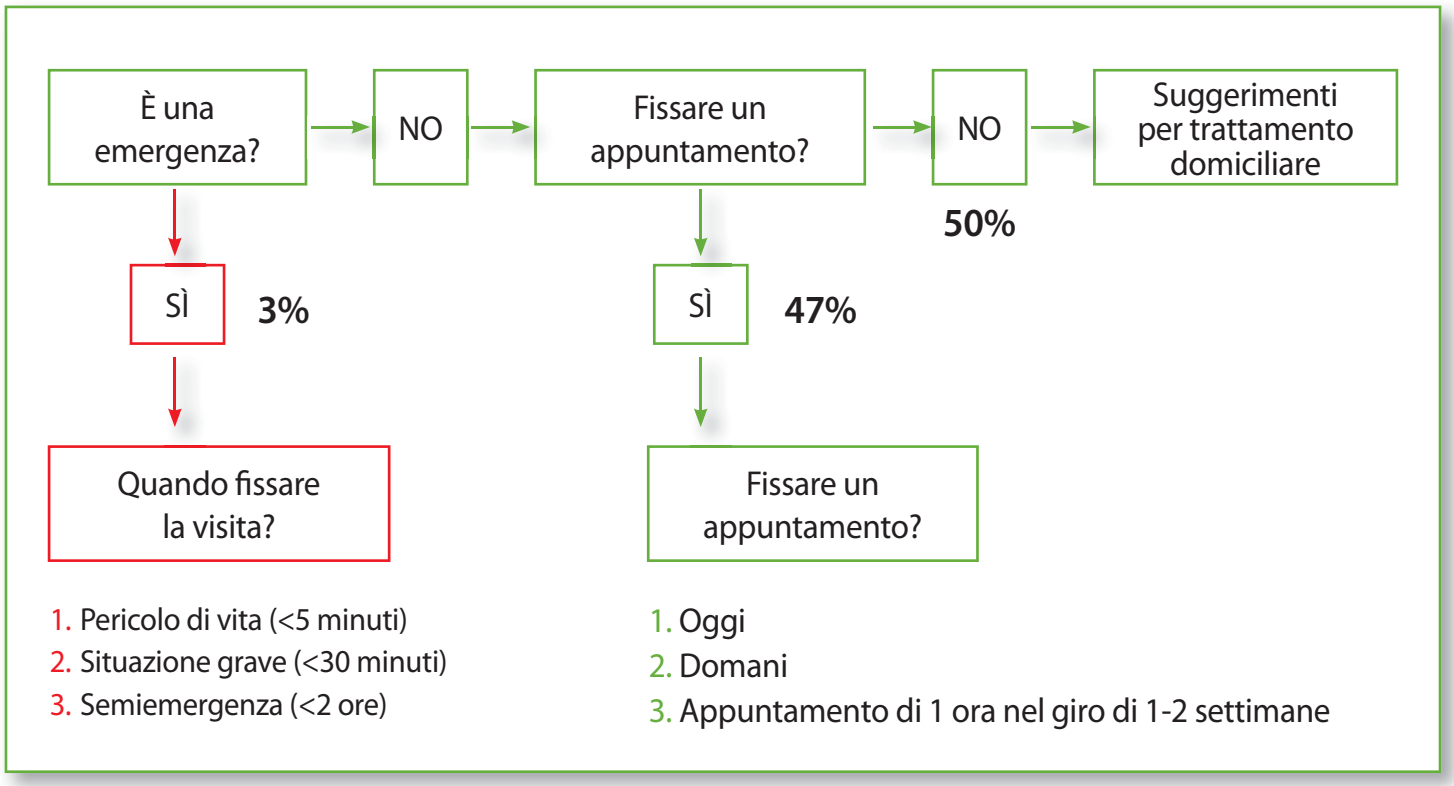


Figura 1. Flow chart per la gestione del paziente[4]

Obiettivi

- ***Determinare se e quando il bambino deve essere visto***
- ***Dare istruzioni, rassicurare***
- ***Usare il telefono in maniera efficiente, senza perdere tempo se il bambino necessita di essere visitato (considerare di fare una videochiamata per rendersi conto delle condizioni generali del bambino febbrile[5]***

Step 1
Presentazione di chi chiama

Step 2
Domande e **informazioni generali** (età, sesso, condizioni di base del bambino, cronicità)

Step 3
Febbre
- Qual è la più recente misurazione?
- Come è stata misurata la febbre (ascellare, rettale, auricolare)?
- Da quanto tempo è comparsa la febbre? È costante oppure alternante?
- Ci sono altre persone ammalate in famiglia?

Step 4
Approfondimento
- Ci sono altri **sintomi associati**?
  - Vomito e/o diarrea
  - Tosse, rinite, congiuntivite
  - Dolore alla minzione
  - Dolori osteo-articolari da più di 48 ore
  - Otalgia o pianto
  - Inappetenza
  - Idratazione
  - Reattività (come sembra il bambino al genitore, ha avuto atteggiamenti simili in passato, cosa sta facendo adesso).

Step 5
Ipotesi diagnostica
Al telefono è proibito fare diagnosi, che può essere eseguita solo dopo visione diretta del paziente, secondo la nostra legislazione medico-legale: vale però argomentare le ipotesi diagnostiche, per suggerire un comportamento corretto, specie nell'evoluzione del sintomo o sintomi.

Step 6
Management
- Emergenza: chiamare il 112
- Urgente: visita immediata.

Visita immediata se...
- Lattante <3 mesi[(a)]
- Convulsione in atto o immediatamente precedente
- Cefalea o vomito ingravescenti[(b)]
- Dolori addominali in aumento
- Difficoltà alla respirazione (rientramenti intercostali, rientramenti del giugulo, alitamento, pinne nasali)[6(c)]
- Confusione, pianto inconsolabile, sonnolenza, ipotonia, rigidità al collo, pianto al tatto[(d)]
- Zoppia[(e)]
- Iperpiressia severa (≥40 °C)
- Febbre che persiste da più di 5 gg
- Febbre di ritorno da un Paese endemico per malaria.

Non urgente - Visita in 24/72 ore
- Bambino di età compresa fra 3 e 12 mesi e febbre sopra i 38 °C: in assenza di altri sintomi, invitare i genitori a portare anche le urine in studio per eseguire l'esame chimico[(f)]
- Se il bambino ha più di 12 mesi e la febbre persiste da almeno 24-48 ore, in assenza di sintomatologia di allarme o sistemica
- Se la febbre è ritornata dopo almeno 24 ore di scomparsa
- Se c'è dolore alla minzione
- In presenza di manifestazioni cutanee.

Trattamento domiciliare
- Ricordare ai genitori che la febbre non è una malattia, ma è uno dei più **efficaci meccanismi di difesa dell'organismo contro le infezioni**. Un aumento di temperatura da 37 a 38 °C può ridurre la moltiplicazione dei virus di oltre il 90% e, per la maggior parte di loro, un ulteriore aumento arresta del tutto la moltiplicazione. Temperature di oltre 39 °C che durino abbastanza a lungo bloccano anche i virus più virulenti. La febbre facilita anche la guarigione nelle infezioni batteriche, perché esalta l'efficienza di tutti i componenti del sistema immunitario.
- Non coprire eccessivamente il bambino se non ha brivido: si impedisce la traspirazione e dunque la defervescenza.
- Non forzare l'alimentazione (è normale l'inappetenza se c'è febbre) ma è importante l'idratazione, a piccoli sorsi e con liquidi zuccherati[7(g)]
- Somministrare farmaci antipiretici solo se la temperatura supera i 38,5 °C, a dosi proporzionate al peso del bambino, ripetibili ogni 4-6 ore, scegliendo la via di somministrazione più adeguata: in linea di massima è preferibile la via orale, perché garantisce un assorbimento migliore e regolare; utilizzare le supposte solo se in caso di vomito. La dose consigliata per bocca è quella indicata dal pediatra, o direttamente, o in base a schemi consegnati alla famiglia che correlano le dosi con il peso del bambino.
- L'applicazione di pezze bagnate o di borsa di ghiaccio sulla fronte serve solo a dare sollievo al piccolo.
- Non preoccuparsi se la febbre non scompare completamente con l'antipiretico: l'importante è riscontrare un calo della temperatura (anche di un solo grado).

Richiamare in caso di ...
- Peggioramento o persistenza della sintomatologia
- Comparsa di sintomi specifici
- Ansia e preoccupazione del genitore.

Note e commenti

[(a)] *Ricordare:*
- *se c'è stata una vaccinazione recente perché, entro 2-6, massimo 24 ore dall'iniezione, può comparire reazione febbrile secondaria; col vaccino anti-morbillo, parotite, rosolia, varicella la febbre può comparire anche a distanza di 10-14 gg;*
- *nel lattante c'è un alto rischio infettivo: i segni di sepsi e meningite possono essere subdoli e nel 5-8% dei casi può essere presente batteriemia occulta;*
- *nel lattante c'è alto rischio di disidratazione (maggiori perdite, minori introiti, alterazione del centro della termoregolazione).*

[(b)] *Rischio di forme infettive a carico del sistema nervoso.*

[(c)] *Sospettare epiglottiti, ascessi retrofaringei o peritonsillari, polmoniti.*

[(d)] *I sintomi neurologici indirizzano verso forme infettive del SNC, sepsi.*

[(e)] *Un'improvvisa zoppia in corso di febbre deve sempre essere considerata come importante. In molti casi potrà trattarsi della banale* coxalgia benigna, *ma in altri casi vi sono gravi condizioni (osteomielite, artrite settica, leucemia) che vanno escluse.*

[(f)] *Far portare le urine in studio, raccolte con sacchetto non sterile nei bambini senza controllo della minzione, raccolte con contenitore apposito in tutti gli altri bambini e leggere con la striscia la reazione ai nitriti e ai globuli bianchi: se entrambe positive o positiva almeno quella ai globuli bianchi consigliare urinocoltura (se positiva intraprendere terapia antibiotica mirata su antibiogramma). Se lo stick è negativo si può attuare una strategia di attesa per 48-72 ore.*

[(g)] *Il bambino con febbre necessita di un introito maggiore di liquidi, considerando che si ha un perdita di circa il 10% di liquidi in più per ogni grado superiore a 37 °C.*

Bibliografia

1. Ward MA, Edward MS, Torchia MM. Patient education: Fever in children (Beyond the Basics). Literature review current through: Jan 2017.
2. Allegaert K, Casteels K, Van Gorp I, RN Bogaert G. Tympanic, infrared skin and temporal artery scan thermometers compared with rectal measurement in children: a real-life assessment. Curr Ther Res Clin Exp. 2014;76:34-8.
3. Venturelli L, Caso G, Marengoni B. L'educazione alla salute in pediatria di famiglia. Utet edizioni, 2000.
4. NCC Pediatrics Continuity Clinic Curriculum: Telephone Triage & Risk Management. Faculty Guide.
5. Freeman B, Mayne S, Localio AR et al. Using Video from Mobile Phones to Improve Pediatric Phone Triage in an Underserved Population. Telemed J E Health. 2017;23:130-6.
6. Levieux K, Bihouée T. Child dyspnea. Rev Prat 2015;65:639-43.
7. Alberto Villan. Novità delle linee guida sulla reidratazione. XII congresso SIMEUP Padova 2016.