ANNO **XIII** - Numero **2** - 2018 - ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Vitamine del gruppo B nell'ambulatorio del Pediatra: tra certezze e nuove frontiere

Immunizzazione dei neonati pretermine: aggiornamento

È la stampa, bellezza! *(cit.)*

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

Editoriale

Cari amici,

eccoci, con i nostri due più importanti appuntamenti, Napule è e il XXX Congresso Nazionale, che quest'anno abbiamo deciso di organizzare a poca distanza uno dall'altro per poter comunicare in modo efficace tutte le iniziative che stiamo portando avanti nel corso del 2018, davvero denso di proposte di aggiornamento di grande rilievo.

Volevo innanzitutto ringraziarvi per la grande adesione all'evento partenopeo cui, come sempre, avete partecipato con entusiasmo e dedizione e sono certo sarete altrettanto numerosi a Siracusa, fra pochissimi giorni. Il programma dell'evento, che trovate all'interno di questo numero, è ricco di importanti occasioni di confronto per tutti noi Pediatri di Famiglia italiani e la magnifica cornice siciliana impreziosirà ulteriormente questo appuntamento. Oltre ad altri numerosi interventi dei maggiori esperti italiani in materia di pediatria e cura del bambino, presenteremo in questa sede due guide intersocietarie dedicate alla prevenzione in ambito oculistico e ginecologico – davvero innovative per contenuti e realizzazione – che avranno certamente grande eco nei prossimi mesi e rappresenteranno, ancora una volta, veri e propri punti di riferimento per l'approfondimento di queste tematiche.

Anche la seconda parte del 2018 ci vedrà molto impegnati con altre importanti iniziative che porteremo avanti con il nostro infaticabile gruppo di esperti, cui va davvero tutta la mia gratitudine, per la sempre pronta disponibilità e grande voglia di realizzare progetti ambiziosi.

Vi aspetto dunque a Siracusa per mostrarvi dal vivo i frutti del nostro incredibile lavoro.

Volevo infine, prima di lasciarvi alla lettura dei contenuti di questo numero, ringraziarvi per il contributo che state dando alla diffusione della nostra guida ***"Il bambino nella sua famiglia. Guida pratica per i genitori"****: le richieste sono moltissime e speriamo di averne ancora di più nei prossimi mesi. Trovate le indicazioni per il suo acquisto nella sezione Agorà.*

Con stima

Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

ANNO **XIII** - Numero **2** - 2018
ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ 4

REVIEW
Immunizzazione dei neonati pretermine: aggiornamento
Sandini E, Chiappini E 11

PILLOLE DI EBM
È la stampa, bellezza! *(cit.)*
Verga MC 21

ESPERIENZE
Vitamine del gruppo B nell'ambulatorio del Pediatra: tra certezze e nuove frontiere
Intervista a Gianni Bona e Silvia Savastio 32

APPROFONDIMENTI
Breve rassegna sulle principali problematiche anestesiologiche riscontrate nei pazienti affetti da malattia rara
Cresta N, Emmig U, Guala A 40

DOCUMENTI
Il triage telefonico: tosse
Venturelli L 46

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE
Giuseppe Di Mauro
VICE PRESIDENTI
Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello
CONSIGLIERI
Salvatore Barberi, Simonetta Bellone, Elena Chiappini, Salvatore Grosso
SEGRETARIO
Maria Carmen Verga
TESORIERE
Emanuele Miraglia del Giudice
REVISORI DEI CONTI
Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza
RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI
Luca Bernardo
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, Gianni Bona, Annamaria Castellazzi, Elena Chiappini, Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio, Pietro Falco, Ruggiero Francavilla, Daniele Ghiglioni, Paola Giordano, Lorenzo Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia del Giudice, Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza, 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

© 2018 Sintesi InfoMedica S.r.l.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SIPPS
SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP
Società Italiana di Pediatria

LUCI OMBRE ABBAGLI

- Prevenzione
- Allergologia
- Gastroenterologia
- Dermatologia
- Nutrizione

25 - 28 APRILE 2019
Hotel Royal Continental, Napoli

La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale riunita a Napoli per discutere di Prevenzione, Gastroenterologia, Allergologia, Nutrizione e Dermatologia

Si è rinnovato l'appuntamento con "**Napule è… Pediatria Preventiva e Sociale**", l'ormai consueto appuntamento che la **SIPPS** organizza presso l'Hotel Royal Continental di Napoli.
Dal 28 aprile al 1° maggio nel capoluogo campano si sono confrontati Pediatri di famiglia ed esperti di Pediatria provenienti da tutta Italia su cinque macro aree: dalla **Prevenzione** alla **Gastroenterologia**, passando per l'**Allergologia**, la **Nutrizione** e la **Dermatologia**.
"Si è trattata – ha dichiarato il Presidente della SIPPS, **Giuseppe Di Mauro** – di un'occasione preziosa per confrontarci sulle tematiche che più ci stanno a cuore, per approfondire ed implementare gli aggiornamenti e le raccomandazioni riportati nei documenti SIPPS presentati al Congresso Nazionale SIPPS 2017 di Venezia e per introdurre i nuovi lavori in cantiere per il 2018." "Tutto in linea con nostra mission – continua il Dott. Di Mauro – che prevede la promozione della salute dei bambini e delle loro famiglie, intendendo, nella moderna accezione, non solo l'assenza delle malattie ma un completo benessere psicofisico."
Ad aprire la giornata di lavori di **domenica 29 aprile** è stata la "**Guida pratica sui corticosteroidi in dermatologia pediatrica**", sessione durante la quale sono stati affrontati diversi argomenti: **dalla corticofobia alla dermatite atopica fino alla psoriasi**. Al termine, l'interessante lettura "**Probiotici tra disordini funzionali e patologie gastrointestinali**".
La seconda sessione della giornata è stata completamente dedicata a "**Il bambino nella sua famiglia. Guida pratica per i genitori**", vero cavallo di battaglia del 2017 della SIPPS e che ancora, per tutto il 2018, sarà protagonista assoluta: "un testo – spiega il Dottor Di Mauro – che costituisce un riferimento autorevole per risolvere i dubbi dei genitori e soddisfare la voglia di saperne di più, di approfondire, di "comprendere" e di prendersi cura dei propri figli, con la supervisione ed il supporto del **pediatra di fiducia, il referente principale per la salute del bambino**. Sempre nella giornata di domenica si è svolto il **corso a numero chiuso**, "**Dermatologia pediatrica ambulatoriale attraverso casi clinici vissuti**", in cui i pediatri hanno spaziato dall'uso dei cortisonici topici in età pediatrica alla psoriasi fino alle patologie dell'area genitale e alle malattie dermatologiche.
La giornata di lunedì 30 aprile è stata invece incentrata sulla **Consensus VIS**, momento in cui gli esperti hanno discusso di **Vitamine, integratori e supplementi**, confrontandosi su **melatonina e triptofano, ferro, calcio, vitamina D, vitamina B, fluoro, iodio e zenzero**".

Alcuni momenti del Congresso Napule è 2018

Nel pomeriggio, dopo la lettura "**Novità nella Distrofia muscolare di Duchenne: dalla genetica alla terapia**", gli Opinion Leader della SIPPS hanno parlato dell'altro grandissimo lavoro presentato nel 2017, la "**Guida pratica per la transizione dal pediatra al medico dell'adulto**": al centro della discussione la transizione del bambino cardiopatico, con fibrosi cistica, obeso, diabetico e della transizione dell'adolescente sano.
Nel giorno dedicato alla festa dei lavoratori, infine, presentazione del "**Position paper sulle diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva**", sessione durante la quale i partecipanti si sono concentrati su **crescita e sviluppo neurocognitivo, diete vegetariane e disturbi della condotta alimentare, corretta idratazione in età pediatrica.**
La SIPPS non ha dimenticato le sue giovani leve: spazio alle nuove generazioni nell'ultima sessione del Congresso, intitolata "**Saranno famosi**", un contenitore riservato a comunicazioni, progetti, attività e casi clinici presentati da giovani Medici e giovani Pediatri di famiglia.
Un programma intenso, dunque, che ha visto i numerosi partecipanti e relatori molto impegnati e gli organizzatori davvero soddisfatti: potrete rivederne i momenti salienti su Youtube, al seguente indirizzo: https://www.youtube.com/watch?v=YK4KqripKZ0.

Le specializzande premiate al congresso

Apertura dei lavori a cura del Presidente

SIPPS: nuovi documenti scientifici presentati al Congresso di Siracusa: due nuove, importanti iniziative per i pediatri italiani, i bambini e le famiglie

Oculistica e ginecologia pediatrica: si concentrano su queste **due macro aree** i **nuovi documenti scientifici** sui quali la **SIPPS ha lavorato in questa prima parte dell'anno**. I testi verranno presentati in questi giorni nel corso del **XXX Congresso Nazionale, dal 7 al 10 giugno**, a **Siracusa**, nominata per l'occasione "*Capitale dell'infanzia*".
Oltre 100 autori hanno partecipato alla stesura dei testi - con specialisti di varie branche della pediatria -, sette le società scientifiche del mondo pediatrico coinvolte. "Sono orgoglioso di portare avanti questi lavori scientifici – dichiara il **Dott. Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS** - accomunati dal tema della **prevenzione**. È importante, e allo stesso tempo assume grande valore, che questi argomenti vengano discussi nel nostro XXX Congresso Nazionale in terra siciliana: abbiamo fatto tanta strada in questi anni ma siamo convinti che molta dobbiamo ancora farne per garantire un futuro migliore, e soprattutto sano, ai nostri bambini, gli adulti di domani".
Due, dunque, le nuove Guide pratiche della SIPPS per la prevenzione e lo screening. La prima è quella di "**Oculistica in età evolutiva**", che nasce con il contributo di FIMP, SICuPP e SIOP. "Il testo - informa **Valter Spanevello, uno dei coordinatori** - si propone di fare **prevenzione e screening** e di analizzare le principali patologie di interesse ambulatoriale. Vogliamo lanciare ai nostri pediatri un messaggio molto chiaro: un semplice controllo della vista può evitare ai giovani pazienti problemi futuri ben più gravi".
La seconda Guida SIPPS è invece dedicata alla **ginecologia pediatrica** ed è realizzata in collaborazione con FIMP, SIMP, SIGIA e SIMA.
Metella Dei è una delle coordinatrici dell'iniziativa. "Sfogliando le pagine del documento - afferma – si possono trovare tematiche di grande interesse: dallo sviluppo psicosessuale all'esame clinico fino alle malformazioni dell'apparato genitale. Abbiamo poi lavorato sulle patologie vulvo-vaginali, soffermandoci su valutazione e terapia delle alterazioni del ciclo mestruale in età adolescenziale, senza dimenticare argomenti come dismenorrea, sindrome premestruale e malattie a trasmissione sessuale".
Il testo si arricchisce infine di capitoli sulla contraccezione e gravidanza in adolescenza, educazione alla sessualità, autoerotismo e primi rapporti sessuali.
Appuntamento al Congresso per gli approfondimenti dedicati.

Il bambino nella sua famiglia, la Guida pratica per i genitori della SIPPS: le copie vanno a ruba!

Si conferma, anche dal numero di vendite di questi mesi, il grande successo della guida SIPPS-FIMP-SIMP **"Il bambino nella sua famiglia. Guida pratica per i genitori", acquistabile presso le migliori librerie, reali e virtuali.**

La Guida rappresenta uno degli strumenti di formazione ed educazione più preziosi e completi, facile da consultare e da capire e quindi perfetta per lo sviluppo di una genitorialità consapevole.

Averne una copia o due negli ambulatori pediatrici, che i genitori in attesa possano sfogliare e guardare, garantisce un servizio molto importante per la comunità e farà conoscere anche al pubblico questa iniziativa, frutto di un grande lavoro di squadra svolto dalle più importanti Società Scientifiche che si occupano di infanzia.

Per chi ancora non avesse avuto modo di acquistarne una copia, vi ricordiamo che sono disponibili presso le migliori librerie e online, attraverso i principali distributori come ad esempio Amazon e IBS, nonché presso l'e-commerce della casa editrice, Sintesi InfoMedica, all'indirizzo: *www.sintesiinfomedicashop.it*

Emangiomi infantili: buone notizie dal numero verde

Dopo i primi mesi di attività, il numero verde sugli Emangiomi Infantili ha aiutato diverse famiglie e Pediatri a trovare il Centro più adatto per diagnosticare e trattare questi tumori infantili dei tessuti molli. In Italia sono infatti presenti diversi Centri dove eseguire questi controlli, ma spesso sono poco conosciuti.
Grazie al **numero verde, iniziativa promossa con il contributo incondizionato di Pierre Fabre Dermatologie**, gli utenti hanno la possibilità di ottenere maggiori informazioni sul disturbo e di essere correttamente indirizzati ai Centri di riferimento.

Il servizio è disponibile
dal lunedì al venerdì negli orari:
9,30-12,30/14,30-17,30
festività e mese di agosto esclusi.

A ulteriore supporto del progetto è stato creato un sito: www.emangioma.net, che contiene materiale di consultazione, supporto e informazione sugli Emangiomi Infantili, a disposizione di genitori e medici.

Chiama il

Numero Verde
800 226466

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Immunizzazione dei neonati pretermine: aggiornamento

Sandini E, Chiappini E

Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Universitario dei bambini Anna Meyer, Università di Firenze

Parole chiave
prematuro, vaccini, pretermine, immunizzazione

Key words
premature, vaccines, preterm, immunization

Riassunto

Obiettivo: rivedere in maniera sistematica la letteratura riguardante la sicurezza e l'immunogenicità delle vaccinazioni nei neonati prematuri (arco temporale considerato: 10 anni).
Disegno dello studio: revisione sistematica condotta utilizzando i database della Cochrane Library e MEDLINE. Sono stati selezionati 12 studi sulla sicurezza dei vaccini e 18 sulla loro immunogenicità/efficacia/effectiveness che tenevano in considerazione diversi vaccini e hanno coinvolto 2.424.913 persone.
Risultati: nessun problema di sicurezza rilevato; i dati sui neonati estremamente prematuri sono però limitati. I risultati non sono univoci per quanto riguarda i dati di immunizzazione e alcuni lavori suggeriscono che potrebbe essere utile somministrare una dose di richiamo (per esempio per i vaccini anti-pneumococcici). In ogni caso i dati disponibili sono incoraggianti.
Conclusioni: i risultati degli studi considerati confermano le raccomandazioni correnti di rispettare le schedule di immunizzazione previste per l'età cronologica del bambino. Sono necessari ulteriori approfondimenti, specialmente per quanto riguarda i vaccini vivi attenuati e le popolazioni speciali, come i neonati estremamente prematuri o i prematuri non altrimenti sani.

Abstract

Objective*: This study aimed to systematically review the literature of the past ten years about safe and immunogenicity of vaccinations in preterm infants.*
Study design*: A systematic review was conducted using the Cochrane Library and MEDLINE databases. 12 studies on vaccine safety and 18 on immunogenicity/efficacy/effectiveness were retrieved, which took in consideration a variety of vaccines and involved 2,424,913 people.*
Results*: No safety concern was found; however, data of extremely premature infants are limited. Results are not univocal considering immunogenicity data, and some findings suggest that a booster dose might be required (i.e for anti-pneumococcal vaccines). However, available effectiveness study results are encouraging.*
Conclusions*: Study results confirm the current recommendation to respect immunisation schedule according to the child's chronological age. Further investigations are needed especially considering attenuated live vaccines, and special populations such as extremely or not otherwise healthy premature infants.*

Introduzione

La morbidità correlata alla prematurità è la seconda causa di morte nei bambini al di sotto dei 5 anni. L'11,1% dei bambini nel mondo nasce prematuramente (range: 5% nei Paesi occidentali, 18% in quelli in via di sviluppo).[1]
I bambini prematuri possono presentare una serie di problemi di natura fisica, emotiva e mentale e un maggior rischio di sviluppare infezioni a causa di un'intrinseca debolezza del loro sistema immunitario. Per esempio, il passaggio placentare degli anticorpi IgG materni al feto avviene durante il terzo trimestre della gravidanza e in particolare la maggior parte di essi passa nelle ultime 4 settimane di gestazione.[2,3]
Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida internazionali i neonati prematuri altrimenti sani dovrebbero seguire la stessa schedula di immunizzazione prevista per i neonati nati a termine e, cioè, sulla base della loro età cronologica (e non di quella gestazionale) e a prescindere dal peso registrato alla nascita.[4,5] Sono stati però riportati tassi di vaccinazione inferiori nei neonati pretermine,[6,7] principalmente dovuti a un'inadeguata consapevolezza e informazione dei *caregivers* riguardo all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini.[8] Una situazione simile è stata inoltre riscontrata tra i genitori/tutori di altre popolazioni pediatriche fragili, come quelle con difetti congeniti del metabolismo.[9] Non è solo l'ansia genitoriale a contribuire a ritardare la somministrazione dei vaccini, ma anche i dubbi del pediatra riguardo alla sicurezza e alla capacità immunizzante degli stessi paiono contribuire in maniera rilevante. I motivi di maggiore preoccupazione riguardano l'apnea e/o la bradicardia, eventi avversi relativamente comuni che possono insorgere a seguito dell'immunizzazione dei prematuri: in ogni caso queste evenienze sono comunemente osservate anche durante altre procedure mediche in questa popolazione di pazienti.[10,11]
In questo lavoro abbiamo condotto un'analisi sistematica della Letteratura disponibile riguardante l'immunizzazione dei neonati pretermine, considerando in particolare i dati di efficacia e sicurezza.

Metodi

È stata condotta un'analisi della Letteratura disponibile utilizzando i database della *Cochrane Library* e MEDLINE. I risultati ottenuti sono stati filtrati per data e lingua di pubblicazione. Sono stati inclusi gli studi condotti nei 10 anni precedenti l'ottobre 2017 e scritti in inglese; la ricerca ha incluso i seguenti termini: *preterm, premature, vaccination*. Sono stati esclusi gli articoli duplicati o non pertinenti. Sono state analizzate anche le referenze di tutti gli articoli ritenuti rilevanti. Sono state impiegate le seguenti stringhe di ricerca: *(("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND preterm [All Fields]) AND ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields]) AND English[lang]*.
Gli articoli pertinenti sono stati selezionati e sono stati ricavati i seguenti dati: anno di pubblicazione, tipologia di studio, setting clinico, popolazione di pazienti, numerosità, vaccinazioni somministrate, outcome clinici ed eventi avversi.

Risultati

Utilizzando i database e la ricerca bibliografica sono stati inizialmente identificate 113 pubblicazioni; 86 sono state escluse perché ritenute non pertinenti (arruolavano pazienti adulti e/o erano referenze duplicate).

Studi sulla sicurezza dei vaccini (Tabella 1)
La sicurezza rappresentava l'endpoint primario di 12 studi che, globalmente, hanno incluso 858.908 neonati. Nello specifico sono stati esaminati: 2 *Self Controlled Case-Series* (SCCS), 7 studi clinici, uno studio osservazionale retrospettivo e 2 studi osservazionali prospettici che consideravano differenti tipi di vaccini, inclusi quelli contro l'epatite B (HBV), la tossina tetanica (TT), difterite-tetano-pertosse (DTP), morbillo-parotite-rosolia (MPR), *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB), poliovirus (vaccino inattivato e orale, rispettivamente IPV e OPV), varicella (Var), vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV), Bacillus Calmette-Guérin (BCG), meningococco C coniugato (MenC) e Rotavirus. I vaccini vivi attenuati sono stati presi in esame in 5 studi. Tre studi avevano come obiettivo la valutazione della sicurezza del vaccino BCG. Kjærgaard *et al*. hanno condotto due studi randomizzati, multicentrici in Danimarca, che hanno incluso 4263 bambini di età gestazionale compresa fra 32 e 37 settimane per valutare la sicurezza del vaccino BCG nei neonati pretermine. Il gruppo di lavoro ha randomizzato la popolazione in studio a ricevere o meno BCG alla nascita e non sono state riscontrate differenze in termini di suscettibilità alle infezioni, crescita, composizione corporea o sviluppo psicomotorio tra i due gruppi. Inoltre, non è risultata nessuna correlazione tra deficit cognitivo e vaccinazione BCG.[12,13] In un terzo studio osservazionale, Faridi *et al*. hanno invece arruolato 143 neonati prematuri (età gestazionale 31-41 settimane) che erano stati vaccinati per BCG nelle prime settimane di vita. Non è stato riscontrato nessun evento avverso nei bambini coinvolti nello studio, sebbene la valutazione della sicurezza non fosse l'obiettivo primario dello studio.[14]
Un SCCS è stato condotto da Mullooly *et al*. sui neonati fragili, come quelli con problemi respiratori, malattie infettive (per esempio, HIV) tumori o malformazioni congenite. Sono stati somministrati, come routine, diversi tipi di vaccino, inclusi quelli vivi attenuati. Il rischio osservato di *wheezing* non è risultato aumentato nei prematuri, così come in altri gruppi di pazienti considerati fragili; al contrario, sembrava essersi addirittura ridotto per qualche settimana a seguito della vaccinazione.[15]

Tabella 1. Studi sulla safety dei vaccini nei neonati prematuri

Studio (anno)	Disegno	N	Età gestazionale (sett.)	Luogo	Vaccinazione	Obiettivi	Risultati
Ben Jmaa et al. (2017)[17]	Studio clinico randomizzato controllato	56	<32	Canada	DTaP, IPV, *Haemophilus influenzae* tipo b, PCV 10	Analisi degli eventi cardio-respiratori e della risposta infiammatoria dopo immunizzazione primaria	La prima immunizzazione è stata associata con un aumento della PCR. La terapia con ibuprofene ha significativamente attenuato la variazione degli eventi cardiorespiratori dopo la prima immunizzazione ma non è stato possibile dimostrare un impatto sui livelli di PCR e PgE2.
Kjærgaard et al. (2016)[12]	Studio clinico multicentrico randomizzato controllato	4262	32-37	Danimarca	BCG	Effetti della vaccinazione BCG sulle infezioni precoci dell'infanzia, sulla crescita e lo sviluppo (prematuri e nati a termine)	Nessun effetto del vaccino sui parametri analizzati
Kjærgaard et al. (2016)[13]	Studio clinico multicentrico randomizzato controllato	4262	32-37	Danimarca	BCG	Valutazione dell'effetto non specifico del vaccino BCG somministrato alla nascita sullo sviluppo psicomotorio	Mancanza di effetto negativo del vaccino BCG sui parametri analizzati
Omeñaca et al. (2011)[18]	Studio multicentrico controllato in aperto	313	<31-termine	Spagna	(HiB)-MenC-TT, DTaP-HepB-IPV, e PCV7, MMR, Var, Rotavirus	Valutazione dell'immunogenicità e del profilo di sicurezza di Hib-MenC-TT (pretermine e nati a termine)	Nessun aumento del rischio nei pretermine
Omeñaca et al. (2011)[19]	Studio clinico	286	27-37	Spagna, Grecia	PHiD-CV in cosomministrazione a DTPa-HBV-IPV/HiB	Valutazione dell'immunogenicità e del profilo di sicurezza di PHiD-CV e antigeni vaccinali cosomministrati	PHiD-CV è risultato ben tollerato e immunogenico
Esposito et al. (2011)[23]	Studio prospettico randomizzato in aperto	105	<32-37	Italia	Influenza A/H1N1 MF59-adiuvato	Valutazione dell'immunogenicità e del profilo di sicurezza del vaccino per l'influenza A/H1N1 MF59-adiuvato in prematuri e nati a termine (6-23 mesi di età)	Una singola somminstrazione ha promosso una significativa risposta immune anche nei prematuri. Buon profilo di sicurezza e tollerabilità
Carbone et al. (2008)[20]	Studio clinico multicentrico randomizzato	191	<37	USA	DTaP	Valutazione dell'aumento degli eventi cardiorespiratori dopo DTaP	Assenza di aumento di eventi cardiorespiratori
Wilson et at. (2012)[21]	Self-controlled case-series	834. 740	28-37	Ontario, Canada	Difterite, pertosse, tetano, polio, HiB e pneumococco	Valutazione degli eventi avversi a 2 mesi dal vaccino	Minori eventi avversi nei pretermine rispetto agli SGA a termine, dato non statisticamente significativo dopo confronto con tutti i bambini nati a termine
Mullooly et al. (2011)[15]	Self-controlled case-series	18.628	28-37	USA	HBV, DTaP, MPR, HiB, IPV, Var, PCV7, influenza, OPV	Valutazione della possibile associazione *wheezing*/ vaccino di routine	Nessun aumento del rischio
Faridi et al. (2009)[14]	Studio prospettico osservazionale	143	31-41	India	BCG	Valutazione dell'efficacia e della safety del vaccino BCG	I neonati prematuri (età gestazionale 31-36 settimane) e quelli con basso peso alla nascita (<2.500 g) possono essere efficacemente vaccinati con BCG nel periodo immediatamente successivo alla nascita. La conversione della tubercolina non è un marker affidabile. La reazione locale a BCG a 8 settimane corrisponde all'immunità cellulo-mediata conferita dal vaccino

Studio (anno)	Disegno	N	Età gestazionale (sett.)	Luogo	Vaccinazione	Obiettivi	Risultati
Wilińska et al. (2016)[22]	Studio prospettico osservazionale	138	<37	Polonia	DTaP, HIB, pneumococco	Valutazione dei fattori di rischio per eventi avversi dopo la vaccinazione eseguita durante l'iniziale ospedalizzazione dei prematuri	Nessun fattore di rischio, clinico o demografico, associato allo sviluppo di eventi avversi a seguito del vaccino
Clifford et al (2011)[16]	Studio osservazionale retrospettivo	46	23-32	Australia	DTPa-IPV HBV-HiB, PCV7 e Rotavirus orale	Determinazione dei tassi di recidiva per apnea temporaneamente associata al vaccino nei prematuri e nei nati a termine e valutazione dei potenziali fattori di rischio associati ad apnea ricorrente nei prematuri	7/38 neonati prematuri con apnea e/o bradicardia dopo iniziale immunizzazione. Possibili fattori di rischio: basso peso alla nascita, ospedalizzazione corrente. Nessun prematuro con apnea ricorrente ha sperimentato un terzo episodio con l'immunizzazione seguente. Nessuno degli 8 bambini a termine con apnea ha avuto recidiva con l'immunizzazione successiva

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto da Clifford *et al*. ha valutato la frequenza di apnea e bradicardia fino a 48 ore dopo la vaccinazione con esavalente, PCV e Rotavirus in neonati prematuri e nati a termine in Australia. 7 bambini prematuri su 38 hanno sviluppato apnea ricorrente a seguito dell'immunizzazione. I possibili fattori di rischio correlati alla ricorrenza includevano: basso peso alla nascita e ospedalizzazione per complicanze dovute alla prematurità. Per questo motivo gli Autori raccomandano il monitoraggio cardiorespiratorio per un minimo di 24 ore a seguito dell'immunizzazione dei neonati pretermine con apnea post-vaccinale.[16]

Prendendo in considerazione i vaccini non vivi Ben Jmaa *et al*. hanno condotto uno studio interessante, indagando i probabili meccanismi patogenici alla base di un'eventuale reazione avversa nei neonati pretermine dopo vaccinazione. Lo studio, randomizzato, controllato, condotto su 56 prematuri (età gestazionale <32 settimane) ricoverati in terapia intensiva neonatale, ha rivelato un significativo incremento della proteina C reattiva a seguito della prima vaccinazione. Gli Autori hanno ipotizzato che i processi infiammatori promossi dall'immunizzazione potrebbero essere responsabili della depressione respiratoria spesso osservata nei neonati pretermine, suggerendo un ipotetico ruolo protettivo dell'ibuprofene.[17]

Omeñaca *et al*. hanno arruolato 313 neonati a termine e prematuri in uno studio multicentrico in aperto controllato che impiegava una combinazione di vaccini Hib-MenC-TT, che si è rivelato essere ben tollerato sia nei prematuri sia nei nati a termine. I sintomi locali associati all'iniezione erano osservati con meno frequenza per questa vaccinazione rispetto ad altre (per esempio DTaP-HepB-IPV o DTaP-IPV e PCV7.[18] Forte gonfiore al sito di iniezione dopo l'inoculo della dose di richiamo è stato riportato meno frequentemente nel gruppo dei prematuri, rispetto ai nati a termine, e si è verificato principalmente dopo somministrazione di DTaP-IPV, così come l'inappetenza. È stato registrato un solo decesso durante lo studio, dovuto a una sepsi da meningococco del gruppo B e 31 soggetti hanno sperimentato eventi avversi gravi, ma nessuno degli eventi è stato considerato correlato alla vaccinazione.[18]

In un altro studio condotto dal medesimo gruppo di lavoro è stata valutata la sicurezza del vaccino coniugato anti-pneumococco 10-valente/*Haemophilus influenzae* (proteina D) non tipizzabile (PHiD-CV) in neonati pretermine. L'incidenza di sintomatologia generale indesiderata è risultata simile tra i due gruppi (prematuri e non).[19] L'incidenza di eritema ed edema localizzato è stata inferiore nei prematuri. Gli eventi avversi più frequentemente registrati per tutti i gruppi si sono rivelati essere le infezioni del tratto respiratorio superiore; noduli al sito di iniezione dopo la dose primaria e il richiamo sono stati osservati esclusivamente nel gruppo dei nati a termine. È stato riportato un episodio di apnea in un neonato pretermine dopo la prima dose, ma l'evento non è stato correlato direttamente alla vaccinazione e si è risolto senza sequele.[19]

Uno studio multicentrico randomizzato (Carbone *et al*.) ha analizzato la frequenza degli eventi cardiorespiratori dopo inoculo di vaccino DTaP in 191 neonati prematuri (età gestazionale <37 settimane), somministrato durante il secondo mese di età cronologica. I neonati sono stati randomizzati in due gruppi: uno ha ricevuto l'immunizzazione, l'altro no. Non è stata registrata nessuna differenza significativa in termini di frequenza di apnea o bradicardia.[20]

Un ampio SCCS osservazionale (Wilson *et al*.) ha arruolato invece più di 800.000 bambini e ha valutato gli accessi al Pronto Soccorso nei 3 giorni successivi alla vaccinazione del secondo mese, relazionandoli al peso alla nascita e all'età gestazionale. I prematuri hanno dimostrato un ridotto rischio di eventi avversi a seguito del vaccino rispetto ai bambini nati a termine, ma piccoli per l'età gestazionale (SGA), ma non rispetto a quelli nati a termine. Gli Autori ritengono che la risposta immunitaria sia ridotta nei prematuri e che ciò si traduca in una minore frequenza di insorgenza di eventi avversi. Questa osservazio-

ne viene mascherata quando si mettono a confronto i prematuri con tutti i bambini nati a termine perché il ridotto peso alla nascita dei nati pretermine è esitato in una relativamente aumentata dose di vaccino.[21]

Per valutare i possibili fattori di rischio di insorgenza di eventi avversi dopo vaccinazione per DTaP, HiB e PCV nei neonati prematuri, Wilińska *et al*. hanno studiato 138 bambini di età gestazionale <37 settimane sottoposti a vaccinazione in ospedale. Nessun fattore di rischio (clinico o demografico) si è rivelato significativo dal punto di vista statistico nel predire l'eventuale sviluppo di eventi avversi.[22]

Sicurezza e tollerabilità della vaccinazione per l'influenza A/H1N1 sono state valutate nello studio di Esposito *et al*., in aperto, su 105 bambini: 35 pazienti prematuri (età gestaziona-

Tabella 2. Studi sull'immunogenicità e sull'efficacia/effectiveness della vaccinazione nei neonati prematuri

Studio (anno)	*Disegno*	*N*	*Età gestazionale (sett.)*	*Luogo*	*Vaccinazione*	*Obiettivi*	*Risultati*
Martinón-Torres et al. (2017)[34]	Studio in aperto a due bracci, multicentrico, a gruppi paralleli	200	<37	Spagna e Polonia	PCV13	Valutazione degli anticorpi circolanti anti-pneumococco 1 e 2 anni dopo la vaccinazione con PCV13 nei prematuri vs nati a termine	La schedula routinaria di vaccinazione (3 + 1) con PCV13 offre probabilmente una protezione a lungo termine maggiore nei prematuri e dovrebbe essere iniziata a prescindere dall'età gestazionale o dal peso alla nascita, senza ritardi
Kent et al. (2016)[36]	Studio clinico multicentrico randomizzato	210	<35	UK	PCV13	Valutazione dell'immunogenicità delle 3 schedule iniziali più comunemente usate per PCV13 e della risposta dei pazienti alla dose di richiamo a 12 mesi	La schedula inziale ridotta (PCV13 a 2 e 4 mesi invece di 2,3,4 mesi o 2,4,6 mesi) ha registrato concentrazioni maggiori di IgG post-richiamo ma inferiori concentrazioni dopo la prima somministrazione
Saroha (2015)[24]	Studio clinico comparativo randomizzato	180	31-33	India	BCG	Valutazione dell'immunogenicità e della safety della vaccinazione BCG somministrata precocemente o in setting ritardato.	Immunogenicità al 98,3% dopo immunizzazione alla nascita. Nessun rischio di severe complicanze registrato
van den Berg (2015)[38]	Studio clinico randomizzato	113	<32	Olanda	Pneumococco coniugato	Valutazione della risposta al vaccino dopo supplementazione di oligosaccaridi neutri e acidi	La supplementazione enterale di scGOS/lcFOS/pAOS presenta un effetto regolatorio sulla risposta al vaccino coniugato, con normalizzazione delle risposte potenziate nei prematuri simili a quelle dei neonati sani nati a termine
Ichikawa et al (2013)[25]	Studio clinico	17	< 34	Giappone	Morbillo	Valutazione della risposta precoce al vaccino per il morbillo	L'immunizzazione precoce a 6 mesi è efficace
Omeñaca et al. (2012)[26]	Studio clinico randomizzato	1009	≥ 27	Europa	Rotavirus	Valutazione della safety, reattività e immunogenicità del vaccino RIX4414	Gli eventi avversi severi sono stati riportati con una frequenza simile in entrambi i gruppi (p=0,266). Due dosi di RIX4414 sono risultate immunogeniche e ben tollerate nei pazienti selezionati
Esposito et al. (2011)[23]	Studio prospettico randomizzato	105	32-37	Italia	Influenza A/H1N1 MF59-coniugato	Valutazione dell'immunogenicità	Una singola somministrazione ha evocato una risposta immune anche nei prematuri. Buon profilo di sicurezza
Omeñaca et al. (2011)[19]	Studio clinico	286	27-37	Spagna, Grecia	PHiD-CV in cosomministrazione a DTPa-HBV-IPV/Hib	Valutazione dell'immunogenicità e della safety dei vaccini somministrati	PHiD-CV è risultato ben tollerato e immunogenico nei prematuri
Omeñaca et al. (2010)[30]	Studio clinico in aperto	186	<37	Spagna	HBV	Valutazione della risposta dopo immunizzazione primaria e richiamo con vaccino esavalente	I prematuri nati da madri HBsAg-negative e vaccinati con vaccino esavalente DTPa-HBV-IPV/Hib 2, 4, e 6 mesi hanno avuto una buona risposta immunologica e comparabile a quella dei nati a termine. La risposta in termini di tasso di sieroprotezione non risulta influenzata dall'età gestazionale o dal peso alla nascita

Studio (anno)	Disegno	N	Età gestazionale (sett.)	Luogo	Vaccinazione	Obiettivi	Risultati
Baxter et al. (2010)[29]	Studio prospettico case series	131	< 32	UK	Difterite, tetano, HiB, MenC, pneumococco coniugato (PnC)	Immunogenicità dei vaccini comuni nei pretermine	I neonati prematuri avevano meno probabilità di raggiungere livelli protettivi di anticorpi per MenC e HiB; nessuna differenza significativa nella percentuale di bambini protetti vs difterite e tetano. La protezione è risultata inferiore all'atteso sulla base di dati derivanti da studi clinici sui prematuri per i vaccini HiB e su sierotipi specifici di pneumococco. Anche i risultati per il MenC erano inferiori all'atteso
Roué et al. (2014)[27]	Studio prospettico osservazionale	217	<37	Francia	Rotavirus	Impatto del vaccino sui pazienti in studio	Sicurezza comparabile tra prematuri e nati a termine. Efficacia significativa del vaccino pentavalente sul numero di ospedalizzazioni in una popolazione di bambini al di sotto dei 3 anni nata prima del termine
Vermeulen et al. (2013)[32]	Studio prospettico osservazionale di coorte	68	<31	Belgio	Vaccino a cellule intere Tetracoq, vaccino acellulare Tetravac, Infanrix-hexa	Immunizzazione con diversi vaccini per *B. pertussis*	Le risposte cellulari antigene-specifiche erano ancora presenti nei bambini di un anno nati prima del termine e vaccinati alla loro età cronologica. La dose di richiamo non ha promosso significativamente le risposte immuni cellulari e il bilancio Th1/Th2 delle risposte è modulato dai diversi vaccini
Tsuda et al. (2012)[28]	Studio prospettico osservazionale di coorte	54	<37	Giappone	HiB	Valutazione della risposta immunitaria al vaccino coniugato	Tassi di positività agli anticorpi inferiori registrati nei prematuri rispetto ai nati a termine. Fattori di rischio per inferiore concentrazione di anticorpi dopo tre dosi di vaccino: età alla prima somministrazione e nessun impiego antenatale di steroidi
Moss et al. (2010)[37]	Studio prospettico osservazionale	220	23,9-37	UK	PCV7	Risposte al vaccino coniugato in prematuri a 2,3 e 4 mesi di età	Una dose di richiamo nel secondo anno di vita potrebbe rivelarsi necessaria
Klein et al. (2010)[31]	Studio prospettico osservazionale	88	≤33-37	USA	Poliovirus inattivato	Valutazione delle risposte delle cellule T dei prematuri al vaccino	I prematuri sviluppano livelli anticorpali sieroprotettivi per tutti e 3 i sierotipi somministrati in un vaccino combinato. Inoltre i prematuri rispondono mediante cellule T responder specifiche per la polio e linfoproliferazione. I prematuri con livelli circolanti significativamente inferiori di cellule T della memoria CD4+CD45RO+ rispetto ai nati a termine a 7 mesi di vita avevano una linfoproliferazione specifica per il poliovirus di tipo 3 minore rispetto ai nati a termine
Faridi et al. (2009)[14]	Studio prospettico osservazionale	143	31-41	India	BCG	Valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino BCG nei prematuri	I neonati prematuri (età gestazionale 31-36 settimane) e quelli con basso peso alla nascita (<2.500 g) possono essere efficacemente vaccinati con BCG nel periodo immediatamente successivo alla nascita. La conversione della tubercolina non è un marker affidabile. La reazione locale a BCG a 8 settimane corrisponde all'immunità cellulo-mediata conferita dal vaccino

Studio (anno)	Disegno	N	Età gestazionale (sett.)	Luogo	Vaccinazione	Obiettivi	Risultati
Shen et al. (2013)[39]	Studio retrospettivo osservazionale	683.354	<37	Canada	Influenza	Efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale in bambini prematuri e nati a termine di età compresa fra 6 e 23 mesi	Risultati non conclusivi per quanto riguarda l'efficacia nei prematuri
Hviid (2009)[33]	Studio retrospettivo osservazionale	879,424	≥20	Danimarca	Vaccino a cellule intere e acellulare per la pertosse	Efficacia di due vaccini per la pertosse in neonati prematuri	La prima dose di vaccino a cellule intere non è risultata protettiva nei prematuri. A completamento della serie primaria efficacia paragonabile nei prematuri e nei nati a termine

le <32 settimane); 35 prematuri con età gestazionale compresa fra 32 e 36 settimane e 35 soggetti a termine (età gestazionale 37-42 settimane). Non è stato registrato nessun evento avverso severo. Effetti indesiderati locali, raramente registrati sia nei prematuri, sia nei nati a termine, non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi.[23]

Studi sull'immunogenicità ed efficacia/effectiveness dei vaccini (Tabella 2)

L'immunogenicità e l'efficacia/effectiveness dei vaccini sono state valutate in 18 studi che hanno globalmente incluso 1.566.005 neonati. In particolare, sono stati selezionati: uno studio case series, 9 studi clinici, 6 studi osservazionali prospettici e 2 studi osservazionali retrospettivi. Sono state valutate le vaccinazioni per DTP, HiB, MenC, PCV, morbillo, influenza, Rotavirus, poliovirus, HBV e BCG. I vaccini attenuati vivi sono stati l'oggetto di 6 studi. BCG è stato indagato in 3 studi. Il morbillo in uno e il Rotavirus in due studi.

L'immunogenicità e la sicurezza della vaccinazione BCG somministrata precocemente o tardivamente in neonati prematuri (età gestazionale: 31-33 settimane) sono state prese in esame nello studio di Saroha *et al*. Il 98% dei soggetti ha ottenuto una buona immunizzazione dopo vaccino BCG alla nascita (valutazione effettuata attraverso conversione della *Purified Protein Derivative* – PPD – formazione della cicatrice e innalzamento, a seguito della vaccinazione BCG, dei livelli di IFN-γ) e non sono state osservate complicazioni.[24]

Un altro studio sulla vaccinazione BCG è stato condotto dal gruppo di lavoro di Faridi *et al*. in uno studio prospettico osservazionale che ha valutato l'efficacia del BCG somministrato ai neonati di età gestazionale compresa fra 31 e 34 settimane entro 7 giorni dalla nascita. Gli Autori hanno concluso che è possibile eseguire la vaccinazione BCG nei neonati pretermine, ma la conversione della tubercolina non è un test affidabile per la valutazione della risposta.[14]

Ichikawa *et al*. hanno investigato efficacia e sicurezza dell'immunizzazione precoce per morbillo in neonati pretermine a 6 mesi di vita, momento in cui gli anticorpi materni non risultano più protettivi nella maggior parte dei bambini. Invece di seguire il protocollo standard, 17 neonati sono stati vaccinati a 6 mesi di vita (la loro età gestazionale media era 29 settimane e 5 giorni). A un mese dalla vaccinazione i test di neutralizzazione hanno rivelato un aumento significativo del titolo anticorpale in tutti i casi che durava per almeno 1 anno dalla somministrazione.[25]

Omeñaca *et al*. hanno valutato sicurezza e immunogenicità di un vaccino per Rotavirus in neonati prematuri europei. 1009 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2 dosi di vaccino orale per Rotavirus o placebo: i risultati hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del vaccino.[26]

L'impatto della vaccinazione per il Rotavirus è stato argomento di investigazione per un altro gruppo: Roué *et al*. hanno valutato le conseguenze di una campagna di vaccinazione contro il Rotavirus sulle ospedalizzazioni per gastroenterite da Rotavirus in bambini di età uguale o inferiore a 3 anni nati prematuramente. I risultati hanno evidenziato una riduzione significativa della patologia in questa categoria di pazienti (il focus era sull'efficacia del vaccino pentavalente).[27]

Prendendo in considerazione i vaccini non vivi o inattivati, Tsuda *et al*. hanno valutato l'immunogenicità del vaccino HiB in neonati prematuri giapponesi, osservando che, dopo tre dosi di vaccino, nei prematuri venivano ottenuti titoli anticorpali inferiori rispetto ai nati a termine. I fattori di rischio associati con titolo inferiore sono stati: prima vaccinazione eseguita precocemente e assenza di storia di steroidi antenatali.[28] Uno studio prospettico, *case series*, con 131 neonati di età gestazionale almeno inferiore alle 32 settimane (Baxter *et al*.) ha valutato la risposta anticorpale dei pazienti alle vaccinazioni DT, HiB, MenC, e PCV. Quando messi a confronto con neonati a termine, i prematuri raggiungevano meno frequentemente un titolo anticorpale protettivo vs MenC e HiB, mentre i tassi di protezione vs difterite e tetano risultavano comparabili.[29]

Omeñaca *et al*. hanno messo a confronto la risposta immunitaria di neonati prematuri e a termine all'antigene dell'epatite B dopo vaccino DTPa-HBV-IPV/HiB a 2-4-6 mesi e alla dose di richiamo ai 18 mesi. Questo studio, in aperto, ha evidenziato come sia la somministrazione primaria, sia il richiamo, promuovano una buona risposta all'antigene nei prematuri.[30]

Klein *et al*. hanno indagato le risposte delle cellule T di neonati prematuri rispetto ai nati a termine dopo la vaccinazione

anti-polio (virus inattivato), registrando risultati simili nei due gruppi.[31]

La risposta e l'efficacia della vaccinazione anti-pertosse sono state indagate in due lavori.[32,33]

In uno studio prospettico condotto da Vermeulen *et al*. è stata valutata la persistenza delle risposte immuni specifiche vs *Bordetella pertussis* in tre gruppi di bambini di un anno nati prematuramente che avevano ricevuto, rispettivamente, una dose di vaccino cellulare vs due tipi di vaccino acellulare.[32] Hanno valutato 68 pazienti di età gestazionale <31 settimane dimostrando che, nei neonati prematuri, la risposta cellulare immune persiste almeno fino ai 13 mesi, quando viene eseguita la dose di richiamo. Il richiamo non ha provocato le risposte cellulari immuni, ma è stato utile per mantenere le risposte immunitarie nella maggior parte dei pazienti prematuri. Le risposte all'interferon-gamma (IFN-γ) erano più basse nei vaccinati IR rispetto agli altri tipi di vaccino, con una risposta immune di tipo Th2 più elevata.[32] L'efficacia di una schedula vaccinale completa per la pertosse sia con vaccino cellulare, sia acellulare, è risultata simile nei neonati prematuri e a termine anche in un altro studio osservazionale retrospettivo su 879.424 bambini condotto da Hviid.[33]

Lo studio di Omeñaca *et al*. ha valutato l'immunogenicità del PHiD-CV nei neonati prematuri. La maggior parte dei neonati a termine e prematuri ha mostrato una buona risposta anticorpale verso ogni sierotipo, alla prima dose e a quella di richiamo. È stata osservata una riduzione nelle concentrazioni di anticorpo sierotipo-specifico e nella titolazione dell'attività opsonofagocitica (OPA) tra il periodo immediatamente precedente la prima somministrazione e quello pre-richiamo.[19]

Uno studio in aperto e multicentrico condotto da Martinón-Torres *et al*. ha valutato i titoli anticorpali sierotipo-specifici uno e due anni dopo l'ultima somministrazione di PCV13 in 100 neonati prematuri e 100 nati a termine che avevano ricevuto il vaccino PCV13 a 2,3,4 e 12 mesi di vita. Gli Autori hanno rilevato che, sebbene il titolo anticorpale specifico fosse significativamente inferiore nei prematuri rispetto ai nati a termine per la maggior parte dei sierotipi, i livelli specifici di IgG dopo 2,3,4 mesi risultavano protettivi contro la malattia pneumococcica invasiva nella maggior parte dei soggetti. Gli Autori hanno concluso il lavoro suggerendo che i prematuri debbano ricevere le vaccinazioni rispettando la loro età cronologica.[34,35]

Uno studio clinico randomizzato di Kent *et al*. ha coinvolto 210 bambini prematuri (età gestazionale <35 settimane) randomizzati a ricevere PCV13 a 2 e 4 mesi (schedula ridotta) o a 2,3 e 4 mesi (schedula accelerata) o a 2,4 e 6 mesi (schedula estesa). Tutti i bambini hanno ricevuto una dose di richiamo a 12 mesi di vita. Quasi tutti i bambini arruolati, indipendentemente dalla schedula ricevuta o dal sierotipo, hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo. La schedula ridotta però (2 e 4 mesi) ha fatto registrare un livello di anticorpi post-immunizzazione primaria inferiore e titoli più elevati di IgG post-richiamo.[36]

Le risposte al vaccino anti-pneumococcico coniugato nei neonati pretermine sono state valutate anche da Moss *et al*. In questo studio gli Autori hanno confermato che il titolo anticorpale specifico, misurato dal test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), era significativamente più elevato nei neonati a termine rispetto ai prematuri prima dell'immunizzazione. Titoli post-vaccinali inferiori sono stati inoltre osservati nei prematuri per il sierotipo 23F. I livelli degli altri anticorpi risultavano sufficienti per gli altri sierotipi testati. Nei bambini che non hanno ricevuto la dose di richiamo i titoli anticorpali sono scesi in maniera tangibile, tranne che per il sierotipo 6B. Queste osservazioni supportano la necessità di provvedere a somministrare una dose di richiamo nel secondo anno di vita.[37]

Van den Berg *et al*. hanno indagato l'effetto della supplementazione con oligosaccaridi nei neonati prematuri sulla risposta al vaccino anti-pneumococcico coniugato ai polisaccaridi e hanno riscontrato che questa supplementazione aumenta la risposta immune nei prematuri.[38]

L'efficacia e l'immunogenicità del vaccino antinfluenzale sono state indagate in due studi.[23,39]

Un altro studio clinico randomizzato condotto da Esposito *et al*. ha valutato la capacità immunizzante di un vaccino monovalente MF59 adiuvato per la pandemia influenzale A/H1N1 del 2009. Gli Autori hanno arruolato 105 bambini (6-23 mesi di età), 69 dei quali nati prematuramente: i risultati hanno evidenziato come una singola dose di questo vaccino fosse in grado di promuovere una risposta immune verso questo tipo di influenza.[23]

Sen *et al*. hanno infine analizzato l'efficacia del vaccino stagionale antinfluenzale per oltre 5 stagioni (2004-2005 fino a 2008-2009) in più di 600.000 neonati prematuri e a termine di età compresa fra 6 e 23 mesi, senza rilevare differenze significative tra i gruppi.[39]

Discussione

Sono stati analizzati 12 studi sulla *safety* condotti in neonati prematuri. I risultati hanno messo un evidenza un buon profilo di sicurezza dei vaccini e nessun aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto ai nati a termine. Una piccola percentuale ha mostrato distress respiratorio dopo l'immunizzazione che non ha richiesto ventilazione meccanica. In ogni caso, questi bambini presentavano, di base, peggiori condizioni cliniche (setticemia, o patologie polmonari) già prima dell'atto vaccinale.[22] Non è stato identificato nessun fattore di rischio significativo, demografico o clinico, nemmeno quando il più basso peso alla nascita e l'ospedalizzazione dovuta a complicazioni sembravano influenzare la frequenza di apnea o bradicardia dopo l'immunizzazione.[16,22] L'ospedalizzazione

e le condizioni critiche possono essere cause di ritardo nelle vaccinazioni. La maggior parte dei pazienti critici è ricoverata in ospedale per periodi più lunghi ed è la popolazione che avrebbe più bisogno di essere protetta dalle malattie prevenibili e, al contempo, quella più a rischio di eventi avversi. La paura degli eventi avversi può rappresentare un motivo di preoccupazione medica riguardo alla vaccinazione, ma i risultati di questa indagine confermano il buon profilo di sicurezza di molte vaccinazioni. In questa revisione sono stati presi in esame diversi tipi di vaccini e non sono stati registrati aumenti di rischio di eventi avversi nei prematuri. Perciò, sarebbe raccomandabile non ritardare l'immunizzazione in questi soggetti, rispettando le schedule previste per l'età cronologica, a meno che gli eventi cardiorespiratori che si dovessero manifestare non risultino difficili da gestire. Studi precedenti hanno dimostrato che è sicuro somministrare i vaccini anche nei reparti di terapia intensiva, ma, da quanto emerge dalla nostra analisi, questa pratica non sembra essere vincolante.[40,41]

L'altra principale preoccupazione riguarda l'efficacia/effectiveness. Questo aspetto è stato analizzato in 18 studi che, globalmente, hanno valutato l'efficacia dei vaccini soddisfacente, sebbene possano essere fatte alcune considerazioni specifiche per alcuni tipi di immunizzazione.

Uno studio non è stato conclusivo riguardo all'effectiveness della vaccinazione nei prematuri e riguardava il vaccino antinfluenzale.[39]

Secondo i risultati di un altro studio i prematuri hanno meno probabilità di ottenere titoli anticorpali sufficienti a garantire l'immunizzazione contro MenC, pneumococco e HiB, ma non vs difterite e tetano.[29] Similmente, Tsuda *et al*. hanno riportato livello anticorpali inferiori nei prematuri rispetto ai nati a termine dopo vaccinazione per HiB. I fattori di rischio per una risposta inferiore dopo tre dosi sono risultate essere: età inferiore al momento della vaccinazione e mancanza di impiego di steroidi nel periodo prenatale.[28] Moss *et al*. hanno messo in evidenza l'importanza di una dose di richiamo per la vaccinazione PCV7 che potrebbe essere somministrata nel corso del secondo anno di vita, per promuovere una buona risposta.[37]

La supplementazione enterale con oligosaccaridi neutri e acidi sembra avere un effetto regolatorio sulla risposta immune al vaccino anti-pneumococco coniugato al polisaccaride.[38]

Inoltre Ichikawa ha implementato un protocollo precoce per la vaccinazione anti-morbillo nei prematuri, registrando che l'immunizzazione è già efficace a 6 mesi di vita in questi pazienti.[25]

Questo studio presenta diversi limiti: nonostante si sia cercato di essere più accurati possibile nella ricerca bibliografica, alcuni studi potrebbero essere stati trascurati. Per minimizzare la possibilità di incorrere in questo errore due Autori hanno effettuato, indipendentemente, la ricerca. Un'altra limitazione è rappresentata dalla piccola dimensione del campione per ogni tipo di vaccino; questo è particolarmente evidente per i vaccini vivi attenuati: sono pertanto necessari ulteriori approfondimenti. Inoltre, i dati riguardanti i neonati estremamente prematuri sono molto scarsi e non è stato sempre possibile effettuare una distinzione dei risultati in base al grado di prematurità. Infine, la popolazione in studio era principalmente composta da prematuri altrimenti sani, ma potrebbe essere interessante considerare anche quelli affetti da altre patologie (per esempio: broncodisplasia).

Conclusioni

Sulla base degli studi presi in esame i risultati ottenuti supportano l'attuale raccomandazione a non ritardare la schedula vaccinale nei prematuri poiché è un atto medico sicuro, dal punto di vista clinico, vaccinare i bambini alla loro età cronologica. Sebbene i dati di safety siano rassicuranti, saranno necessari ulteriori studi per analizzare la risposta immune e l'efficacia specifiche dei molti tipi di vaccini disponibili nei neonati prematuri, specialmente per quelli vivi attenuati, e per verificare l'eventuale necessità di somministrare una dose di richiamo aggiuntiva.

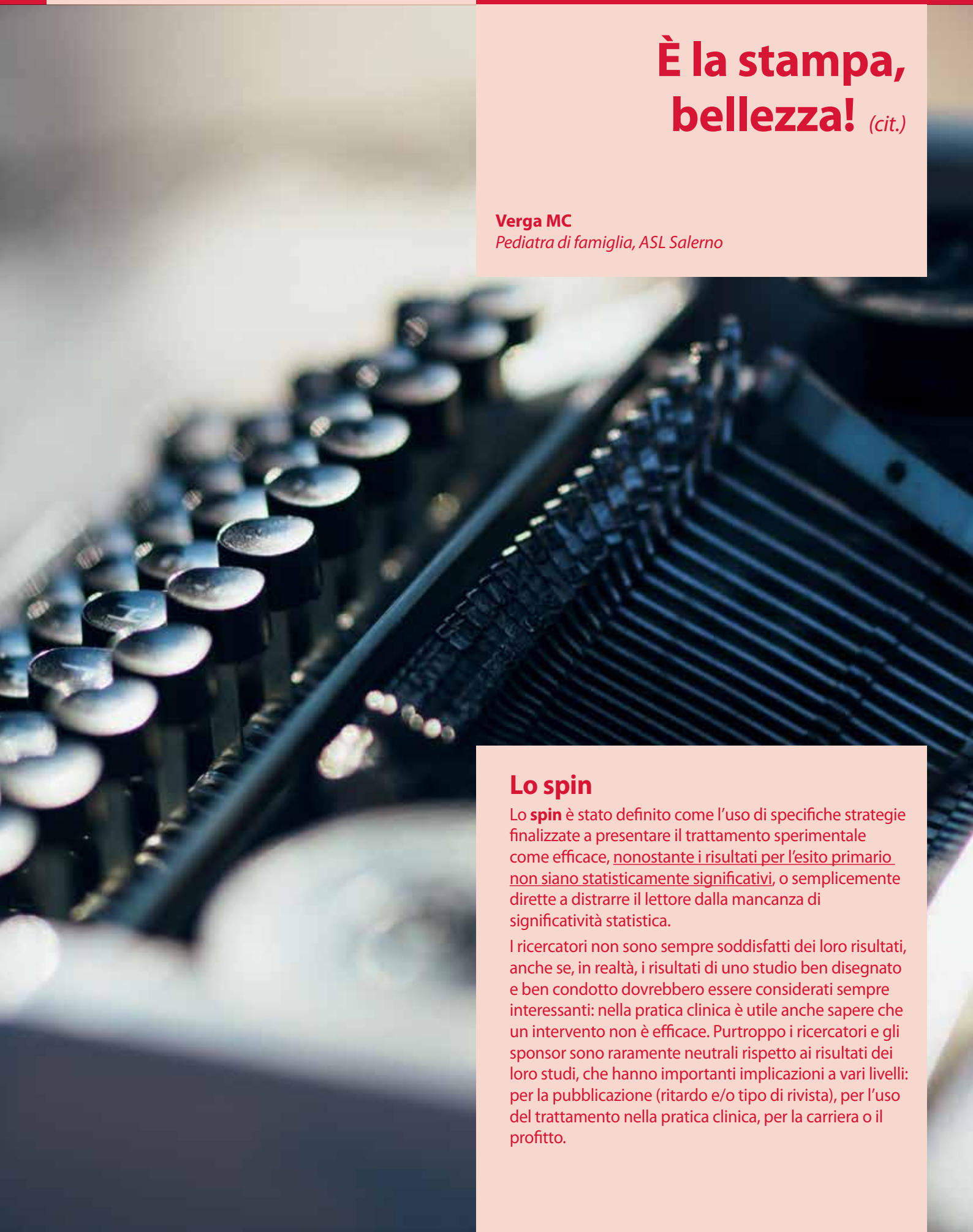
Bibliografia

1. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet 2015;386:2145-91.
2. Saigal S. In their own words: Life at adulthood after very premature birth. Semin Perinatol 2016;40:578-83.
3. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol 2012;2012:985646.
4. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. Vaccine 2016 Dec 20;34(52):6681-6690. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.015. Epub 2016 Nov 18. Review.
5. Saari TN and the American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 2003;112(1 Pt 1):193-8.
6. Woestenberg PJ, van Lier A, van der Maas NA et al. Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm and low birth weight infants in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2014;33:190-8.
7. Gad A, Shah S. Special immunization considerations of the preterm infant. J Pediatr Health Care 2007;21:385-91.
8. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: Causes, consequences, and a call to action. Vaccine 2015;33 Suppl 4:D66-71.
9. Cerutti M, De Lonlay P, Menni F et al. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. Vaccine 2015;33:6520-4.
10. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L et al. Safety of DTaP-IPV-HIb-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. Vaccine 2007;25:1036-42.
11. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. BMC Pediatr 2006;6:20.
12. Kjærgaard J. Bacillus Calmette-Guérin vaccination at birth: Effects on early childhood infections, growth, and development. Dan Med J 2016;63(11).
13. Kjærgaard J, Stensballe LG, Birk NM et al. Lack of a Negative Effect of BCG-Vaccination on Child Psychomotor Development: Results from the Danish Calmette Study - A Randomised Clinical Trial. PLoS One 2016;11(4):e0154541.
14. Faridi M, Kaur S, Krishnamurthy S, Kumari P. Tuberculin conversion and leukocyte migration inhibition test after BCG vaccination in newborn infants. Hum Vaccin 2009;5:690-5.
15. Mullooly JP, Schuler R, Mesa J and the VSD team. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants. Vaccine 2011;29:7611-7.
16. Clifford V, Crawford NW, Royle J et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. Vaccine 2011;29(34):5681-7.
17. Ben Jmaa W, Hernández AI, Sutherland MR et al. Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm Infants <32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study. Pediatr Infect Dis J 2017;36(10):988-94.
18. Omeñaca F, Arístegui J, Tejedor JC et al. Combined Haemophilus Influenzae type B-Neisseria meningitidis serogroup C vaccine is immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely recommended vaccines. Pediatr Infect Dis J 2011;30(11):e216-24.
19. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2011;128(2):e290-8.
20. Carbone T, McEntire B, Kissin D et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. Pediatrics 2008;121(5):e1085-90..
21. Wilson K, Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-month vaccination. Hum Vaccin Immunother 2012;8:592-5.
22. Wilińska M, Warakomska M, Głuszczak-Idziakowska E, Jackowska T. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. Dev Period Med 2016;20:296-305.
23. Esposito S, Pugni L, Daleno C et al. Influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine in preterm and term children aged 6 to 23 months. Pediatrics 2011;127:e1161-8.
24. Saroha M, Faridi MM, Batra P, Kaur I, Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. Hum Vaccin Immunother 2015;11:2864-71.
25. Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M et al. Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. Pediatr Int 2013;55:163-8.
26. Omeñaca F, Sarlangue J, Szenborn L et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. Pediatr Infect Dis J 2012;31:487-93.
27. Roué JM, Nowak E, Le Gal G et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. Clin Vaccine Immunol 2014;21:1404-9.
28. Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H et al. Immune response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in preterm infants. Pediatr Int 2012;54:64-7.
29. Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, Ding DC. Vaccinating premature infants in a Special Care Baby Unit in the UK: results of a prospective, non-inferiority based, pragmatic case series study. Hum Vaccin 2010;6:512-20.
30. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. Infect Dis Obstet Gynecol 2010;2010:802503.
31. Klein NP, Gans HA, Sung P et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. J Infect Dis 2010;201:214-22.
32. Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V et al. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. Vaccine 2013;31:1981-6.
33. Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. Vaccine 2009;27:3035-8.
34. Martinón-Torres F, Wysocki J, Center KJ et al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. Pediatr Infect Dis J 2017;36:326-32.
35. Martinón-Torres F, Czajka H, Center KJ et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. Pediatrics 2015;135:e876-86.
36. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Scorrer T et al. Schedules for Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. Pediatrics 2016;138(3).
37. Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA et al. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1810-6.
38. van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR et al. Response on Pneumococcal Vaccine in Preterm Infants After Neutral and Acidic Oligosaccharides Supplementation. Pediatr Infect Dis J 2015;34:976-82.
39. Sen S, Campitelli MA, Calzavara A et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons. Vaccine 2013;31:2974-8.
40. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. BMC Pediatr 2006;19:6-20.
41. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. Acta Paediatr 2001;90:916-20.

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

È la stampa, bellezza! *(cit.)*

Verga MC
Pediatra di famiglia, ASL Salerno



Lo spin

Lo **spin** è stato definito come l'uso di specifiche strategie finalizzate a presentare il trattamento sperimentale come efficace, nonostante i risultati per l'esito primario non siano statisticamente significativi, o semplicemente dirette a distrarre il lettore dalla mancanza di significatività statistica.

I ricercatori non sono sempre soddisfatti dei loro risultati, anche se, in realtà, i risultati di uno studio ben disegnato e ben condotto dovrebbero essere considerati sempre interessanti: nella pratica clinica è utile anche sapere che un intervento non è efficace. Purtroppo i ricercatori e gli sponsor sono raramente neutrali rispetto ai risultati dei loro studi, che hanno importanti implicazioni a vari livelli: per la pubblicazione (ritardo e/o tipo di rivista), per l'uso del trattamento nella pratica clinica, per la carriera o il profitto.

Nel 2010 Isabelle Boutron, medico ed epidemiologo della *Paris Descartes University*, valutò le strategie di spin usate nei report degli studi controllati randomizzati (RCTs - *Randomized Controlled Trials*) pubblicati nel dicembre 2006.[1]

Boutron e collaboratori ne esaminarono 616. Selezionarono solo gli studi con due gruppi di confronto, con gli esiti primari chiaramente specificati e con risultati statisticamente non significativi (per esempio, p ≥0,05). Ne inclusero quindi 72 e i risultati furono abbastanza sconcertanti.

49 abstract (**68%**) e 44 testi (**61%**) presentavano spin almeno in una sezione (Introduzione, Materiali e Metodi, Analisi statistica, Risultati, Discussione, Conclusioni). **Più del 50%** delle "**Conclusioni**" presentava spin.

In 24 abstract (**33,3%**) e in 19 conclusioni (**26,4%**) il livello di spin era alto (raccomandazione del trattamento nella pratica clinica, nessuna incertezza nell'impostazione, nessuna raccomandazione per ulteriori studi, nessuna ammissione di risultati statisticamente non significativi per gli esiti primari).

Particolarmente importante era l'alta prevalenza di spin nell'abstract: quasi sempre il lettore formula il giudizio proprio dalla lettura dell'abstract e, in base a questo, decide se leggere o meno l'intero articolo. Non sempre, però, il *full text* è disponibile gratuitamente, nel qual caso le decisioni cliniche vengono prese solo in base a ciò che è riportato nell'abstract.

Strategie di spin

Ma come si organizza lo spin?

- La strategia più comune è quella **di focalizzare l'attenzione sui risultati statisticamente significativi di analisi diverse dagli esiti primari**, come le analisi degli esiti secondari.
  Per esempio, consideriamo uno studio sull'efficacia di un farmaco nel ridurre il rischio di ictus (esito primario): i risultati dimostrano che, nel gruppo dei pazienti che assume il farmaco, si registra la stessa incidenza di ictus del gruppo controllo, quindi il farmaco non è efficace ma gli Autori sottolineano che la pressione arteriosa (esito surrogato) è significativamente più bassa.

- Un'altra strategia comune è quella **di presentare il valore di p >0,05 come statisticamente significativo per dimostrare una similarità di effetti** quando lo studio non è disegnato per valutare equivalenze o non inferiorità. In pratica il farmaco non riduce il rischio di ictus, ma ha la stessa farmacocinetica di un altro farmaco noto.

- Alcuni Autori inoltre effettuano la **comparazione all'interno dello stesso gruppo** e non con un gruppo di controllo.

XXX

Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

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

TEATRO DI ORTIGIA • 7 - 10 GIUGNO 2018

SIRACUSA

GIOVEDÌ 7 GIUGNO 2018 — TEATRO DI ORTIGIA

12.00 Registrazione dei partecipanti

•CORSI SATELLITI• **SALA PLENARIA** • 13.00 - 16.00

Corso a numero chiuso. Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA AMBULATORIALE ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSUTI

RELATORI
Dermatologo: *Teresa Oranges* - Pediatra: *Giuseppe Ruggiero*

OBIETTIVO: *Presentare le manifestazioni cliniche e i procedimenti diagnostici e terapeutici relativi alle principali patologie dermatologiche che afferiscono in ambulatorio pediatrico*

OBIETTIVI DIDATTICI: *I partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di sospettare, diagnosticare e monitorare:*

- Uso dei cortisonici topici in età pediatrica
  Giuseppe Ruggiero
- Psoriasi in età pediatrica: conoscerla per diagnosticarla
  Teresa Oranges
- Le patologie dell'area genitale
  Giuseppe Ruggiero
- Rare ma non troppo: le malattie dermatologiche che il pediatra non deve ignorare
  Teresa Oranges

RAZIONALE: *il corso si propone di presentare casi clinici vissuti in Ambulatorio e attraverso questi di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative a patologie dermatologiche tipiche dell'età pediatrica. Particolare interesse inoltre sarà dato all'indirizzo terapeutico delle varie patologie discusse con particolare riguardo all'uso dei cortisonici in età pediatrica. Il corso è indirizzato a pediatri e dermatologi.*

• 16.00 - 17.30 **ALLERGIA AI FARMACI**

Relatori: *Roberto Bernardini, Iride Dello Iacono, Lucia Diaferio,*
Conduttore: *Daniele Giovanni Ghiglioni*

- Allergia ai FANS
- Allergia agli antibiotici
- Ipersensibilità ai vaccini

Discussant: *Maria Concetta Zinna*
Discussione

• 17.30 - 19.00

INAUGURAZIONE, PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO
E SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI
Paolo Biasci, Giovanni Corsello,
Antonio Rotondo, Alberto Villani

Premiazione Presidenti Emeriti SIPPS
Giuseppe Chiumello, Marcello Giovannini, Gian Paolo Salvioli

Relazione del Presidente SIPPS
LA NOSTRA CARE
Giuseppe Di Mauro

SALA PLENARIA • 19.00 - 21.00

LETTURE MAGISTRALI
Introducono: *Paolo Biasci, Giovanni Corsello,*
Antonio Rotondo, Alberto Villani
I PRIMI MILLE GIORNI

L'alba del neurosviluppo *Ernesto Burgio*

L'alba dell'intelligenza *Daniela Lucangeli*

21.00 Cena sociale

VENERDÌ 8 GIUGNO 2018 — TEATRO DI ORTIGIA

• 08.00 - 09.00 •COMUNICAZIONI ORALI•

Presidente: *Salvatore Grosso*
Moderatori: *Giovanni Puzzo, Massimo Tirantello*

• 09.00 - 11.30

I SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE
Presidente: *Antonella Di Stefano*
Moderatori: *Giuseppe Iacono, Immacolata Scotese*

Febbre e dolore nel bambino: il ruolo della compliance per l'efficacia terapeutica *Michele Miraglia del Giudice*

Reflusso gastroesofageo ed asma: nuove evidenze *Michele Miraglia del Giudice*

Vitamine del gruppo B: cosa c'è di nuovo *Gianni Bona*

Stato dell'arte sulla Ricerca in Low Dose Medicine e possibili applicazioni in Pediatria *Gianni Bona*

Corretta idratazione in età evolutiva *Andrea Vania*

Importanza della Vitamina D
nella seconda e terza infanzia *Francesco Vierucci*

Discussant: *Annamaria Santangelo*
Discussione

• 11.30 - 13.30

II SESSIONE
GUIDA PRATICA OCULISTICA IN ETÀ EVOLUTIVA
Presidente: *Vito Console*
Moderatori: *Giulio Barbero, Milena Lo Giudice*

Principali quadri clinici dell'età neonatale *Elena Piozzi*

Le red flags per il pediatra *Paolo Nucci*

Cosa deve saper fare il Pediatra di famiglia ai bilanci di salute *Valter Spanevello, Fiorenza Ducceschi*

L'occhio nelle malattie sistemiche *Antonino Gulino*

Discussant: *Michele Fiore*
Discussione

• 13.30 Pausa Pranzo

SALA PLENARIA • 14.30 - 16.00

III SESSIONE
IL RUOLO DELLA VITAMINA D E DEI PROBIOTICI NELLA IMMUNO-MODULAZIONE DELLA RISPOSTA ALLERGICA
Presidente: *Francesco Tancredi*
Moderatore: *Salvatore Barberi, Alessandro Manzoni*

Vitamina D: L'azione *Diego Peroni*

I meccanismi patogenetici del Lactobacillus reuteri DSM 17938 *Oliviero Rossi*

Applicabilità su basi scientifiche *Michele Miraglia del Giudice*

Discussant: *Salvatrice Petrino*
Discussione

SALA PLENARIA • 16.00 - 17.00

IV SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE
Presidente: *Antonino Leocata*
Moderatori: *Giuseppe Mazzola, Angelo Milazzo*

AccoglieRete: minori oltre il colore *Carla Trommino*

Il garante dell'infanzia: quando è un pediatra *Leo Venturelli*
Emoglobinopatie…da sbarco *Paola Giordano*

Discussant: *Maria Cristina Maggio*
Discussione

• 17:00 Assemblea dei Soci SIPPS

SABATO 9 GIUGNO 2018 — TEATRO DI ORTIGIA

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00
•COMUNICAZIONI ORALI•

Presidente: *Emanuele Miraglia del Giudice*
Moderatori: *Lucia Diaferio, Giovanna Tezza*

• 09.00 - 11.00

V SESSIONE CONSENSUS
ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE: TRADIZIONI, EVIDENZE E QUESITI DA RISOLVERE
Presidente: *Luca Bernardo*
Moderatori: *Margherita Caroli, Valter Spanevello*

Metodologia della Consensus *Marcello Bergamini*

Interazione fra alimentazione complementare ed allattamento materno o con formula *Andrea Vania*

Relazioni affettive e strumenti di educazione parentali nell'attuazione dell'Alimentazione Complementare *Leo Venturelli*
Alimenti industriali e casalinghi *Domenico Careddu*

Dall'Allattamento a Richiesta all'Alimentazione Complementare a Richiesta *Mattia Doria*

Discussant: *Giovanni Simeone*
Discussione

• 11.00 – 11.30 LETTURA
Introduce: *Salvatore Grosso*
I disturbi dell'apprendimento dalla farmacologia alla clinica
Andrea Novelli, Monica Pierattelli

• 11.30 - 13.30

VI SESSIONE GUIDA PRATICA GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA
Presidente: *Giuseppe Saggese*
Moderatori: *Michele Fiore, Maurizio Vanelli*
Le problematiche ginecologiche nella pratica ambulatoriale del pediatra di famiglia *Filomena Palma*

Iperandrogenismi *Metella Dei*

Alterazioni del ciclo mestruale *Gabriele Tridenti*

Contraccezione e Gravidanza in adolescenza
Francesco Privitera

Discussant: *Ferdinando Gulino*
Discussione

• 13.30 Pausa Pranzo

• 14.30 - 17.00

VII SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE
Presidente: *Lorenzo Pavone*
Moderatori: *Alberto Martelli, Carmelo Salpietro*

Nuove linee Guida per l'alimentazione della popolazione pediatrica italiana INRAN *Andrea Ghiselli*

La comunicazione dei rischi e i rischi della comunicazione
Francesco Pilli

App ed altri devices per genitori 4.0: il ruolo del pediatra
Giovanna Tezza, Leo Venturelli

Non c'è trucco non c'è inganno… approccio critico alle evidenze scientifiche
Maria Carmen Verga

Conoscere per crescere in sicurezza e salute *Francesco Pastore*

Discussant: *Angelo Tummarello*
Discussione

• 16.30 - 17.00 LETTURA
Quando il reflusso gastro-esofageo necessita di una formula speciale *Vito Leonardo Miniello*

• 17.00 - 19.00

VIII SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE
Presidente: *Martino Ruggieri*
Moderatori: *Nicola Cassata, Carlo Gilistro*

Le novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne *Giuseppe Vita*

OM-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti
Michele Fiore

Enuresi: non perdiamo tempo! Le conseguenze del trattamento
Laura Chiozza

La dieta mediterranea come fattore di prevenzione in gravidanza ed in età evolutiva
Margherita Caroli, Andrea Vania

Update su Helicobacter Pylori *Ruggiero Francavilla*

Storia della care al bambino del bacino del mediterraneo
Italo Farnetani

Discussant: *Massimo Tirantello*
Discussione

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

• COMUNICAZIONI ORALI •
Presidente: *Carmelo Mamì*
Moderatori: *Giuseppe Arcidiacono, Maria Concetta Zinna*

• 09.00 - 11.30

IX SESSIONE
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE
Presidente: *Ignazio Barberi*
Moderatori: *Tito Barbagiovanni, Giovanni Giaccone*

UPDATE SUI VACCINI

Nuovo calendario *Gianni Bona*

Influenza: stagione 2018-19 *Alberto Martelli*

Meningococco B *Elena Chiappini*

Pertosse *Elena Chiappini*

Discussant: *Fabrizio Comisi*
Discussione

• 11.30 - 13.30

X SESSIONE CONSENSUS
CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA
Presidente: *Marzia Duse*
Moderatori: *Gaetano Bottaro, Mario La Rosa*

Gli steroidi inalatori sono tutti uguali? *Annalisa Capuano*

Corticosteroidi inalatori: ieri, oggi e domani.
"Infernal Poker": paziente, nebulizzatore, patologia, farmaco
Ahmad Kantar

APPROPRIATA SOMMINISTRAZIONE DEI CSI

Rinite *Salvatore Barberi*

Asma *Carlo Capristo*

Effetti collaterali *Alberto Martelli*

Discussant: *Loredana Caltabiano*
Discussione

• 13.30 - 14.30
Verifica dell' apprendimento mediante compilazione del Questionario E.C.M. e chiusura dei lavori

INFORMAZIONI GENERALI

SEDE: Teatro Comunale di Ortigia Via del Teatro, 96100 Siracusa (SR)

PERIODO: 7/10 Giugno 2018

QUOTA DI ISCRIZIONE AL CONGRESSO ENTRO IL 28/05/2018*

Soci SIPPS	€ 400,00 + 22% IVA di legge
Non Soci SIPPS	€ 450,00 + 22% IVA di legge
Infermieri	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Specializzandi**	Gratuita

** Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale*
*** è obbligatorio trasmettere al seguente numero di fax (06 36307682) il certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione*

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

• Partecipazione ai lavori congressuali • Kit congressuale • Libro degli Atti • Colazioni di lavoro del 08/06/2018 e 09/06/2018 • Cena Sociale del 07/06/2018 • Attestato di partecipazione • Attestato E.C.M.***

***Gli attestati riportanti i crediti E.C.M., dopo attenta verifica della partecipazione e dell'apprendimento, saranno disponibili on-line 90 giorni dopo la chiusura dell'evento, previa attribuzione da parte del Ministero della Salute dei Crediti Formativi. Il partecipante potrà ottenere l'attestato con i crediti conseguiti collegandosi al sito internet www.ideacpa.com e seguendo le semplici procedure ivi indicate.

QUOTA DI ISCRIZIONE AI CORSI ENTRO IL 28/05/2018* *(Corsi a numero chiuso, massimo 50 pax)*

CORSO ALLERGIA AI FARMACI

Medico Socio SIPPS	Gratuita
Medico non Socio SIPPS	€ 100,00 + 22% IVA di legge

CORSO LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA AMBULATORIALE ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSUTI

Medico Socio SIPPS	Gratuita
Medico non Socio SIPPS	€ 100,00 + 22% IVA di legge

** Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale*

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

Partecipazione ai lavori congressuali • Kit congressuale • Attestato di partecipazione

MODALITÀ DI PAGAMENTO ISCRIZIONE

Bonifico Bancario alla BNL GRUPPO BNP PARIBAS IBAN: IT42N0100503216000000023553 SWIFT BIC: BNLIITRR intestato a iDea congress S.r.l. (specificare la causale del versamento). Carta di credito PayPal. Per effettuare l'iscrizione collegarsi al sito www.ideacpa.com e seguire le indicazioni.

ANNULLAMENTO PER L'ISCRIZIONE

In caso di annullamento è previsto un rimborso del: 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro Il 23/04/2018. Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data. La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna iscrizione.

PERNOTTAMENTO

3 notti a Siracusa in occasione del XXX Congresso Nazionale SIPPS dal 7 al 10 Giugno 2018 con trattamento di prima colazione

Medico Chirurgo	€ 500,00
Accompagnatore	€ 250,00+ IVA 22% IVA di legge
Diritto di prenotazione alberghiera	€ 22,00

LA QUOTA DÀ DIRITTO A:

• Colazioni di lavoro (Venerdì 8 e Sabato 9 Giugno) • Soggiorno in camera doppia con partecipante • Pernottamento (3 notti) con prima colazione • Cena Sociale (Giovedì 7 Giugno)

MODALITÀ DI PAGAMENTO PER LA PRENOTAZIONE

Bonifico Bancario alla BNL - Ag.16 Roma - IBAN IT14 D010 0503 2160 0000 0019 069 SWIFT BIC: BNLIITRR intestato a CpA S.r.l. (specificare la causale del versamento).

ANNULLAMENTO PER LA PRENOTAZIONE ALBERGHIERA

In caso di annullamento è previsto un rimborso del:
- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro Il 03/04/2018. Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data. La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna prenotazione

- Altri effettuano la **comparazione con il gruppo di controllo di un altro studio.**

- Altri ancora presentano i risultati non significativi con un'interpretazione inadeguata, **mettendo in evidenza la mancanza di effetti collaterali.**

Per questo motivo, oltre ai criteri per valutare le diverse evidenze scientifiche (studi, revisioni sistematiche, linee guida), sono state elaborate e validate anche specifiche checklist per la pubblicazione delle evidenze, riportate nella Tabella 1.
In pratica, per ogni tipo di pubblicazione, sono state definite delle regole ben precise su come scrivere le diverse sezioni dell'articolo, cosa riportare e come presentare dati e risultati.

Tabella 1. Checklist per il report dei principali tipi di studi[2]

Linee guida per le principali tipologie di studio		
Studi randomizzati	CONSORT	Estensioni
Studi osservazionali	STROBE	Estensioni
Review sistematiche	PRISMA	Estensioni
Case reports	CARE	Estensioni
Ricerca qualitativa	SRQR	COREQ
Studi diagnostici/prognostici	STARD	TRIPOD
Studi di miglioramento della qualità	SQUIRE	
Valutazioni economiche	CHEERS	
Studi preclinici in animali	ARRIVE	
Protocolli di studio	SPIRIT	PRISMA-P
Linee guida pratica clinica	AGREE	RIGHT

Box. Linee guida per scrivere un abstract senza spin[3]

1. Nella sezione Contesto

- **a.** Eliminare tutte le informazioni che potrebbero distorcere la comprensione dello scopo dello studio, come i dati su:
  - I. risultati secondari;
  - II. sottogruppi;
  - III. complessivi "miglioramenti".

2. Nella sezione Metodi

- **a.** Segnalare chiaramente l'esito primario.
- **b.** In base ai vincoli di spazio, segnalare tutti risultati secondari valutati nei Metodi o non segnalare nessun risultato secondario, per evitare di dare eccessivo risalto alle significatività statistiche.
- **c.** Eliminare le informazioni che potrebbero distorcere la comprensione dello scopo dello studio (ad esempio, confronto all'interno del gruppo, analisi di sottogruppi).

3. Nella sezione Risultati

- **a.** Eliminare le analisi dei sottogruppi se non erano pre-specificate.
- **b.** Eliminare i confronti all'interno dei gruppi.
- **c.** Eliminare spin linguistico.
- **d.** Riportare i risultati per l'esito primario con numeri in entrambi i gruppi, senza formulare giudizi, o i risultati dell'esito secondario clinicamente più rilevante.
- **e.** Segnalare i dati di sicurezza incluso il motivo delle perdite al follow-up; segnalare la sospensione del trattamento quando applicabile.

4. Nella sezione Conclusioni

- **a.** Eliminare il giudizio dell'Autore e aggiungere solo la seguente conclusione standardizzata: "il trattamento A non era più efficace del comparatore B in pazienti con .... "
- **b.** Specificare l'esito primario nella conclusione quando c'erano alcuni risultati secondari statisticamente significativi: "il trattamento A non era più efficace sulla sopravvivenza totale rispetto al comparatore B in pazienti con .... "

Bibliografia

1. Boutron I, Dutton S, Ravaud P et al. Reporting and interpretation of Randomized Controlled Trial with statistically non significant results for primary outcomes. JAMA 2010;303;2058-64.
2. http://www.equator-network.org
3. Boutron I, Altman DG, Hopewell S et al. Impact of Spin in the Abstracts of Articles Reporting Results of Randomized Controlled Trials in the Field of Cancer: The SPIIN Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2014;32:4120-6.

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

Vitamine del gruppo B nell'ambulatorio del Pediatra: tra certezze e nuove frontiere

Intervista a
Gianni Bona e Silvia Savastio
Clinica pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Riassunto
Le vitamine del gruppo B sono un gruppo di micronutrienti idrosolubili e termolabili che l'organismo non è in grado di sintetizzare in autonomia e che, pertanto, devono essere assunte attraverso l'alimentazione. Considerato il ruolo fondamentale che questi composti hanno nel metabolismo catabolico e anabolico e nello sviluppo del sistema nervoso, essi rappresentano un argomento di grande interesse, soprattutto in Pediatria. Ne abbiamo parlato con Gianni Bona, già Professore Ordinario di Pediatria all'Università del Piemonte Orientale e Vice Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, e con la dottoressa Silvia Savastio, sua stretta collaboratrice ed esperta della materia. Ne è nato un piacevole e interessante approfondimento, che vi riportiamo nella breve intervista a seguire.

Abstract
B vitamins are a class of water-soluble, thermolabile nutrients, which cannot be independently synthetized by the body; therefore, the main source of these vitamins is unprocessed food. Since B vitamins display a fundamental role in catabolic and anabolic metabolism and are deeply involved in nervous system development, they represent a very interesting topic, especially for Pediatricians. We discussed this topic with Gianni Bona, professor of Pediatrics at "Università del Piemonte Orientale" and Vice President of Italian Society of Preventive and Social Pediatrics and with his close associate, Silvia Savastio. The following article briefly reports the interesting insights that have emerged.

Parole chiave
vitamine del gruppo B, dieta equilibrata, evidenze scientifiche, aggiornamento

Key words
vitamins, healthy diet, scientific evidences, update

Redazione: **Vorremmo iniziare ricordando l'importanza di un adeguato intake di vitamine del gruppo B: non essendo infatti micronutrienti che il nostro organismo può sintetizzare in autonomia, è molto importante che vengano assunti in quantità adeguate attraverso la dieta, considerando anche le modalità di preparazione e di conservazione degli alimenti, che spesso ne riducono in modo significativo il contenuto. Ma che quantità di vitamine del gruppo B dovrebbero assumere i bambini per avere un apporto di questi nutrienti adeguato alle loro esigenze?**

Silvia Savastio: Gli apporti delle vitamine di gruppo B sono diversi a seconda delle fasce di età considerate. Nello specifico, nei primi 6 mesi di vita dipendono dal contenuto del latte assunto (il riferimen-

to resta sempre il latte materno). Naturalmente, per il neonato allattato al seno, il contenuto di quasi tutte le vitamine del complesso B dipende direttamente dall'assunzione materna di tali nutrienti, ad eccezione della niacina e dei folati. Per poter garantire un sufficiente apporto sia alla mamma sia al bambino, durante l'allattamento è pertanto consigliata l'assunzione di integratori vitaminici che contengano anche le vitamine del gruppo B.

Dopo i 6 mesi, con l'introduzione dei primi alimenti solidi, il discorso invece cambia completamente e l'avviamento del piccolo verso una dieta che sia corretta ed equilibrata è molto importante, al fine di garantirgli tutti gli elementi essenziali per il suo sviluppo. Il counselling del Pediatra ai genitori diventa pertanto fondamentale in questa fase e, nello svolgimento della nostra professione, è un aspetto che dovremmo sempre tenere ben presente.

A seconda dell'età considerata variano le dosi giornaliere consigliate dai LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti) per la popolazione italiana (Tabella 1): dai 6 ai 12 mesi si parla di Assunzione Adeguata (AI), quantità che definisce l'apporto che si ritiene adeguato a soddisfare i fabbisogni della popolazione, in genere ricavato dagli apporti medi osservati in una popolazione sana e senza stati carenziali diagnosticati. Per tutte le altre fasce d'età le quantità sono espresse tendenzialmente in Assunzione Raccomandata (AR), un fabbisogno medio che rappresenta il livello di assunzione della vitamina sufficiente a soddisfare i fabbisogni del 50% di soggetti sani dell'età considerata.

Le evidenze attualmente disponibili non suggeriscono di supplementare con integratori vitaminici la popolazione generale, se viene seguita una dieta varia ed equilibrata: gli stati carenziali conclamati sono, infatti, almeno in Italia, evenienze poco comuni, eccezion fatta per particolari condizioni geneticamente determinate, disordini congeniti, patologie croniche o per la scelta di particolari regimi dietetici, come la dieta vegana.

Redazione: **A proposito di evidenze scientifiche, ci sono novità riguardo alle vitamine del gruppo B in Letteratura?**

Negli ultimi due anni la SIPPS, in collaborazione con altre importanti Società Scientifiche del mondo Pediatrico, ha pubblicato tre documenti che hanno analizzato, sotto vari aspetti, l'importanza della nutrizione durante l'età evolutiva: tutto è iniziato nel 2016 con la pubblicazione della Consensus HELP, nella quale veniva sottolineata l'importanza della prevenzione delle malattie, attraverso l'adozione di stili di vita sani, che comprendessero anche una corretta alimentazione. L'anno scorso invece, con il position paper riguardante le diete vega-vegetariane, è stata finalmente presa una posizione chiara e scientificamente provata riguardo a queste abitudini alimentari: il Panel di esperti, dopo un'accurata valutazione delle evidenze scientifiche disponibili, ha concluso che la dieta vegana non dovrebbe essere raccomandata in età pediatrica, a causa dell'assenza di alcuni elementi essenziali. In particolare la vitamina B12 va sempre integrata in chiunque adotti un regime alimentare di tipo vegano, poiché nessun vegetale ne contiene in quantità significative. Dai dati è inoltre emerso come anche la dieta Latto-Ovo-Vegetariana (LOV), seppur più ricca di nutrienti rispetto alla vegana, abbia necessità di essere monitorata e integrata con i nutrienti carenti. Tuttavia qualora i genitori di un bambino assistito scelgano questi regimi dietetici il Pediatra deve cercare di aiutarli a non commettere errori nutrizionali, pianificando con la famiglia un'alimentazione bilanciata con i gruppi alimentari utili.

Il terzo documento, presentato al Congresso di Venezia, a settembre dell'anno passato, aveva come scopo principale quello di guidare il Pediatra sull'utilizzo *evidence-based* nella pratica clinica di vitamine, integratori e supplementi (*Consensus* VIS). Per ogni integratore e supplemento il Panel ha realizzato un aggiornamento puntuale sulle indicazioni cliniche per il loro utilizzo, i relativi dosaggi e gli eventuali effetti collaterali. Per

Tabella 1. LARN per le vitamine di gruppo B: fabbisogno medio (AR o AI)

	Età	*B1 (mg/die)*	*B2 (mg/die)*	*B3 (mg/die)*	*B5 (mg/die)*	*B6 (mg/die)*	*B7 (µg/die)*	*B9 (µg/die)*	*B12 (µg/die)*
BAMBINI/ LATTANTI	6-12 mesi	0,3 (AI)	0,4 (AI)	5 (AI)	2 (AI)	0,4 (AI)	7 (AI)	110 (AI)	0,7 (AI)
	1-3 aa	0,3	0,4	5	2 (AI)	0,4	10 (AI)	110	0,7
	4-6 aa	0,4	0,5	6	2,5 (AI)	0,5	15 (AI)	140	0,9
	7-10 aa	0,6	0,7	9	3,5 (AI)	0,7	20 (AI)	210	1,3
ADOLESCENTI MASCHI	11-14 aa	0,9	1,1	13	4,5 (AI)	1	25 (AI)	290	1,8
	15-17 aa	1	1,3	14	5 (AI)	1,1	30 (AI)	320	2
ADOLESCENTI FEMMINE	11-14 aa	0,8	1	13	4,5 (AI)	1	25 (AI)	290	1,8
	14-17 aa	0,9	1,1	14	5 (AI)	1,1	30 (AI)	320	2

quanto riguarda le vitamine del gruppo B, è stato sottolineato ancora una volta come la supplementazione debba essere riservata solo ai casi di effettiva necessità, raccomandandone un'assunzione adeguata attraverso una dieta equilibrata.
Altro documento molto importante, specificamente focalizzato sulle vitamine del gruppo B, è il position paper della Società Italiana di Pediatria: in questo esaustivo documento vengono analizzati con precisione il loro ruolo metabolico e i corretti apporti nutrizionali e sono inoltre sottolineati l'impatto clinico della carenza di questi micronutrienti e le nuove occasioni di somministrazione.
Di minore pertinenza infine, perché non specificamente dedicato al bambino, ma comunque interessante, è uno studio sull'effetto preventivo delle vitamine del gruppo B, in particolare la B1, sulle malattie neurodegenerative dell'anziano.
L'argomento è quindi sempre attuale e di notevole interesse.

Redazione: **Le vitamine del gruppo B sono coinvolte in numerosi processi enzimatici di natura sia anabolica, sia catabolica. Che ruolo hanno nella funzionalità del sistema immunitario?**

Gianni Bona: Sono stati pubblicati diversi studi che hanno messo in evidenza la relazione tra stati carenziali di vitamine del gruppo B e funzione del sistema immunitario: possiamo quindi dire che certamente hanno un ruolo importante.
La vitamina B1, ad esempio, è indispensabile per l'attività mitocondriale e l'integrità strutturale delle cellule, in particolare quelle del sistema immunitario, considerato il suo coinvolgimento come cofattore nel metabolismo energetico e nella produzione di adenosin trifosfato (ATP); tra le conseguenze di un deficit di vitamina B2 si possono invece annoverare l'alterazione della risposta anticorpale e la riduzione di volume del timo. Altri studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che la carenza di vitamina B5 danneggia la maturazione, la crescita e la proliferazione dei linfociti, la produzione di anticorpi e l'attività delle cellule T e NK, mentre, in soggetti sottoposti a deplezione di vitamina B6, è stata osservata una ridotta produzione di IL-2 e diminuita proliferazione di linfociti T. Anche le altre vitamine del gruppo (B7, B9, B12), infine, sono risultate in grado di modulare le funzioni dell'immunità innata e adattiva.
È infine da anni noto il quadro di anemia megaloblastica che si può determinare in caso di grave carenza di vitamina B12, come talora si osserva nelle diete vegane non supplementate.
Le vitamine del gruppo B intervengono inoltre nella modulazione del sistema immunitario anche attraverso l'attività del microbiota intestinale: alterazioni nella flora batterica intestinale si correlano a disregolazioni del *cross-talk* tra sistema immunitario e microbiota, che inducono la produzione di agenti pro-infiammatori, determinando uno stato di infiammazione cronica di basso grado che rappresenta uno dei fattori chiamati in causa nella genesi delle cosiddette *Non Communicable Diseases*. Le vitamine del gruppo B, agendo di concerto col microbiota intestinale, hanno un effetto immunostimolante e governano una buona risposta immunitaria.
È necessario ricordare infine che alcuni farmaci, come gli anticonvulsivanti o gli inibitori di pompa, inibiscono l'assorbimento delle vitamine del gruppo B, predisponendo i pazienti, oltre alla manifestazione di potenziali effetti negativi sul sistema nervoso, anche a stati immunodepressivi, aspetti che bisogna tenere in considerazione durante queste terapie.

Redazione: **Il vostro gruppo di lavoro, a Novara, ha pubblicato recentemente i risultati preliminari di uno studio sulla correlazione tra livelli di vitamine del gruppo B e livelli di omocisteina in bambini obesi o con infezioni respiratorie ricorrenti: potete sintetizzarci cosa è emerso?**

Silvia Savastio: L'omocisteina è un metabolita che promuove stati protrombotici e i cui livelli sono risultati aumentati in presenza di stati carenziali di vitamina B12. In questo studio pilota

abbiamo voluto analizzare i livelli di vitamina B12, omocisteina e acido folico in 109 bambini di età media di circa 8 anni suddivisi in 3 gruppi: 39 erano obesi, 33 con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) e 37 controlli sani. Dai dati è emerso che i soggetti obesi presentavano livelli di omocisteina significativamente superiori e concentrazioni di vitamina B12 ridotti rispetto ai bambini con IRR e ai controlli; inoltre, il gruppo dei bambini obesi presentava livelli di acido folico più bassi anche rispetto ai controlli. I bambini con IRR presentavano invece valori inferiori di acido folico quando comparati ai controlli. I livelli di omocisteina sono risultati inversamente correlati con la vitamina B12 e l'acido folico in tutti i soggetti. I bambini obesi e con IRR hanno evidenziato dunque alterazioni dei livelli di vitamina B12, acido folico e omocisteinemia che favoriscono condizioni di stress ossidativo, predisponendo allo sviluppo di aterosclerosi e malattie degenerative.
Sebbene dunque appaia in un certo senso paradossale associare il concetto che un eccessivo apporto alimentare ed energetico possa essere associato a un deficit di micronutrienti, in realtà oggi l'obesità viene considerata una forma di malnutrizione, in quanto basata su alimenti ad alto contenuto calorico, ma scarsi o addirittura privi di vitamine e minerali essenziali; gli obesi sono quindi a maggiore rischio di deficit di micronutrienti, in particolar modo del complesso vitaminico B, la cui supplementazione potrebbe, al contrario, migliorare l'efficienza dei processi metabolici. Va dunque sfatata la credenza secondo cui le vitamine del gruppo B non andrebbero utilizzate nei bambini con questo disturbo per un ipotetico rischio di aumento dell'appetito.

Redazione: **Sfatiamo questo mito una volta per tutte allora: è vero o falso che le vitamine del gruppo B fanno ingrassare?**

Silvia Savastio: Sebbene sia un'opinione piuttosto radicata nella popolazione generale, è in realtà un falso mito, anzi è vero il contrario. Innanzitutto perché, come abbiamo appena visto dai dati emersi dal nostro studio, un bambino obeso è un bambino che mangia tanto, ma male, e in realtà presenta una carenza vitaminica proprio a causa della scarsa qualità dell'alimentazione. Le vitamine del gruppo B inoltre provengono essenzialmente da alimenti non ingrassanti come verdura, carne e lieviti e non sono in grado di aumentare l'appetito perché non agiscono sul metabolismo glucidico; inoltre la fame è uno stimolo che nasce da meccanismi fisiologici che escludono il coinvolgimento delle vitamine.
Penso che tale errata convinzione possa nascere dal fatto che supplementazioni vitaminiche sono spesso somministrate in caso di astenia durante o dopo uno stato di malattia; l'astenia in questa situazione rappresenta però una conseguenza dello stato di debilitazione generale in cui l'organismo versa in quel momento, non la causa. L'integrazione con vitamine del gruppo B, agendo positivamente sul sistema immunitario e sul metabolismo energetico, aiuta la guarigione e, di conseguenza, la ripresa dell'alimentazione.

Redazione: **In quali casi dunque è consigliabile suggerire una supplementazione con le vitamine del gruppo B?**

Gianni Bona: Come già accennato, una dieta variegata ed equilibrata consente, da sola, l'acquisizione dei micronutrienti necessari per regolare e garantire i processi di crescita e di sviluppo; in questo senso la dieta mediterranea rappresenta una base solida e sicura di riferimento quali-quantitativo. Non sempre però l'alimentazione che si segue durante l'età evolutiva garantisce il pieno soddisfacimento delle esigenze nutrizionali e il Pediatra deve sempre effettuare un bilancio personalizzato degli apporti nutrizionali reali e degli introiti di macro e micronutrienti per ogni suo paziente e valutare caso per caso le effettive necessità.
La supplementazione è certamente necessaria in presenza di una carenza clinicamente rilevante, come nelle patologie croniche, se la madre nutrice e/o il bambino seguono diete vegane in assenza di integrazioni o in presenza di sindromi cliniche riferibili a carenze nutrizionali.
Esistono però periodi della vita in cui il fabbisogno di nutrienti in generale aumenta rispetto al basale e in cui potrebbe essere ragionevole provvedere, per un periodo, a un'integrazione vitaminica: alcuni di questi periodi rientrano in un contesto fisiologico, per esempio l'epoca puberale, in cui aumenta la velocità di crescita. Altri, invece, sono imprevisti e dipendono da assetti biologici individuali legati a patologie infettive particolarmente invasive o con decorso clinico prolungato, che possono innescare un circolo vizioso in cui l'infezione aggrava lo stato di malnutrizione, rendendo il soggetto più vulnerabile e meno resistente alle infezioni; l'uso frequente ed eccessivo di antibiotici può causare inoltre una disbiosi indotta e può comportare uno squilibrio della sintesi e dell'assorbimento di alcune vitamine, in particolare del gruppo B. L'integrazione di questo complesso rappresenta un sicuro aiuto in queste circostanze.
Occorre ricordare infine che le vitamine del gruppo B hanno specifiche funzioni direttamente correlate all'esercizio fisico: in particolare, sono coinvolte nella produzione di energia, nella produzione di globuli rossi, nella sintesi proteica e nella riparazione tissutale. Una supplementazione può dunque essere utile anche per migliorare, in momenti dell'anno particolarmente intensi, le performance motorie e cognitive, in particolar modo quelle correlate con la pratica sportiva.

TAKE HOME MESSAGES

- Un'alimentazione varia ed equilibrata consente, di norma, l'acquisizione dei micro-nutrienti, come le vitamine del gruppo B, necessari per regolare e garantire i processi di crescita e di sviluppo.
- Le vitamine del gruppo B rappresentano un pool di micronutrienti idrosolubili non sintetizzati dal nostro organismo, determinanti per il metabolismo energetico e lo sviluppo e il buon funzionamento del sistema immunitario.
- Le vitamine idrosolubili non si accumulano a livello cellulare: per questo motivo devono essere apportate regolarmente in modo da assicurare un efficiente funzionamento dei processi cellulari.
- In molte condizioni, tuttavia, come in presenza di patologie croniche, aderenza a particolari regimi dietetici quali le diete vegane, utilizzo di farmaci che inducono deplezione di micronutrienti (antibiotici, inibitori di pompa, anticonvulsivanti), disordini congeniti o condizioni di aumentato fabbisogno (sport, impegno cognitivo intenso, convalescenza dopo episodi infettivi) è possibile che, pur in presenza di una dieta bilanciata, possa insorgere un deficit vitaminico, che va corretto attraverso un'adeguata supplementazione.
- La supplementazione di complesso vitaminico B può rappresentare dunque in alcuni casi un utile strumento per ottimizzare la salute dei propri assistiti.
- La rilevazione delle abitudini nutrizionali in età evolutiva dimostra come la dieta di bambini e adolescenti sia frequentemente caratterizzata da errori nutrizionali che pongono le basi per lo sviluppo di malattie nell'età adulta.
- Il Pediatra ha dunque un ruolo fondamentale: grazie a un attento counselling alimentare e a una buona capacità relazionale con i genitori può incidere positivamente sulle conoscenze e le scelte alimentari di tutta la famiglia.

PER SAPERNE DI PIÙ

Accedi alla FAD Dialoghi Vitaminici

Corso ECM gratuito della durata di 7 ore (10,5 crediti formativi) online fino al 14 novembre 2018

Un corso di formazione a distanza che nasce con l'obiettivo di fare cultura riguardo alle vitamine del gruppo B in modo originale e innovativo, ritagliato sulle esigenze del Pediatra che desidera aggiornarsi in maniera semplice e da casa: una valida occasione per migliorare la gestione dei propri pazienti e la relazione con la famiglia, affrontando il tema del counselling nutrizionale.

DESTINATARI
Medico chirurgo Pediatra/Pediatra di libera scelta

RESPONSABILI SCIENTIFICI
Prof. Giuseppe Banderali - Direttore U.O. Neonatologia e Patologia Neonatale, Direttore ad interim U.O. Pediatria; Presidio Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Università di Milano

Dott. Domenico Careddu - Pediatra di Famiglia ASL di Novara - Segretario Nazionale all'Organizzazione FIMP

AUTORI
Giuseppe Banderali - Gianni Bona - Domenico Careddu - Hellas Cena - Adima Lamborghini

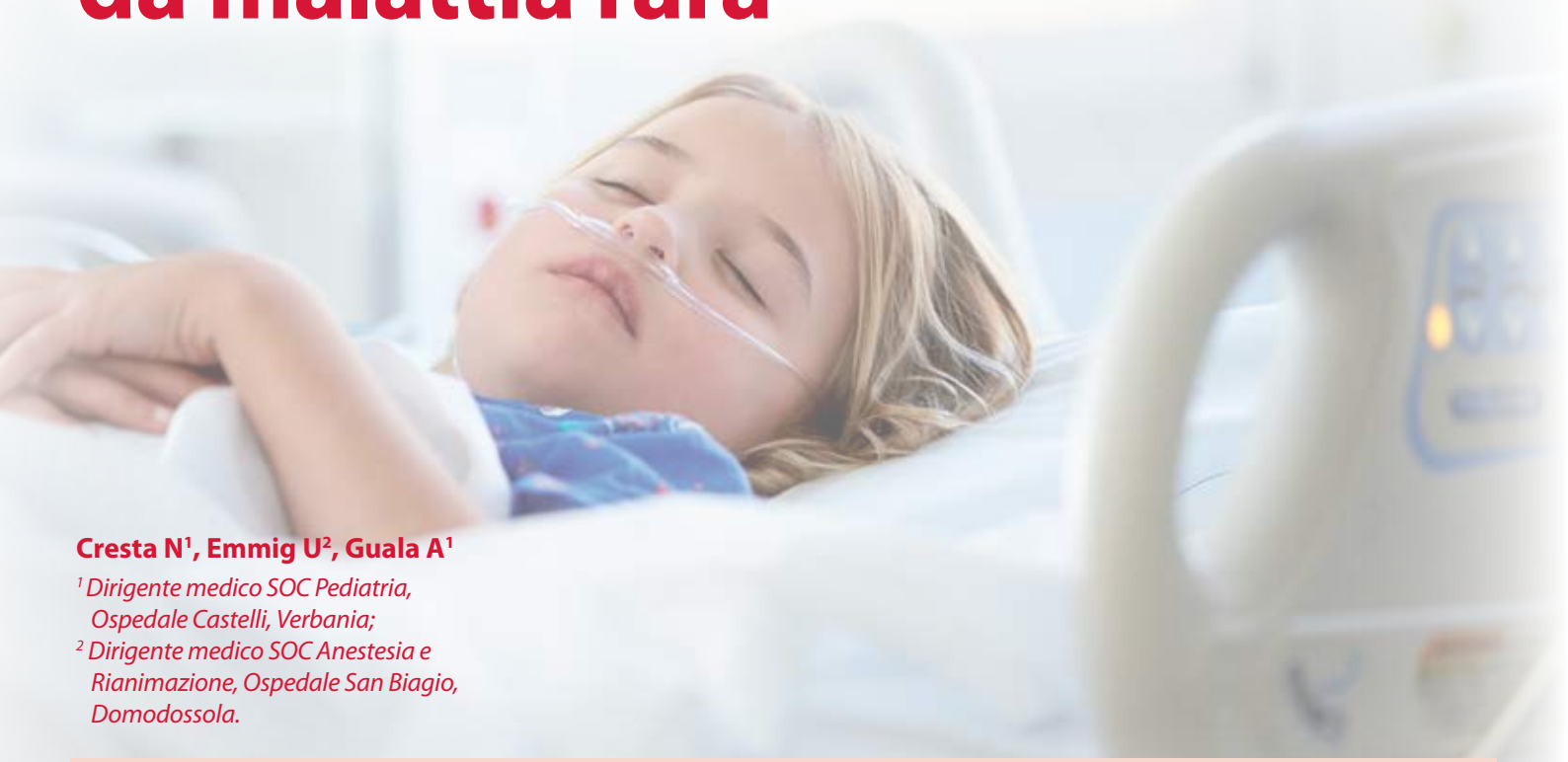
Con il contributo non condizionato di Pfizer

Bibliografia essenziale di riferimento

- AAVV. HELP – Human Early Life Prevention. Consensus 2016. Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2016; Anno XI, Numero 3(Suppl):153-391.
- AAVV. Diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva. Position Paper 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017; Anno XII, Numero 3(Suppl):120-93.
- AAVV. Vitamine Integratori Supplementi. Consensus 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017; Anno XII, Numero 3(Suppl):195-378.
- Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. Am J Physiol Cell Physiol 2016;311:C386-91.
- Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. Ann Nutr Metab 2011;58:44-52.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond) 1998;95:115-28.
- Barker DJP, Bergman RL, Ogra PL. The window of opportunity: prepregnancy to 24 months of age. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program, vol 61. Karger, 2008.
- Darnton-Hill I, Nishida C, James WP. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Public Health Nutr 2004;7:101-21.
- Donnino MW, Carney E, Cocchi MN et al. Thiamin deficiency in critically ill patients with sepsis. J Crit Care 2010;25:576-81.
- EFSA. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. EFSA Journal 2009;7:1423.
- EFSA. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11:3408.
- Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. Genome Med 2010;2:14.
- Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. Pediatr Res 2007;61:5-10R.
- Groom A, Elliott HR, Embleton ND, Relton CL. Epigenetics and child health: basic principles. Arch Dis Child 2011;96:8639.
- Gupta A, Khenduja P, Pandey RM et al. Dietary Intake of Minerals, Vitamins, and Trace Elements Among Geriatric Population in India. Biol Trace Elem Res 2017;180:28-38.
- Hilger J, Goerig T, Weber P et al. Micronutrient intake in healthy toddlers: a multinational perspective. Nutrients 2015;7:693855.
- Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. Can J Physiol Pharmacol 2015;93:1091-6.
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. Nutrients 2016;8:68.
- Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. Pharmacol Res 2009;61:219-25.
- LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione - 2014.
- Le vitamine di gruppo B nell'ambulatorio del pediatra. Il Medico Pediatra 2017;3(Suppl):1-38.
- López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG et al. Adequacy of usual vitamin and mineral intake in Spanish children and adolescents: ENALIA study. Nutrients 2017;9(2).
- Okabe N, Urabe K, Fujita K et al. Biotin effects in Crohn's disease. Dig Dis Sci 1988;33:1495-6.
- Banderali G, Bona G, Dipasquale V et al. Position Paper SIP. Le vitamine di gruppo B. Tra carenze e nuovi bisogni. Visto in: https://www.sip.it/wp-content/uploads/2017/11/LeVitamineDiGruppoB.pdf. Aprile 2018.
- Puumala SE, Hoyme HE. Epigenetics in pediatrics. Pediatr Rev 2015;36:1421.
- Sakala IG, Kjer-Nielsen L, Eickhoff CS et al. Functional Heterogeneity and Antimycobacterial Effects of Mouse Mucosal-Associated Invariant T Cells Specific for Riboflavin Metabolites. J Immunol 2015;195:587-601.
- Sassoon CS, Zhu E, Fang L et al. Inhibition of Intestinal Thiamin Transport in Rat Model of Sepsis. Crit Care Med 2016;44:e875-81.
- Savastio S, Donis M, Grasso N et al. Vitamin B12, folate and homocysteine status in obese and atopic children: a preliminary study. Minerva Pediatr 2018 Apr;70(2):201-202. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04955-6. Epub 2017 May 31.
- Scholtens P, Oozeer R, Martin R et al. The early settlers: Intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol 2012;3:425-47.
- Sette S, Le Donne C, Piccinelli R et al. The third Italian national food consumption survey. INRANSCAI 2005-2006, Part. 1. Nutrient intakes in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:92232.
- Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamin utilization. Curr Mol Med 2001;1:197-207.
- Swaminathan S, Thomas T, Kurpad AV. B vitamin interventions for women and children in low income populations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015;18:295306.
- Tabacchi G, Wijnhoven TM, Branca F et al. How is the adequacy of micronutrient intake assessed across Europe? A systematic literature review. Br J Nutr 2009;101:S2936.
- Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. Am J Clin Nutr 2011;94:1765S-71S.
- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab 2007;51:301-23.
- Wolak N, Zawrotniak M, Mariusz Gogol M et al. Vitamins B1, B2, B3 and B9 – Occurrence, Biosynthesis Pathways and Functions in Human Nutrition. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2016;17:1075-1111.
- Yang Y, Sauve AA. NAD(+) metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. Biochim Biophys Acta 2016;1864:1787800.
- Zempleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin Biofactors 2009;35:36-46.

Per contattare il prof. **Gianni Bona**: *gianni.bona@maggioreosp.novara.it*

Breve rassegna sulle principali problematiche anestesiologiche riscontrate nei pazienti affetti da malattia rara



Cresta N[1], Emmig U[2], Guala A[1]

[1] Dirigente medico SOC Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania;
[2] Dirigente medico SOC Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Biagio, Domodossola.

Parole chiave
malattie rare, problemi anestesiologici

Key words
rare diseases; anesthesiological problems

Riassunto
Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza non supera i 5 casi su 10.000 persone. Molte malattie rare si presentano nell'ambito di un quadro sindromico e da alcune delle manifestazioni riscontrate può derivare il loro nome. Questo avviene, ad esempio, nella Sindrome del *Cri du Chat* (CDCS), il cui nome nasce dal riscontro dell'omologia tra il pianto del neonato e il miagolio del gatto. Secondo la rete *Orphanet Italia* nel nostro Paese sono due milioni le persone affette da malattia rara, il 70% in età pediatrica. Nonostante ciò, la possibilità che il personale medico incontri una sola delle 7.000 malattie rare ad oggi identificate e, di conseguenza, ne abbia adeguata esperienza, risulta essere molto bassa. Anche i pazienti affetti da malattia rara, come chiunque altro, possono presentare problematiche mediche e chirurgiche a prescindere dalla condizione di base, e necessitare di anestesia. Scopo di questo articolo è quello di fornire alcuni spunti di approfondimento utili al pediatra per affrontare le problematiche anestesiologiche del *malato raro* con maggiore serenità e sicurezza.

Abstract
A disease is defined as rare when its prevalence is inferior to 5 in 10,000 persons. Rare diseases occur classically under a syndromic framework. Regularly, their names remind of some of the observed clinical manifestations: for example, in the cri du chat syndrome, the name stems from the observed homology between the child's weeping tears and the cat's meow. According to the Orphanet network, in our country two million people are affected by a rare disease; 70% of those patients are children. Nevertheless, the possibility that a medical staff encounters one sole of the identified 7,000 rare diseases and, as a result, can acquire adequate experience, appears to be low. Like any other person, patients suffering from a rare disease may present surgical problems requiring anesthesia, independently from the underlying condition. The purpose of this article is to provide some useful information to the pediatrician, in order to take care of the patient with a higher awareness and serenity.

Introduzione

Il numero di malattie rare conosciute oscilla tra le 7.000 e le 8.000, cifra che cresce con l'avanzare delle conoscenze, in particolare con i progressi della ricerca genetica. Indagini quali l'ecografia prenatale e l'amniocentesi, volte a identificare patologie malformative, anomalie cromosomiche, malattie geniche, infezioni prenatali, nonché lo stretto follow-up a cui si sottopongono le gestanti, permettono di monitorare lo stato di salute del feto. Ciò ha permesso un aumento delle diagnosi, già in epoca prenatale, di malattie in passato scoperte solo dopo la nascita. Con lo screening neonatale esteso è inoltre possibile identificare malattie genetiche, endocrinologiche e metaboliche adottando sin da subito trattamenti adeguati.[1] Tutti i pazienti con malattia rara hanno una probabilità, piccola o grande, di presentare complicanze chirurgiche o di sottoporsi a esami strumentali che richiedano anestesia. Le componenti dell'anestesia generale sono la soppressione dello stato di coscienza (ipnosi), l'abolizione del ricordo (amnesia) e del dolore (analgesia) e il rilassamento dei muscoli (miorisoluzione), allo scopo di ridurre le complicazioni legate allo stress chirurgico. Inoltre esiste l'anestesia locoregionale senza ipnosi o amnesia, che a sua volta può essere centrale (anestesia subaracnoidea o peridurale) o periferica (ad esempio, blocco del plesso brachiale o del plesso ischiatico). Le situazioni, anche indipendenti dalla malattia stessa, in cui l'anestesista può incontrare il bambino affetto da malattia rara sono dunque numerose (Tabella 1), eventi non sempre programmabili ed eseguibili in elezione. L'emergenza inoltre impone di essere sempre pronti, non permettendo la scelta dell'ospedale. Un esempio di quanti pazienti con malattia rara siano sottoposti ad anestesia, con le relative motivazioni, è deducibile da uno studio italiano relativo alla CDCS. Sono stati raccolti dati retrospettivi in pazienti pediatrici e adulti sottoposti ad anestesia generale per indagini diagnostiche o per interventi chirurgici. Su 51 pazienti emergeva che 38 (74,5%) avevano eseguito anestesia generale, e che il numero totale di anestesie eseguite era 80, cioè una media di 1,57 anestesie per paziente. Il 7% era stato eseguito in situazioni di emergenza (frattura del femore, volvolo intestinale, ernia strozzata, gastroscopia per ingestione di corpo estraneo). Quando ai genitori era stato chiesto se il medico anestesista conoscesse la malattia, è emerso che solo il 35% avesse competenza in materia.[2]

Tabella 1. Alcune occasioni che possono richiedere l'utilizzo di anestesia in pazienti multiproblematici

Adeno-tonsillectomia
Ernioplastica
Orchidopessi
Interventi sulle deformità ortopediche
Interventi sul distretto maxillo-facciale
RM
TC
Potenziali uditivi evocati
Cure dentali
Parto antalgico e taglio cesareo programmato in età fertile
Emergenze (incidenti stradali, traumi, appendicite acuta, torsione testicolare, lussazione della spalla)

Le principali difficoltà anestesiologiche del malato raro

Le principali difficoltà anestesiologiche nei *malati rari* sono quelle legate sia all'esecuzione dell'anestesia, sia alle complicanze che l'anestesia può dare al paziente. Recentemente è stata condotta, da Moretti et al., un'analisi retrospettiva dei registri anestesiologici di pazienti affetti da sindrome di Cornelia de Lange (CdLS), ricoverati dal gennaio 2010 al dicembre 2015 presso l'Ospedale San Gerardo di Monza. Qui le procedure anestesiologiche sono ordinatamente organizzate attraverso protocolli standard e affidate a un team dedicato. Sono stati recuperati dati demografici, profili genetici, tipo di procedure, approcci anestetici, uso di anestetici e complicanze su 27 pazienti. Sono state analizzate circa una cinquantina di procedure, tra esofagogastroduodenoscopie, potenziali uditivi evocati (PEV), esami radiodiagnostici, posizionamenti di cateteri, broncoscopie, eseguite, per lo più, in sedazione e, meno di una decina, in anestesia generale. Le uniche complicanze intraoperatorie documentate sono risultati tre episodi di desaturazione (saturazione di ossigeno <90%), gestiti senza la necessità di intubazione. Questi dati dimostrano che, implementando i protocolli di gestione e raccogliendo un apposito permesso a fornire l'anestesia ai pazienti con CdLS – che solitamente richiedono procedure anestetiche ad alto rischio – si riduce il verificarsi di complicanze maggiori.[3]

Considerando il gran numero delle malattie rare, e la loro enorme variabilità clinica, legata anche alla non sempre univoca correlazione tra genotipo-fenotipo, è utile adottare una classificazione che tenga conto del principale organo/sistema interessato.

Nelle malattie neuromuscolari, suddivise in malattie del motoneurone, in neuropatie periferiche e miopatie, si possono verificare compromissione della dina-

mica respiratoria, deficit dei nervi cranici e della miorisoluzione, rabdomiolisi, ipertermia maligna, aumentato rischio di aspirazione. Sospetti di malattie neuromuscolari sono la presenza di mioclono, ipertrofia dei muscoli del polpaccio, debolezza muscolare, regressione delle abilità motorie precedentemente acquisite, decessi correlati all'anestesia nei familiari o anamnesi familiare positiva per malattie muscolari. L'iter diagnostico prevede sempre anche una valutazione cardiaca per escludere l'eventuale interessamento del distretto.

Le sindromi malformative sono causa di difficoltà principalmente nella gestione delle vie aeree superiori e/o inferiori, dalla ventilazione in maschera fino all'intubazione. I dismorfismi possono causare contratture tali da rendere difficoltosa l'esecuzione di un prelievo e il posizionamento di cateteri e ago-cannule. Alcuni esempi di sindromi associate a deformità del volto sono la sindrome di Apert, la Antley-Bixler, la Marshall-Stickler (Figura 1), la Beckwith-Wiedemann, la sindrome di Pierre Robin, di Crouzon (Figura 2) e di Rubinstein Taybi (Figura 3). Alcune toraco-deformità possono inoltre associarsi a limitazioni respiratorie e ipertensione polmonare secondaria. Laddove vi siano evidenti quadri malformativi vanno escluse possibili anomalie degli organi interni.

La maggior parte delle malattie malformative cardiache oggi riceve una diagnosi precoce prenatale, a differenza dei disturbi del ritmo, che possono invece passare inosservati. Difetti cardiaci con shunt intracardiaci importanti possono causare, alla lunga, sindromi aritmogene come la tachiaritmia ventricolare e la torsione di punta, aumentando il rischio di morte improvvisa. Inoltre l'uso di farmaci come ketamina, droperidolo o ondansetron sono particolarmente rischiosi nei pazienti affetti da sindrome del QT lungo. Sintomi come sincope, vertigini o dispnea dovrebbero far pensare a una malattia cardiaca. In particolare le sindromi aritmogene, come la sindrome di Brugada, la *sick sinus syndrome*, la displasia aritmogena, la cardiomiopatia del ventricolo destro o la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica dovrebbero richiedere un'attenta valutazione dei farmaci e dei dosaggi da usare. Farmaci come il solfato di magnesio, l'isoproterenolo, l'epinefrina, i beta-bloccanti e strumenti di emergenza come il defibrillatore cardiaco dovrebbero essere tenuti sempre vicino al paziente.[4]

Alcuni suggerimenti per una corretta anamnesi preoperatoria del paziente

Fondamentale è pertanto la visita anestesiologica, in cui è possibile conoscere il paziente, la sua storia e le sue problematiche e in cui è possibile instaurare un rapporto di fiducia tra il medico e l'unità bambino/genitori. Questi ultimi, già pienamente consapevoli, sono coinvolti attivamente nel processo di raccolta delle informazioni, forniscono il materiale medico in loro possesso e le cartelle cliniche precedenti.

Anche il medico curante del paziente può essere interpellato per la raccolta di rilevanti dettagli anamnestici. È necessario guardare al paziente nel suo insieme, senza che sia semplicemente ridotto a "malattia rara". Nel caso di una broncopolmonite acuta, questa diventa più importante della malattia rara ed eventualmente può impedire l'intervento in elezione: non possono infatti essere tralasciati, prima di eseguire un'anestesia, dati contingenti come la presenza di febbre o di una sindrome influenzale. Il dato anamnestico di morti inspiegate in famiglia oppure la presenza di segni e sintomi di coagulopatie congenite sono inoltre di elevata rilevanza. L'esame obiettivo meticoloso è teso a evidenziare i segni e sintomi legati alla malattia di base, in particolare i segni di "*difficult airway*" e di debolezza muscolare, deformità e problematiche, in alcuni casi già note e proprie della sindrome, in altri casi misconosciute e che possono essere riscontrate e sollevate per la prima volta al momento della visita anestesiologica. Sarà valutata dunque la conformazione del viso, degli occhi, la presenza di anomalie otorinolaringoiatriche come la cheilopalatoschisi, la micrognazia, la macroglossia (Figura 4), la stenosi delle coane, del laringe e delle vie respiratorie (che possono rendere difficoltosa l'intubazione), la difficoltà di reperire un accesso venoso e altre malformazioni a cui precedentemente non era stato dato peso. Saranno inoltre accuratamente valutati eventuali segni di disfunzione metabolica, di insufficienza cardiaca, di stabilità emotiva o di ansia e la presenza di un ritardo mentale.[5]

Un'accurata raccolta dei dati anamnestici permette di rispondere alle seguenti domande:

- quali sono le difficoltà legate all'esecuzione dell'anestesia e quali le complicanze che invece possono derivare da essa?
- il rischio di eventi avversi o improvvisi è aumentato?
- quali farmaci sono controindicati?

Figura 1. Sindrome di Marshall-Stickler

Figura 2. Sindrome di Crouzon

Figura 3. Sindrome di Rubinstein Taybi

Figura 4. Macroglossia

- quali specifiche misure preventive possono essere adottate?
- è necessaria una particolare sorveglianza dopo l'anestesia e un follow-up ambulatoriale?
- l'ospedale è adeguato alla gestione del caso?

Ogni procedura prevede sempre la raccolta del consenso informato.

Al paziente vanno fornite informazioni scritte, l'elenco dei materiali necessari e dei farmaci controindicati. Bisogna consegnare tutte le informazioni mediche utili, quali una fotocopia della cartella clinica, compresa la cartella anestesiologica, una relazione clinica e un documento che possa fungere da *passaporto dell'anestesia*. L'obiettivo dovrebbe essere quello di assicurare un'anestesia di qualità, in termini di strutture ospedaliere, di materiali adeguati, di procedure programmate in caso di eventuali eventi avversi e personale formato e competente.
I risultati dell'intervento chirurgico saranno considerati positivi se si raggiunge un miglioramento della qualità di vita evitando l'esperienza del dolore, le complicanze o il peggioramento della malattia tramite procedure anestesiologiche adeguate, con un buon grado di soddisfazione da parte del paziente. Indici di qualità sono l'assenza d'insoddisfazione, di disagio, di disabilità, o di decesso.

È fondamentale pianificare l'intero percorso anestesiologico, supportandolo con la ricerca scientifica e avvalendosi delle conoscenze dei più esperti. Dato il gran numero delle malattie e la rarità dei casi di fronte ai quali ci si trova, è indispensabile condividere le proprie esperienze, attraverso pubblicazioni di case report su riviste come lo *European Journal of Anaesthesiology* o l'*Orphanet Journal of Rare Diseases* e collaborare con le reti di malattie rare. Internet è una fonte disponibile in qualsiasi momento per ottenere informazioni, ma è da usare con cautela: *gold standard* è la ricerca su riviste accreditate, utilizzando biblioteche come PubMed o attingendo dati direttamente da siti come www.ncbi.nlm.nih.gov; www.orpha.net; www.orphanesthesia.eu, valide fonti di informazione. Va sempre comunque verificata la competenza dell'autore, l'attualità del lavoro, l'ultima revisione fatta.[6] La ricerca bibliografica su database oggi permette di ottenere, quasi sempre, innumerevoli utili informazioni. La Società Italiana Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica raccomanda e incoraggia, infatti, l'utilizzo di mezzi telematici, moderni e in rete per l'accesso e lo scambio di informazioni in tempo reale e con frequenti aggiornamenti.[7]

Conclusioni

Il paziente con malattia rara è una persona che va guardata nella sua interezza, trattata con esperienza e ragionevolezza e il cui percorso va sistematizzato consultando la letteratura scientifica, e, se necessario, gli esperti dei Centri di riferimento.

Bibliografia

1. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe. Adv Exp Med Biol 2010;686:475-91.
2. Guala A, Spunton M, Mainardi PC et al. Anesthesia in Cri du Chat Syndrome: Information on 51 Italian Patients. Am J Med Genet. Part A 2015; 167A:1168-70.
3. Moretto A, Scaravilli V, Ciceri V et al. Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia de Lange syndrome: a case series. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2016;172: 222-8.
4. Biro P, Vagts D, Emmig U, Pasch T. "Anästhesie bei seltenen Erkrankungen". IV edizione. Springer-Verlag, Berlin, 2011.
5. Veyckemans F. Anaesthetic management of a child with a rare disease. Discorso durante il congresso europeo di anestesia pediatrica, Berlino, 2010.
6. Emmig U. Anestesia nelle malattie rare. In: "Anestesia pediatrica", IV edizione. Thieme editore, 2017.
7. Raccomandazioni per gli standard minimi necessari all'esecuzione di procedure anestesiologiche in età neonatale e pediatrica. Linee Guida Società Italiana Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica, 2017.

Per contattare l'autore **Nicoletta Cresta:** *nicoletta.cresta@libero.it*

Il triage telefonico: tosse

Venturelli L
Pediatra di Famiglia, Bergamo

Riassunto
La tosse è un atto protettivo e difensivo essenziale, la cui azione assicura la rimozione dalle vie aeree di muco, sostanze nocive, microorganismi e corpi estranei accidentalmente inalati. D'altro canto, la presenza di tosse può rappresentare il primo segno in caso di malattie o infezioni delle alte o basse vie aeree o di patologie extrapolmonari e la sua persistenza costituire un utile indicatore sia per il medico sia per il paziente. Di seguito sono riportate alcune indicazioni essenziali per valutare la gravità della situazione in caso di riferita presenza di questo disturbo.

Abstract
Cough is an essential, protective and defensive mechanism; it clears airways form mucus, irritants, microorganisms and foreign matters accidentally inhaled. On the other hand, cough can represent the first sign of upper and lower respiratory tract diseases or extrapulmonary disorders. Its persistence can constitute a useful measure, both for the doctor and for the patients. In this article are summarized the main essential elements for the evaluation of the gravity of the situation when the parents report this kind of trouble to the paediatrician.

Parole chiave
tosse, triage, espettorato, difficoltà respiratorie

Key words
cough, triage, sputum, respiratory distress

Introduzione

La tosse, in particolare quella acuta, è un disturbo molto comune in età pediatrica. È in genere concomitante a un raffreddore e anche a febbre non elevata nei primi due-tre giorni.
È particolarmente frequente nei primi anni di vita, specie nei bambini che frequentano il nido o la scuola materna, e si presenta con maggiore insistenza nelle prime ore dell'addormentamento e al mattino, quando il bambino si alza dal letto. È un problema che si risolve generalmente in autonomia e in poco tempo, tuttavia la sua evoluzione va tenuta sotto controllo, perché potrebbe invece rappresentare una spia di altri problemi che richiedono intervento medico.

TOSSE

Definizione

La tosse è il suono prodotto da un riflesso fisiologico che serve a espellere aria dai polmoni in modo acuto e violento per liberare le vie aeree da sostanze estranee inalate o da secrezioni o essudati provenienti dalle vie respiratorie. La tosse può essere secca e a colpi o catarrale e umida; un attacco di tosse può durare anche per 5 minuti di seguito; la tosse può insorgere acutamente o essere un'esacerbazione di una situazione cronica.

Domande

Informazioni di base

- Nome, età, sesso
- Malattie croniche
- Farmaci attuali, terapie o vaccinazioni recenti
- Da quanto tempo è presente la tosse?
- È presente durante il giorno o solo durante la notte e al risveglio?
- È sciolta o secca oppure abbaiante, metallica?

Altri sintomi associati

- Febbre (quanto è alta, da quanto tempo è presente?)
- È presente prurito agli occhi e al naso, esiste familiarità per allergia?
- Il bambino è raffreddato, ha mal di gola o catarro?
- In caso di presenza di catarro nasale: è chiaro o giallo-verde persistente?
- Ha mal d'orecchio?

Difficoltà respiratorie

- Fa fatica a inspirare o espirare?
- Presenta fischi o sibili nel respirare?

Espettorato (bambino di età >12 anni)

- Quando il bambino espettora del catarro dopo la tosse questo è verde o giallastro come il pus?

Aspetto generale

- Il bambino è così affaticato da non riuscire a svolgere le normali attività?
- È presente cianosi?

Visita urgente se:

- bambino di età <3 mesi con polipnea **(1)**
- presenta sibili o tosse spasmodica continua, ogni 5-10 minuti **(2)**
- il sibilo e la difficoltà di respirazione (rientramenti costali o giugulari) durano da più di 30 minuti senza risposta ai broncodilatatori **(3)**
- è presente cianosi alle labbra o alle unghie
- presenta tosse metallica e temperatura >40 °C **(4)**
- la tosse si associa a dolore intenso al torace **(5)**
- c'è sangue nell'espettorato, in più di un'occasione **(6)**
- presenta tosse con senso di soffocamento **(7)**

Visita in giornata su appuntamento se:

- tosse associata a febbre (T >38,5 °C) da 48 ore
- tosse con frequenza respiratoria aumentata rispetto alla norma **(8)**
- tosse persistente tutto il giorno che interferisce con le normali attività (impedisce la frequenza scolastica, disturba il sonno, crisi di vomito sotto accessi di tosse)
- tosse secca, metallica, con stridore, non migliorata da azioni come umidificazione e miele
- tosse provocata da sforzo fisico
- espettorato giallo-verdastro
- tosse con difficoltà respiratoria di media intensità
- sibili persistenti per 24 ore con saltuaria difficoltà nella respirazione (dopo i pasti, in posizione distesa, nonostante corretta terapia antiasmatica **(9)**
- bambino di età <12 mesi con tosse frequente
- bambino con sintomi da più di 2 settimane **(10)**
- ansia o preoccupazione dei genitori

Trattamento domiciliare

Vale nei casi dove non è necessaria la consultazione immediata o in giornata.

- Non fumare in casa (fumo di seconda mano dovuto a genitori o altre persone che frequentano la casa) ed evitare il fumo indiretto (di terza mano dovuto al contatto con ceneri o particelle di fumo ristagnanti in abiti o oggetti del fumatore).
- Mantenere la stanza a temperatura confortevole, sui 19-21 °C e a umidità relativa sul 40-60%.
- Decongestionare il naso (se sintomatologia a carico delle alte vie respiratorie) con soluzione fisiologica o ipertonica, mediante lavaggi, e pulirlo anche con l'uso di sonde aspiranti a bulbo. **(11)**
- Usare vaporizzatori o fare inalazioni di vapore acqueo se la tosse è associata a difficoltà in inspirazione (tossi secche, abbaianti, a timbro metallico).
- Somministrare frequentemente acqua da bere.
- Broncodilatatori nei bambini con sibili persistenti, se viene riferito broncospasmo da genitori già abituati all'asma e istruiti sulle idonee terapie. **(12)**
- Evitare eccessiva umidità se il bambino è allergico agli acari. **(13)**

Richiamare in caso di:

- persistenza della febbre per più di 72 ore
- difficoltà a respirare
- peggioramento della tosse
- comparsa di sintomi specifici (otalgia, dolore toracico, vomito ripetuto ai colpi di tosse)
- inefficacia della terapia consigliata
- persistenza della tosse per più di 2 settimane
- muco nasale giallo a oltranza
- sintomatologia che determina ansia.

Considerazioni e commenti

(1) In un bambino di pochi mesi con tosse persistente: sospettare polmonite, bronchiolite; pensare, anche se rare, a cardiopatie congenite (malformazione dei vasi sanguigni, anelli vascolari che comprimono bronchi o trachea); prestare particolare attenzione a bambini con broncodisplasia congenita.

(2) Può trattarsi di tracheiti, crisi asmatiche, laringiti sotto o ipoglottiche, di pertosse in bambino non vaccinato o con vaccinazione eseguita molti anni prima, di inalazione di corpo estraneo.

(3) La persistenza dei disturbi deve essere valutata per il sospetto di terapia eseguita male, per grave crisi d'asma, per sottostante processo infettivo.

(4) Sospettare broncopneumopatia acuta, epiglottite.

(5) Sospettare broncopolmonite basale o pleurite.

(6) Sospettare polmonite batterica, embolia polmonare, lesioni delle vie aeree, ascesso polmonare, adenomi bronchiali, endometriosi polmonare, tubercolosi polmonare, ipertensione polmonare, stenosi mitralica, infarto polmonare, coagulopatie.

(7) Inalazione di corpo estraneo: in questi casi chiedere ai genitori di eseguire a domicilio e subito le manovre di disostruzione che spesso sono conosciute dai genitori o da amici per i corsi ormai diffusi anche ai civili e non solo a personale sanitario.

(8) Sospetto di broncopolmonite con i seguenti valori di allarme: frequenza respiratoria superiore a 50 atti respiratori al minuto nel primo anno di vita, superiore ai 40 atti respiratori per minuto tra 1 e 6 anni, superiore ai 30 atti respiratori al minuto sopra i sei anni).

(9) La tosse ricorrente, soprattutto in posizione supina, di notte o dopo il pasto, in associazione a segni di soffocamento, crisi di apnea, laringospasmo e broncospasmo può far sospettare un reflusso gastroesofageo.

(10) Normalmente una patologia respiratoria virale dura 7-10 giorni; per tossi più prolungate sospettare sinusite, pertosse, allergia, corpo estraneo, fumo di tabacco nell'ambiente.

(11) L'acqua è il più importante ed economico mucolitico esistente in natura; non si ritiene necessario ricorrere di routine alla prescrizione di sciroppi o supposte o fiale espettoranti, mucoregolatrici, se non sotto prescrizione medica.

(12) L'autogestione della famiglia del bambino con asma cronico o ricorrente prevede la possibilità, anzi la necessità, che i genitori intervengano con appositi farmaci (previamente indicati dal curante) sul bambino ai primi segni dell'attacco asmatico, anche senza consultare il pediatra, che sarà avvisato successivamente. Se la crisi persiste è necessario che il bambino venga valutato dal medico.

(13) L'ambiente umido favorisce la crescita degli acari e la loro proliferazione. L'umidità relativa ottimale rimane tra il 40 e il 65%.

Bibliografia essenziale

- Triage sulla tosse nei bambini. Visto in https://www.triagelogic.com/wp-content/uploads/protocols/2014.OH.Peds_Cough.pdf. Aprile 2018.
- The cough. Visto in https://www.migrantclinician.org/toolsource/clinical-guidelines/pediatric-telephone-triage-guidelines.html. Aprile 2018.
- La tosse, consigli ai genitori. Visto in https://www.salute4baby.it/malattia_acuta_consigli/2_la%20tosse%20consigli%20per%20i%20genitori.pdf. Aprile 2018.
- La tosse cronica. Visto in https://www.sipps.it/pdf/rivista/anno10/3sss_2015.pdf. Aprile 2018.
- Protocollo infermieristico sulla tosse. Visto in http://www.lvmsystems.com/bulletins/2007/00December%202007%20-%20OTC%20Cough%20and%20Cold%20Medications.pdf. Aprile 2018.

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