

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Raccomandazioni sulla gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica – *ERA study group*

"Dottore, lei ha prescritto un antibiotico a mio figlio, ma quasi subito dopo aver cominciato la terapia si è riempito di puntini rossi. Non sarà allergico?"

Il lattante che fischia

Cheratocongiuntivite primaverile: proposta di gestione multidisciplinare



2022

Editoriale



Cari soci e amici, è con grande orgoglio che vi presento il primo numero di quest'anno: una piccola rivoluzione del nostro nuovo Direttore responsabile, **Nicola Principi**, Professore Emerito di Pediatria presso l'Università degli Studi di Milano e membro attivo di numerose Società Scientifiche nazionali e internazionali. Come potrete apprezzare scorrendone le pagine, oltre a un piccolo restyling grafico, inteso a sottolineare il cambiamento, senza però distaccarci dalla tradizione della nostra Società, sono numerose le novità introdotte dal punto di vista dei contenuti. Rimangono le nostre apprezzate rubriche sul triage telefonico, a cura del **dottor Giovanni Caso**, e le pillole di EBM, somministrate dal nostro gruppo di esperti di evidence-based medicine coordinato dalla dottoressa Verga; se ne aggiunge tuttavia una nuova che, sono certo, diventerà un appuntamento altrettanto stimolante e interessante: "Dalla letteratura", una selezione di articoli di recentissima pubblicazione su argomenti di particolare interesse per il pediatra di famiglia, commentati dal professor Principi. La inauguriamo parlando di ansia e depressione nei nostri giovani pazienti al tempo della pandemia, di impiego dei corticosteroidi nelle infezioni batteriche e di differenze tra polmoniti virali e batteriche.

Un'altra novità è rappresentata dalle interviste, sempre curate dal nostro Direttore responsabile, ad alcuni dei professionisti di maggior spicco nel panorama italiano: in questo numero, **scansionando l'apposito QR code o cliccando sul link dedicato**, potrete vedere e ascoltare il professor **Guido Castelli Gattinara**, Responsabile del Centro Vaccinazioni dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, e la professoressa **Susanna Esposito**, Direttrice della Clinica Pediatrica all'Ospedale Pietro Barilla dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma.

La selezione dei contributi pubblicata su questo numero è davvero notevole e le firme sono tutte di grandi specialisti: sono presenti le recentissime raccomandazioni del **gruppo di studio ERA** sulla gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica, redatte con l'obiettivo ultimo di favorire una maggiore sinergia tra ospedale e territorio; a

seguire, una riflessione sull'eziologia del respiro sibilante nel lattante come spunto per migliorare la gestione terapeutica di questo disturbo, a cura della professoressa **Marzia Duse**; un approfondimento del gruppo di lavoro del dottor **Daniele Giovanni Ghiglioni** sulle congiuntiviti primaverili, particolarmente utile per un aggiornamento sull'argomento, visto che la stagione di interesse è in arrivo; infine, il professor **Carlo Caffarelli** ci ricorda l'importanza di una corretta diagnosi delle allergie ai β -lattamici. Vorrei ringraziare di cuore il professor Principi per l'impegno e l'entusiasmo che ha messo nel prendere in mano la nostra rivista, il suo contributo è davvero prezioso e insostituibile e sono convinto che sia un grande privilegio averlo nella nostra squadra!

Concludo ricordandovi gli appuntamenti SIPPS del 2022: **Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale, in programma a Napoli dal 23 al 25 aprile, e il nostro Congresso nazionale, Dagli albori della vita... un cammino insieme, a Torino, dal 22 al 25 settembre** presso il Centro Congressi Unione Industriali.

A presto
Con stima e affetto

Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS



Nicola Principi
Direttore Responsabile
Rivista SIPPS





**SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE**

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Elena Chiappini, Maria Elisabetta
Di Cosimo, Lucia Leonardi,
Andrea Pession, Attilio Varricchio

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Luigi Terracciano

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

**RESPONSABILE RAPPORTI CON
ENTI E ISTITUZIONI**

Luca Bernardo

**RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA
SALUTE E COMUNICAZIONE**

Michele Fiore, Leo Venturelli

**RESPONSABILE DEI RAPPORTI
DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE
DELL'AREA PEDIATRICA**

Giuseppe Saggese

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Nicola Principi

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Luca Bernardo, Gianni Bona,
Elena Chiappini,
Maria Elisabetta Di Cosimo,
Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio,
Michele Fiore, Ruggiero Francavilla,
Daniele Ghiglioni, Paola Giordano,
Valentina Lanzara, Lucia Leonardi,
Gianluigi Marseglia,
Vito Leonardo Miniello,
Andrea Pession, Giuseppe Saggese,
Luigi Terracciano, Giovanna Tezza,
Attilio Varricchio, 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.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

SINCRONIA IN PRINTING SRL

Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

| | |
|--|----|
| <i>Agorà</i> | 4 |
| — Raccomandazioni sulla gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica – ERA study group <i>Fainardi V, Caffarelli C, Ricci GP, Esposito S</i> | 7 |
| — "Dottore, lei ha prescritto un antibiotico a mio figlio, ma quasi subito dopo aver cominciato la terapia si è riempito di puntini rossi. Non sarà allergico?" <i>Caffarelli C, Procaccianti M</i> | 17 |
| — Le linee guida - Parte terza Inside over <i>Buzzetti R, Simeone G, Verga MC</i> | 23 |
| — Il lattante che fischia <i>Duse M</i> | 29 |
| — Cheratocongiuntivite primaverile: proposta di gestione multidisciplinare <i>Ghiglioni DG, Bruschi G, Calcinaï E, Osnaghi S</i> | 36 |
| <i>Dalla letteratura</i> | 43 |
| <i>A cura di Principi N</i> | |
| <i>Il triage telefonico</i> | 47 |
| <i>A cura di Venturelli L</i> | |

| | |
|---|---|
| <i>Interviste</i> | <i>Guarda i video</i> |
| — Le vaccinazioni nell'adolescente: non solo CoViD-19 <i>Intervista al professore Guido Castelli Gattinara</i> |  |
| — Infezioni alle vie urinarie in pediatria, tra sfide e opportunità <i>Intervista alla professoressa Susanna Esposito</i> |  |

SIPPS: INIZIATIVE E PROGETTI PER IL 2022

Dopo il grande successo delle pubblicazioni del 2021, tra cui spiccano il Documento societario sull'Alimentazione complementare e la Guida per la gestione e la prevenzione delle disabilità, senza però dimenticare la Guida pratica per la diagnostica nello studio del pediatra di famiglia e il Manuale di prevenzione e gestione dei danni indiretti nei bambini ai tempi del CoViD-19, la SIPPS riparte con slancio anche per il 2022, con nuove idee che verranno realizzate e portate avanti nel corso di quest'anno.

Sarà innanzitutto portata a termine la **Consensus "Il bambino e l'adolescente che praticano sport"**. La Consensus nasce da un'idea del dottor Domenico Meleleo, per incoraggiare con ogni strumento possibile l'attività fisica e lo sport nei bambini e negli adolescenti, in quanto fattori protettivi per la salute, senza tuttavia dimenticare l'importanza di valutare le condizioni di salute del giovane che viene avviato all'attività sportiva di tipo agonistico.

Insieme alla **SIPPS**, alla stesura del testo prendono parte **SISMES, FIMP, SITOP, SIPEC, SIMA, SIAIP, SINut**, oltre agli **Psicologi dello sport**.

La Consensus ha destato l'interesse del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, il professor Silvio Brusaferrò. Per il Presidente Brusaferrò queste indicazioni si inseriscono armoniosamente nel tessuto comunicativo dell'Istituto, che intende promuovere e sostenere stili di vita sani, fin dall'infanzia, per tutelare la salute presente e futura dell'intera cittadinanza. Numerosi sono poi i progetti scientifici in cantiere, vi presentiamo di seguito i principali:

- una nuova **Guida di otorinolaringoiatria**, i cui lavori saranno coordinati dal dottor Attilio Varricchio, un manuale teorico-pratico sul management clinico, diagnostico e terapeutico delle patologie delle vie aeree superiori, basato sulla trans-disciplinarietà;
- un **Documento intersocietario sugli effetti extra-scheletrici della**

vitamina D, coordinato dal professor Giuseppe Saggese;

- una **Guida pratica intersocietaria per la prevenzione degli incidenti in età pediatrica**, volta a illustrare in modo chiaro ed esaustivo tutto ciò che è possibile fare per prevenire gli incidenti in età evolutiva, a cura di Michele Fiore e Francesco Pastore;
- l'aggiornamento e la revisione della **Consensus sull'uso giudizioso degli antibiotici**, sulla base delle evidenze più recentemente pubblicate; promotori dell'iniziativa saranno Elena Chiappini e Nicola Principi;
- un **Documento scientifico per una riduzione dell'esposizione dei bambini a sostanze dannose per lo sviluppo neurologico**, che chiarirà i rischi e i livelli di rischio dell'esposizione ai più comuni inquinanti sulla base di una revisione sistematica della letteratura, a cura di Luigi Terracciano;
- una **Guida pratica per la diagnosi, la prevenzione e la terapia di primo livello dei disturbi del com-**



portamento alimentare, per permettere il riconoscimento precoce di queste problematiche e avviare un'efficace terapia. Promotori dell'iniziativa saranno Margherita Caroli, Immacolata Scotese, Andrea Vania;

- Una **Guida pratica di raccomandazioni in ematologia e oncologia pediatrica**, fondamentali perché il pediatra possa riconoscere questi casi, inviandoli, quando è necessario, ai Centri specialistici di riferimento per poi seguirli con attenzione per un opportuno sostegno alla famiglia, fino a riprenderli in carico per il monitoraggio fuori terapia. A cura di Giuseppe Saggese.

In parallelo la SIPPS porta avanti la sua vocazione sociale: "Abbiamo deciso di supportare il lavoro eccezionale di suor Lucia Sacchetti - racconta Di Mauro - che ha avviato nel Rione

Sanità di Napoli un progetto di prevenzione attraverso le attività sportive indirizzato agli adolescenti e ai preadolescenti. L'obiettivo è insegnare una corretta igiene personale, per la prevenzione delle malattie infettive ma anche per favorire l'inserimento sociale e ridurre le disuguaglianze". Sempre sul territorio campano sono partite, inoltre, due collaborazioni con il mondo dell'imprenditoria. Una con Maurizio Marinella, il celebre imprenditore napoletano stilista delle cravatte, l'altra con Giovanni Lombardi, Presidente e Founder del Gruppo Tecno: "Tra i vari progetti che ci vedono coinvolti al fianco di SIPPS - sottolinea Lombardi - c'è la corretta divulgazione di informazioni in ambito sanitario. Punteremo sui video per comunicare sul web, tra i mezzi di comunicazione più utilizzati dai giovani. Basti pensare ai tanti canali YouTube, o ai social come Instagram e Facebook. I nostri

giovani tecnici svilupperanno delle App *ad hoc* - spiega ancora il Founder del Gruppo Tecno - che verranno utilizzate per la prevenzione e il monitoraggio di alcuni disturbi quali l'anoressia e l'autismo, e che serviranno a intercettare la comparsa dei primi comportamenti".

Di Mauro punta soprattutto a un'azione preventiva verso l'anoressia: "È la seconda causa di morte dopo gli incidenti stradali in Italia. Parlare dei disturbi della condotta alimentare attraverso un'App che possa aiutare concretamente i pediatri a rintracciare i sintomi precoci di questa patologia - chiosa il Presidente della SIPPS - rappresenta un esempio di come l'innovazione sia utile per agire prima e meglio a salvaguardia dell'età evolutiva".

Infine, continuerà l'impegno da parte della SIPPS al sostegno alla genitorialità con corsi residenziali e da remoto.



Norme per gli autori

1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale** è una rivista che pubblica, in lingua italiana, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.
2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale ed elettronico dell'Autore che si occuperà della corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo e, alla fine, l'elenco della bibliografia. Il testo non dovrebbe superare le 3500-4000 parole più iconografia, bibliografia e riassunto. Il riassunto e il *summary* (in lingua inglese) non devono superare le 200 parole ciascuno.
3. Agli Autori verrà richiesto di firmare una liberatoria in cui si dichiara che il materiale consegnato alla redazione è originale, non viola i vincoli di copyright e risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.
4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 4 autori; per i lavori con un numero superiore di Autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad *Index Medicus*, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

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

Per libri:

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

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

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

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli Autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.
6. Per garantire una buona resa di stampa, sarebbe opportuno che le illustrazioni e le immagini a corredo del testo fossero inviate come file allegato ad e-mail. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:
 - risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp

Le immagini, che devono essere originali e/o libere da copyright, vanno salvate come singolo file e andrebbero riportate anche nel testo inviato. Le didascalie delle figure possono essere inserite sotto alla figura cui fanno riferimento, nel testo, o essere riportate alla fine, dopo la bibliografia.
7. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato e a una copia cartacea della rivista. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.
8. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano

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

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

RACCOMANDAZIONI SULLA GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA IN ETÀ PEDIATRICA

ERA study group

Fainardi V¹, Caffarelli C¹, Ricci GP², Esposito S¹

¹ UOC Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Bologna

Riassunto

L'asma bronchiale è la malattia cronica più frequente in età pediatrica e interessa fino al 20% dei bambini a seconda dell'area geografica. I sintomi asmatici sono variabili nel tempo e come intensità e l'attacco acuto d'asma si può risolvere spontaneamente o in risposta alla terapia. Obiettivo di questo progetto è stato quello di definire il percorso assistenziale dei pazienti pediatrici che giungono presso il pediatra di famiglia o in Accettazione Pediatrica con accesso asmatico acuto. Il progetto è stato sviluppato nella consapevolezza che, per la gestione di questi pazienti, è importante un ampio coordinamento degli interventi nella fase pre-ospedaliera e la promozione di modalità di assistenza tempestiva e appropriata con il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari coinvolti. Attraverso l'applicazione del metodo RAND, che obbliga a discutere sulle affermazioni derivate dalle linee guida, si è assistito a un chiaro aumento della concordanza nel comportamento riguardo alla gestione dell'asma acuto tra pediatri di famiglia e pediatri ospedalieri. Il metodo RAND si è rivelato utile per la selezione delle buone pratiche costituenti la base di un approccio evidence-based oriented e i risultati ottenuti costituiscono la base per ulteriori interventi che consentano di ottimizzare la cura del bambino con attacco acuto di asma a livello di pediatria di famiglia e ospedaliera. Un punto di unione importante tra pediatra del territorio e pediatra ospedaliero specialista è risultato essere la necessità di condividere i dati spirometrici, prevedendo anche l'utilizzo delle nuove tecnologie come il teleconsulto. Monitorare l'andamento dell'asma attraverso la spirometria potrebbe consentire al pediatra del territorio di intervenire precocemente, modificando la terapia di mantenimento e aiutando il paziente a raggiungere un buon controllo della patologia.

Abstract

Bronchial asthma is the most frequent chronic disease in children and affects up to 20% of pediatric population, depending on the geographical area. Asthma symptoms vary over time and in intensity and an acute asthma attack can resolve spontaneously or in response to therapy. The aim of this project was to define the best care process for pediatric patients who come to the primary care pediatrician or to the Emergency Room for an acute asthmatic access. The project was developed keeping in mind that, for the management of these patients, a broad coordination of interventions is important, both in the pre-hospital phase and in the promotion of timely and appropriate assistance modalities with the involvement of all healthcare professionals interested. Through the application of the RAND method, which forces to discuss the statements derived from guidelines, we saw a clear increase in the concordance on the management of acute asthma between primary care pediatricians and hospital pediatricians. The RAND method proved to be useful for good practices selection, in order to obtain an evidence-based approach, and the results found are fundamental for further interventions that allow to optimize the care of the child affected by an acute asthma attack, both in a clinical and in an outpatient setting. An important point of unity between the primary care pediatrician and the specialist hospital pediatrician was the need to share spirometric data, also including the use of new technologies such as teleconsultation. Monitoring the progress of asthma through spirometry could allow the family pediatrician to intervene earlier, by modifying the maintenance therapy and helping the patient to achieve a good disease control.

Parole chiave

asma, buone pratiche cliniche, spirometria, teleconsulto, riacutizzazione

Key words

asthma, good clinical practices, spirometry, teleconsultation, exacerbation

■ Introduzione

L'asma è la malattia cronica più frequente dell'età pediatrica e, con qualche variazione in base all'area geografica, colpisce circa il 10% dei bambini.¹ Caratteristiche della patologia sono l'iperreattività delle vie aeree, che genera ostruzione bronchiale solitamente reversibile, l'infiammazione cronica, che è prevalentemente eosinoflica, e alcune alterazioni strutturali che complessivamente prendono il nome di rimodellamento delle vie aeree.² L'attacco acuto d'asma rappresenta un peggioramento della condizione ed è legato alla broncoostruzione da spasmo della muscolatura liscia bronchiale, con edema della mucosa e ipersecrezione di muco. I sintomi comprendono tosse, sibili, senso di costrizione toracica, dispnea e difficoltà a svolgere le abituali attività, fino a un quadro di grave insufficienza respiratoria.

Gli obiettivi di questa *Consensus* sono stati i seguenti:

- definizione di un percorso clinico-assistenziale dei pazienti pediatrici che giungono presso il pediatra di famiglia o in Accettazione Pediatrica/Pronto Soccorso con accesso asmatico acuto;
- decretamento dei criteri di ricovero dei pazienti con asma;
- definizione dell'iter diagnostico da effettuare nei pazienti ricoverati;
- decretamento del follow up ambulatoriale dei pazienti con pregressi episodi di asma;
- implementazione della prevenzione secondaria di attacchi di asma a livello territoriale, attraverso strategie di formazione dei pediatri di libera scelta.

■ Metodi

Per lo sviluppo del documento è stato utilizzato il metodo RAND/UCLA per la valutazione dell'appropriatezza. Il metodo RAND/UCLA prevede la valutazione, da parte di un *panel* di esperti, dell'appropriatezza di una serie di "procedure" diagnostiche e terapeutiche in base al quadro clinico del paziente. Gli esperti rispondono anonimamente a un questionario, cui segue una discussione dei risultati, e poi rispondono a un successivo questionario per ridurre al minimo l'eventuale disaccordo nelle risposte.³ Ogni risposta è poi classificata come "appropriata", "inappropriata" o incerta".

Il documento si è articolato in 13 scenari clinici con un totale di 91 domande, sviluppate dai coordinatori insieme ai Direttori delle Unità di Pediatria dell'Emilia-Romagna e a un'Associazione di pazienti (Respiro Libero). Una discussione di ogni scenario sulla base della revisione della letteratura è stata poi fornita a tutti gli esperti.

Tra gli esperti che dovevano rispondere ai quesiti sono stati inclusi i pediatri strutturati degli ambulatori di Allergologia-Pneumologia dell'Emilia-Romagna e un campione di pediatri di famiglia selezionato in ogni provincia, sulla base della

numerosità della popolazione pediatrica secondo i dati ISTAT 2018. Il giudizio degli esperti è stato espresso su una scala da 1 a 9, dove 1 = sicuramente inappropriato, 5 = incerto, 9 = sicuramente appropriato. Valori intermedi corrispondevano a differenti modulazioni, rispettivamente, del giudizio di inappropriata (2-3), di incertezza (4-6) e di appropriatezza (7-8). Il progetto ha incluso un *kick-off meeting* di presentazione, due round di risposta al questionario da parte dei membri del *panel* (26 pediatri ospedalieri e 51 pediatri di famiglia) tramite piattaforma online *Google forms* (il secondo dopo aver ricevuto feedback sul giudizio complessivo del gruppo e della propria precedente valutazione) e una discussione finale del lavoro.

I risultati delle risposte per ciascuna procedura in ogni scenario sono stati riportati come frequenze e mediane. La mediana e il disaccordo sono stati classificati in tre livelli di appropriatezza (appropriato: tra '7' e '9', nessun disaccordo; incerto: tra '4' e '6' o qualsiasi mediana con disaccordo; inappropriato: tra '1' e '3' con accordo). Si è considerato come accordo raggiunto quando almeno il 75% dei partecipanti ha risposto con lo stesso livello di appropriatezza. L'analisi dei dati è stata effettuata con *STATA® Statistical Software (Release 11 College Station, TX, College Station, Texas, USA)*. È stato calcolato il valore medio con il 95% di intervallo di confidenza.

■ Risultati

Di seguito, vengono presentate le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro.

Raccomandazione 1

In caso di attacco acuto d'asma, il paziente già seguito per asma deve essere invitato ad assumere la terapia inalatoria con salbutamolo e a proseguire, se già in corso, la terapia di mantenimento con steroidi inalatori. In caso di attacco moderato/grave e/o di scarsa/nulla risposta alla terapia inalatoria entro la prima ora di trattamento, il paziente deve essere invitato anche ad assumere steroidi per os e a rivolgersi all'ospedale.

Raccomandazione 2

Il paziente con attacco di asma e $SpO_2 < 95\%$ deve immediatamente assumere terapia inalatoria con broncodilatatore e steroide per os; in caso di scarsa risposta, va inviato in ospedale. Se il paziente presenta uno o più segni di attacco di asma grave (come $SpO_2 < 92\%$, difficoltà nel parlare, alterazione dello stato di coscienza, uso della muscolatura respiratoria accessoria) o fattori anamnestici di rischio per attacco di asma grave (come recente ricovero per insufficienza respiratoria, uso eccessivo di agonista- β a breve durata d'azione o recente uso di corticosteroidi orali, comorbidità, scarsa compliance respiratoria), deve essere inviato in ospedale.

Raccomandazione 3

a) β_2 -agonisti a breve durata d'azione

Il farmaco di prima scelta per l'attacco acuto di asma è il salbutamolo, β_2 -agonista a breve durata d'azione (SABA), che va somministrato per 3 volte ogni 20 minuti mediante spray con distanziatore o per via aerosolica. In caso di attacco grave, scarso miglioramento dopo terapia con spray e distanziatore o in caso di necessità di supplementazione di ossigeno va preferita la via aerosolica. La terapia con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) va sospesa quando il SABA viene usato con frequenza maggiore di ogni 4 ore. La terapia ev con salbutamolo non è raccomandata, ma può essere considerata in un setting di terapia intensiva nei casi refrattari alla terapia tradizionale.

b) Ipratropio bromuro

In caso di attacco asmatico moderato/grave o in caso di scarsa risposta alla terapia con solo SABA, l'ipratropio bromuro è raccomandato in associazione al SABA alla dose di 125-250 mcg/dose nei pazienti <4 anni d'età e di 250-500 mcg/dose in quelli ≥ 4 anni d'età, con una frequenza di una somministrazione ogni 20-30 minuti nelle prime ore per poi passare a ogni 4-6 ore per 2-4 giorni.

c) Corticosteroidi sistemici

Il precoce utilizzo (entro 60 minuti dalla prima valutazione medica) dei corticosteroidi sistemici in caso di esacerbazione asmatica acuta è in grado di ridurre l'utilizzo di SABA, il rischio di ospedalizzazione o una ricaduta dei sintomi con successiva necessità di cure aggiuntive senza un apparente incremento degli effetti avversi e indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, intramuscolo, endovenosa). L'utilizzo di tali farmaci, che andrebbero somministrati in caso di esacerbazione asmatica acuta di qualsiasi gravità eccezion fatta per le forme più lievi, è di importanza cruciale in caso di scarsa risposta al SABA, precedenti esacerbazioni asmatiche richiedenti corticosteroidi per via orale o terapia con corticosteroidi in atto al momento della presentazione dei sintomi. La via di somministrazione orale dello steroide è efficace quanto quella endovenosa. Quest'ultima andrebbe riservata ai pazienti con episodi emetici, troppo dispnoici per assumere farmaci per os o richiedenti ventilazione non invasiva o intubazione. L'efficacia di desametasone e prednisone è sovrapponibile. Un vantaggio del desametasone potrebbe essere la possibilità della somministrazione in singola o doppia dose (0,3 mg/kg) quotidiana e la tollerabilità orale.

d) Corticosteroidi inalatori

Nell'attacco di asma lieve si raccomanda di iniziare o proseguire, se già in terapia di mantenimento, la somministrazione

degli steroidi inalatori. Nell'attacco di asma grave gli steroidi inalatori in sostituzione agli steroidi sistemici non sono raccomandati. L'aggiunta di steroidi inalatori ad alte dosi agli steroidi sistemici, entro la prima ora dall'arrivo in Pronto Soccorso, potrebbe essere associata a riduzione del rischio di ospedalizzazione, ma non ci sono a oggi evidenze sufficienti per raccomandarne l'utilizzo.

e) Aminofillina e solfato di magnesio

Nell'attacco di asma lieve/moderato la aminofillina ev non è raccomandata. Nell'attacco di asma grave, in caso di scarsa risposta alla terapia inalatoria e steroidi sistemici, la somministrazione di aminofillina può essere considerata in un setting di terapia intensiva, in particolare in quei pazienti in cui in passato la sua somministrazione ha avuto beneficio.

Nell'attacco di asma grave non responsivo alla terapia di prima linea, il solfato di magnesio ev può essere considerato in un setting di terapia intensiva.

f) Antileucotrieni e adrenalina

Nell'attacco asmatico acuto la somministrazione di antagonisti dei recettori dei leucotrieni (montelukast) o di adrenalina non sono raccomandati.

L'utilizzo di adrenalina per via intramuscolare è, invece, raccomandato in caso di broncospasmo in presenza di un episodio di anafilassi.

g) Antibiotici

Nell'attacco di asma la somministrazione di antibiotici non è raccomandata in quanto la maggior parte delle riacutizzazioni è associata a infezione di origine virale.

Raccomandazione 4

L'ossigenoterapia è raccomandata per $SpO_2 < 95\%$ per ottenere saturazioni target tra 94% e 98%. La scelta dell'interfaccia per l'ossigenoterapia (nasocannule, maschere facciali, maschere facciali con parziale re-breathing e maschere facciali senza re-breathing) dipende dall'età, dalla conformazione anatomica del viso, dalla compliance del paziente e dalla gravità del distress respiratorio.

Raccomandazione 5

Quando il paziente con attacco di asma grave non riesce a mantenere una $SpO_2 \geq 95\%$ con nasocannule o maschera facciale e/o sviluppa ipercapnia, il pediatra può considerare ossigenoterapia ad alto flusso o, eventualmente con la consulenza del rianimatore, ventilazione non invasiva. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per raccomandarne l'uso e per preferire un metodo o un altro.

Raccomandazione 6

I pazienti con asma grave che mostrano un progressivo peggioramento clinico nonostante la terapia iniziale, scarsa o nulla risposta alla terapia di prima linea o che presentano segni/sintomi di insufficienza respiratoria necessitano di valutazione intensivistica. Ipossipemia ($pO_2 < 60$ mmHg), ipercapnia ($pCO_2 > 45$ mmHg) e acidosi ($pH < 7,25$) sono segni clinici di estrema gravità. I pazienti in ossigenoterapia ad alto flusso con $FiO_2 > 50\%$ devono essere valutati dal rianimatore per eventuale passaggio ad altre modalità di ventilazione. I bambini con anamnesi positiva per precedenti episodi di insufficienza respiratoria sono a rischio di nuovo episodio di attacco asmatico grave. Nel caso di insufficienza respiratoria in corso di esacerbazione asmatica, non ci sono evidenze per raccomandare una modalità di ventilazione rispetto a un'altra.

Raccomandazione 7

Nell'attacco acuto di asma la radiografia del torace non è raccomandata di routine. Si raccomanda la sua esecuzione nel sospetto clinico di pneumomediastino, pneumotorace, atelettasia o polmonite, nel caso di attacco grave non responsivo alla terapia con SABA e/o che necessita di supporto ventilatorio e nei bambini in cui si sospettano altre diagnosi.

Raccomandazione 8

Nell'attacco acuto di asma l'ecografia del torace non è raccomandata di routine.

Raccomandazione 9

Durante l'attacco asmatico acuto, l'emogasanalisi su sangue arterioso non è raccomandata di routine. È, invece, raccomandata, eventualmente anche su sangue capillare, in caso di attacco di asma grave e per i pazienti non responsivi al trattamento farmacologico per valutare la presenza di ipossiemia o ipercapnia. L'ipercapnia è più frequentemente associata a $SpO_2 < 92\%$.

Raccomandazione 10

Nell'attacco asmatico acuto l'esecuzione di esami ematochimici non è raccomandata di routine. In caso di somministrazione di alte dosi di salbutamolo per via inalatoria o endovenosa, è necessario monitorare i livelli ematici di potassio per il rischio di ipokaliemia.

Raccomandazione 11

Durante l'attacco asmatico acuto, nei pazienti > 5 anni è raccomandata la misurazione degli indici di funzionalità polmonare (PEF e FEV_1) per stratificare la gravità dell'attacco e per valutare la risposta alla terapia sia nell'immediato (dopo 1 ora) sia successivamente, a intervalli.

Raccomandazione 12

Il ricovero è indicato per il paziente con attacco di asma che non risponde alla terapia o che peggiora in particolare nella prima ora di trattamento e nei pazienti con complicanze quali pneumotorace, atelettasie, polmoniti. La necessità di ossigenoterapia è una delle principali indicazioni al ricovero. Le prove di funzionalità respiratoria possono essere utili per stratificare la gravità dell'attacco e quindi la necessità di ricovero. Particolare attenzione va posta nei pazienti con anamnesi positiva per pregresso attacco asmatico grave con necessità di ricovero, scarsa compliance familiare e domicilio lontano dall'ospedale.

Raccomandazione 13a

In seguito a un attacco di asma autogestito, il paziente va rivalutato dal curante entro 2-4 settimane o, se ha già avuto attacchi autogestiti nei 12 mesi precedenti, dallo specialista. Se l'attacco ha richiesto l'accesso in Pronto Soccorso o l'ospedalizzazione, il paziente dovrebbe essere rivalutato entro 1 settimana dal curante e indirizzato allo specialista entro 4-6 settimane. Lo specialista deve confermare la diagnosi di asma, valutare le comorbidità e i fattori di rischio, misurare la funzionalità respiratoria con la spirometria (se possibile per età), valutare eventuali allergie, impostare o adeguare la terapia di fondo ed educare il paziente e la famiglia alla gestione dell'asma (fornendo un action plan).

Raccomandazione 13b

La misurazione della funzionalità polmonare con spirometria è indicata al momento dell'iniziale valutazione, dopo l'attacco acuto, dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento, durante i periodi di progressiva o prolungata perdita di controllo dell'asma, almeno ogni 1-2 anni per verificare il mantenimento della funzionalità polmonare.

Raccomandazione 13c

Gli skin prick test per allergeni sono raccomandati nel bambino con attacco di asma per supportare la diagnosi di asma, dare informazioni sulla prognosi e sul fenotipo e indicare i trigger che potrebbero essere evitati. Il dosaggio ematico di IgE allergene-specifiche è un esame di secondo livello da considerare solo in alcuni casi. Non ci sono limiti di età per l'esecuzione dei prick test. Si raccomanda, ove possibile, di misurare il FeNO almeno una volta per supportare la diagnosi di asma eosinoflica (valori uguali o maggiori a 35 ppb sono considerati come positivi) anche se un valore negativo non esclude la diagnosi di asma.

■ Discussione degli scenari e delle raccomandazioni

Scenario 1. Il piano di azione in caso di attacco di asma

Il *panel* di esperti ha raggiunto il massimo accordo sia al primo sia al secondo round per quel che riguarda l'immediato uso di SABA e la prosecuzione dell'usuale terapia con ICS in caso di attacco acuto di asma. Consenso invece non è stato raggiunto sull'iniziare subito OCS né sull'inviare il paziente in ospedale.

Le più recenti review sistematiche e linee guida internazionali concordano sul beneficio, per tutti i pazienti con diagnosi di asma e in follow up specialistico, di fornire un piano d'azione scritto per ottenere un buon controllo dell'asma. Il piano deve permettere al paziente e/o al *caregiver* di:

- riconoscere i sintomi di peggioramento dell'asma;
- adeguare la terapia farmacologica;
- fornire istruzione su quando e come iniziare OCS;
- capire quando è necessario un trattamento di emergenza in ospedale.

La definizione di gravità dell'attacco acuto di asma è consultabile sulle più recenti linee guida italiane.⁴

Il paziente già in follow up per asma che presenti un attacco acuto di asma lieve o moderato deve essere quindi invitato a eseguire la terapia come indicato nel suo piano d'azione: terapia inalatoria con salbutamolo tramite distanziatore o aerosol, ripetendola fino a 3 volte a intervalli di 20 minuti e proseguire la terapia con ICS se già in corso.⁴ Per i pazienti in terapia al bisogno o continuativa con la combinazione ICS-formoterolo, si raccomanda di aumentare le inalazioni.⁵

Scenario 2. Valutazione dell'attacco di asma in Accettazione/Pronto Soccorso (PS)

Sia nel primo sia nel secondo round i partecipanti hanno concordato sull'inviare in Accettazione/PS il bambino con: SpO₂ <92%, comorbidità associate, precedenti attacchi gravi, scarsa compliance familiare. Gli stessi ritenevano opportuno somministrare SABA prima dell'invio se SpO₂ <95%. Nessun consenso è stato raggiunto riguardo all'invio del paziente in caso di scarsa risposta al SABA, ma la quota dei partecipanti che riteneva opportuno inviare il paziente con eloquio difficile è aumentata considerevolmente nel secondo round, dal 67,6 all'85,7%.

Anamnesi ed esame obiettivo sono cruciali per la valutazione della gravità della riacutizzazione e per l'individuazione di fattori di rischio per attacco grave (Tabella 1).⁶⁻⁸

Fattori che aumentano il rischio di attacco grave con insufficienza respiratoria e morte

| |
|--|
| Anamnesi positiva per attacco di asma grave con insufficienza respiratoria che ha richiesto ventilazione invasiva o non invasiva |
| Ricovero in ospedale o visita in PS per asma negli ultimi 12 mesi |
| Utilizzo o recente interruzione di OCS |
| Paziente con asma non in terapia di mantenimento con ICS |
| Uso eccessivo di SABA (per esempio: più di una bomboletta di salbutamolo al mese) |
| Scarsa aderenza alla terapia di mantenimento con ICS e/o mancanza di un piano d'azione scritto per l'asma |
| Allergia alimentare in un paziente con asma |
| Esposizione al fumo o allergeni o inquinamento atmosferico |
| Storia di malattia psichiatrica e/o problemi psicosociali, scarsa compliance familiare |
| Presenza di comorbidità come obesità, polmonite, diabete e aritmie |

Tabella 1. Fattori di rischio per attacco di asma grave.

Dati oggettivi, come saturazione di ossigeno, PEF, FEV₁ o la misurazione dei gas nel sangue con emogasanalisi, sono molto importanti nel supportare la diagnosi e la valutazione del paziente con attacco di asma.⁹ Per i pazienti che presentano scarsa risposta alla terapia con SABA e OCS (persistenza di desaturazione SpO₂ <95% o PEF ≤70-80% del predetto dopo 30-60 minuti dalla terapia) o presentano un rapido peggioramento dei sintomi, è indicata la pronta valutazione in ambito ospedaliero.²

Scenario 3. Trattamento dell'attacco acuto

Già nel primo round i partecipanti alla *Consensus* si sono mostrati d'accordo nel ritenere: SABA il farmaco di prima scelta, da somministrare ogni 20 minuti con aerosol in caso di ossigenoterapia; l'utilizzo degli steroidi endovena necessario solo quando il bambino non sia in grado di assumerli *per os*; l'uso di antibiotici, adrenalina e antileucotrienici non necessario; ipratropio bromuro come farmaco di associazione in caso di scarsa risposta al SABA e da somministrare ogni 20 minuti. Consenso pieno per inapproprietezza degli antibiotici nell'attacco acuto di asma, più dubbi sono emersi invece riguardo al loro utilizzo in caso di febbre. Dopo il secondo round è rimasta incertezza riguardo all'equivalenza tra aerosol e *metered-dose inhaler* (MDI), alla costante necessità degli steroidi sistemici e all'utilità di aminofillina e magnesio solfato ev. È invece aumentata la considerazione del desametasone come steroide di scelta per la sua riportata efficacia in mono- o bisomministrazione (dal 56,8% all'81%).

Scenari 4 e 5. Ossigenoterapia e ventilazione

Se valori di $SpO_2 < 92\%$ sono stati considerati dalla quasi totalità degli esperti valori per cui è necessario iniziare ossigenoterapia, nessun accordo è stato trovato nemmeno dopo il secondo round per la modalità di somministrazione di ossigeno (nasocannule, maschera, ecc.) o per la modalità di ventilazione non invasiva quando la terapia con ossigeno standard non sia efficace.

Il miglior fattore predittivo di ospedalizzazione è una SpO_2 compresa tra 92% e 94% a un'ora dall'aver intrapreso la terapia con SABA.^{10,11} Dopo il secondo round, la percentuale di partecipanti che riteneva opportuno iniziare la terapia con ossigeno quando la SpO_2 era $< 95\%$ è salita dal 40,5% all'81%. Quando l'ossigenoterapia standard non riesce a mantenere $SpO_2 > 95\%$, si possono considerare alto flusso oppure altre modalità di ventilazione non invasiva, in base all'esperienza dell'operatore.^{2,4,12} Al momento, tuttavia, non c'è abbastanza evidenza scientifica per suggerire una particolare modalità rispetto a un'altra.¹³

Scenario 6. Consulenza rianimatoria

Non sono emerse incertezze dal *panel* riguardo alle indicazioni che spingono a richiedere la consulenza del rianimatore (includendo sia l'obiettività clinica e l'anamnesi sia valori oggettivi come SpO_2 e gas ematici, Tabella 2). Nonostante ci siano alcune evidenze riguardo all'utilizzo della ventilazione non invasiva nell'attacco acuto di asma, le più recenti linee guida non hanno emesso raccomandazioni al riguardo.^{2,12}

Necessità di supporto ventilatorio

Attacco di asma grave che non risponde alla terapia:

- peggioramento del PEF
- ipossia persistente o in peggioramento ($SpO_2 < 90-92\%$, $pO_2 < 60$ mmHg)
- ipercapnia ($pCO_2 > 45$ mmHg)
- acidosi ($pH < 7,25$)
- elevata probabilità di evoluzione verso l'insufficienza respiratoria (esaurimento muscolare, tachicardia persistente, tachipnea persistente che evolve in bradipnea, respiro agonico/gasping, assente ingresso aereo all'auscultazione)
- alterazione dello stato di coscienza (confusione mentale, sonnolenza, perdita di coscienza, coma), arresto respiratorio

Tabella 2. Criteri per cui il paziente con attacco di asma dovrebbe essere ricoverato/trasferito in terapia intensiva.

Scenari 7 e 8. Rx torace ed ecografia toracica

Gli esperti sono stati d'accordo nel non ritenere utile eseguire l'Rx torace di routine, ma è emersa incertezza in caso di paziente febbrile, con comorbidità associate o con scarsa risposta al SABA e necessità di ospedalizzazione. Per l'utilizzo dell'ecografia toracica, dopo il secondo round è stato

raggiunto consenso riguardo al non utilizzarla nel sospetto di pneumotorace (dal 58% al 76%); è rimasta indecisione in caso di focolaio broncopneumonico.

L'Rx del torace può essere utile nella diagnosi differenziale con altre patologie come inalazione di corpo estraneo, anello vascolare o enfisema lobare congenito.

Scenari 9 e 10. Emogasanalisi arteriosa ed esami ematici

Dopo il secondo round è aumentata considerevolmente la quota dei partecipanti che non riteneva opportuno eseguire emogas arterioso in ogni attacco d'asma (dal 41,9% all'81%), ma che fosse da considerare in caso di $SpO_2 < 92\%$. È rimasta incertezza in caso di bambino con comorbidità o necessitan- te di ossigenoterapia.

È riportato che valori di $SpO_2 < 92\%$ siano associati ad attacchi gravi e a ipercapnia.¹²

Gli esami del sangue non sono solitamente raccomandati, ma possono essere considerati in caso di elevati dosi salbutamolo inalatorio per il rischio di ipokaliemia.^{4,12}

Scenario 11. I test di funzionalità polmonare

Dopo il secondo round la percentuale di partecipanti che riteneva utile effettuare spirometria per fare diagnosi di asma, per descrivere la gravità dell'attacco e per il follow up è salita fino a raggiungere il pieno consenso ($> 75\%$).

Durante un attacco acuto la misurazione della funzionalità polmonare con spirometria o PEF è raccomandata per definire la gravità dell'attacco (lieve per PEF o $FEV_1 > 80\%$, moderata per valori tra 60% e 80% e grave se PEF o FEV_1 sono $< 60\%$) e per valutare l'effetto della terapia.^{4,14}

Nonostante il PEF sia citato in numerose linee guida, il suo uso è meno frequente rispetto alla spirometria e può presentare una certa variabilità individuale.

Scenario 12. Il ricovero in ospedale

Già nel primo round i partecipanti erano d'accordo nel ricoverare il bambino con necessità di ossigenoterapia, pneumotorace o scarsa compliance familiare. Dopo il secondo round la percentuale di partecipanti che riteneva che l'ospedalizzazione per attacco di asma non fosse sempre necessaria è aumentata dal 52,7% al 76,2%. Non si è raggiunto il consenso quando si sono considerati l'età del bambino o la presenza di un focolaio broncopneumonico associato.

Stratificare il rischio è essenziale per capire quali pazienti necessitano di ricovero. Il bisogno di ossigeno è la prima indicazione e un valore di $SpO_2 < 92\%$ è buon predittore di ospedalizzazione, così come la scarsa risposta al SABA entro la prima ora di trattamento.^{2,15} Anche gli indici di funzionalità respiratoria (FEV_1 o PEF) sono indicatori affidabili nel predire la necessità di ricovero (se FEV_1 o PEF $< 40-60\%$ post-trattamento) piuttosto che la possibilità di dimissio-

ne al domicilio (se >60-80%).² La presenza di complicanze (pneumotorace, atelettasie, polmoniti) costituisce altra indicazione al ricovero.²

Scenario 13. Il follow up clinico-strumentale

Il *panel* si era mostrato d'accordo sull'iniziare un follow up specialistico quando il bambino avesse richiesto ospedalizzazione o presentasse comorbidità associate. Inoltre, dopo il secondo round si è raggiunto pieno accordo anche sulla necessità di eseguire spirometria (dal 62,2% all'81%) e *prick test* per inalanti (dal 64,9% all'82,5%) in tutti bambini che avessero avuto un attacco di asma. Nonostante la percentuale di partecipanti che riteneva utile iniziare follow up respiratorio dopo attacco di asma acuto sia aumentata dal 39% al 59% dopo il secondo round, non è stato raggiunto consenso significativo. Incertezza è rimasta anche riguardo all'esecuzione del FeNO, al dosaggio delle IgE specifiche per inalanti e alla possibilità di eseguire *prick test* solo dopo i 2 anni di età. In seguito a una riacutizzazione asmatica il paziente dovrebbe essere rivalutato a breve (2-7 giorni) dal curante.^{2,4,12} I pazienti che hanno già avuto una riacutizzazione nei precedenti 12 mesi e quelli che hanno avuto una riacutizzazione gestita in Accettazione/PS dovrebbero essere indirizzati allo specialista entro 4-6 settimane. Lo specialista dovrebbe seguire il paziente che ha avuto un attacco di asma acuto con ospedalizzazione per almeno un anno, per sempre se è stato quasi fatale.¹²

Nell'ambito del follow up dell'asma, la valutazione specialistica ha lo scopo di:^{2,16}

- confermare la diagnosi, anche con spirometria;
- ricercare la presenza di allergie (*prick test*, eosinofilia, IgE specifiche);
- impostare/ottimizzare la terapia di fondo;
- valutare immunoterapia allergenica desensibilizzante o biologici per le forme gravi;
- addestrare famiglia e paziente a trattare l'attacco acuto o a utilizzare i farmaci;
- educare famiglia e paziente a controllare i fattori favorenti gli attacchi (esposizione ad allergeni, inquinanti esterni ed interni, obesità);
- rilevare fattori di rischio di morte correlata all'asma: attacco asmatico quasi fatale, anafilassi o allergia alimentare, storia di disordini psichiatrici;
- controllare l'aderenza alla terapia.

La misurazione della funzionalità polmonare è indicata:

- al momento dell'iniziale valutazione (da parte dello specialista allergologo/pneumologo o da parte del pediatra di libera scelta il cui ambulatorio sia dotato di spirometro);
- dopo che il trattamento è stato intrapreso e che i sintomi si siano stabilizzati, per documentare il raggiungimento di una funzionalità polmonare normale;

- durante i periodi di scarso controllo dell'asma;
- almeno ogni 1-2 anni per verificare il mantenimento della funzionalità polmonare.

Indicazioni all'esecuzione di test per allergie nei pazienti pediatrici asmatici sono: supportare la diagnosi di asma, informare sul fenotipo e indicare i *trigger* che potrebbero essere evitati. La sensibilizzazione allergica è infatti uno dei maggiori fattori di rischio per asma grave in età pediatrica.¹⁷ Non ci sono limiti di età per l'esecuzione dei *prick test*, ma andrebbero preferite le IgE specifiche in caso di dermatite grave o scarsa collaborazione.

A oggi il ruolo del FeNO bronchiale in età pediatrica non è definito, ma è stato dimostrato che valori elevati sono associati a un aumentato rischio di riacutizzazione.¹⁸

Sono disponibili il questionario somministrato e i grafici che illustrano le risposte alle domande:



Consulta
il questionario



Consulta
i grafici

Conclusioni

L'applicazione del metodo RAND invita i partecipanti a discutere le raccomandazioni delle linee guida sull'attacco acuto di asma e contribuisce ad aumentare l'omogeneità dei comportamenti dei pediatri, sia sul territorio sia in ospedale, nella sua gestione. Si è evidenziato un chiaro aumento nel consenso dei partecipanti sulla gestione dell'attacco acuto dopo il secondo round e la discussione della letteratura. Tuttavia, il pieno accordo non è stato raggiunto in tutti gli scenari. I partecipanti provenivano da contesti diversi e, probabilmente, alcuni aspetti della gestione dell'attacco acuto differiscono per tale motivo. Il metodo RAND ha permesso comunque di sottolineare gli approcci *evidence-based* della gestione dell'asma acuto e di ottimizzare tra i partecipanti la cura del bambino con asma sia sul territorio sia nell'ambito ospedaliero. La comunicazione tra pediatra di libera scelta e pediatra ospedaliero è essenziale sia nella fase acuta dell'attacco asmatico sia nel follow up clinico-strumentale. La possibilità di condividere i dati spirometrici tramite, per esempio, la telemedicina potrebbe permettere di implementare la diagnosi, individuare un peggioramento critico, adeguare al meglio la terapia e prevenire le riacutizzazioni.

Partecipanti

- Giovanna Pisi, Giovanni Prezioso, Viviana Patianna, Onelia Facini, Aurelia Pantaleo, Claudia Cutrera, Michela Procaccianti, Kaltra Skenderaj, Michela Deolmi, Aniello Meoli, Martina Gagliardi, Serena Massa, Francesca Rebecchi, Alberto Argentiero, Cosimo Neglia: UOC Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma
- Andrea Pession, Marcello Lanari, Fabio Caramelli, Emanuela Di Palmo, Arianna Dondi, Luca Bertelli: IRCCS Azienda-Ospedaliero- Universitaria di Bologna, Bologna
- Maria Teresa Bersini, Cristina Cantù, Enrica Cattani, Sandra Mari, Manuela Musetti, Carlotta Povesi: Pediatri di famiglia, AUSL Parma, Parma
- Giacomo Biasucci, Maria Sole Magistrali, Nicoletta de Paulis: Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale G. di Saliceto, Piacenza
- Roberto Sacchetti, Rosanna Cataldi, Valentina Allegri, Giuseppe Gregori: Pediatri di famiglia, AUSL Piacenza, Piacenza
- Alessandro De Fanti, Elisabetta Marastoni, Ilaria Fontana, Sara Fornaciari, Irene Alberici: Unità di Pediatria, IRCCS-AUSL Reggio Emilia, Reggio Emilia
- Mariassunta Torricelli, Simonetta Pistocchi, Ilaria D'Aquino, Annalisa Zini, Maria Luisa Villani, Maria Candida Tripodi, Fabio Guerrero, Stefano Colonna: Pediatri di famiglia, IRCCS-AUSL Reggio Emilia, Reggio Emilia
- Lorenzo Iughetti, Barbara Maria Bergamini, Maria Elena Guerzoni: Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena
- Maria Chiara Molinari, Gianluca Iovine, Nicola Guaraldi, Simona Di Loreto, Rossella Berri, Dora Di Mauro, Alfredo Ferrari, Silvia Perrini: Pediatri di famiglia, AUSL Modena, Modena
- Elena Corinaldesi, Francesco Torcetta: Unità di Pediatria, Ospedale di Carpi, Carpi
- Battista Guidi: Unità di Pediatria Ospedaliera e Territoriale, Ospedale di Pavullo, Pavullo nel Frignano (Mo)
- Claudio Rota, Cristina Venturelli, Silvia Pastorelli: Unità di Pediatria, Ospedale di Sassuolo, Sassuolo
- Chiara Ghizzi, Francesca Lombardi: Unità di Pediatria, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna
- Cristina Carboni, Ornella Parisini, Marco Parpanesi, Alessandro Fierro, Riccardo Congia, Federica Bellini, Giulia Brighi, Valeria Scialpi, Lanfranco Loretano, Veronica Conti, Lucia Rinaldi, Stefano Alboresi: Pediatri di famiglia, AUSL Bologna, Bologna
- Laura Serra, Paolo Bottau, Elisabetta Calamelli: UOC Pediatria, Ospedale di Imola, Imola
- Lamberto Reggiani: Pediatra di famiglia, Imola
- Enrico Valletta, Francesca Vaienti: Unità di Pediatria, Ospedale di Forlì, AUSL Romagna
- Anna Chiara Casadei, Lucia Boselli: Pediatri di famiglia, AUSL Romagna, Forlì
- Marcello Stella, Alessandra Piccorossi: Unità di Pediatria, Ospedale di Cesena, AUSL Romagna, Cesena
- Agnese Suppiej, Sylvie Tagliati, Paola Gallo: Unità di Pediatria, Ospedale di Ferrara, Ferrara
- Monica Malventano, Livia Manfredini, Lisa Pecorari: Pediatri di famiglia, AUSL Romagna, Ferrara
- Federico Marchetti, Simone Fontijn, Lorenzo Biserna: Unità di Pediatria, Ospedale di Ravenna, AUSL Romagna, Ravenna
- Mauro Baldini, Fabio Dal Monte, Elena Zamuner, Lucia Vignutelli: Pediatri di famiglia, AUSL Ravenna, Ravenna
- Gianluca Vergine, Maurizio Poloni: Unità di Pediatria, Ospedale di Rimini, AUSL Romagna, Rimini
- Carmelo Palmeri, Cecilia Argentina: Pediatri di famiglia, AUSL Romagna, Rimini
- Martina Fornaro, Roberta Piccinini: U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Macerata, ASUR Marche - AV3
- Pierfrancesco Gentilucci, Costantino Gobbi: Pediatri di famiglia, Macerata, ASUR Marche - AV3
- Margherita Marchiani: Associazione Respiro Libero Onlus, Parma

Lista delle abbreviazioni utilizzate

FEV₁: *forced expiratory volume in one second*, volume espiratorio forzato in un secondo

FiO₂: *fraction of inspired oxygen*, frazione inspirata di ossigeno

HFNC: *high-flow nasal cannula*, cannula nasale ad alto flusso

ICS: *inhaled corticosteroids*, corticosteroidi inalatori

LABA: *long-acting β-agonist*, agonista-β a lunga durata d'azione

O₂: *oxygen*, ossigeno

OCS: *oral corticosteroids*, corticosteroidi orali

pCO₂: *partial pressure of carbon dioxide*, pressione parziale di anidride carbonica

pO₂: *partial pressure of oxygen*, pressione parziale di ossigeno

pMDI: *pressurized metered dose inhalers*, inalatori a dose controllata pressurizzata

PEF: *peak expiratory flow*, picco di flusso espiratorio

SABA: *short-acting β-agonist*, agonista-β a breve durata d'azione

SpO₂: *peripheral capillary oxygen saturation*, saturazione periferica capillare di ossigeno

FeNO: *fractional exhaled nitric oxide*

Bibliografia

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-3.
2. Global strategy for asthma management and prevention. 2021. Visto in: <https://ginasthma.org>.
3. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Adequateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: The RAND Corporation, 2001.
4. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M and the Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):46.
5. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 4;5(5):CD013518.
6. Puranik S, Forno E, Bush A, Celedón JC. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):854-9.
7. Lo D, Beardsmore C, Roland D, et al. Risk factors for asthma attacks and poor control in children: a prospective observational study in UK primary care *Arch Dis Child* 2022;107(1):26-31.
8. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265-70.
9. Schneider WV, Bulloch B, Wilkinson M, et al. Utility of portable spirometry in a pediatric emergency department in children with acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 2011;48:248-52.
10. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:1236-41.
11. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004;98(8):777-81.
12. BTS/SIGN Guideline for the management of asthma 2019. Visto in: <https://www.brit-thoracic.org.uk>
13. Korang SK, Feinberg J, Wetterslev J, Jakobsen JC. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9(9):CD012067.
14. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of pulmonary function testing on the management of acute asthma. *Arch Intern Med* 1995;155(20):2225-8.
15. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, et al. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med* 2003;18(5):275-85.
16. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209.
17. Lu KD, Phipatanakul W, Perzanowski MS, et al. Atopy, but not obesity is associated with asthma severity among children with persistent asthma. *J Asthma* 2016;53(10):1033-44.
18. Kuo CR, Spears M, Haughney J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med* 2019;155:54-7.

Per contattare l'Autore **Valentina Fainardi**: valentina.fainardi@unipr.it



“DOTTORE, LEI HA PRESCRITTO UN ANTIBIOTICO A MIO FIGLIO, MA QUASI SUBITO DOPO AVER COMINCIATO LA TERAPIA SI È RIEMPITO DI PUNTINI ROSSI. NON SARÀ ALLERGICO?”

Caffarelli C, Procaccianti M

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma

Riassunto

La distinzione tra esantema maculo-papulare da β -lattamici ed esantema infettivo (causa più frequente di eruzione maculo-papulare nell'infanzia) è spesso difficile. Sebbene la raccolta della storia clinica sia fondamentale, la prosecuzione degli accertamenti è spesso necessaria per chiarire la diagnosi ed evitare di etichettare come allergico un paziente che in realtà non lo è, ricorrendo senza validi motivi a opzioni terapeutiche più costose e meno efficaci rispetto alla prima scelta.

Abstract

Distinguishing between β -lactam antibiotics induced maculo-papular exanthema and infectious exanthema (the most frequent cause of maculo-papular rash in childhood) is often difficult. Although clinical history is important further investigations are often necessary to clarify the diagnosis and avoid classifying as allergic a patient who is not. A misdiagnosis leads to unjustified use of more expensive and less effective therapeutic options rather than the first choice treatment.

Parole chiave

β -lattamici, eritema maculo-papulare, reazioni avverse, test cutanei, test di provocazione

Key words

β -lactam antibiotics, maculo-papular exanthema, skin tests, provocation tests

■ Introduzione

Solo il 10% degli Esantemi Maculo-Papulari (EMP) che insorgono in corso di trattamento antibiotico risulta essere di origine allergica al termine del percorso diagnostico.¹ Le cause più frequenti sono i β -lattamici (aminopenicilline, cefalosporine), le sulfonamidi e i farmaci antiepilettici. L'EMP da β -lattamici costituisce la più comune reazione di ipersensibilità a farmaci in età pediatrica.²

Essere etichettati come allergici alle penicilline porta a un utilizzo maggiore di farmaci ad ampio spettro e antibiotici non β -lattamici, il che provoca un aumento degli eventi avversi e delle resistenze. D'altra parte, un'errata diagnosi di allergia agli antibiotici può portare all'utilizzo di farmaci più costosi e meno efficaci rispetto alla prima scelta terapeutica. Pertanto, è necessario un accurato processo diagnostico prima di etichettare un paziente come allergico.

■ Dalle manifestazioni ai meccanismi

L'EMP si manifesta dopo diversi giorni, da 4 a 14 giorni (di solito 5-7 giorni) dall'inizio del trattamento con un nuovo farmaco, fino a qualche giorno dopo il termine della terapia. Nei soggetti già sensibilizzati può comparire dopo 6-12 ore-5(7) giorni dalla somministrazione. È caratterizzato da diffuse macule eritematose che divengono papule infiltrate di 1-5 mm di diametro, eventualmente confluenti in placche che dal tronco, tipicamente bilateralmente e simmetricamente, si diffondono alle estremità. Raggiunge l'acme in 48-72 ore e si autolimita, risolvendosi spontaneamente in 7-14 giorni dalla sospensione del farmaco. Nella fase finale, le lesioni diventano brunastre e può evolvere in desquamazione.³ Può essere accompagnato da febbre e prurito.

La reazione immune coinvolta nella comparsa dell'EMP è di tipo IV. Si tratta di reazioni ritardate che sono mediate dalle cellule T, di cui l'EMP costituisce una delle più comuni manifestazioni cliniche.⁴ Possono essere coinvolti i linfociti Th2, con liberazione di IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina e induzione di una flogosi eosinofila. Un altro meccanismo si articola attraverso i CD4+/CD8+ T citotossici, con il coinvolgimento di perforine, ligando Fas (FasL) e altre sostanze.⁵ La biopsia mostra un infiltrato aspecifico con eosinofili, linfociti perivascolari e necrosi dei cheratinociti.

La diagnosi differenziale principale in età pediatrica va condotta con gli esantemi infettivi, soprattutto da virus, che rappresentano la causa più frequente di rash maculo-papulare nell'infanzia. L'infezione può condurre a eruzioni cutanee che sono difficili da distinguere dalle reazioni di ipersensibilità al farmaco, soprattutto quando il farmaco è assunto in contemporanea alla comparsa di manifestazioni cutanee. Bisogna an-

che considerare che le infezioni virali possono predisporre l'organismo all'esordio di reazioni di ipersensibilità immuno-mediata.⁵ Ad esempio, il rash cutaneo in corso di mononucleosi infettiva compare più spesso in coloro che assumono l'antibiotico, per attivazione delle cellule T, che in coloro che non lo hanno ricevuto. È in causa soprattutto l'ampicillina e, meno spesso, l'acido amoxiclavulanico, le cefalosporine o i macrolidi. La reazione al farmaco sarebbe raramente dovuta a una vera sensibilizzazione. A complicare la diagnosi, i rash esantematici da ipersensibilità al farmaco possono essere aggravati da un'infezione virale concomitante.

L'anafilassi, i tipici esantemi infantili (morbillo, scarlattina, rosolia, varicella, megaloeritema infettivo o quinta malattia e l'esantema critico o sesta malattia), la sindrome da shock tossico e l'artrite idiopatica giovanile vanno esclusi basandosi sulla storia e sugli aspetti clinici. Bisogna anche tenere conto che l'EMP può costituire la fase iniziale di manifestazioni più importanti, che si rendono evidenti nelle successive 48 ore, incluse le gravi reazioni di ipersensibilità ritardate ai farmaci (*Drug Reaction/Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS, *Stevens-Johnson Syndrome* - SJS, *Toxic Epidermal Necrolysis* - TEN) e le vasculiti, come la malattia di Kawasaki. I segni/sintomi di allarme che devono far pensare all'esantema come fase iniziale di una reazione più grave sono riportati in Tabella 1.^{3,6}

| |
|--|
| Intenso coinvolgimento facciale |
| Lesioni a bersaglio atipiche |
| Lesioni bollose |
| Piccole vescicole o croste |
| Eritema rosso scuro grigio-violaceo diffuso |
| Estesa pustolosi |
| Dolore o bruciore cutaneo |
| Interessamento delle mucose |
| Linfoadenopatia generalizzata |
| Epatite |
| Nefrite |
| Polmonite |
| Febbre >38,5 °C |
| Alterazioni della conta delle cellule del sangue (anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, neutrofilia, eosinofilia) |
| Ipocomplementemia |

Tabella 1. Segni/sintomi di allarme.

■ Come intervenire

Quando non è possibile, in base agli aspetti clinici, escludere una reazione d'ipersensibilità al farmaco sarebbe necessario sospendere l'assunzione fino all'effettuazione dei test diagnostici.³ La loro pronta esecuzione spesso non è possibile, ad esempio per l'assunzione di anti H₁ o per l'estensione delle lesioni cutanee o non è raccomandata, per una possibile mancata risposta cutanea, a causa del consumo dei mediatori dopo una reazione di ipersensibilità. In loro mancanza, la decisione di sospendere o continuare il medicinale va presa su base individuale. Se la reazione è lieve e mancano segni di allarme, l'antibiotico può essere proseguito dopo avere valutato il rapporto rischio/beneficio, monitorando strettamente l'evoluzione del quadro.^{6,7} Durante la prosecuzione dell'antibiotico andranno somministrati i farmaci sintomatici. Non è assodato se la continuazione del farmaco possa portare a quadri più gravi come la sindrome di Stevens-Johnson. Negli altri casi si ricorre a un antibiotico che non cross-reagisce con quello in causa. Se non è disponibile e il farmaco è necessario, si può ricorrere alla desensibilizzazione.

Il trattamento dell'EMP è di supporto. Il prurito può essere controllato con emollienti, steroidi topici e antistaminici orali, specie nei bambini con eczema atopico. Gli anti H₁ di seconda generazione hanno minore azione sedativa rispetto a quelli di prima generazione. Può permanere un'ipo- o iper-pigmentazione della cute che si risolve nel tempo, per cui può essere consigliabile evitare l'esposizione al sole o, se non se ne può fare a meno, raccomandare l'impiego di schermi di protezione.

■ Work-up diagnostico

La diagnosi di reazione di ipersensibilità ai farmaci nei bambini con EMP si basa sulla raccolta anamnestica e sulle manifestazioni cliniche. Un'approfondita raccolta della storia clinica è il primo passo verso una corretta diagnosi. È utile fare uso di un questionario come quello dell'*European Network of Drug Allergy* (ENDA). È importante analizzare nel dettaglio la sintomatologia presentata (eventualmente dimostrata da reperti fotografici) per stabilire se è inquadrabile in una reazione di ipersensibilità, valutare la comparsa di segni o sintomi di allarme, la tempistica di manifestazione dei sintomi (in particolare: il tempo trascorso tra l'ultima dose e la comparsa degli stessi e l'eventuale miglioramento alla sospensione del trattamento), indagare una precedente esposizione allo stesso farmaco, la concomitante assunzione di altri medicinali, la presenza in anamnesi di eventuali altre reazioni allergiche o patologie croniche, la presenza di segni/sintomi di allarme per lo sviluppo di una condizione più grave.

Tuttavia, sebbene la raccolta della storia clinica resti un elemento fondamentale del percorso diagnostico, è stato dimo-

strato in diversi studi che l'allergia a farmaci non può essere predetta con precisione sulla base della sola anamnesi, pertanto è necessario proseguire con gli accertamenti diagnostici più adeguati al singolo caso. Tra i test *in vivo* per la diagnosi di reazioni di ipersensibilità ritardata agli antibiotici sono disponibili test cutanei (*prick test*, intradermoreazione a lettura immediata e ritardata e *patch test*⁴) e test di provocazione con il farmaco. I test cutanei dovrebbero essere effettuati tra le 4 e le 6 settimane dopo la reazione utilizzando la massima concentrazione non irritante. Tra gli antibiotici, solo i test cutanei per le penicilline sono validati⁸ e andrebbero condotti, oltre che con il farmaco stesso, anche con i determinanti maggiori e minori, amoxicillina e benzatin-penicillina. È prudente eseguire l'intradermoreazione solo se i *prick test* sono negativi.

In caso di EMP da ipersensibilità ad antibiotici a comparsa non immediata, i test cutanei hanno bassa accuratezza diagnostica. Il test di provocazione con il farmaco, preferibilmente condotto per via orale, rappresenta il gold standard per la diagnosi di reazione di ipersensibilità e ha inoltre lo scopo di valutare la tolleranza al farmaco sospetto e rassicurare i genitori sulla sicurezza della terapia.⁹ I risultati del test di provocazione con il farmaco sono indipendenti dal meccanismo patogenetico e, di conseguenza, tale metodica non permette di differenziare le reazioni allergiche da quelle non allergiche. Il test di provocazione deve essere eseguito esclusivamente sotto le più rigorose condizioni di sorveglianza, necessita di personale formato alla gestione delle reazioni allergiche, anafilassi inclusa, e di un setting predisposto per un'eventuale rianimazione in caso di emergenza. L'esecuzione del test di provocazione orale è controindicata in caso di reazioni non controllabili o severe/a rischio vita per il paziente (SJS, TEN, DRESS, vasculiti, Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata - AGEP, reazioni sistemiche ed ematologiche) mentre, in caso di anafilassi, è opportuno valutare accuratamente il rapporto rischio/beneficio del singolo caso. Inoltre, il test è evitabile quando il farmaco colpevole non sarà necessario in futuro per il paziente o qualora fossero disponibili alternative terapeutiche appropriate.

Riguardo ai test *in vitro*, il dosaggio delle IgE specifiche sieriche, in commercio per amoxicillina, ampicillina, penicilloyl G e V, cefaclor, va interpretato alla luce della storia clinica del paziente e ai test *in vivo*. Potrebbe essere positivo con test cutanei negativi. Il *Lymphocyte Transformation Test* (LTT), l'*Enzyme-Linked Immunosorbent Spot* (ELISpot) test e il *Basophil Activation Test* (BAT), nonostante siano utilizzati in alcuni laboratori, con incoraggianti risultati, richiedono ulteriore validazione per raccomandarne l'utilizzo routinario nella pratica clinica.^{4,5}

Quindi, in caso di EMP lieve a comparsa ritardata non complicato nei bambini, al contrario che negli adulti, si può direttamente eseguire il test di provocazione orale senza che questo sia preceduto da test cutanei.⁶ In questi casi il test si è rivelato

piuttosto sicuro, esitando di solito, quando positivo, in sintomi cutanei caratterizzati da rash, EMP, orticaria.

In caso di EMP in cui vi siano dei dubbi sulla storia clinica o con esantema più grave cioè molto esteso che può diventare confluyente ed evolvere in eritrodermia, di durata superiore a una settimana con coinvolgimento sistemico (ad esempio, febbre, eosinofilia) e presenza di vescicole o pustole o segni/sintomi di allarme, è invece indicata l'esecuzione dei test cutanei (*prick test*, intradermoreazione a lettura immediata e ritardata, *patch test*). Se l'esito delle prove cutanee è negativo si procede al test di provocazione, se è positivo la diagnosi di reazione di ipersensibilità è confermata.¹⁰

Conclusioni

Nella fascia d'età pediatrica la frequenza delle infezioni virali rende la diagnosi differenziale tra reazione a farmaci ed esantema infettivo non semplice.¹⁰

È pertanto fondamentale un appropriato percorso diagnostico nei casi sospetti, affinché al paziente siano date informazioni chiare sull'origine del rash, sugli eventuali farmaci responsabili e sui farmaci che possono cross-reagire con essi; tutto questo anche per evitare di arrivare, senza validi motivi, all'utilizzo di opzioni terapeutiche più costose o meno efficaci rispetto alla prima scelta.

Bibliografia

1. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to β lactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
2. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:123-30.
3. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:14-27.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
5. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
6. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to β lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:13009.
7. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, et al. "Treating Through" decision and follow-up in antibiotic therapy-associated exanthemas. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1650-6.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
9. Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, et al. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Ital J Pediatr* 2018;44:147.
10. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149-61.

Per contattare l'Autore **Carlo Caffarelli**: carlo.caffarelli@unipr.it

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI

OMBRE

ABBAGLI

Prevenzione

Allergologia

Gastroenterologia

Nutrizione

Dermatologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

SABATO 23 APRILE 2022

13.30

Registrazione dei partecipanti

SALA PLENARIA

14.00-16.00

CORSO PRECONGRESSUALE LA GENITORIALITÀ RESPONSIVA E IL PEDIATRA

Conduttore: Giuseppe Di Mauro

• Introduzione al corso: genitori attenti e responsivi? Cosa dicono ricerche recenti?

Giuseppe Di Mauro

• La genitorialità oggi: luci ed ombre

Iride Dello Iacono

• Il pediatra di famiglia: quale ruolo, opportunità e strumenti in aiuto al genitore?

Leo Venturelli

• Partire dagli adolescenti per preparare genitori informati e consapevoli

Giuseppe Saggese

Obiettivo: conoscere le condizioni favorevoli allo sviluppo della genitorialità e valutare gli strumenti a carico del pediatra per implementarla.

Razionale: una buona genitorialità è alla base del rapporto genitore-bambino e rappresenta uno dei fattori protettivi per il suo sviluppo. Il corso vuole far conoscere quali sono le strategie per rendere un genitore responsivo e il ruolo del pediatra per implementare la relazione di cura intra familiare, non dimenticando che fin dall'adolescenza si devono costruire le basi per essere buoni genitori di domani.

Obiettivi didattici: conoscere le peculiarità della genitorialità responsiva, sapere quali figure professionali possono essere in campo; discutere sulla cassetta degli attrezzi per il pediatra di famiglia.

Metodologia: corso residenziale con numero limitato di partecipanti per favorire il dibattito con relazioni frontali e discussione ampia sui contenuti.

SALA PLENARIA

16.00 - 18.00

CORSO STRATEGIE PREVENTIVE DELLE INFEZIONI RICORRENTI: IMMUNOSTIMOLAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE

Conduttore: Giuseppe Di Mauro

Relatori: Michele Miraglia Del Giudice,

Tiziana Maiello, Gerardo Palmiero

• Abbiamo Fatto progressi nella prevenzione delle riacutizzazioni nel bambino con condizioni respiratorie croniche di base?

• Quanto l'OM-85 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio: update dei principali studi.

• Il ruolo Immunomodulante della vitamina D e le nuove evidenze cliniche.

• Round Table su infezioni respiratorie: temi caldi e attuali controversie.

Discussione e conclusioni del corso

SALA PLENARIA

18.00

PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO

Giuseppe Di Mauro - Presidente SIPPS

18.15

SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

Bernardo Luca

Vice Presidente Commissione Antimafia

Roberto Liguori

Presidente Regionale SIPPS

Giannamaria Vallefucio

Segretario Regionale FIMP

Antonio D'Avino

Segretario Provinciale FIMP

18.30

LETTURE MAGISTRALI

Introducono: Gianni Bona, Giuseppe Saggese

La Napoli sotterranea tra storia e archeologia

Giovanni Liccardo

Coronavirus life cycle: iconografia pandemica

Gianfranco Tajana

20.00

Chiusura dei lavori

LE LINEE GUIDA - PARTE TERZA - INSIDE OVER

**Buzzetti R¹, Simeone G²,
Verga MC³**

¹Italian CF Research Foundation, Verona, Italy - ²Pediatra di famiglia, ASL Brindisi, Mesagne (BR) - ³Pediatra di famiglia, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)

*"Se considerate che la conoscenza
sia troppo costosa allora non
avete considerato quanto lo sia
l'ignoranza"*

(Socrate)

Come abbiamo visto, il Manuale metodologico del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica del SNLG¹ chiarisce la definizione di linea guida.

1.1 Le linee guida: che cosa sono e a che cosa servono

Le Linee Guida (LG) di pratica clinica, intese come **“raccomandazioni di comportamento clinico che, attraverso una valutazione critica e sistematica delle evidenze, offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative”**² rappresentano:

- il punto di riferimento più importante per medici e pazienti;
- uno standard di qualità dell'assistenza e
- uno strumento essenziale per prendere molte decisioni di politica sanitaria.

Le LG, infatti:

1. sono uno strumento di educazione continua, di aggiornamento;
2. consentono di ridurre la variabilità delle decisioni cliniche, legate a carenze di conoscenze o aggiornamento o a soggettività;
3. costituiscono un punto di riferimento comune per la verifica e la valutazione delle prestazioni erogate, attraverso una serie di indicatori.

Ma com'è strutturata, generalmente, una LG?

Analizziamo le sezioni delle recenti LG italiane su diagnosi, terapia e prevenzione dell'otite media acuta (OMA) in età pediatrica.³



Elenco dei Coordinatori, dei Membri del Panel, delle Società Scientifiche e delle Associazioni rappresentate

Non è un semplice elenco di nomi in quanto ci dà riscontro della multidisciplinarietà e della multiprofessionalità del gruppo di estensori della LG, nonché della partecipazione di tutti i potenziali utilizzatori della LG, compresi i rappresentanti dei pazienti. La multidisciplinarietà è molto importante: è necessario considerare il punto di vista di tutti i futuri utilizzatori per facilitare così la successiva implementazione della LG. Analogamente è importante la partecipazione dei pazienti per assicurare che siano considerati i problemi e i punti di vista degli utilizzatori dei servizi assistenziali. Possono essere coinvolti i singoli cittadini, le loro Associazioni, i caregiver.

| | |
|---|---|
| <p>Società Italiana di Pediatria (SIP): Paola Marchisio, pediatra, Milano; Alberta Vivaldi, pediatra, Roma</p> <p>Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica (SIOP): Sergio Bottino, otorinolaringoiatra, Roma</p> <p>Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): Maurizio de Martino, pediatra, Tirana; Guido Cristini, pediatra, infettivologo, Roma; Luca Gelli, pediatra, infettivologo, Firenze</p> <p>Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Gianluigi Marsaglia, pediatra, Pavia</p> <p>Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI): Fabio Carlucci, pediatra, Simi; Grazia Ferris, pediatra, Firenze; Giorgio Piccinini, pediatra, Verona; Renato Cutrera, pediatra, Roma</p> <p>Società Italiana di Otorinolaringoiatria (SIO): Claudio Viora, otorinolaringoiatra, Forlì; Lorenzo Pignataro, otorinolaringoiatra, Milano; Giovanni Testa, otorinolaringoiatra, Milano; Attilio Vancio, otorinolaringoiatra, Napoli; Alessio Vancio, otorinolaringoiatra, Napoli; Sara Taverna, otorinolaringoiatra, Milano; Nicola Monti, otorinolaringoiatra, Napoli; Roberto Sergio, otorinolaringoiatra, Roma</p> <p>Federazione Italiana Medici Pediatrici (FIMP): Mattia Doria, pediatra di famiglia, Origgio; Paolo Bianci, pediatra di famiglia, Livorno</p> | <p>Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICUPP): Paolo Bichenucci, pediatra di famiglia, Firenze; Marina Pico, pediatra di famiglia, Milano</p> <p>Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS): Giuseppe Di Maria, pediatra di famiglia, Salaria; Maria Carmela Verga, pediatra di famiglia, Salerno</p> <p>Società Italiana di Microbiologia (SIM): Roberto Martino, microbiologo, Milano</p> <p>Società Italiana di Chemioterapia (SICI): Andrea Vivoli, farmacologo, Firenze</p> <p>Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMBUP): Roberto Lubrano, pediatra, Roma; Luciano Pisto, pediatra, Napoli</p> <p>Società Italiana di Promozione della Salute (SIPS): Maria Emma Biondi, pediatra, Milano; infermiera pediatrica: Marina Bonvicini, Novara</p> <p>Associazioni dei Genitori e Cittadini: Associazione Italiani 15 Giù, Cremona/Padova</p> <p>Gruppo Metodologia: Elena Chiappini, Firenze; Salvatore De Ianni, Firenze; Marina Clerici, Firenze; Barbara Bortolè, Firenze; Marco Antonio Motta, Firenze; Lisa Torretta, Milano</p> <p>Personi esterni: Maurizio de Martino, Firenze; Renato Cutrera, Roma; Nicola Monti, Napoli</p> |
|---|---|

Presentazione (o Introduzione)

Riporta generalmente una sintesi delle nozioni di base sulla condizione considerata, caratteristiche cliniche, dati epidemiologici, problematiche specifiche nella gestione della patologia.

| | |
|--|--|
| <p>PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA</p> <p>Presentazione</p> <p>A cura di Elena Chiappini, Mattia Doria e Paola Marchisio</p> <p>L'otite media acuta (OMA) è una fra le patologie più frequenti in età pediatrica. Oltre il 60% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio e circa il 24% dei bambini ha almeno 3 episodi.</p> <p>Essa rappresenta, ancora, oggi una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale. L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, quindi, un</p> | <p>Il documento ribadisce che la diagnosi certa di OMA è basata su sintomi clinici e chiari reperti otoscopici ed è cruciale per poter impostare un corretto iter terapeutico. La letteratura segnala, infatti, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva continui ad essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA, con conseguente scorretto utilizzo degli antibiotici.</p> <p>L'otoscopio pneumatico rimane lo strumento</p> |
|--|--|

Indice delle definizioni e abbreviazioni

Le definizioni non sono mai scontate: è utile ricordare quelle note, ma è anche necessario, a volte, aggiornare quelle che, in base alle nuove evidenze, risultino datate. La definizione è... *l'atto, il fatto, il modo di definire... tale da individuare di quella parola o espressione le qualità peculiari e distintive*: è quindi importante chiarire la corretta definizione delle diverse condizioni per evitare fraintendimenti e confusione.

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA

Indice delle definizioni e abbreviazioni

-Otite media acuta (OMA)

infezione acuta dell'orecchio medio, con raccolta di muco o pus e presenza di segni e sintomi dell'infiammazione.

-Otite media acuta ricorrente (OMAR)

3 o più ben documentati e separati episodi di OMA nei precedenti 6 mesi o 4 o più episodi nei precedenti 12 mesi, con almeno 1 episodio negli ultimi 6 mesi.

Lista o Sintesi delle Raccomandazioni

Versione riassuntiva della linea guida

Le LG sono documenti complessi, spesso molto lunghi, ma è importante, per favorirne l'implementazione, facilitarne la lettura e consentire anche rapide consultazioni.

A tal fine si può provvedere alla stesura di una breve versione riassuntiva, pubblicata in genere separatamente. In ogni caso tutte le Raccomandazioni vanno riportate in un'apposita sezione all'inizio del documento.

Metodologia

Nella *Pillola* precedente sono stati presentati alcuni criteri metodologici essenziali per la stesura di LG di buona qualità.⁴ Tra questi, oltre alla multidisciplinarietà del panel, sono imprescindibili la revisione sistematica della letteratura e il grading delle Raccomandazioni, ma anche altri criteri concorrono a definire la qualità delle LG, come, ad esempio, la definizione dei quesiti, la chiarezza espositiva, la gestione dei conflitti d'interesse.

Nella sezione sulla Metodologia possiamo (dovremmo) trovare riscontro della maggiore o minore correttezza di ogni fase della produzione della LG.

Nella Metodologia devono essere dettagliati i quesiti, sviluppati come "P.I.C.O.", cioè specificando Popolazione (tipologia di pazienti), Intervento, Confronto e Outcome (esito o esiti); devono essere altresì definiti gli utilizzatori, gli ambiti di applicazione della LG, le strategie di implementazione e l'aggiornamento. Devono, ovviamente, essere riportati tutti i criteri metodologici adottati per la revisione sistematica della letteratura e per il grading delle Raccomandazioni.

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA

Versione Integrale della linea guida

Metodi

FASI DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Conflitto di interesse. La redazione della LG è stata indipendente da fonti di supporto economico. Nessun membro del panel ha dichiarato conflitto di interesse relativamente ai contenuti del presente documento.

Descrizione | Budget | Qualificazione |

farmacologia, di microbiologia, di sanità pubblica territoriale.

I membri del gruppo della linea guida sono stati indicati dalle società scientifiche delle discipline coinvolte.

Lo sviluppo della linea guida (LG) ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il gruppo di sviluppo della LG, che ha organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG;

- il panel multidisciplinare

Lista delle Raccomandazioni

DIAGNOSI

Raccomandazione n° 1. Al fine di migliorare e mantenere adeguate capacità diagnostiche sono raccomandati programmi formativi da eseguire con strumenti adeguati, preferibilmente mediante simulazione otoscopica e da reiterare nel tempo. (Raccomandazione positiva debole)

Raccomandazione n° 2. La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di: 1) sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti; 2) membrana timpanica con segni evidenti di flogosi; 3) presenza di essudato nella cassa timpanica. Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente, deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA. (Raccomandazione positiva forte)

Raccomandazione n° 6. Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato (Raccomandazione positiva forte)

Raccomandazione n° 7. La descrizione dell'episodio deve includere tutte le caratteristiche della membrana timpanica (integrità, posizione, colore, trasparenza, luminosità e mobilità) e la lateralità. (Raccomandazione positiva forte)

Raccomandazione n° 8. In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopia statica e di otomicroscopia.



Sezioni sui vari argomenti

Nella LG sull'otite che stiamo analizzando: Diagnosi, Terapia, Prevenzione.

Nelle sezioni l'argomento viene trattato *in extenso*, partendo dai quesiti, riportando i risultati della revisione sistematica, analizzando eventuali punti controversi, esplicitando il processo che, partendo dalle evidenze scientifiche, ha portato a formulare le singole raccomandazioni.

Sono riportate le Raccomandazioni con i parametri del GRADE: qualità delle evidenze (alta, moderata, bassa, molto bassa), direzione (a favore, contro) e forza (forte, debole).

Alla fine, le referenze bibliografiche.



Conclusioni e futuri campi di ricerca

Queste sezioni non sono presenti nella LG considerata, ma a volte gli autori puntualizzano le problematiche ancora controverse suggerendo gli ambiti in cui sviluppare o potenziare la ricerca.

Dichiarazioni di conflitto d'interesse e finanziamenti

Sono importanti per capire se ci sono fattori che possono aver distorto, ma anche semplicemente influenzato, la stesura della LG e la formulazione delle Raccomandazioni. Questi condizionamenti sono di immediata evidenza nel caso di conflitti di interesse di carattere finanziario (LG sponsorizzate o Autori che hanno collaborazioni con aziende).

Bisogna però ricordare che ci possono essere condizionamenti altrettanto forti per interessi non finanziari o non direttamente finanziari, come quelli ideologici (ad esempio: su nutrizione vegetariana o interruzione di gravidanza), politici e amministrativi (su campagne vaccinali o di screening, o su interventi con grande impatto organizzativo ed economico), di prestigio o carriera (ad esempio, raccomandando le prestazioni di propria competenza).

Conflitto di interesse. La redazione della LG è stata indipendente da fonti di supporto economico. Nessun membro del panel ha dichiarato conflitto di interesse relativamente ai contenuti del presente documento.

Appendici

Sono tutte/i le tabelle, le figure, i diagrammi di flusso che costituiscono il materiale di consultazione per riscontro/chiarimento/approfondimento su quanto riportato nella LG.

Continua...

Bibliografia

1. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Visto in: <https://snlg.iss.it/?cat=9>; https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf.
2. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
3. Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione. Linea Guida italiana - aggiornamento 2019. Visto in: <https://www.sipps.it/wp/wp-content/uploads/2019/05/OTITE-MEDIA-ACUTA.pdf>.
4. Buzzetti R, Simeone G, Verga MC. Le Linee Guida... e la responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. Parte seconda. *Pediatria Preventiva & Sociale*, anno XVI, Numero 4, 2021.

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

DOMENICA 24 APRILE 2022

SALA PLENARIA

09.00

LETTURA

Introduce: Giuseppe Di Mauro

Come Gestire gli aspetti collaterali minori delle vaccinazioni

Michele Miraglia Del Giudice

9.30 - 11.30

I SESSIONE

GUIDA PRATICA

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO

ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE

Presidente: Francesco Tancredi

Moderatori: Vito Leonardo Miniello,

Emanuele Miraglia Del Giudice

Alimentazione Complementare: interesse nel mondo. Special Issue di Nutrients

Andrea Vania

Fatti e Misfatti nell'Alimentazione Complementare. Parte 1

Maria Carmen Verga

Fatti e Misfatti nell'Alimentazione Complementare. Parte 2

Margherita Caroli

Dalla teoria alla pratica: come fare?

Giovanni Simeone

Discussant: Nicola Cecchi

11.30 - 13.30

II SESSIONE

GUIDA PRATICA INTERSOCIETARIA

SULLA TUTELA DELLA DISABILITÀ

Presidente: Mele Giuseppe

Moderatori: Marina Aimati, Maria Elisabetta Di Cosimo

Il Pediatra di Famiglia e le pratiche per la Invalidità civile

Claudio Farinelli

Disturbi Specifici dell'Apprendimento ... districarsi fra le norme (chi chiede cosa e a chi)

Diana Di Pietro

Dopo di noi

Filippo Magliozzi

Figli di un Dio minore? Fratelli e sorelle dei bambini disabili

Gicomo Menghini

Discussant: Maria Carmen Verga

13.30 - 15.00

Pausa

SALA PLENARIA

15.00 - 18.00

III SESSIONE

GUIDA PRATICA INTERSOCIETARIA

LA DIAGNOSTICA NELLO STUDIO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Presidente: Nicola Principi

Moderatori: Gian Luigi Marseglia, Attilio Varricchio

Organizzare ed implementare il PoCT nella pratica ambulatoriale

Paolo Becherucci

Riflesso rosso e Auto-refrattometro

Michele Fiore

La diagnostica in Dermatologia

Giuseppe Ruggiero

I test allergologici nell'ambulatorio del PdF.

Casi clinici ragionati

Luigi Terracciano

La diagnostica infettivologica Casi clinici ragionati

Lamberto Reggiani

Discussant: Marcello Bergamini

18.00

Chiusura Lavori

LUNEDI 25 APRILE 2022

SALA PLENARIA

09.00 - 13.00

IV SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: Andrea Pession

Moderatori: Lucia Leonardi, Elena Chiappini,

Diego Gazzolo

La Prevenzione e le problematiche Ginecologiche nei Bilanci di salute

Filomena Palma

Probiotici e Immunomodulazione

Vito Leonardo Miniello

Utilizzo dei Fans nel Dolore e nella Febbre

Carmelo Scarpignato

La funzione della Luteina nel 1° anno di vita: stati carenziali e aumentati fabbisogni

Simonetta Picone

Lo sviluppo neuro evolutivo del bambino: un aiuto al pediatra da parte delle famiglie col Progetto TANDEM

Leo Venturelli

La Prevenzione in Ortodonzia: il bilancio di salute orale orto-pedodontico

Alberto Laino, Nicoletta Petrazzoli, Rinaldina Saggese,

Discussant: Daniele Ghigliani, Giovanna Tezza

Discussant: Daniele Ghigliani, Giovanna Tezza

13.00

Chiusura dei lavori

INFORMAZIONI GENERALI

DATA

23-25 Aprile 2022

SEDE RESIDENZIALE

Hotel Royal Continental - Via Partenope, 38, 80121 Napoli NA - 081 245 2068

QUOTA DI ISCRIZIONE AL CONGRESSO ENTRO IL 08/04/2022*

MEDICO CHIRURGO € 400,00 + 22% IVA DI LEGGE
SPECIALIZZANDI GRATUITO

L'ISCRIZIONE AL CONGRESSO DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali
- Kit congressuale
- Cena Sociale del 23/04/2022
- Colazione di Lavoro del 24/04/2022
- Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M. (agli aventi diritto)**

* È obbligatorio trasmettere al seguente numero di fax (06 36307682) il certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione.

** Solo i partecipanti afferenti alle discipline indicate avranno diritto ai crediti formativi.

QUOTA ACCOMPAGNATORE

€ 200,00 + 22% IVA DI LEGGE

- Cena Sociale del 23/04/2022
- Colazioni di lavoro del 24/04/2022
- Soggiorno in camera doppia con partecipante, pernottamento (2 notti) e prima colazione

MODALITÀ DI PAGAMENTO ISCRIZIONE

- Bonifico Bancario alla BNL GRUPPO BNP PARIBAS
IBAN: IT42N010050321600000023553 SWIFT BIC: BNLIITRR
Intestato a iDea congress S.r.l. (specificare la causale del versamento).
- Carta di credito PayPal.

ANNULLAMENTO PER L'ISCRIZIONE

in caso di annullamento è previsto un rimborso del:

- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro il 08/03/2022
 - Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data
- La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna iscrizione.

INFORMAZIONI E.C.M.

Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di N° 11,9 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) per la categoria di Psicologo/Medico Chirurgo/Infermiere/Infermiere Pediatrico/Odontoiatra/Dentista.

Rif. N° 555 - 343649.

Obiettivo Formativo: Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (EBM - EBN - EBP)

Discipline Per Medico Chirurgo: Angiologia; Cardiologia; Dermatologia e Venereologia; Ematologia; Endocrinologia; Gastroenterologia; Genetica Medica; Geriatria; Malattie Metaboliche e Diabetologia; Malattie dell'apparato respiratorio; Malattie Infettive; Medicina e Chirurgia di Accettazione e di Urgenza; Medicina Fisica e Riabilitazione; Medicina Interna; Medicina dello Sport; Nefrologia; Neonatologia; Neurologia; Neuropsichiatria Infantile; Oncologia; Pediatria; Psichiatria; Radioterapia; Reumatologia; Cardiochirurgia; Chirurgia Generale; Chirurgia Pediatrica; Ginecologia e Ostetricia; Neurochirurgia; Oftalmologia; Ortopedia e Traumatologia; Otorinolaringoiatria; Urologia; Anestesia e Rianimazione; Farmacologia e Tossicologia Clinica; Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica; Igiene degli Alimenti e della Nutrizione; Medicina Generale (Medici di Famiglia); Continuità Assistenziale; Pediatria (Pediatri di Libera Scelta); Scienza dell'alimentazione e Dietetica; Psicoterapia; Epidemiologia.

Discipline per Psicologo: psicologia; psicoterapia.

Questionario ON LINE.

Per conseguire i crediti ECM relativi all'evento è obbligatorio:

- Aver partecipato ad almeno il 90% dei lavori scientifici
- Aver firmato il foglio firme a inizio e fine di ogni giornata
- Aver compilato la dichiarazione di reclutamento da parte di sponsor (da consegnare alla fine della prima giornata dei lavori scientifici)
- Aver consegnato in Segreteria l'autocertificazione presente nella borsa congressuale e compilato il questionario disponibile sul sito www.ideacpa.com (area riservata) dal 25 al 28 Aprile 2022.

Una volta superato il questionario (75% delle risposte corrette) sarà possibile scaricare direttamente sul sito il proprio attestato ECM. Come da Comunicato Agenas del 23 giugno 2014, si specifica inoltre che è possibile effettuare una sola (e non ripetibile) compilazione del test di verifica in modalità on-line. Il test di verifica sarà disponibile on line solo per 3 giorni dalla fine dell'evento. Per ulteriori informazioni <http://ape.agenas.it/>

Consiglio Direttivo SIPPS

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Elena Chiappini, Lucia Leonardi, Maria Elisabetta Di Cosimo, Andrea Pession, Attilio Varricchio

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Luigi Terracciano

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

DIRETTORE RESPONSABILE RIPPS

Nicola Principi

RESPONSABILE DEI RAPPORTI

DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DELL'AREA PEDIATRICA

Giuseppe Saggese

RESPONSABILE RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

RESPONSABILI DI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Michele Fiore, Leo Venturelli

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E

PROVIDER E.C.M. ID. N. 555



iDea
congress

iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1, 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

IL LATTANTE CHE FISCHIA



Duse M

Università Sapienza, Roma

Riassunto

Il respiro sibilante è un sintomo che accomuna molte patologie del tratto respiratorio. Nonostante rappresenti un campanello di allarme per l'asma, una delle cause più frequenti di sibilo è la bronchiolite acuta, principalmente da rinovirus o da virus respiratorio sinciziale. Questi due fenotipi differiscono notevolmente per fattori predisponenti, prognosi e caratteristiche cliniche: dunque, l'approccio terapeutico deve necessariamente essere differente. Dal momento che a oggi l'unico modo per distinguere i due fenotipi di bronchiolite è eseguire un isolamento virale, sarebbe estremamente utile identificare marker attendibili per una diagnosi più rapida della tipologia di disturbo, al fine di attuare misure di profilassi secondaria che riducano al minimo il rischio di eventuali sequele a lungo termine.

Abstract

Wheezing is a symptom which can be identified in many respiratory tract diseases. Although it can be a red flag for asthma onset, one of the most frequent causes of wheezing is acute bronchiolitis, mainly due to rhinovirus or respiratory syncytial virus. These two bronchiolitis phenotypes may differ in predisposing factors, prognosis, and clinical characteristics: therefore, the therapeutic approach must necessarily be different. Since today the only way to properly distinguish between these two phenotypes is performing a viral isolation, it would be extremely useful to identify reliable markers for a faster diagnosis of these disorders, in order to implement secondary prophylaxis measures that minimize the risk of any long-term consequence.

Parole chiave

fischio, asma, bronchiolite, virus respiratorio sinciziale, rinovirus

Key words

wheezing, asthma, bronchiolitis, respiratory syncytial virus, rhinovirus

Qualche nota semantica

Il fischio o respiro sibilante è un suono musicale - generalmente espiratorio - causato dalla limitazione del flusso d'aria nelle vie aeree inferiori e non è necessariamente condizionato dalla turbolenza del flusso in vie ristrette, come si può verificare, ad esempio, nel caso del respiro sibilante da corpo estraneo inalato.¹ Il meccanismo che porta alla generazione del respiro sibilante sembra consistere, in realtà, nella vibrazione delle pareti delle vie aeree centrali più grandi, a seguito dello sforzo espiratorio per vincere la limitazione del flusso, di qualunque natura essa sia. Generalmente il fischio è un suono continuo e prolungato, che perdura oltre la fase di espirazione e che si interpreta come "espirazione prolungata" all'auscultazione di un bambino in crisi asmatica.

Tuttavia, sappiamo bene che i soggetti con ridotta funzionalità polmonare di lunga data per malattie croniche attuano meccanismi di compenso, per cui spesso non sibilano anche per ostruzioni molto significative; pertanto, se è vero che i sibili sono sempre accompagnati da limitazione del flusso, è altrettanto vero che essa non è necessariamente accompagnata da sibili e, in considerazione dell'ampia gamma di cause che potenzialmente causano il respiro sibilante, è ormai ampiamente condiviso il concetto che *non tutto ciò che sibila è asma*.

Peraltro, la stessa percezione di fischio può essere imprecisa: molti studi hanno dimostrato che spesso i genitori usano il termine "fischio" o "sibilo" per qualsiasi respiro rumoroso o, addirittura, per descrivere l'apparente difficoltà nel respirare in assenza di suoni aggiunti; gli stessi medici, esaminando contemporaneamente lo stesso paziente, sono in disaccordo su presenza o assenza di un segno clinico nella maggior parte

dei casi. Douros *et al.*, in una recente *review*, hanno analizzato a fondo il problema e hanno proposto che all'aforisma *non tutto ciò che sibila è asma*, venga aggiunto *non tutto ciò che sibila è respiro sibilante*.²

Nel lattante la causa di gran lunga più frequente di fischio, o *wheezing*, è l'infezione virale delle vie aeree; ovviamente le infezioni possono essere di varia natura, possono riferirsi a bambini di diversa età e generare sintomi eterogenei, per cui di fatto per descriverle e definirle è stata utilizzata una molteplicità di termini che hanno creato non poca confusione.³

Spesso le definizioni si riferiscono a mere descrizioni, peraltro imprecise e generiche, come "sibilo prescolare", "respiro sibilante felice" o "malattia reattiva delle vie aeree - RAD", tutti termini che, di fatto, evitano di considerare la patogenesi e men che meno il ruolo del virus negli episodi acuti. Altre definizioni valorizzano l'aspetto temporale dei sintomi e quindi possono essere applicate solo in retrospettiva come, ad esempio, "sibilo transitorio" e non possono pertanto essere considerate veri e propri fenotipi. Altre ancora - quali bronchiolite, bronchite e laringotracheobronchite (*croup*) - valorizzano la regione delle vie aeree interessate che maggiormente contribuisce ai sintomi presentati dal bambino.

In particolare, il termine "bronchiolite acuta" venne coniato da Holt e McIntosh nel loro libro di testo (anno 1933) ove osservavano che, quando la bronchite si estende alle più piccole vie respiratorie, *un essudato fibrinoso - e in alcuni casi edema - causano ostruzione con grande difficoltà respiratoria*; questa affermazione non mancò di suscitare aspre critiche, in particolare che si trattasse di un ulteriore e inutile termine per definire ciò che, di fatto, era una broncopolmonite. Non solo la definizione rimase, ma a distanza ormai di decenni, per la stessa bronchiolite esistono a oggi almeno due differenti definizioni: dall'*American Academy of Pediatrics* (AAP) viene definita come una costellazione di segni e sintomi (prodromi di infezione virale delle vie aeree superiori, seguiti da un aumento dello sforzo respiratorio e respiro sibilante) nei bambini di età inferiore ai due anni,⁴ mentre in Europa viene definita come primo episodio di infezione acuta delle vie aeree inferiori in bambini di età inferiore a un anno.⁵

■ Bronchiolite acuta

Tutte le infezioni virali delle vie respiratorie sono estremamente frequenti nell'età del lattante e in età prescolare e costituiscono, ancor oggi, una delle principali cause di morte e, in assoluto, la principale causa di malattia. Tra queste, la bronchiolite è di gran lunga la più frequente nell'età del lattante (o nel piccolo bambino <2 anni, secondo l'accezione americana) e con la PCR se ne è potuta accertare con sicurezza l'origine virale nel 100% dei casi.³ Le stime più recenti ci dicono che la prevalenza di bronchiolite si assesta intorno al 18% - 32% tra i lattanti e intorno al 9% - 17% tra i bambini nel secondo anno di vita.³ Il

virus respiratorio sinciziale (HRSV) è il maggior responsabile di bronchiolite nei primi mesi di vita: si stima che HRSV da solo possa causare fino a 200.000 morti all'anno, prevalentemente tra i bambini dei Paesi in via di sviluppo, ma anche in bambini di popolazioni dei Paesi sviluppati.³ Non stupisce quindi che la bronchiolite rappresenti un importante onere economico per la società e un elevato costo ospedaliero che si aggira, per una stima effettuata in Portogallo tra il 2000 e il 2015, intorno a circa 72 milioni di euro.⁶

Analoghe le valutazioni di un altro studio scozzese che ha analizzato le segnalazioni di isolamenti virali (oltre il 50% - 80% dei casi che hanno richiesto ricovero) e ha stimato che, nei bambini di età inferiore ai 5 anni, il solo HRSV poteva essere responsabile di circa 3,2 milioni di ricoveri all'anno nel mondo.⁷

Il rinovirus (HRV) è il secondo agente eziologico isolato per frequenza nel primo anno di vita, ma diviene progressivamente il più frequente a partite dal secondo. Seguono poi gli isolamenti di bocavirus (HBoV) e metapneumovirus (HMPV) e, in seconda istanza, parainfluenza virus (HPIV), adenovirus (HAdV), coronavirus (HCoV) e influenza virus.⁸ Molto spesso più virus vengono isolati contestualmente e la coinfezione più frequente è tra HRSV e HRV (10% - 40% dei casi gravi). Questi dati di prevalenza sono stati confermati in una recente metanalisi di Kenmoe *et al.*, che hanno valutato la prevalenza dei diversi ceppi virali riportata in studi condotti negli anni precedenti alla pandemia CoViD-19.⁹ Da segnalare che gli Autori hanno contestualmente invitato a grande prudenza nel considerare l'isolamento di un germe equivalente, a dimostrazione del suo ruolo eziologico, in quanto in molti casi la presenza del virus può essere del tutto casuale e per nulla rilevante: ad esempio, HBoV risulta isolato con pari frequenza sia in bambini asintomatici sia in bambini con infezioni respiratorie molto gravi e critiche, sia da solo sia in coinfezione con il HRSV.¹⁰

E proprio su questa base le linee guida accreditate sulla gestione della bronchiolite non considerano fondamentale l'isolamento virale, anche se questo punto rimane critico e controverso. Infatti, recentemente, Jartti *et al.* hanno proposto di inserire comunque l'accertamento del virus responsabile nel protocollo di follow up del bimbo con bronchiolite: su questo dato, a parer loro, si potrebbe differenziare la prognosi e, in conseguenza, la messa in atto di misure di profilassi secondaria, evitando le sequele a lungo termine.¹⁰ Di conseguenza, nell'ambito delle bronchioliti, il gruppo finlandese ha proposto di differenziare tre tipi di bronchiolite:

1. HRSV indotta;
2. HRV indotta;
3. virus indotta (comprendente tutti gli altri virus assai meno frequenti e clinicamente meno importanti).

Escluso il terzo gruppo, irrilevante per frequenza e gravità, gli altri due si distinguerebbero per fattori predisponenti, progno-

si e per caratteristiche cliniche. I fattori di rischio per le forme HRSV indotte sarebbero la prematurità, le malattie polmonari croniche (con basso flusso respiratorio) e le cardiopatie congenite; clinicamente l'esordio è molto precoce, tra 1 e 6 mesi di vita, quando fisiologicamente è molto abbondante la produzione di muco e altrettanto bassa la produzione di interferoni. All'auscultazione del torace si apprezzano rumori respiratori costituiti prevalentemente da rantoli e crepitii. I fattori di rischio per le forme HRV indotte sarebbero la condizione atopica, con risposta immunitaria polarizzata soprattutto in senso Th2,¹¹ l'esposizione allergenica, il danno di barriera epiteliale e, come nel precedente, immaturità e condizioni di scarsa funzionalità polmonare.

In questi casi l'esordio sarebbe più tardivo (oltre i 6 mesi di vita e fino ai 2 anni) e, all'auscultazione del torace, sarebbe predominante il respiro sibilante bilaterale.¹²

Sulla base di questi presupposti l'identificazione di diversi virus associati alla bronchiolite grave dovrebbe essere perseguita non solo per aprire la strada alla medicina di precisione, ma anche per affinare la prognosi a distanza della malattia.

Clinicamente, la bronchiolite è caratterizzata da pochi giorni di rinorrea, febbre e tosse, che precedono i segni di *distress* respiratorio, prevalentemente espiratorio, associati a tosse, tachipnea, iperinflazione, retrazione toracica e - all'auscultazione del torace - crepitii diffusi e respiro sibilante, che comunque non costituisce criterio obbligatorio. La maggior parte dei bambini con bronchiolite ha un decorso senza particolari problemi e l'infezione (i sintomi) si risolvono nell'arco di 1 o 2 settimane. Queste forme possono essere tranquillamente gestite a casa purché i familiari siano ben istruiti e allertati a osservare la comparsa di possibili segni di peggioramento, compresa la diminuzione di saturazione O₂, in modo da provvedere in tempi rapidi al ricovero ospedaliero.

La necessità di ricovero viene riportata in circa il 3% dei casi e, in particolare, di ricovero in unità di terapia intensiva pediatrica, in circa il 2-6% dei casi ospedalizzati.¹³ Secondo le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), gli indicatori per il ricovero ospedaliero sono: frequenza respiratoria superiore a 60 respiri/minuto, marcate retrazioni della parete toracica, apnea, saturazione di ossigeno (SpO₂) inferiore al 92%, cianosi centrale, incapacità o difficoltà nell'alimentazione per mancanza di respiro.¹³

Tuttora non è chiaro che cosa possa determinare il grado di gravità dell'infezione virale, probabilmente vi contribuiscono molteplici fattori, nessuno dei quali peraltro è sufficiente né indispensabile.

Alcuni di questi sono intuitivi: la struttura antigenica, la carica virale iniziale e la capacità replicativa del virus condizionano certamente l'intensità della risposta immunologica, ma vi contribuiscono in misura sensibile anche la compresenza di altri virus o batteri, nonché più in generale la struttura e la diversità

del microbiota delle vie aeree superiori e inferiori. Ad esempio la struttura del HRSV è talmente legata alla sua aggressività che non viene quasi mai isolato in soggetti asintomatici, mentre quella dell'HRV è completamente differente e il virus viene isolato in percentuali di poco differenti tra i soggetti sintomatici e quelli asintomatici, anche se può comunque essere responsabile di casi anche gravi.¹⁴ Più controverso è il ruolo della carica virale: molti studi suggeriscono che essa non abbia effetto sulla gravità della malattia,¹⁴ altri sostengono che la carica virale infettante sia correlata alla gravità del quadro clinico solo per alcuni virus e non per altri, altri ancora sostengono addirittura che la risoluzione dell'infezione possa essere più rapida se la carica virale alla presentazione è alta, forse perché in grado di dare una risposta immune più robusta.¹⁴

Vi è, al contrario, accordo sul fatto che la compresenza di alcuni batteri, in particolare *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella*, insieme con la composizione e la varietà del microbioma delle vie aeree superiori, siano in grado di condizionare pesantemente la gravità e il decorso della bronchiolite.¹⁵

Ovviamente anche le condizioni immunologiche dell'ospite sono importanti e, nel lattante, risultano condizionate strettamente dalla protezione conferita dalla mamma negli ultimi mesi di gestazione; ne è conferma il fatto che i neonati prematuri, e pertanto con pochi o nessun anticorpo materno, sono protetti dalla bronchiolite più grave solo se trattati con anticorpi monoclonali per HSRV, che peraltro spesso non riescono a evitare l'infezione, soprattutto delle alte vie.

Infine, nella valutazione del rischio di gravità, vanno ovviamente considerati i fattori più facilmente identificabili, come l'ampiezza del calibro delle vie aeree, il volume polmonare (espressione del numero di alveoli e dotti), le malformazioni delle vie aeree e le malattie croniche (fibrosi polmonare, fibro-



si cistica, cardiopatia congenita) che predispongono alle infezioni respiratorie.^{3,5}

La valutazione di gravità rimane clinica e non sono previsti accertamenti di *imaging* per la conferma diagnostica di bronchiolite. Tuttavia, nelle forme più impegnative, spesso si fa ricorso all'Rx del torace nel dubbio di una sovrapposta polmonite batterica. In questi casi è certamente preferibile il ricorso all'ecografia polmonare, i cui reperti si sono dimostrati strettamente correlati alle valutazioni cliniche nei lattanti con bronchiolite. Una recente *Consensus* l'ha ufficialmente considerata come uno strumento utile per valutare la gravità della malattia e identificare i lattanti che richiedono il trasferimento in unità intensiva o un supporto respiratorio. I principali reperti ecografici indicativi di bronchiolite sono la presenza di aree di consolidamento subpleuriche (aree ipoecogene) con presenza di linee B coalescenti e anomalie della linea pleurica.

Per la misurazione clinica della gravità ci si avvale di scale di valutazione, tra cui la più nota è la scala di Tal modificata, ma mancano tuttora strumenti per valutare sia la gravità clinica sia i parametri della qualità della vita in questi bambini.

■ Trattamento

Si sta chiaramente delineando il quadro differenziale tra le due principali cause virali di bronchiolite (HRSV e HRV) che dimostrano di avere genetica, meccanismi patogenetici, caratteristiche cliniche e risposte ai trattamenti distinti per quanto riguarda gli esiti sia a breve sia a lungo termine.¹⁶ E questo è probabilmente il motivo per cui le linee guida attuali non vengono rispettate appieno, dal momento che non tengono conto dell'opportunità/necessità di terapie differenziate a seconda del fenotipo di bronchiolite. Infatti, a dispetto delle numerose linee guida sulla gestione e sul trattamento della bronchiolite, che raccomandano sostanzialmente il solo trattamento di supporto, ovvero ossigeno, aspirazione nasale, ventilazione meccanica e idratazione, la terapia rimane controversa e le indicazioni date dalle linee guida sono tra le più disattese dai pediatri.^{16,17}

Il cardine della terapia è rappresentato dalla somministrazione di O₂, che deve essere ben misurato nella concentrazione erogata e opportunamente scaldato e umidificato per evitare secchezza delle mucose e compromissione del sistema mucociliare. Nelle forme più gravi e nelle terapie più prolungate si possono utilizzare altre tecniche di somministrazione: BiPAP, CPAP o alti flussi.

La cannula nasale ad alto flusso (HFNC) può essere preferibile per la sua maneggevolezza e la buona tollerabilità anche se la maggior efficacia rispetto agli altri sistemi non è stata provata in modo consistente e non vi sono linee guida o indicazioni precise sufficientemente accreditate sul suo impiego. Un'analisi del problema è stata recentemente condotta da Fainardi *et al.*¹⁸ sulla base dei risultati degli studi disponibili gli Autori

concludono che i bambini senza grave compromissione respiratoria, ma con anormale SaO₂ nonostante la somministrazione standard di O₂, possono essere trattati con HFNC con un flusso progressivamente più elevato, riservando il ricorso a CPAP o BiPAP ai casi in cui, dopo le prime ore di trattamento, la risposta all'HFNC è scarsa o insoddisfacente.

Oltre all'O₂, altri cardini del trattamento sono la frequente aspirazione nasale per mantenere la pervietà delle vie aeree superiori e la nebulizzazione per aerosol di soluzione fisiologica, mentre la soluzione salina ipertonica viene sconsigliata dalle linee guida NICE.¹³ Tuttavia, anche in questo caso, emerge la necessità di differenziare l'indicazione nei diversi sottogruppi di bronchioliti. Recentemente Hsieh *et al.* hanno condotto una metanalisi da cui emerge che l'uso della soluzione salina ipertonica sembrerebbe più efficace della soluzione fisiologica, indipendentemente dal fatto che i bambini siano stati ricoverati o meno, con significativa riduzione dei risvegli notturni e prolungamento del sonno e con sensibile accorciamento della durata del ricovero.¹⁹

Nei bambini non ricoverati, la nebulizzazione di soluzione ipertonica avrebbe anche ridotto il tasso di ospedalizzazione.

Per quanto riguarda l'impiego dei broncodilatatori, la maggior parte delle linee guida ne sconsiglia l'impiego, sulla base di buoni lavori sperimentali che ne hanno dimostrato la scarsa efficacia.²⁰

Nonostante ciò, nella pratica clinica, i broncodilatatori vengono impiegati comunemente ed è ampiamente documentato che le raccomandazioni ufficiali nei bambini con bronchiolite virale non hanno avuto un impatto importante sul comportamento dei medici, se è vero che i tassi di utilizzo di questa classe di farmaci nella bronchiolite virale variano dal 18% al 90% dei casi e attualmente solo una Consensus italiana li prevede nella gestione della bronchiolite.²¹ È evidente quindi che i β₂-stimolanti sono efficaci solo in alcuni casi di bronchiolite virale e il vero problema è la mancanza di criteri per identificarli. Nino *et al.* hanno recentemente concluso un'accurata revisione dell'impiego dei β₂-stimolanti, proponendo alla fine della disamina della letteratura corrente i seguenti criteri per identificare il sottogruppo di bambini con bronchiolite virale che molto probabilmente trarrà beneficio dal β₂-agonista:

1. bambini più grandi (> 6 mesi) con bronchiolite da HRV;
2. bronchiolite virale che si verifica al di fuori del periodo di picco epidemico o di alta prevalenza di HRSV;
3. bronchiolite virale che si presenta prevalentemente con respiro sibilante/retrazioni sottocostali;
4. bronchiolite virale in lattanti con eczema o storia familiare di asma.²²

In questi stessi bambini, ma soprattutto nei lattanti con infezione da HRV, si può ipotizzare l'uso anche degli steroidi inalatori o sistemici, ma certamente, affinché queste indicazioni entrino nelle linee guida ufficiali, sono necessari studi ben disegnati,

con precisa identificazione dei pazienti meritevoli di trattamento. Attualmente valgono ancora le indicazioni delle linee guida ufficiali per le quali corticosteroidi, adrenalina nebulizzata e antibiotici/antivirali non sono raccomandati.²⁰

È ormai acquisito che la bronchiolite acuta grave sperimentata nella prima infanzia è associata a un aumentato rischio di asma che può persistere in età adulta, anche se resta ancora da chiarire a fondo se la bronchiolite sia la causa diretta del danno polmonare, che si traduce in successivi episodi di respiro sibilante e sviluppo di asma, o se vi sia una predisposizione intrinseca a entrambe, e la bronchiolite rappresenti un indicatore precoce di questa predisposizione.²⁰ In ogni caso, come si è già detto, molte evidenze dirette e indirette indicano che il controllo della risposta infiammatoria delle vie aeree (preesistente e/o indotta da virus) può influenzare significativamente esordio e decorso naturale dell'asma;²³ ma vale per tutte le bronchioliti? Come si è visto, le caratteristiche del paziente e il rischio di asma variano fortemente all'interno della coorte di bambini con bronchiolite. Martinez *et al.* hanno studiato i fattori che influenzano il respiro sibilante prima dei 3 anni e a 6 anni e hanno concluso che la maggior parte dei bambini con respiro sibilante non ha un aumentato rischio di asma o allergia in età adulta.²³ Utilizzando la stessa popolazione in studio,²⁴ Simoes *et al.* hanno esplorato l'effetto protettivo della profilassi degli anticorpi monoclonali (mAbs) - palivizumab - sul respiro sibilante ricorrente nei bambini atopici rispetto a quelli non atopici. Hanno evidenziato che l'immunoprofilassi riduceva il rischio relativo dell'80% nei bambini non atopici, ma non aveva alcun effetto in quelli con una storia familiare di atopia. Tenendo conto di tutto ciò, si può ipotizzare che la profilassi dell'infezione da HRSV con mAbs riduca il rischio di infezione da HRSV, prevenendo il danno diretto delle vie aeree da RSV e riducendo il rischio successivo di respiro sibilante ricorrente, ovviamente solo nella bronchiolite da HRSV. Questo è stato ampiamente dimostrato, ma si è anche visto che si riduce solo il respiro sibilante e non l'asma. Infatti, se il meccanismo con cui HRSV causa il respiro sibilante ricorrente è indipendente dall'atopia, nei bambini con predisposizione atopica, si comprende come la profilassi del RSV possa non ridurre il rischio di asma. Ma al di là della possibile prevenzione del respiro sibilante, la profilassi con palivizumab ha mostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione da infezione grave da HRSV tra i neonati pretermine (riduzione del 72%), tra quelli con malattia polmonare cronica (riduzione del 65%) e quelli con cardiopatie congenite (riduzione del 53%).

Tuttavia, per l'elevato costo della profilassi, l'impiego di palivizumab è attualmente ristretto ai neonati <35 settimane. Nuovi e auspicabilmente più economici approcci sono in fase di sperimentazione e includono sia vaccini materni per le donne in gravidanza, per proteggere i neonati nei primi mesi di vita (per passaggio placentare degli anticorpi specifici indotti dalla vac-

cinazione) sia vaccini pediatrici da somministrare ai bambini nel corso del ciclo primario, per fornire invece un'immunità che dura nel tempo. Inoltre, sono in sperimentazione altre formulazioni e altri anticorpi monoclonali utili per fornire una protezione immediata, anche se transitoria.

Attualmente ci sono circa 28 trial tra vaccini e anticorpi monoclonali contro HRSV in avanzata fase di sviluppo preclinico e altri 17 in fase di sviluppo clinico.²⁵

■ Conclusioni

Il respiro sibilante è un sintomo e, come tale, accomuna moltissime malattie e infezioni, anche se, ovviamente, rimane un importante campanello di allarme di asma.

La bronchiolite è la più frequente infezione virale responsabile di respiro sibilante ma, nell'ambito delle bronchioliti, esistono differenti fenotipi che presentano caratteristiche cliniche e prognostiche assai diverse e che, soprattutto, rispondono a strategie terapeutiche diverse. Sostanzialmente si stanno delineando due principali fenotipi di bronchiolite: quello indotto da HRSV e quello HRV indotto. La forma HRSV è caratterizzata più frequentemente da rumori umidi al torace, è scarsamente responsiva ai farmaci e suscettibile di un'efficace prevenzione con l'impiego dei monoclonali e, un domani, dei vaccini. La forma HRV è caratterizzata più frequentemente da respiro sibilante ed è responsiva alla terapia con corticosteroidi e con β_2 -stimolanti. La sfida ora è di trovare marcatori certi che consentano di discriminare tra i diversi fenotipi senza dover ricorrere all'isolamento virale.



Bibliografia

1. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med* 2014;370:744-51.
2. Douros K and Everard ML. Time to Say Goodbye to Bronchiolitis, Viral Wheeze, Reactive Airways Disease, Wheeze Bronchitis and All That. *Front Pediatr* 2020;8:218.
3. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72.
4. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:796-803.
5. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
6. Mendes-da-Silva A, Gonçalves-Pinho M, Freitas A, Azevedo I. Trends in hospitalization for acute bronchiolitis in Portugal: 2000-2015. *Pulmonology* 2019;25(3):154-61.
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390(10098):946-58.
8. Shi T, Campbell KH, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5(1):010408.
9. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-CoViD-19 pandemic era. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0242302.
10. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, et al. Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy* 2019;74(1):40-52.
11. Fedele G, Schiavoni I, Nenna R, et al. Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:555-7.
12. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
13. Caffrey Osvald E, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;101(1):46-8.
14. Piedra FA, Mei M, Avadhanula V, et al. The interdependencies of viral load, the innate immune response, and clinical outcome in children presenting to the emergency department with respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *PLoS One* 2017;12(3):e0172953.
15. Jiang W, Wang T, Li L, et al. Impact of bacteria in nasal aspirates on disease severity of bronchiolitis. *Infect Dis* 2016;48:82-6.
16. Englund JA. Prevention strategies for respiratory syncytial virus: passive and active immunization. *J Pediatr* 1999;135:38-44.
17. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017;389:211-24.
18. Fainardi V, Abelli L, Muscarà M, et al. Update on the Role of High-Flow Nasal Cannula in Infants with Bronchiolitis. *Children (Basel)* 2021;8(2):66.
19. Hsieh CW, Chen C, Su HC, Chen KH. Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr* 2020;20:434.
20. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
21. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
22. Nino G, Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA. The use of β 2-adrenoreceptor agonists in viral bronchiolitis: scientific rationale beyond evidence-based guidelines. *ERJ Open Res* 2020;6:00135-2020.
23. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
24. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):256-62.
25. Biagi C, Dondi A, Scarpini S, et al. Current state and challenges in developing respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccines (Basel)* 2020;8(4):672.

Per contattare l'Autore **Marzia Duse**: marzia.duse@uniroma1.it

XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

Dagli albori della vita ... un cammino insieme



SOCIETÀ AFFILIATA
ALLA SIP



Torino

22-25 Settembre 2022

Presidente del Congresso:
Giuseppe di Mauro

CHERATOCONGIUNTIVITE PRIMAVERILE: PROPOSTA DI GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

Ghiglioni DG¹, Bruschi G², Calcinai E¹, Osnaghi S³

¹Ambulatorio di Allergologia Pediatrica, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Università degli Studi di Milano

³UOC Oculistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Riassunto

L'inserimento, accanto alle congiuntiviti allergiche oculari IgE-mediate stagionali (SAC) e perenni (PAC) della cheratocongiuntivite primaverile (VKC), della cheratocongiuntivite atopica (AKC) e della congiuntivite gigantomapillare (GPC) ha modificato l'approccio gestionale di queste problematiche da parte di allergologi e oculisti.

Anche i medici curanti e i pediatri sono coinvolti nella gestione dell'allergia oculare, per l'elevata prevalenza e per l'impatto sulla qualità della vita (QoL), ma è difficile trovare riferimenti specialistici organizzati per la diagnosi e la gestione della terapia delle forme più gravi.

La VKC è una malattia della superficie anteriore dell'occhio, asimmetrica, cronica, bilaterale, con recrudescenza stagionale primaverile-estiva. Essa riguarda prevalentemente l'età pediatrica, insorge a 6-7 anni e, solo nel 12% dei casi, oltre i 20 anni. Il genere maschile è più colpito del femminile. La VKC interessa congiuntiva e cornea e ne sono note tre forme: tarsale, limbare e mista.

La terapia prevede l'utilizzo degli stessi farmaci delle altre forme di congiuntivite allergica nelle forme più lievi, mentre si avvale di immunomodulatori nelle forme più gravi, per evitare l'utilizzo prolungato di cortisonici topici, ma le modalità di gestione della terapia non sono sempre condivise tra gli esperti. Fino al 2020 gli inibitori della calcineurina sono stati utilizzati come composti galenici. In Italia, dall'ottobre 2020, è in commercio un farmaco in collirio, il primo registrato per la terapia della VKC, a base di ciclosporina allo 0,1%, testato e prescrivibile solo per l'età pediatrica dai 4 fino ai 18 anni. In forme resistenti alla ciclosporina, è necessario l'utilizzo di galenico a base di tacrolimus allo 0,1%. In una valutazione preliminare presso gli ambulatori di Allergologia e Oculistica Pediatrica della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano il nuovo farmaco sembra presentare un'efficacia nelle forme più gravi dopo 1-2 mesi di trattamento, lievemente inferiore a quella del galenico (78,5% rispetto all'85-92%), ma dati definitivi devono essere valutati in studi multicentrici.

Abstract

The addition to both seasonal IgE-mediated (SAC) and perennial (PAC) ocular allergic conjunctivitis, of the vernal keratoconjunctivitis (VKC), the atopic keratoconjunctivitis (AKC) and the giant papillary conjunctivitis (GPC) has changed the approach of allergists and ophthalmologists to these diseases.

Doctors and pediatricians are also involved in the management of ocular allergy due to its high preponderance and high impact on quality of life (QoL), though it is difficult to find specialized centers which are organized specifically for the diagnosis and management of its most severe forms.

VKC is an asymmetric, chronic, bilateral disease which affects the anterior surface of the eye, with a seasonal recurrence during summer and spring. It mainly concerns pediatric patients, usually arises at the age of 6-7 years old and only in 12% of cases occurs in patients of over 20 years old. Males are statistically affected more frequently than females.

VKC affects the conjunctiva and the cornea, and it specifies in three different forms: tarsal, limbal and mixed.

The therapy involves the use of the same drugs as the other forms of allergic conjunctivitis in the milder forms, while using immunomodulators in the more serious ones, to avoid the prolonged use of topical steroids, but the application of this therapy is not always shared amongst the experts.

Until 2020 calcineurin inhibitors were used as galenic compounds. In Italy, since October 2020, an eye drop format drug has been released on the market, and it is the first registered drug for the treatment of VKC: based on 0.1% cyclosporine, tested, and prescribed only for pediatric patients, aged from 4 to 18 years old. In forms resistant to cyclosporine, the use of 0.1% tacrolimus-based galenic is necessary.

In a preliminary evaluation at the Allergology and Pediatric Ophthalmology clinics of the IRCCS Ca' Granda Foundation Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, this new drug appears to be slightly less effective in the most severe forms, after 1-2 months of treatment, than that the galenic one (78,5% versus 85-92%), but definitive data must be evaluated in multicenter studies.

Parole chiave

cheratocongiuntivite primaverile (Vernal), prurito, Consensus, corticosteroidi topici, tacrolimus, ciclosporina

Key words

vernal keratoconjunctivitis, itching, Consensus, topical corticosteroids, tacrolimus, cyclosporin

■ Introduzione

L'allergia oculare, pur interessando il 20% della popolazione, è stata descritta dagli allergologi solo insieme alla rinite allergica, mentre per gli oculisti è una patologia occasionale, di scarso significato clinico e facilmente controllabile.¹

L'inserimento, accanto alle congiuntiviti allergiche oculari IgE-mediate stagionali (SAC) e perenni (PAC), o intermittenti e persistenti, della cheratocongiuntivite primaverile (o *Vernal KeratoConjunctivitis* = VKC), della cheratocongiuntivite atopica (*Atopic KeratoConjunctivitis* = AKC) e della congiuntivite gigantomapillare (*Giant Papillary KeratoConjunctivitis* = GPC) ha modificato l'approccio gestionale di queste problematiche da parte di allergologi e oculisti.¹

Anche i medici curanti sono coinvolti nella gestione dell'allergia oculare, per la sua elevata prevalenza e per il suo impatto sulla qualità della vita (QoL). I pediatri sono in difficoltà nel riconoscimento e nella gestione della VKC, caratteristica dell'età pediatrica, a causa dell'assenza di riferimenti specialistici organizzati per la diagnosi e la gestione della terapia.

Il disorientamento è comprovato dal rilievo che solo il 10% dei pazienti con sintomi di allergia oculare si rivolge al medico, mentre la maggior parte di essi gestisce la sintomatologia con farmaci da banco e presidi complementari non farmacologici.

Questo comportamento, in parte giustificato nelle forme più lievi, può contribuire a un aumento del rischio di una terapia "fai da te", soprattutto nella VKC, che può portare a riacutizzazioni ricorrenti e allo sviluppo di condizioni croniche e a complicazioni corneali e visive, anche per le ripercussioni di salute ed economiche nelle epoche successive.

La VKC è una malattia della superficie anteriore dell'occhio, bilaterale, asimmetrica, cronica, con recrudescenza stagionale primaverile-estiva. È stata classificata tra le congiuntiviti allergiche, ma l'immunopatogenesi non è ancora stata chiarita. La terapia prevede l'utilizzo degli stessi farmaci delle altre forme di congiuntivite allergica nelle forme più lievi, mentre si avvale di immunomodulatori nelle forme più gravi per evitare l'utilizzo prolungato di cortisonici topici.

■ Epidemiologia

La prevalenza della VKC è stata calcolata in Europa in 3,2 casi su 10.000 persone,² ma vi sono fattori ambientali e costituzionali che ne modificano l'incidenza nei diversi territori. La maggiore prevalenza nelle regioni più calde è stata correlata in passato con un maggior inquinamen-

to atmosferico da aeroallergeni, mentre il ruolo di altri irritanti ambientali deve ancora essere chiarito. La VKC si manifesta, a prevalenza inferiore, anche in regioni a clima più freddo, come Gran Bretagna, Nord Europa, Australia, Nord America, facendo intendere che altri fattori, oltre al clima, possano essere coinvolti nella patogenesi, o addirittura che il fenotipo della VKC sia l'espressione di diverse entità nosologiche.

La VKC riguarda prevalentemente l'età pediatrica. Infatti, fino a 15 anni il numero di nuovi casi è di 7 ogni 100.000 abitanti/anno, mentre oltre i 15 anni viene segnalato 1 nuovo caso ogni 1.600.000 persone.² Insorge generalmente dai 6-7 anni e, solo nel 12% dei casi, oltre i 20 anni. Il genere maschile è più colpito del femminile, con un rapporto che va da 2:1 a 4:1 fino alla pubertà. Dai 20 anni di età questo rapporto si avvicina a 1:1,³ ma l'eventuale correlazione tra l'evoluzione della VKC e lo sviluppo puberale non è ancora stato chiarito.³ L'associazione tra VKC e atopia varia tra il 15% e il 60% ed è molto più bassa in Africa.³ La VKC interessa congiuntiva e cornea e ne sono note tre forme: limbare, tarsale e mista. È bilaterale nel 96,7% dei casi; le rarissime forme monolaterali sono più spesso tarsali.³

Nel *Orphanet Report Series* del gennaio 2021 la VKC è presente con codice 70476, ma non è ancora riconosciuta a livello nazionale tra le malattie rare e/o croniche e non è inserita nemmeno nell'elenco europeo delle malattie rare di *Orphanet Rare Disease Registries* in Europa del settembre 2020. La VKC compare, invece, tra le malattie rare nella *National Organization for Rare Disorders* (NORD) negli USA, con sede specifica a Bethesda, ove collaborano il *National Institutes of Health/National Eye Institute* (NIH/NIE) e il *NIH/National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, con il *Genetic And Rare Diseases* (GARD) *Information Center* di Gaithersburg.

■ Eziopatogenesi

Analizzando la composizione del film lacrimale e le biopsie corneali, la VKC risulta caratterizzata da un'infiammazione cronica Th1- e Th2-mediate, che coinvolge eosinofili, linfociti e cellule strutturali.

Esistono per ora solo ipotesi sulla patogenesi dei segni tipici di VKC, quali papille tarsali e noduli di Trantas (Figura 1), ma la patogenesi complessiva della malattia sembra chiamare in causa diversi meccanismi immunologici, endocrinologici, ambientali e genetici, variamente rappresentati.^{3,4} L'ultima ipotesi patogenetica fa riferimento a un meccanismo di autofagia analogo a quello ipotizzato nell'asma e nell'infiammazione allergica in generale che porterebbe al rimodellamento dei tessuti coinvolti.⁵



Figura 1. Segni e complicanze in VKC.

A) Papille tarsali. B) Noduli di Trantas. C) Infiltrato perilimbare. D) Cicatrice congiuntivale con papille tarsali.

■ Diagnosi

Un bambino affetto da VKC si presenta in primavera o all'inizio dell'estate con prurito oculare, fotofobia, secrezione oculare biancastra, mucosa e vischiosa soprattutto al mattino, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, ma anche bruciore e, a volte, ma non sempre, in caso di interessamento corneale, dolore. L'intensità dei sintomi è molto variabile, così come la loro combinazione. Generalmente in 2-3 anni questi sintomi riguardano un ventaglio di mesi sempre più ampio, passando, in Italia, dal periodo giugno-agosto delle forme più lievi e iniziali, al periodo febbraio-novembre con lieve attenuazione solo in inverno delle forme più gravi. Queste ultime presentano riacutizzazioni anche in soggiorni montani con il riverbero del sole sulla neve, in ambienti *indoor* per fonti di illuminazione al neon e davanti a strumenti elettronici (televisione, tablet, computer, ecc.) per lunghi periodi.

Sono state descritte 3 forme cliniche di VKC: tarsale, limbare e mista. La forma tarsale presenta papille a livello della congiuntiva tarsale superiore, la forma limbare presenta infiltrato limbare ove si possono riconoscere tumefazioni denominate noduli di Trantas e la forma mista, che presenta sia papille tarsali superiori sia noduli di Trantas.

La diagnosi di VKC si basa su anamnesi, sintomatologia ed esame obiettivo: mentre l'esame obiettivo richiede l'intervento dello specialista oculista con la valutazione alla lampada a fessura della camera anteriore dell'occhio e con l'eversione manuale della palpebra superiore per la visualizzazione delle papille tarsali e le eventuali microlesioni corneali, il sospetto diagnostico avviene spesso con un'anamnesi attenta, che può essere svolta molto efficacemente dal pediatra o dal medico curante, cui, per primo, il paziente e i suoi genitori si rivolgono.

Il curante, per sospettare la VKC, può:

- valutare se la sintomatologia oculare sia insorta in primavera e persista e/o peggiori in estate con l'aumento dell'esposizione al sole;
- eseguire o richiedere la valutazione allergologica, che può evidenziare, nella metà dei casi, indagini allergologiche epicutanee e/o ematochimiche (IgE totali, IgE specifiche) negative, escludendo, in linea di massima, le congiuntiviti allergiche IgE-mediate;
- osservare, nei pazienti eventualmente risultati sensibilizzati ad aeroallergeni, la persistenza di sintomatologia oculare in luoghi o periodi in cui gli allergeni sono assenti o presenti a concentrazioni molto basse;
- indagare l'effetto dell'utilizzo di farmaci antistaminici, efficaci nelle congiuntiviti allergiche classiche, ma scarsamente efficaci nelle forme di VKC moderato-gravi.

Il medico curante deve inviare al Centro di riferimento o allo specialista oculista esperto di VKC il paziente nel periodo sintomatico e in assenza di terapia che possa inficiarne la diagnosi, la gradualizzazione della malattia e quindi la terapia corretta.

Per quanto riguarda la diagnosi di laboratorio, oltre alle comuni indagini allergologiche per valutare lo stato atopico del paziente con sospetta VKC (*prick test*, IgE specifiche per allergeni inalanti, ecc.), resta la difficoltà in campo oculistico della raccolta di pochi microlitri di lacrime, o dell'esecuzione di esami citologico- (*brushing*)⁴ e istologico- (biopsia) congiuntivali.⁵ Nessuna citochina risulta, a oggi, un sicuro marcatore di patologia, pur con lo sviluppo di tecniche che consentono di misurare diversi mediatori in un campione di pochi microlitri di secreto lacrimale.

Un percorso diagnostico-terapeutico adeguato consente, tra l'altro, di evitare l'evoluzione della malattia verso complicanze, seppur rare, sicuramente temibili, quali:

- cheratite puntata;
- ulcera a scudo;
- *pseudogerontoxon*;
- neovascolarizzazione corneale;
- cheratocono (presente nel 2-27% degli occhi di bambini affetti da VKC);
- carenza di cellule staminali limbari, presenti nei centri germinativi. Il deficit di cellule staminali che si sviluppa nella VKC limbare può causare neovascolarizzazione, infiammazione stromale cronica, difetti epiteliali persistenti e involuzione dell'epitelio congiuntivale sulla superficie corneale (cicatrizzazione corneale, è una delle cause più frequenti di perdita della vista). Talvolta, una neovascolarizzazione corneale grave può portare alla formazione di

ciatrici corneali, e in questi casi può rendersi necessario il trapianto di cornea;

- cataratta da terapia farmacologica con steroidi topici, con aumento della pressione intraoculare (IOP) e cataratta sottocapsulare posteriore, dovute a:
 - frequenza del trattamento steroideo;
 - durata del trattamento, che può variare da alcuni giorni (per trattare infiammazioni acute dell'occhio), ad alcune settimane (nel postoperatorio), ad anni (per prevenire il rigetto corneale);
 - tipo di glucocorticoidi assunti e loro formulazione.

Nei bambini la cataratta sembra svilupparsi prima e per dosaggi minori rispetto agli adulti. Sembra, però, che, in certi casi, possa regredire dopo la sospensione dello steroide, mentre ciò è raro in età adulta.

■ Stadiazione

Esistono numerose classificazioni della VKC, sulle quali i Centri esperti basano la propria terapia. Spesso l'esperienza di ciascun Centro si traduce in una classificazione e in una stadiazione che si estrinseca in un approccio terapeutico diverso.⁶⁻⁸ Sarebbe auspicabile una classificazione condivisa da tutti i Centri specialistici, per consentire non solo una maggior uniformità di informazioni raccolte dai vari studi, ma anche permettere ai professionisti meno esperti di affrontare una malattia con riferimenti terapeutici condivisi.

■ Terapia

Terapia non farmacologica

La terapia non farmacologica si basa su norme comportamentali e utilizzo di lacrime artificiali.

L'educazione alla terapia comportamentale non farmacologica può essere indicata, o almeno controllata nel tempo, dal medico curante e dal pediatra in particolare.

Il paziente e i genitori devono essere informati sulla natura cronica, ricorrente, anche se spesso autorisolutiva, della patologia, sottolineando la necessità di controllare le manifestazioni cliniche in modo che non evolvano verso quelle più gravi.

Poiché la riacutizzazione può essere scatenata anche da stimoli aspecifici, come la luce solare, il vento e l'acqua salata, è importante, seppur non sufficiente, la prevenzione.

Il paziente dovrebbe essere educato a:

- minimizzare i potenziali allergeni, soprattutto stagionali, quali graminacee, alberi, ecc.;
- ridurre la permanenza in luoghi ad alto irraggiamento solare, come l'alta montagna in inverno e primavera e il mare in estate;

- usare occhiali da sole;
- applicare sugli occhi impacchi freddi, utili per ridurre il prurito;
- utilizzare lacrime artificiali, in grado di rimuovere, o quanto meno diluire, gli allergeni presenti sulla superficie oculare;
- lavare frequentemente mani, volto e capelli, soprattutto prima di andare a letto.

Le lacrime artificiali sono soluzioni sterili di sostanze viscoso, in grado di diluire gli allergeni presenti sulla superficie oculare e mantenere idratata la superficie dell'occhio, la cui secchezza è favorita dalla malattia e da terapie, quali gli antistaminici. Sono disponibili in forma di collirio, gel e pomate, e simulano la composizione naturale delle lacrime.

Sono, però, insufficienti nel controllare la sintomatologia, se non nelle forme più lievi: devono, quindi, essere affiancate da terapie farmacologiche vere e proprie.

Terapia farmacologica

Accanto a queste indicazioni, esiste una terapia farmacologica, che non ha ancora trovato riscontro in linee guida universalmente riconosciute.

I farmaci più usati sono, per il prurito, antistaminici e stabilizzatori di mastociti, affiancati, quando insufficienti, dai cortisonici topici: questi ultimi possono ridurre ulteriormente il prurito e migliorare l'obiettività clinica.

I farmaci più utilizzati nel trattamento della VKC sono:^{2,7,9}

1. stabilizzatori mastocitari e antistaminici topici, soli o associati;
2. FANS topici;
3. steroidi topici soli o in associazione con vasocostrittori o antibiotici.



Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico (ketotifene, olopatadina, azelastina). Oltre agli antistaminici sono stati utilizzati anche inibitori della degranulazione mastocitaria (sodio cromoglicato, nedocromil) e antinfiammatori non steroidei (lodoxamide), ma questi ultimi non sono uniformemente approvati in età pediatrica.

Tali farmaci sono utili soprattutto nelle fasi iniziali della malattia: è opportuno valutarne l'efficacia nei singoli pazienti, prendendo successivamente in considerazione l'impiego di corticosteroidi topici.

I corticosteroidi topici sono efficaci nel controllare segni e sintomi della VKC, ma poiché possono essere causa di effetti collaterali, già indicati in precedenza, non vanno utilizzati come primo presidio e non possono essere usati a lungo.

Nell'uso quotidiano vengono utilizzati cortisonici locali a vario grado di penetrazione della superficie oculare, con schemi terapeutici estremamente diversi: dalla terapia a scalare in 2-3 settimane, a brevi cicli di 3-5 giorni distanziati tra loro, a cortisonici a basso dosaggio 1 volta al dì per lunghi periodi, dopo un ciclo a scalare di 1-3 settimane. Lo schema più adeguato sembra essere quello dei brevi cicli di 3-5 giorni.¹⁰

Gli steroidi di ultima generazione, di superficie (ad esempio, loteprednolo acetato e rimexolone), sono più sicuri, ma la loro efficacia nelle forme più gravi è controversa. Il loro utilizzo potrebbe, invece, essere utile in corso di terapia con immunomodulatori, ma anche in questo caso sono necessari ulteriori studi su modalità e durata di utilizzo.

È importante ricordare che la VKC migliora sempre se trattata con cortisonici, soprattutto se ad alta capacità di penetrazione: in caso di mancata efficacia in pochi giorni, quindi, bisogna considerare la presenza di altre patologie o complicanze, come ipertensione oculare, lesioni corneali, o sovrainfezione virale o batterica. È quindi indispensabile inviare subito il paziente dallo specialista oculista o al Centro esperto.

Inoltre, possono essere utilizzati corticosteroidi *per os* a basso dosaggio: benché indubbiamente efficaci, non sono tuttavia quasi mai utilizzati nel trattamento della VKC, tranne in casi aneddotici, per l'alto rischio di sviluppare complicanze sistemiche.

Frequenza e durata di utilizzo dei corticosteroidi sono segno di inadeguatezza della terapia e quindi della necessità di ricorrere ad altri farmaci, quali gli immunomodulatori, detti appunto "risparmiatori" di cortisonici.

Fino al 2020 gli inibitori della calcineurina sono stati utilizzati localmente sotto forma di composti galenici, in assenza di farmaci locali prescrivibili per la terapia della VKC.

La ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile.

La ciclosporina galenica, preparata a varie concentrazioni (2%, 1%, 0,5%, 0,25%),^{11,12} causa bruciore oculare per l'utilizzo di fiale di ciclosporina a uso endovenoso, contenenti alcol. Per ovviare a tale inconveniente è possibile allestire colliri galenici con polietilenglicole di olio di ricino e polivinilpirrolidone (PVP) senza alcol etilico con efficacia analogica, da conservare sempre a temperatura di frigorifero (5 °C)¹² per mantenerne l'efficacia per 3 mesi.

La ciclosporina in collirio è farmaco *off-label* dal 6 aprile 2006 e ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per la Vernal dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) solo nella formulazione allo 0,1%. La ciclosporina allo 0,1% ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'EMA nel luglio 2018, a seguito di una valutazione accelerata, basata sui dati di uno studio clinico di fase III condotto su 169 pazienti affetti da VKC.¹⁰

In Italia, il 2 ottobre 2020 è stato presentato il nuovo e unico farmaco in collirio registrato per la terapia della VKC a base di ciclosporina allo 0,1% conservabile a temperatura ambiente. Viene prodotto in flaconcini monodose ed è prescrivibile e rimborsato per l'età pediatrica dai 4 fino ai 18 anni, previa prescrizione da parte di Centri di riferimento od oculisti individuati a livello regionale, mentre il farmaco non è prescrivibile in età adulta per la cura della VKC, perché non è stato testato in pazienti di età superiore ai 18 anni.

Considerando l'alto costo del farmaco in commercio e le modalità di prescrivibilità del farmaco stesso, nei pazienti con VKC di età superiore ai 18 anni resta ancora necessario l'utilizzo di prodotti galenici, meglio in preparazioni apirogene.

È noto che nell'8-15% dei casi il collirio galenico di ciclosporina^{10,11} è inefficace e viene sostituito da colliri galenici di tacrolimus allo 0,1%.

Per quanto riguarda il farmaco a base di ciclosporina allo 0,1%, ben 10 volte più diluito del preparato galenico più utilizzato all'1%, pare efficace almeno quanto il galenico: la matrice nella quale si trova emulsionata la ciclosporina ne favorirebbe la migliore distribuzione sulla superficie oculare, consentendone l'attività anche a concentrazioni più basse.¹³ Il nuovo farmaco viene quindi utilizzato in Italia dal 2021: dei pazienti che sono stati così trattati nel nostro Centro di Allergologia Pediatrica e Oculistica della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano per VKC severa, il 21,5% ha dovuto sostituire il farmaco, trovando beneficio nel galenico di ciclosporina all'1% nel 17,5% dei casi. Il 2% dei pazienti ha dovuto sostituire anche la ciclosporina galenica all'1% con il tacroli-

mus allo 0,1% e, nel 2% dei casi, è stato necessario passare direttamente dalla ciclosporina allo 0,1% al tacrolimus allo 0,1% per l'aggravarsi della malattia.

Questi risultati preliminari raccolti fino al 10 ottobre 2021 mostrano come la potenziale inefficacia dopo 1-2 mesi di trattamento con il farmaco in commercio potrebbe essere un po' superiore a quella del galenico (dall'8-15% al 21,5%).

Il tacrolimus svolge la sua azione sui linfociti T, ma anche su linfociti B, neutrofilii e mastociti. Il tacrolimus esercita un'immunosoppressione 100 volte più potente della ciclosporina.

Gli studi di efficacia e sicurezza del trattamento con tacrolimus per via oculare in preparazione galenica sono positivi,¹³ tanto che il tacrolimus idrato è stato dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMA il 12 ottobre 2010.

Come la ciclosporina, il tacrolimus instillato non pare causare complicanze sistemiche. Comunque, non sono noti gli effetti collaterali a lungo termine del tacrolimus in formulazione oculare, in quanto solo in pochi studi è stato somministrato per più di 6 mesi e comunque su pochi pazienti.

Sono ancora da chiarire quali siano gli schemi terapeutici a base di ciclosporina e tacrolimus più efficaci nello "spegnere" la VKC, che dovrebbero essere definiti da una *Consensus* tra Centri esperti e da studi multicentrici. In particolare, andrebbe definito se, nelle forme più gravi, la terapia con immunomodulatori debba o meno essere interrotta nei periodi di remissione della VKC.

Farmaci biologici

I biologici sono per ora stati utilizzati *off-label* per la Vernal seguendo le indicazioni delle altre manifestazioni allergiche: l'omalizumab è stato utilizzato più che altro per l'asma e, in concomitanza, sono stati osservati miglioramenti anche a livello oculare in pazienti con IgE elevate. In altri casi l'omalizumab è stato utilizzato per la dermatite atopica e per l'asma, determinando miglioramenti anche sulla Vernal. Ci sono Autori che ipotizzano l'utilizzo dell'omalizumab¹⁴ anche per la Vernal, in caso di mancato miglioramento con i farmaci finora utilizzati.

Come in pneumo-allergologia, in attesa di ulteriori studi specifici di biologici nella VKC e nella AKC, è necessario:

- identificare e validare eventuali biomarcatori;
- definire la durata ottimale del trattamento;
- svolgere trial clinici in pazienti affetti da VKC;
- eseguire studi di farmacoeconomia per ogni molecola;
- stabilire un utilizzo sostenibile nel contesto dei vari Sistemi sanitari nazionali.



■ Conclusioni

La VKC, all'interno delle malattie allergiche oculari, rappresenta, con la AKC, una malattia potenzialmente grave e complessa nella sua gestione.

Essa è una patologia cronica per la quale mettere a punto un'efficiente organizzazione assistenziale di coordinamento tra territorio e ospedale faciliterebbe sia l'assistenza e il follow up clinico sia la ricerca finalizzata alla malattia stessa, contribuendo a ottimizzare l'utilizzo delle risorse e aumentando la competenza dei professionisti coinvolti, a beneficio dei pazienti.

La presenza, da un lato, di coordinamento tra pediatri e oculisti territoriali e, dall'altro, l'organizzazione di Centri esperti dedicati a diagnosi e cura delle forme più gravi di VKC, disponibili e facilmente contattabili nelle stagioni di maggior incidenza della malattia, sono più che mai indispensabili per evitare sovraffollamenti e pluriaccessi inappropriati e spesso inefficaci nella cura di questi pazienti.

La difficoltà di inquadramento diagnostico è correlata a numerosi fattori, variamente embricati tra loro, quali:

- il periodo di insorgenza sovrapponibile alla rinoconjuntivite stagionale;
- l'andamento inizialmente apparentemente intermittente e incostante e, comunque, sempre stagionale;
- l'obiettività oculare evidente prevalentemente in corso di acuzie a insorgenza spesso repentina;

- la tendenza alla risoluzione dopo l'adolescenza.

In attesa dell'individuazione di un sicuro marker clinico o laboratoristico dell'evoluzione della malattia, sarebbe necessario, per le sue caratteristiche di insorgenza e recrudescenza, un servizio di Pronto Soccorso specialistico territoriale per iniziare un'adeguata e tempestiva terapia e per individuare i casi da inviare ai Centri esperti, qualora la terapia di base, condivisa, risultasse insufficiente nel controllo della VKC.

I Centri esperti dovrebbero intervenire in caso di necessità di definizione diagnostica e di prescrizione e follow up di terapie ultraspecialistiche con farmaci e prodotti galenici; inoltre, potrebbero fungere da sede di coordinamento per studi clinici, diagnostici e terapeutici per la VKC.

La messa a punto di una App diagnostica, condivisibile sul territorio nazionale e non solo, dotata di immagini che gradualizzino la malattia secondo una classificazione e stadiazione condivisa a livello nazionale o internazionale, sarebbe un altro mezzo d'avanguardia nella gestione della malattia sul territorio in collaborazione con i Centri esperti.

È più che mai necessario, per questo, il riconoscimento della VKC come malattia rara e/o cronica a livello nazionale, per strutturare un servizio territoriale e ospedaliero coordinato, efficace clinicamente ed economicamente, ma che consenta anche di effettuare studi randomizzati sulla patogenesi della VKC e studi di efficacia dei trattamenti in corso e di nuove terapie emergenti, quali i farmaci biologici.

Ringraziamenti: a Donato Fornasari volontario instancabile e all'Associazione Occhio alla Vernal per il continuo supporto all'attività assistenziale e di ricerca.

Bibliografia

1. Leonardi A, Doan S, Fauquet JL, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy* 2017;72:1485-98.
2. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* 2019;74(9):1611-30.
3. Vichyanond P, Pacham P, Pleyer U, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:314-22.
4. Bruschi G, Ghiglioni DG, Osnaghi S, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis. *Immun Inflamm Dis* 2020;8(1):3-7.
5. Brun P, Tarricone E, Di Stefano A, et al. The regulatory activity of autophagy in conjunctival fibroblasts and its possible role in vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;S0091-6749(20)30416-4.
6. Leonardi A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, et al. Corneal staining patterns in vernal keratoconjunctivitis: the new VKC-CLEK scoring scale. *Br J Ophthalmol* 2018;0:1-6.
7. Esposito S, Fior G, Mori A, et al. An Update on the Therapeutic Approach to Vernal Keratoconjunctivitis. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):347-55.
8. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, et al. Vernal Keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr* 2019;45(1):64.
9. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. ICON. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:118-34.
10. Leonardi A, Doan S, Amrane M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology* 2019;126(5):671-81.
11. Pucci N, Caputo R, Mori F, et al. Long term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):865-71.
12. Ghiglioni DG, Martino PA, Bruschi G, et al. Stability and Safety Traits of Novel Cyclosporine A and Tacrolimus Ophthalmic Galenic Formulations Involved in Vernal Keratoconjunctivitis Treatment by a High-Resolution Mass Spectrometry Approach. *Pharmaceutics* 2020;12(4):378.
13. Shoughy SS. Topical tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders. *Eye Vis (Lond)* 2017;4-7.
14. Manti S, Parisi GF, Papale M, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis: Our experience and literature review. *Immun Inflamm Dis* 2021;9(1):3-7.

Per contattare l'Autore **Daniele Giovanni Ghiglioni**: daniele.ghiglioni@policlinico.mi.it

A cura di **Principi N**

Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano



DEPRESSIONE E ANSIA NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI DURANTE LA PANDEMIA

Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During CoViD-19. A meta-analysis.

Racine N, McArthur BA, Cooke JE, et al.

JAMA Pediatr 2021;175:1142-50.

Fin dai primi mesi successivi all'inizio della pandemia da CoViD-19, diverse segnalazioni, incluse alcune effettuate da studiosi italiani, hanno messo in evidenza che bambini e adolescenti presentavano, assai più frequentemente del consueto e del tutto indipendentemente dall'essere stati infettati da SARS-CoV-2, pesanti sintomi, in qualche modo indicativi di alterazioni significative della salute mentale. Il fenomeno era segnalato assai più spesso negli adolescenti rispetto ai soggetti più giovani, ed era soprattutto rappresentato dallo sviluppo di stati di depressione e di ansia, con ampia presenza anche di manifestazioni organiche quali cefalea, tachicardia, e dolori gastroenterici. La metanalisi di Racine *et al.* conferma quanto noto ma, per la rigorosità della metodologia di studio e l'ampiezza della casistica studiata, permette di quantificare in modo preciso questo problema, almeno per quanto riguarda lo sviluppo di depressione e ansia. Gli Autori hanno esaminato tutte le pubblicazioni sull'argomento presenti in alcuni dei maggiori database bibliografici (*PsyInfo, Embase, Medline, e Cochrane Central Register of Controlled Trials*) dal 1° gennaio 2020 al 16 febbraio 2021, oltre che gli studi non ancora pubblicati e riportati su *PsycArXiv* fino all'8 marzo 2021. Un'accurata selezione delle pubblicazioni disponibili ha portato ad analizzare 29 studi che, nel complesso,

avevano arruolato 80.879 soggetti. La valutazione globale di tutti questi casi ha permesso di evidenziare che sintomi significativi di depressione e ansia erano stati diagnosticati nel 25,2% e nel 20,5% dei casi, rispettivamente, con valori in progressiva crescita tanto più ci si allontanava dall'inizio della pandemia e con maggiore prevalenza negli adolescenti e nelle femmine. Il confronto con quanto segnalato negli anni precedenti la pandemia ha, inoltre, permesso di concludere che, con questa, il numero di soggetti con depressione o ansia era, di fatto, raddoppiato.

Questa segnalazione porta a discutere due aspetti relativi alle conseguenze della pandemia nei bambini e negli adolescenti. Il primo è quello del *Long CoViD*. Il secondo è quello della necessità di considerare in modo diverso da quanto fatto finora il problema dei disturbi mentali da stress in questi soggetti. Per quanto riguarda il *Long CoViD*, sembra sempre più probabile che questa condizione sia effettivamente presente in una parte rilevante della popolazione pediatrica. Tuttavia, sembra altrettanto probabile che i sintomi presentati dai bambini e dagli adolescenti a valle dell'infezione da SARS-CoV-2 siano legati al danno da virus solo in una minoranza di casi e che la gran parte abbia invece sintomi di alterata salute mentale dipendenti dalla pandemia come tale. I radicali

cambiamenti di vita connessi con le restrizioni imposte dalle Autorità per contenere la circolazione del virus, incluso l'obbligo dell'insegnamento a distanza e l'abbandono di gran parte, se non tutte, le attività di socializzazione, hanno certamente avuto un ruolo di estremo rilievo nel condizionare lo sviluppo di problematiche di salute mentale. Inoltre, indiscutibile peso nel favorire l'ansia ha avuto la paura di ammalarsi o di vedere ammalarsi i propri cari, specie quando in famiglia c'erano già stati casi di CoViD-19 gravi o addirittura mortali. È chiaro che i servizi di territorio, i quali, per definizione, dovrebbero affrontare problematiche del genere nei bambini e negli adolescenti, si sono trovati impreparati ad affrontare la massa di casi da trattare durante la pandemia e, forse, tutti i servizi andrebbero meglio strutturati per far fronte alle effettive esigenze della popolazione pediatrica, specie a fronte di situazioni di emergenza. È tuttavia indubbio che un ruolo di assoluto sostegno alla popolazione pediatrica con problematiche di salute mentale da pandemia può essere svolto dai pediatri di libera scelta. Come già accade nella maggioranza dei casi, un buon rapporto con i genitori e con gli adolescenti può permettere di chiarire molti dei punti relativi a CoViD-19, attenuando in modo consistente ansie e depressioni.

USO DEI CORTICOSTEROIDI NELLE INFEZIONI BATTERICHE, IN PARTICOLARE IN CASO DI CELLULITE ORBITARIA O DI ASCESSO RETROFARINGEO O PARAFARINGEO



Corticosteroids for acute orbital cellulitis. Leszczynska MA, Sochet AA, Nguyen ATH, et al. Pediatrics 2021;148:e2020037010.

Corticosteroids in the treatment of pediatric retropharyngeal and parapharyngeal abscesses. Goenka PK, Hall M, Shah SS, et al. Pediatrics 2021;148: e2021050677.

Sul numero di novembre di *Pediatrics* sono apparsi due lavori che hanno riproposto un tema spesso sollevato in passato: quello dell'impiego dei corticosteroidi per favorire la guarigione dalle infezioni batteriche. Lo studio retrospettivo di Leszczynska *et al.* ha analizzato la storia clinica di 5.645 bambini ricoverati in 51 strutture pediatriche per cellulite orbitaria dal 2007 al 2018 negli USA. Per valutare l'impatto della terapia sono state considerate la frequenza della terapia chirurgica, quella del ricovero in terapia intensiva e quella del rientro in ospedale entro 30 giorni dalla dimissione. Confrontando i 4.298 casi senza terapia corticosteroidica con i 1.347 (24%) che l'avevano ricevuta entro 2 giorni dal ricovero, gli Autori hanno potuto concludere che l'aggiunta dei corticosteroidi alla terapia antibiotica non solo non aveva evidenziato vantaggi ma, al contrario, aveva addirittura determinato qualche problema. L'analisi multivariata dei dati anamnestici e clinici disponibili, inclusa l'età dei pazienti, ha dimostrato che l'aggiunta dei corticosteroidi non comportava variazioni della durata della degenza ospedaliera, del rischio di comparsa di complicanze infettive ulteriori o di necessità di intervento chirurgico o di ricovero in terapia intensiva nei primi 2 giorni successivi all'entrata in ospedale. Tuttavia, l'esposizione ai corticosteroidi si era associata alla necessità dell'intervento chirurgico dopo 2 giorni dal ricovero (*odds ratio* 2,05; IC 95%: 1,29–3,27) e a un più elevato rischio di riammissione a distanza (*odds ratio* 2,40; IC 95%: 1,52–3,78).

Risultati più favorevoli sono stati, invece, riportati da Goenka *et al.* che hanno

analizzato 2.259 pazienti con ascesso retrofaringeo o parafaringeo, dei quali 528 avevano ricevuto corticosteroidi. Rispetto ai non trattati, i bambini trattati con corticosteroidi hanno avuto minor rischio di dover essere sottoposti a drenaggio dell'ascesso (*odds ratio*: 0,28; IC 95%: 0,22–0,36) e di dover ricevere oppioidi per ridurre il dolore. Inoltre, la loro degenza, sostanzialmente identica in durata a quella dei non trattati (rapporto di frequenza 0,97; IC 95%: 0,92–1,02) è risultata di minor costo economico.

Come ricordato, il problema dell'aggiunta dei corticosteroidi alla terapia standard delle malattie infettive batteriche è stato da molti anni oggetto di studi vari senza che si sia arrivati a conclusioni precise circa la reale efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. Pochissimi sono i casi in cui esiste una sicura evidenza di efficacia e del fatto che i vantaggi superano i problemi, cosicché i corticosteroidi solo eccezionalmente sono entrati nei protocolli ufficiali di terapia delle infezioni batteriche. Anche l'uso nella meningite batterica, per la quale esistono presupposti biologici consistenti, può essere discusso sulla base dei riscontri clinici. Nella meningite batterica il danno è soprattutto legato all'intensa infiammazione scatenata dalle componenti batteriche liberate dagli agenti infettivi andati incontro a lisi. È questo il motivo per il quale si dice che i corticosteroidi, potenti antinfiammatori, possono essere utili e che gli antibiotici debbono essere somministrati solo dopo i corticosteroidi. In realtà, dati certi di efficacia si hanno solo per la meningite da *Haemophilus influenzae* di tipo b e per quella tubercolare mentre, almeno

per il bambino, non vi è sicurezza per le forme da Pneumococco. Per ciò che riguarda la patologia corrente, come le forme respiratorie più semplici (faringite, otite e polmonite non complicata e non tubercolare), l'impiego di corticosteroidi ha mai dato piena giustificazione; inoltre, questi farmaci inducono problemi di ordine immunologico e metabolico che sembra assurdo affrontare a fronte di patologie che, se batteriche, possono guarire rapidamente con una semplice e scontata terapia antibiotica. Infine, in molti casi, risultati di studi come quelli discussi in questa sede devono essere presi con estrema cautela, siano essi favorevoli o contrari. Nello studio sulla cellulite orbitaria, negativo per i corticosteroidi, i casi di cellulite orbitaria sono analizzati nel loro complesso senza distinzione tra forme di vera cellulite orbitaria e forme di cellulite pre-settelle che hanno ben diversa evoluzione e gravità. Non è detto che risultati diversi sarebbero stati ottenuti se i casi arruolati fossero stati analizzati secondo criteri diagnostici più precisi. Lo stesso può dirsi per l'altro studio, questa volta almeno in parte positivo per i corticosteroidi. In questo caso i pazienti che avevano ricevuto gli steroidi il giorno dell'intervento o in quello successivo sono stati inclusi nel gruppo dei non trattati, cosicché il calcolo dell'impatto del trattamento sul sistema sanitario (uso di diagnostica per immagine, durata dell'ospedalizzazione) potrebbe essere non del tutto corretto. D'altra parte, in questo come in altri studi, la dimensione del campione dei soggetti trattati è, in confronto con il gruppo dei non trattati, troppo piccolo per dare informazioni definitive.

LA DIFFERENZIAZIONE DELLE POLMONITI VIRALI DA QUELLE BATTERICHE



A Tool to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia. Tagarro A, Moraledas C, Domínguez-Rodríguez S, et al. Pediatr Infect Dis J 2022;41:31-6.

La differenziazione delle forme di polmonite batterica da quelle virali è essenziale per la scelta della terapia più opportuna. Come ovvio, le forme batteriche richiedono antibiotici, quelle virali solo la terapia di sostegno, lasciando gli antibiotici ai soli casi nei quali sia dimostrata o fortemente presunta una sovrainfezione batterica. Da tempo leucocitosi, proteina C reattiva e procalcitonina sono considerati, da soli o, meglio, in associazione, i marcatori di più facile determinazione e di maggiore affidabilità per la differenziazione. Tuttavia, la loro sensibilità e la loro specificità, così come i valori predittivi positivi e negativi, non sono ottimali e, nel dubbio, è chiaro che la prescrizione di antibiotici diviene obbligatoria, con il rischio che un certo numero di casi di origine virale riceva una terapia inutile e, di conseguenza, dannosa. Il tentativo di Tagarro *et al.* è degno di menzione anche se quanto proposto non è proprio di facile utilizzo. In pratica, essi hanno valutato il peso che un certo numero di variabili ha nella differenziazione delle forme virali da quelle batteriche, calcolando la sensibilità e la specificità di ognuna a fronte di sicuro inquadramento batterico o virale della polmonite. Le variabili con il relativo

peso numerico sono: età alla valutazione >3 anni (10,6), assenza di vaccinazione pneumococcica (1,2), mancanza di sforzo respiratorio (2,2), mancanza di wheezing (1), temperatura >37,7 °C (1,3), consolidamento alla radiografia del torace (5,5), emoglobina >11 g/dl (2,3), leucocitosi >15 cellule/mm³ o leucopenia <4.000 cellule/mm³ (1,1), neutrofilia >10.000 cellule/mm³ (1,2) e PCR >100 mg/l (2,2). Un valore complessivo >11,7 indicherebbe che il soggetto ha più del 18% di probabilità di avere un'infezione batterica e dovrebbe ricevere un trattamento antibiotico, mentre i soggetti con punteggio inferiore avrebbero una forma virale da non trattare. Una successiva analisi potrebbe poi differenziare tra i casi batterici quelli dovuti a batteri respiratori tradizionali e quelli causati da batteri atipici, favorendo una scelta farmacologica razionale. Nei casi con punteggio >11,7 dovrebbero essere valutati: l'età alla visita <3 anni (6,8), mancanza di tosse (3,0), mancanza di wheezing (5,0), mancanza di sforzo respiratorio (5,8), emoglobina <11g/dl (5,4), leucocitosi >15.000 cellule/mm³ o leucopenia <4.000 cellule/mm³ (2,4), neutrofilia >10.000 cellule/mm³ (3,3), PCR >100 mg/l (2,2). Il permanere del punteggio finale sopra

11,7 confermerebbe l'eziologia da batteri tipici, la discesa sotto questo valore l'eziologia da atipici. Il tutto potrebbe essere semplificato grazie a una specifica applicazione da scaricare sullo smartphone in modo da consentire un rapido inserimento dei dati e un'immediata diagnosi eziologica finale.

L'uso sempre più largo di metodiche nelle quali viene applicata l'intelligenza artificiale per facilitare la diagnosi e la prescrizione di terapie ottimali indica quale sarà inevitabilmente il futuro della medicina nel quale il cosiddetto occhio clinico dei vecchi pediatri avrà sempre meno peso. Sono passaggi inevitabili anche se, forse, un po' tristi per chi ha imparato a fare il medico utilizzando le proprie conoscenze e la vecchia semeiotica. In ogni modo, limitatamente a quanto indicato dal lavoro in discussione, non può non essere fatto notare che anche questo score include due vecchi parametri che implicano la mano dell'uomo in laboratorio: l'emocromo e la PCR. Solo quando si troverà il modo di eliminare anche questi e di usare solo i dati dell'esame obiettivo si semplificherà veramente tutto.



IMPATTO DEI TEST RAPIDI PER L'IDENTIFICAZIONE DEI VIRUS SULL'USO DEGLI ANTIBIOTICI

Rapid Viral Testing and Antibiotic Prescription in Febrile Children With Respiratory Symptoms Visiting Emergency Departments in Europe
Tan CD, Hagedoorn NN, Dewez JE, et al.
Pediatr Infect Dis J 2022;41(1):39-44.

Questo studio, eseguito su bambini che erano stati visti in 6 Pronto Soccorso di Austria, Germania, Grecia, Spagna e Regno Unito per problemi respiratori insorti acutamente, ha valutato l'impatto dell'uso di test rapidi per l'identificazione dei virus influenzali A e B e del virus respiratorio sinciziale (RSV) sulle prescrizioni di antibiotici. Un totale di 12.524 bambini (età media 2,6 anni, 56% maschi) è stato arruolato. Di questi solo 1.061 (8%) sono stati sottoposti ai test rapidi, con variazioni, per altro molto significative, tra un Centro e l'altro (1%-16%). L'uso dei test rapidi non ha influenzato il numero delle prescrizioni di antibiotici (aOR: 0,9, IC 95%: 0,8-1,1). Tuttavia, i bambini con un test rapido positivo hanno avuto meno prescrizioni di antibiotici di quelli che non erano stati sottoposti ai test (aOR: 0,6, IC 95%: 0,5-0,8), anche se il 22% ha ricevuto comunque un antibiotico. Di questi il 38% aveva un'infezione da RSV e il 17% l'influenza. I bambini positivi per RSV trattati con antibiotici erano più piccoli, avevano più spesso patologie concomitanti e avevano un quadro clinico più grave di quelli con influenza.

Gli Autori concludono per un effetto positivo dell'esecuzione dei test rapidi virali sul consumo degli antibiotici e suggeriscono un'estensione del loro uso quanto più ampio possibile.

Questo studio ripropone il problema dell'uso dei test rapidi nella pratica ambulatoriale o nel Pronto Soccorso come

mezzo per ridurre l'abuso e il maluso degli antibiotici. Sono queste condizioni ancora molto diffuse, malgrado, già dai primi anni '70, molti studiosi del problema avessero avvertito che usare troppo e male gli antibiotici avrebbe portato non solo a problemi di spesa sanitaria e di incremento degli eventi avversi da farmaci ma, soprattutto, alla comparsa, sempre più rapida e quantitativamente importante, di resistenze batteriche. Molti tentativi di razionalizzare l'uso degli antibiotici sono stati fatti ma è evidente che il fenomeno del cattivo uso pesa ancora moltissimo nell'economia sanitaria se proprio quest'anno l'OMS ha sottolineato come ogni anno milioni di persone muoiano proprio per infezioni da patogeni divenuti intrattabili con gli antibiotici disponibili. Per quanto riguarda questo lavoro il messaggio rientra tra quelli già presenti in letteratura, che indicano come l'esecuzione di un test rapido per influenza e RSV possa essere utile a ridurre le prescrizioni di antibiotici. In realtà esistono anche studi con risultati diversi, per cui si può dire che l'utilità di eseguire o meno i test virali resta ancora dubbia. Certamente il discorso è diverso per ciascuno dei due tipi di test e dare un giudizio globale può creare ulteriori incertezze. Sembra ovvio ammettere che il test per l'influenza può essere utile se la forma respiratoria viene diagnosticata in un soggetto a rischio di sviluppare una forma grave perché affetto da una patologia cronica di rilievo. In questo caso

il test positivo è utile per trattare con razionalità l'influenza, visto che esistono antivirali specifici che trovano proprio in questi soggetti il target ideale. I test per l'influenza servono poco negli altri casi sia perché il loro potere predittivo positivo è massimo solo nei periodi di picco endemico, e quindi quando la diagnosi clinica è facile sia perché non è logico trattare con antivirali un'influenza in un soggetto altrimenti sano. Per quanto riguarda l'RSV dobbiamo ricordare che non esiste terapia specifica e che, quindi, sapere che questo virus è responsabile della forma in esame serve solo per poter isolare il paziente ed evitare che venga in contatto con bambini molto piccoli, quelli nei quali l'RSV può dare un quadro clinico molto importate (bronchiolite). In ogni caso, va sottolineato che se si parla di test rapidi o, comunque, di identificazione di virus in pazienti con forme respiratorie, è logico discutere dei test per l'influenza o per l'RSV o, cosa non fatta in questo studio, di test per SARS-CoV-2. Altri test virali, magari attraverso multitest basati su metodologie complesse e costose, non hanno alcun senso perché, per tutti gli altri virus, la pericolosità clinica è, nel soggetto sano, marginale e non esiste, oltretutto, terapia alcuna. Il buon senso clinico, supportato dalla coscienza che le forme virali eccezionalmente si complicano con sovrapposizione di forme batteriche, resta, nella maggioranza dei casi determinante.

Per contattare l'Autore **Nicola Principi**: nicola.principi@unimi.it

IL TRIAGE TELEFONICO: TRAUMA AI GENITALI FEMMINILI

Caso G

Pediatra, Bergamo; Direttore Scientifico di www.amicopediatra.it

Riassunto

In questo primo appuntamento dell'anno tratteremo di un problema che può facilmente spaventare i genitori per la delicatezza dell'apparato coinvolto, ma che solitamente, per fortuna, non risulta grave: i traumi ai genitali femminili. Il pediatra in questi casi è chiamato ad ascoltare scrupolosamente la situazione esposta dal caregiver, rassicurandolo, ma facendo anche attenzione ad alcuni specifici campanelli di allarme che dovrebbero indurlo a ritenere che il problema sia più serio di quanto non possa sembrare.

Abstract

In this first appointment of 2022, we will deal with a problem that can easily frighten parents due to the sensitivity of the apparatus involved: female genitals trauma, which, however, usually resolves without serious consequences. In this situation, the paediatrician should carefully listen to the situation exposed by the caregiver, reassuring him/her, but also paying attention to some specific red flags that should lead him to believe that the problem is more serious than it may seem.

Parole chiave

triage, trauma, genitali femminili, sanguinamento, violenza sessuale, mutilazione

Key words

triage, trauma, female genitals, bleeding, sexual assault, mutilation

Introduzione

I traumi ai genitali femminili sono particolarmente frequenti in età prescolare e scolare, generalmente a seguito di cadute accidentali o attività come andare in bici o a cavallo, ma anche, soprattutto in età prescolare, a causa dell'introduzione in vagina di corpi estranei. I traumi seri (lacerazione della vagina, lesione uretrale) sono rari, nella maggior parte dei casi si tratta di traumi superficiali, che però possono facilmente provocare sanguinamento anche copioso, data l'intensa vascolarizzazione dell'area genitale. La conoscenza del contesto familiare e culturale è importante per escludere situazioni particolari, come l'abuso sessuale e le mutilazioni genitali.

Definizione

Trauma che colpisce l'area genitale femminile. Possono essere interessate le grandi e piccole labbra, la vulva e la vagina.

Domande iniziali

- Nome, età? Chi chiama?
- Quando è avvenuto il trauma? Come si è verificato? Si è verificato con un oggetto appuntito o affilato?
- Quale parte è stata colpita? Grandi labbra? Piccole labbra? Vagina?
- Vi è sanguinamento? È abbondante? Il sangue proviene da una ferita esterna o esce dalla vagina? Cosa è stato fatto per fermare il sanguinamento?
- Vi sono tagli o ferite aperte visibili? Di che lunghezza? Sono contaminate da sporco o terra?
- Vi è gonfiore? Quanto è esteso?
- Vi sono lividi? Quanto grandi?
- Sintomi associati?
- Come sta la bambina? È presente oppure è confusa e si lascia andare? Riesce a fare tutto? Cosa non riesce a fare per il dolore (camminare, stare in piedi, stare seduta)?
- Riesce a urinare?
- Vi è sangue nelle urine? È abbondante?
- La bambina è stata colpita anche in altre parti del corpo?
- La bambina è vaccinata regolarmente contro il tetano (far controllare la scheda vaccinale)?

■ Chiamare il 112 se

- Sanguinamento abbondante che proviene dalla vagina e che non si ferma (1)
- La bambina è svenuta o è troppo debole per stare in piedi (2)

■ Visita urgente se

- Viene riferita una violenza sessuale (3)
- Vi è un sanguinamento superficiale che non si ferma dopo adeguata compressione della parte per almeno 10 minuti (4)
- Vi è una ferita aperta o comunque di lunghezza superiore a 1 cm (5)
- Il sangue sembra provenire dalla vagina (1)
- Il trauma ha comportato la penetrazione in vagina di un oggetto appuntito (1)
- Il dolore è molto forte e non migliora entro 2 ore dall'assunzione di un antidolorifico (6)
- Si ha l'impressione di un trauma comunque serio
- Vi è dolore a urinare (7)
- La bambina fatica a urinare (8)
- Vi è sangue nelle urine (7)
- Vi è un livido o un gonfiore molto grande (>5 cm) (9)

■ Visita in giornata se

- La descrizione dell'accaduto è sospetta (3-10)
- Chi chiama desidera la visita
- La ferita è sporca e non è stato completato il ciclo vaccinale per il tetano (11)

■ Visita entro 3 giorni se

- Il dolore o il gonfiore locale persistono per più di 7 gg

- La ferita è sporca e l'ultimo richiamo antitetanico risale a più di 5 anni fa (11)
- La ferita è pulita e l'ultimo richiamo antitetanico risale a più di 10 anni fa (11)

■ Consigli a domicilio (per traumi minori)

Facilmente provocano sanguinamento anche abbondante, perché la zona è molto vascolarizzata, ma per lo stesso motivo tendono a guarire nel giro di 3-4 giorni.

Sanguinamento: per fermare il sanguinamento comprimere la zona ininterrottamente per 10 minuti con una garza sterile.

Ferita: lavare la ferita per 5 minuti con acqua e sapone; rimuovere delicatamente eventuale sporco con un asciugamano pulito; applicare una pomata antibiotica 2 volte al giorno; se la ferita brucia durante la minzione, fare urinare mentre i genitali sono immersi in acqua tiepida; raccomandazioni per la profilassi del tetano a seconda della scheda vaccinale della paziente.

Lividi e dolore: applicare un impacco freddo o un cubetto di ghiaccio avvolto in un panno pulito per una ventina di minuti; somministrare paracetamolo o ibuprofene.

■ Richiamare se

- Il dolore sembra peggiorare
- Compare dolore o difficoltà a urinare
- La bambina sembra peggiorare

Note e commenti

- (1) Lacerazione o perforazione vaginale: qualsiasi trauma penetrante deve essere esaminato, per escludere lacerazioni della parete vaginale, solitamente caratterizzata da dolore e sanguinamento che non si arrestano.

- (2) Possibile shock emorragico.
- (3) L'abuso sessuale può essere agito con violenza e determinare lesioni e lacerazioni profonde, ma il più delle volte si manifesta con lesioni minori e superficiali, o addirittura di difficile individuazione se si tratta di un'adolescente. La quantità di forza utilizzata durante l'abuso sessuale è determinante ai fini delle lesioni. Il tipo più comune di lesioni dell'area genitale riguarda i tessuti molli dei genitali esterni che possono essere compressi tra un oggetto e il pube e causare ematomi delle strutture esterne.
- (4) Possibile ferita profonda.
- (5) Necessità di punti di sutura.
- (6) Scala di valutazione del dolore:
- lieve: non interferisce con le normali attività della bambina;
 - moderato: interferisce con le normali attività della bambina o le disturba il sonno;
 - severo: dolore molto forte, che le impedisce di svolgere qualsiasi usuale attività.
- (7) Lesione uretrale: non si verifica solitamente in caso di trauma superficiale, è spesso associata a frattura pelvica.
- (8) Possibile ritenzione urinaria ingravescente.
- (9) Possibile ematoma vulvare: nella maggior parte dei casi si riassorbe spontaneamente, ma talora richiede drenaggio.
- (10) Mutilazione dei genitali: le mutilazioni genitali femminili sono pratiche tradizionali pre-religiose che consistono nell'ablazione parziale o totale dei genitali esterni. Possono provocare gravi complicanze a breve e medio-lungo termine, come un forte dolore vulvare o clitorideo.
- (11) In caso di ferita sporca e >5 anni da ultimo richiamo o ferita pulita e >10 anni da ultimo richiamo è necessario procedere a un richiamo antitetanico il prima possibile e comunque entro 3 giorni dal trauma; in caso di ferita sporca e mancato completamento del ciclo vaccinale primario (ad esempio, in caso di genitori obiettori vaccinali) è necessario procedere alla somministrazione sia del vaccino sia di immunoglobuline antitetano.

Bibliografia essenziale

- Merrit DF. Genital Trauma in the Pediatric and Adolescent Female. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009 Mar;36(1):85-98.
- Mishori R, Warren N, Reingold R. Female Genital Mutilation or Cutting. *Am Fam Physician* 2018;97(1):49-52.
- Schmitt BD. *Pediatric Telephone Protocols*. 16th edition. Publisher: American Academy of Pediatrics (2018).
- Spitzer RF, Kives S, Caccia N, et al. Retrospective review of unintentional female genital trauma at a pediatric referral center. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):831-5.

Per contattare l'Autore **Giovanni Caso**: dr.g.caso@gmail.com