

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Le sindromi malformative su base genetica: quali sono le più comuni e come riconoscerle

Approccio al bambino che sanguina

Quello che è importante sapere sulla malattia di Kawasaki

L'alimentazione complementare nel nato prematuro: quando, cosa, come

Uso razionale dei nutraceutici in età pediatrica



2023



Linea

Novalac

Una vasta gamma
di latti in formula per
le esigenze nutrizionali
dei più piccoli

Allernova PRO

Reflux PRO

Anti Rigurgito

Anti Stipsi

AC

AD

Aminova

Novalac

1

2

3



NOVA 23 04 - F.I.R.M.A. S.p.A. - Via di Scandicci, 37 - 50143 Firenze (Italy)



AVVERTENZE IMPORTANTI. Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante e dovrebbe essere favorito e utilizzato fino a quando è possibile. E' raccomandato come alimento esclusivo fino al 6° mese e come componente lattea di una dieta equilibrata durante lo svezzamento e anche dopo l'anno di vita. Qualora non fosse possibile o non fosse sufficiente il latte materno, può essere utilizzato un latte per lattanti soltanto dietro parere medico. Lo svezzamento deve iniziare unicamente dietro consiglio del pediatra. Un latte di proseguimento non deve essere utilizzato come sostituto del latte materno nei primi sei mesi di vita

Cari soci e amici, vorrei aprire parlando dei fatti che hanno recentemente sconvolto l'Emilia-Romagna e di come la SIPPS, attraverso la sua sezione di pertinenza, ha voluto dare un segnale concreto per esprimere la propria vicinanza alle famiglie residenti nelle zone colpite dal maltempo, ai colleghi che si trovano a lavorare in un contesto così complesso e alle istituzioni regionali: ci siamo infatti messi a disposizione, fino a quando l'emergenza non sarà del tutto cessata, con consulenze gratuite in telemedicina, per aiutare i genitori a gestire problematiche mediche di gravità lieve o moderata. Come infatti ha ricordato la presidente SIPPS Emilia-Romagna, **Susanna Esposito**, i bambini sono tra i soggetti più vulnerabili agli effetti negativi delle inondazioni. In particolare, lo straripamento delle acque aumenta il rischio di traumatismi, infortuni e malattie infettive. Inoltre, gli effetti indiretti degli eventi alluvionali, sia durante sia dopo le inondazioni, includono problemi di salute causati dall'interruzione dei trattamenti medici, dalla mancanza di accesso all'assistenza e ai servizi scolastici, dall'aumento della violenza domestica, e problemi di salute mentale. Compiamo dunque un gesto semplice, ma deciso, di vicinanza nei confronti delle popolazioni dell'Emilia-Romagna di cui vado molto orgoglioso e anche in questo caso i nostri pediatri stanno facendo la propria parte al fianco delle famiglie che hanno bisogno di ricevere assistenza e supporto.

Dopo questa piccola lode a tutti coloro che sono impegnati in questo progetto di solidarietà vorrei lasciarvi subito a godere delle pagine della nostra rivista: la seconda uscita di quest'anno contiene infatti articoli molto interessanti. Partiamo con una rassegna, a cura del professor **Angelo Selicorni**, riguardo alle più comuni sindromi malformative su base genetica, seguita da un approfondimento sulle coagulopatie del gruppo di lavoro della prof. **Paola Giordano**. **Marcello Lanari** e colleghi ci parlano poi di una malattia poco conosciuta, ma potenzialmente pericolosa, la sindrome di Kawasaki. A questi preziosi contributi si aggiungono quelli del team del professor **Fabio Mosca** sull'alimentazione complementare nel nato prematuro e del prof. **Giacomo Biasucci**, focalizzato sui nutraceutici. Concludono infine, con le loro rubriche fisse, il professor **Nicola Principi**, e il dottor **Venturelli**.

Il professor Principi si è inoltre occupato di intervistare due giovani, ma già grandi e stimati professionisti pediatri: il professor **Andrea Lo Vecchio**, Presidente SITIP, che ha parlato del recente aumento del picco di infezioni da *S. pyogenes*, indagandone le possibili cause e presentando le potenziali conseguenze di questa situazione, e il dottor **Daniele Donà**, che ha discusso il complesso tema, sempre attuale e preoccupante, delle antibiotico-resistenze.

Concludo ricordandovi che stiamo lavorando alacremente per finalizzare il programma e i documenti da presentare al nostro **XXXV Congresso Nazionale, dal 23 al 25 novembre a Bologna, dal titolo Pediatria 5P – Predittiva, Preventiva, Personalizzata, Partecipata e Proattiva a cui vi attendo numerosi**.

Con stima e affetto



Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

Vuoi pubblicare un contributo
sulla rivista SIPPS?
Consulta le norme editoriali



2023

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

ANNO XVIII - Numero 2 - 2023
ISSN 1970-8165



| | |
|---|----|
| AGORÀ | 4 |
| Le sindromi malformative su base genetica: quali sono le più comuni e come riconoscerle <i>Angelo Selicorni</i> | 7 |
| Approccio al bambino che sanguina <i>Paola Giordano, Valentina Palladino, Giovanni Carlo Del Vecchio, Giuseppe Lassandro</i> | 15 |
| Quello che è importante sapere sulla malattia di Kawasaki <i>Marcello Lanari, Laura Andreozzi, Marianna Fabi</i> | 22 |
| L'alimentazione complementare nel nato prematuro: quando, cosa, come <i>Alessandra Consales, Maria Lorella Gianni, Maria Elisabetta Baldassarre, Valentina Rizzo, Fabio Mosca</i> | 28 |
| Uso razionale dei nutraceutici in età pediatrica <i>Giacomo Biasucci</i> | 35 |
| DALLA LETTERATURA <i>A cura di Nicola Principi</i> | 41 |
| IL TRIAGE TELEFONICO <i>A cura di Leo Venturelli</i> | 47 |

INTERVISTE

GUARDA I VIDEO

Streptococcus pyogenes: possibili cause e conseguenze del picco di infezioni
Intervista al professor Andrea Lo Vecchio



Antibiotico-resistenza: possiamo evitare la "tempesta perfetta"?
Intervista al dottor Daniele Donà



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 Marsiglia, 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

Arti Grafiche Turati srl - Via Laboratori Autobianchi 1/A
20832 Desio (MB).

© 2023 Sintesi InfoMedica S.r.l.

Malattia da reflusso gastroesofageo

Cod. REFE 23 03



RefluZero



Blister 20 compresse
Prezzo al pubblico: 18,90 €

Riduce rapidamente i sintomi correlati quali: bruciore gastrico (pirosi), rigurgito acido, dolore epigastrico, tosse irritativa, disfonia¹

Dispositivo medico per il trattamento del reflusso gastro-esofageo acido, non acido e per la protezione dell'esofago.¹
Compresa antireflusso da sciogliere in bocca.¹

Indicazioni¹ RefluZero è un dispositivo medico ad azione meccanica che trova indicazione: nel trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo; nel trattamento sintomatico dell'iperacidità (dolore e bruciore di stomaco occasionale).

Dosi¹ Adulti e bambini sopra i 12 anni: 1-2 compresse dopo i pasti principali e prima di coricarsi, o al bisogno in caso di comparsa dei sintomi come dolore e bruciore di stomaco, secondo consiglio medico. Bambini sopra i 6 anni: si consiglia di utilizzare il prodotto solo dopo aver consultato il proprio Medico curante. 1 compressa, dopo i pasti principali e/o prima di coricarsi, o al bisogno in caso di comparsa dei sintomi come dolore e bruciore di stomaco. In caso di necessità, la compressa può essere divisa a metà, mediante la linea di prefabbratura.

Modalità d'uso¹ Le compresse vanno inizialmente sciolte in bocca e successivamente masticate. La loro assunzione può essere anche seguita dall'ingestione di acqua o latte.

Il prodotto non contiene glutine, lattosio e derivati.¹

Inquadra il QR Code per scaricare
il Foglietto illustrativo



LE INIZIATIVE EDITORIALI E I GRUPPI DI LAVORO DELLA SIPPS PER IL 2023

Le Guide pratiche

■ Guida pratica intersocietaria "Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra"

"Una Guida pratica rivolta ai pediatri, che non affronti queste patologie in maniera specialistica ma pratica, rivolta al sospetto diagnostico, all'inquadramento di patologie molto complesse (e rare) e alla gestione sul territorio dei piccoli pazienti" spiega **Michele Fiore, pediatra di famiglia**, ideatore della Guida e componente del Consiglio Direttivo nazionale della SIPPS (co-responsabile Educazione salute e comunicazione SIPPS). "Ci muoveremo sulla falsa riga della prima edizione pubblicata a fine del 2016, ma negli anni le nuove tecniche di sequenziamento genomico hanno consentito la caratterizzazione molecolare di un numero sempre maggiore di immunodeficienze primitive: l'edizione precedente deve dunque essere aggiornata alla luce di tutte le novità di un settore che ha visto un'evoluzione e accelerazione impressionante delle conoscenze. "Prima di tutto - spiega **Lucia Leonardi, dirigente medico presso il Policlinico Umberto I di Roma** e consigliera nazionale SIPPS - in base alla prevalenza stimata, nel loro complesso le immunodeficienze non possono essere considerate rare. Fino ad alcuni anni fa, inoltre, si consideravano condizioni caratterizzate da una difettiva risposta immunitaria; invece oggi sappiamo che sono determinate anche da una disregolazione immunitaria, per cui accanto all'incapacità di difendersi dai microrganismi abbiamo anche quadri clinici caratterizzati, per esempio, da autoimmunità ad esordio precoce o refrattaria alle terapie standard, linfoproliferazione sia benigna sia maligna, condizioni di atopia severa".

"Infine - sottolinea l'esperta - l'aumentato utilizzo di terapie innovative, come i farmaci biologici, il trapianto di cellule staminali e la terapia genica, ha ampliato il numero di pazienti affetti da immunodeficienza secondaria". Da qui la necessità di aggiornare la Guida rivolta ai pediatri, al fine di fornire strumenti per favorire una diagnosi precoce con netto miglioramento della prognosi in questi pazienti.

Al lavoro dunque più di 40 autori di ben 4 Società scientifiche: SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica) e SITIP (Società Italiana di Infettivologia Pediatrica). I lavori per la realizzazione di questa Guida sono in fase di conclusione e il documento verrà presentato in occasione del XXXV Congresso Nazionale SIPPS di Bologna.



■ Guida pratica per la diagnosi, la prevenzione e la terapia di primo livello dei disturbi del comportamento alimentare

"Negli ultimi anni i disturbi del comportamento alimentare, in età pediatrica e adolescenziale, stanno aumentando, con incremento di casi ad esordio precoce rispetto a quelli cui si era usualmente

abituati. Da qui la necessità di realizzare una Guida per aggiornare i pediatri, portando all'attenzione anche i disturbi meno noti per migliorare la prognosi, associata a una diagnosi tardiva", spiega **Margherita Caroli, dottore di ricerca in Nutrizione dell'età evolutiva** ed esperta SIPPS per i problemi alimentari. "Oltre ai disturbi comportamentali maggiori, come anoressia e bulimia, ci sono, infatti, anche altri problemi - prosegue l'esperta - come, ad esempio, il difetto di masticazione, un problema che in alcuni casi è favorito da paure materne di soffocamento: i bambini si rifiutano di imparare a masticare e i genitori continuano a proporre cibi omogeneizzati, con conseguente rischio di alimentazione selettiva e problemi odontoiatrici". Questi problemi rappresentano un importante focus su cui il pediatra deve sapersi orientare in modo da poter intervenire il più precocemente possibile.

■ Guida sulla bioetica in età pediatrica

Promotrice di questa nuova iniziativa è la Dr.ssa **Maria Elisabetta di Cosimo**. Navigare nel mare della bioetica è un processo difficile, arduo e con questa Guida, la SIPPS, in collaborazione con la FIMP, si propone di dare un aiuto a tutti i pediatri: i frutti del lavoro di questi mesi verranno pubblicati sempre in occasione del Congresso Nazionale SIPPS.



■ "Handbook" in ORL Pediatrica

"In tema di otorinolaringoiatria pediatrica abbiamo deciso di curare la stesura di un manuale che contempra le evidenze degli ultimi 25 anni. Il nostro obiettivo è realizzare uno strumento di formazione e informazione che consenta di "conoscere per riconoscere", sottolinea **Attilio Varricchio, docente universitario presso l'Università del Molise** e consigliere SIPPS. "Il Manuale che vogliamo realizzare sarà innanzitutto un testo multimediale che prevede anche dei videoclip sulle procedure diagnostiche e terapeutiche. Inoltre, abbiamo coinvolto nella realizzazione dell'*handbook* anche gli ospedali pediatrici italiani in modo che possano comunicare tra loro in un percorso transdisciplinare e con la pediatria del territorio. La Guida si focalizzerà su sintomi di frequente riscontro nell'ambulatorio pediatrico, ma particolare attenzione verrà data ai nuovi strumenti diagnostici, che, per esempio, consentono lo studio delle vie aeree superiori per trattare il reflusso faringeo".

Le Consensus

■ Consensus "il bambino e l'adolescente che praticano sport"

"È un documento rivolto a tutti gli operatori per parlare dei tanti vantaggi che lo sport ha in età evolutiva ma anche per invitare a stare attenti ai rischi che potrebbero eventualmente esserci perché lo sport non è semplice attività fisica ma è un particola-

re tipo di attività che richiede competizione e regole", spiega **Domenico Meleleo, pediatra di famiglia**, esperto di nutrizione sportiva, responsabile dell'area attività fisica e sport di FIMP e SIPPS.

"Lo sport - continua Meleleo - dà tanti benefici fisici e psicologici ma ha anche dei risvolti di possibili rischi per salute, sia fisica sia psicologica, che devono essere conosciuti dai pediatri". La Consensus "Il bambino e l'adolescente che praticano sport" vuole quindi essere uno strumento a disposizione degli operatori affinché lo sport venga incoraggiato ma possano anche essere riconosciuti eventuali segnali di disagio.

Il documento è realizzato da SIPPS, FIMP, SIAIP, SITOP (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica); SIMA (Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza); SINUT (Società Italiana di Nutraceutica); SISMES (Società Italiana di Scienze Motorie e Sportive); SIPEC (Società Italiana Pediatria Condivisa); SIMPE (Società Italiana Medici Pediatri) e l'Associazione psicologi dello sport.



■ Consensus "Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva"

"Utilizzare gli antibiotici in maniera ponderata evitandone l'abuso è un argomento molto importante ed è quindi utile che il pediatra possa avere uno strumento aggiornato alle ultime evidenze scientifiche che possa aiutarlo nella sua pratica clinica", spiega **Elena Chiappini, professore associato di Pediatria**, SOD Malattie infettive ospedale pediatrico universitario Meyer e membro del consiglio direttivo SIPPS.

Faringiti, sinusiti, otiti, polmoniti di comunità sono le più frequenti patologie nella pratica ambulatoriale del pediatra. Questa Consensus dà le raccomandazioni, sulla base della revisione sistematica della letteratura, che possono aiutare il pediatra a individuare in maniera ragionata i pazienti che necessitano di terapia antibiotica e la molecola più appropriata, in modo da ridurre la diffusione di ceppi resistenti. La Guida è realizzata da SIPPS, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), SIP (Società Italiana di Pediatria), SITIP (Società Italiana di Infettivologia Pediatrica), SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica), SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili).



Altri progetti

■ Triage telefonico ed educazione alla salute

Come avviene in pronto soccorso, quando in fase di triage bisogna capire qual è la gravità della situazione in cui si trova il paziente, così abbiamo pensato di creare un piccolo manuale che possa dare al pediatra degli strumenti per affrontare un triage telefonico, finalizzato a dare indicazioni operative al genitore in caso di consulto per patologia acuta: portare il bambino a visita, indirizzarlo in ospedale o dare solo dei consigli telefonici", spiega **Leo Venturelli, responsabile Educazione salute e comunicazione SIPPS** e Garante dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza per il Comune di Bergamo.

■ Documento sugli effetti extrascheletrici della vitamina D. Raccomandazioni

Nel 2015 il professor **Giuseppe Saggese** ha curato la stesura di un importante documento: la Consensus "Vitamina D in età pediatrica". "Il ruolo della vitamina D - chiarisce **Maria Carmen Verga, pediatra di famiglia della ASL Salerno** e Segretario nazionale SIPPS - negli ultimi anni è stato oggetto di una delle maggiori rivisitazioni da parte di studiosi e ricercatori".

Non solo sono state meglio approfondite le classiche azioni scheletriche della vitamina D, ma sono state anche evidenziate nuove azioni della vitamina, oggi conosciute come azioni "extra-scheletriche".

Il nuovo documento, promosso e coordinato dal professor Saggese, ha lo scopo di chiarire l'appropriatezza di alcune indicazioni attraverso una revisione sistematica della letteratura, per arrivare alla formulazione di raccomandazioni che orienteranno il pediatra a un corretto utilizzo della vitamina D.

Gruppi di lavoro

■ Diritti dei bambini e maltrattamento infantile

Diffondere la conoscenza dei diritti delle bambine e dei bambini con l'obiettivo di tutelare le famiglie fragili e promuovere l'accoglienza, affinché i pediatri siano più coscienti di come applicare e promulgare questi diritti, sarà il tema di un Gruppo di lavoro permanente della SIPPS. Inoltre, 'trascuratezza e maltrattamento infantile' sarà il focus di un altro Gruppo di lavoro permanente finalizzato a creare reti di sostegno per persone e famiglie fragili "di cui deve far parte il pediatra - spiega **Venturelli** - insieme agli assistenti sociali e al mondo della scuola. Il pediatra deve essere un'antenna sociale ma deve anche saper orientare".

■ Traduzione *Who Pocket Book*

È stato affidato alla SIPPS l'importantissimo e prestigioso compito di tradurre in lingua italiana il *Who Pocket Book On Primary Care In Pediatrics*. Tale richiesta è motivo di orgoglio della nostra Società. Si tratta di un manuale edito da un panel di esperti (numerose) dell'OMS e di revisori esterni (altrettanto numerosi), un volume tascabile dove vengono prese in considerazione la gran parte delle patologie dell'età pediatrica, in maniera schematica e sintetica. Inoltre, tutta la parte iniziale del "tascabile" è dedicato alla *primary care* pediatrica e ai suoi bilanci di salute.

Formulat AC



**CON PROTEINE PARZIALMENTE
IDROLIZZATE**

**A RIDOTTO CONTENUTO DI
LATTOSIO**

**CONTIENE BETAPOL® 70,
con il 67% di acido palmitico esterificato
in posizione beta**

FORMULAT AC è un alimento a fini medici speciali **per la gestione dietetica del neonato con problemi gastrointestinali** minori come **coliche gassose, distensione addominale e stipsi.**

Utilizzare il prodotto sotto controllo medico. Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante. Qualora l'allattamento al seno non sia possibile, si può ricorrere, su consiglio del pediatra, ad un latte formulato.

www.dicofarm.it

Dicofarm

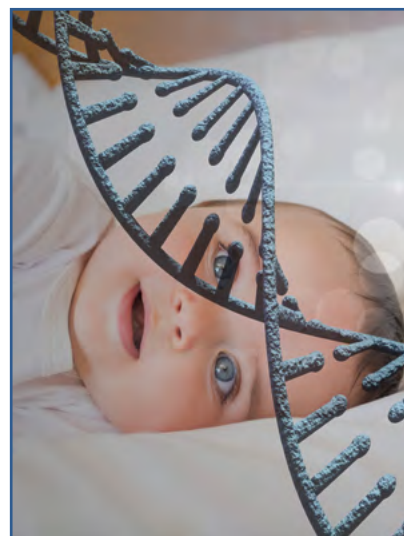
LE SINDROMI MALFORMATIVE SU BASE GENETICA: QUALI SONO LE PIÙ COMUNI E COME RICONOSCKERLE

Angelo Selicorni

UOC Pediatria, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST Iariana, Como

Riassunto

L'evoluzione delle tecniche diagnostiche molecolari permette di identificare con maggiore precisione un elevato numero di sindromi genetiche. Ciò comporta la possibilità di poter gestire questi pazienti in maniera migliore e più tempestiva. Ogni pediatra dovrebbe quindi essere informato riguardo a queste possibilità, al fine di poter sfruttare queste strategie nella maniera più opportuna e permettere alle famiglie e ai piccoli pazienti di essere presi in carico in modo proficuo e specifico.



Introduzione

Come ben noto definiamo sindrome malformativa una condizione caratterizzata da una combinazione variabile di problemi clinici quali anomalie dell'accrescimento (sia in difetto sia in eccesso), anomalie del neurosviluppo, malformazioni maggiori a carico degli organi interni e tratti somatici, in alcuni casi, peculiari. Questa varia combinazione di problematiche cliniche trova la sua causa in un difetto a carico del patrimonio genetico del soggetto che può essersi creato casualmente nel suo DNA (mutazione *de novo*) o essere stato trasmesso secondo le note modalità di segregazione genetica (tratti autosomici o legati all'X, dominanti o recessivi, segregazione sbilanciata di un riarrangiamento cromosomico presente in un genitore in forma bilanciata). La definizione della base biologica della condizione e della sua potenziale trasmissione all'interno del nucleo familiare rappresenta l'elemento cruciale per l'esecuzione della necessaria consulenza genetica per la coppia genitoriale e per la famiglia allargata. Ogni sindrome malformativa prevede poi la possibile insorgenza di complicanze mediche note (problemi clinici più frequenti in quella condizione rispetto alla popolazione generale, la cui presenza/assenza non è determinante nella diagnosi clinica) che tracciano in modo più o meno preciso la storia naturale della condizione stessa e rappresentano una base di conoscenza preziosa per impostare il follow up assistenziale e la gestione in urgenza. L'incremento delle conoscenze sviluppatesi negli ultimi anni dei meccanismi biologici cellulari e biochimici delle diverse condizioni sindromiche rappresentano poi, in alcune

Abstract

The evolution of molecular diagnostic techniques allows a highly precise identification of a large number of genetic disorders. This implies the possibility of being able to manage these patients in a better and more timely manner. Every pediatrician should therefore be informed about these possibilities, in order to be able to exploit these strategies in the most appropriate way and allow families and young patients to be treated in a profitable and specific way.

Parole chiave

sindromi genetiche, diagnostica molecolare, cariotipo, sequenziamento di nuova generazione

Keywords

genetic syndromes, molecular diagnostic, karyotyping, next generation sequencing

condizioni, il punto di partenza fondamentale per generare ipotesi terapeutiche con sperimentazioni che, a partire da modelli animali, arrivano a trial mirati a livello pediatrico. Un recente esempio in questo senso è rappresentato dall'immissione sul mercato di un principio attivo (vosoritide) dimostratosi efficace nella promozione della crescita ossea delle persone con acondroplasia, antagonizzando l'azione di repressione della crescita esercitata dalla mutazione del gene *FGFR3* codificante per il recettore del fattore di crescita 3 dei fibroblasti.¹

■ Cos'è cambiato nelle nostre conoscenze biologiche?

L'evoluzione tecnologica nell'ambito della diagnostica genetica (vedi oltre) ha portato a un massiccio incremento della conoscenza delle basi biologiche delle diverse condizioni sindromiche tanto che, oggi, l'assoluta maggioranza delle diagnosi cliniche delle diverse sindromi "classiche" ha la possibilità di essere confermata con un test di laboratorio. Questo esponenziale incremento delle conoscenze ha permesso di comprendere l'esistenza di due importanti caratteristiche sino a pochi anni fa sconosciute: l'eterogeneità genetica delle diverse condizioni e l'esistenza di una notevole sovrapposizione (*overlapping*) fenotipica tra condizioni apparentemente differenti nell'ambito di quelle che oggi vengono definite famiglie di sindromi.

L'eterogeneità genetica descrive il fatto che lo stesso fenotipo sindromico può essere determinato da mutazioni di geni differenti e/o da meccanismi genetici differenti. La Tabella 1 elenca alcune di queste condizioni, con le relative basi genetiche.

Tabella 1. Esempi di condizioni a eterogeneità genetica.

| Condizione | Difetti genetici noti |
|-------------------------------|---|
| Sindrome di Prader Willi | Microdelezione 15q11.2, disomia uniparentale materna per il cromosoma 15, mutazione IC della regione 15q11.2 |
| Sindrome di Noonan | Mutazioni autosomiche dominanti di geni della cascata <i>RAS MAPK</i> (<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>SOS2</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> , <i>SHOC2</i> , <i>LZTR1</i> , <i>RRAS</i> , <i>RASA 2</i> , <i>NRAS</i>) |
| Sindrome di Bardet Biedl | Note mutazioni di 22 geni differenti |
| Sindrome di Cornelia de Lange | Mutazioni autosomiche dominanti dei geni <i>NIPBL</i> , <i>SMC3</i> , <i>RAD21</i> , <i>BRD4</i> e <i>ANKRD11</i> e X-linked dei geni <i>SMC1A</i> e <i>HDAC8</i> |

Il secondo fenomeno, l'**overlapping fenotipico**, si riferisce all'esistenza di pazienti che mostrano quadri clinici a ponte tra condizioni in passato considerate separate, legati a mutazioni appartenenti al medesimo *pathway* biochimico. Esempi classici in tal senso sono

- il gruppo delle *RAS*opatie, condizioni cliniche caratterizzate da mutazioni di geni codificanti per proteine della

cascata *RAS MAPK*: in termini clinici sono rappresentate dalla sindrome di Noonan e dalle sindromi *Noonan like*;²

- le coesinopatie, condizioni secondarie a mutazioni dei geni codificanti per il gruppo delle coesine, proteine deputate alla regolazione dell'espressione genica, (patologia di riferimento: sindrome di Cornelia de Lange).^{3,4}

La diretta conseguenza del primo fenomeno (eterogeneità genetica) è che la conferma molecolare di una diagnosi clinica è spesso raggiungibile attraverso un percorso di laboratorio più articolato. Per quanto attiene al secondo fenomeno (*overlapping* fenotipico), la sua scoperta rende talvolta la classificazione del singolo paziente particolarmente complessa, in quanto è possibile che le sue caratteristiche possano indirizzare il sospetto verso condizioni appartenenti al medesimo gruppo di sindromi; sarà a questo punto la definizione genetica-molecolare a dare l'input finale per la definizione diagnostica.

■ Cos'è cambiato nelle nostre possibilità diagnostiche?

Nell'ultimo decennio la tecnologia genetica è andata incontro a un'impressionante evoluzione e ha messo a disposizione della diagnostica strumenti nuovi che hanno modificato e stanno modificando l'impostazione stessa della metodologia clinica.

In ambito citogenetico è ormai diventato di routine l'utilizzo del cosiddetto **cariotipo molecolare**, attraverso l'ibridazione genomica comparativa su *microarray* (*Comparative Genomic Hybridization array* o *array CGH* e *Single Nucleotide Polymorphism*, *SNP array*). In sostanza si tratta di una tecnica di citogenetica molecolare che si basa sulla capacità delle sequenze nucleotidiche di riconoscere sequenze complementari e di legarsi a esse, formando molecole ibride. Questa metodica prevede la comparazione quantitativa del DNA in esame con il DNA genomico di riferimento proveniente da un soggetto sano o da un pool di soggetti sani. Grazie alla comparazione, questo approccio permette di identificare alterazioni quantitative di segmenti di DNA (perdite di materiale, cioè delezioni, o eccessi di materiale, cioè duplicazioni) di dimensioni decisamente inferiori a quelle identificabili con le tecniche di citogenetica classica. Questa tecnica inoltre analizza l'intero patrimonio genetico della persona e, pertanto, è in grado di mostrare tutte le eventuali variazioni quantitative presenti, indipendentemente dal sospetto del clinico, superando in tal modo il limite delle precedenti tecniche FISH (ibridazioni *in situ* con sonda fluorescente) che prevedevano l'utilizzo di sonde specifiche in base, appunto, al sospetto del medico, volte a dimostrare la presenza della delezione correlata a quella specifica condizione (ad esempio, una microdelezione 7q11.2 di fronte a un paziente con sospetta sindrome di Williams).

La rivoluzione più importante in ambito genomico si è rivelata essere il passaggio dalla metodica di sequenziamento Sanger, in grado di analizzare singolarmente i vari geni, all'introduzione del **sequenziamento di nuova generazione** o *Next Generation Sequencing* (NGS) attraverso cui è possibile

analizzare, con un unico esperimento, gruppi anche ampi, di geni (quelli che oggi vengono definiti pannelli genomici), l'intera porzione codificante (esoma) del DNA (*Whole Exome Sequencing*, WES) o l'intero patrimonio genetico del soggetto (il cosiddetto *Whole Genome Sequencing* o WGS). A oggi è routine diagnostica lo studio dei pannelli genomici riferiti sia a specifiche famiglie di sindromi (pannello RA-Sopatie, pannello Coesinopatie, ecc.) sia a specifiche condizioni cliniche (pannello epilessie genetiche, pannello miopatie, pannello neurosviluppo, ecc.) raggruppanti tutti i geni noti per essere causa di quadri relativi alla problematica in oggetto. Sta fortunatamente diffondendosi anche lo studio dell'intero esoma (WES) che, rispetto ai pannelli genomici, ha il vantaggio di non necessitare di continui aggiornamenti in base all'evoluzione delle conoscenze.

L'impiego diffuso di queste tecnologie, tra loro complementari, ha permesso di evidenziare un'ulteriore caratteristica prima sconosciuta: la presenza di un'elevata quantità di varianti presenti all'interno del nostro genoma. L'accumularsi delle conoscenze ha permesso di classificare molte di queste varianti (sia qualitative sia quantitative) come benigne. D'altro lato entrambi gli approcci possono mettere in luce la presenza di quelle che vengono definite **varianti di significato sconosciuto**, a cui, in base alle conoscenze del momento, non è possibile attribuire né un significato patogenetico certo né una classificazione di variante benigna. In questi casi sarà solo il tempo, cioè la produzione di nuovi dati in grado di implementare i database internazionali creati *ad hoc*, a permettere una riclassificazione della stessa variazione a distanza di tempo.⁵

Appare quindi chiaro che, accanto a un incremento decisamente significativo delle possibilità diagnostiche, si associa un'assoluta maggiore complessità nell'interpretazione adeguata dei risultati ottenuti. Ciò impone l'esecuzione di un'accurata consulenza pre-test che deve spiegare con cura potenzialità e limiti del test che si eseguirà. Tra i limiti non andrà dimenticata la discussione dei cosiddetti *incidental findings* cioè la scoperta di varianti a carico di geni non correlati in modo diretto al quadro clinico che si sta indagando, ma predisponenti all'insorgenza di altre condizioni cliniche come, ad esempio, le malattie neurodegenerative o la predisposizione allo sviluppo di neoplasie.

■ Come si sta modificando il percorso clinico alla luce di questa evoluzione/ rivoluzione?

Possiamo certamente affermare che l'approccio iniziale al paziente con sospetto quadro malformativo resta il medesimo. È quindi tutt'ora indispensabile l'esecuzione di una raccolta accurata dei dati anamnestici familiari, gravidici, neonatali, delle informazioni relative all'accrescimento staturale-ponderale, di quelle riguardanti l'evoluzione dello sviluppo psicomotorio, e di quelle relative alla presenza/assenza di quadri malformativi noti e/o di problematiche cliniche di rilievo (come, ad esempio, anomalie in ambito visivo, uditivo, quadri di epilessia, patologie pediatriche internistiche

o che hanno necessitato ricoveri o interventi chirurgici). Altrettanto indispensabile sarà eseguire un preciso esame obiettivo pediatrico e, soprattutto, dismorfologico. A questo riguardo ogni pediatra dovrebbe avere a disposizione l'intero numero di *American Journal of Medical Genetics* del gennaio 2009 che declina, in 6 specifici articoli, la definizione corretta di ogni potenziale anomalia minore rilevabile a livello di obiettività clinica.^{6,7}

Giunti a questo punto la situazione che si può configurare è duplice:

- l'insieme dei dati raccolti permette di generare delle ipotesi cliniche precise (le cosiddette "diagnosi gestaltiche") che si riferiscono a condizioni con difetto di base noto e facilmente indagabile con test genetici specifici. In questo caso il percorso prosegue come ci si è sempre comportati in passato, mettendo cioè in atto il/i test che potrebbero portare alla conferma biologica del sospetto generato su base clinica. La Tabella 2 elenca una serie di condizioni cliniche che dovrebbero far parte del patrimonio culturale di ogni buon pediatra, sospettabili su base clinica e confermabili con test genetici specifici;
- la valutazione eseguita non consente di generare un'ipotesi gestaltica convincente e apre a un'ampia diagnosi differenziale o alla necessità di indagare una condizione clinica a elevatissima eterogeneità genetica (ad esempio, sindrome di Bardet Biedl, per la quale sono noti, a oggi, più di una ventina di geni malattia). È altresì possibile che, sebbene il quadro clinico del bambino possa essere sospetto per una condizione costituzionale, geneticamente determinata, il clinico non abbia la capacità di riconoscere questa ipotesi. In questi casi le nuove disponibilità tecnologiche vengono in forte aiuto mettendo a disposizione esami in grado di suggerire al clinico stesso una potenziale diagnosi che il medico non ha riconosciuto per la sua rarità, per la presenza di una presentazione clinica anomala o per la scarsa esperienza del clinico stesso in riferimento a quella condizione. Già nel 2010 un vasto gruppo di genetisti aveva chiaramente affermato l'assoluta superiorità dell'*array* CGH rispetto al cariotipo tradizionale nell'approccio diagnostico al bambino con disabilità intellettiva e malformazioni.⁸ Più recentemente, nel 2021, l'*American College of Medical Genetics and Genomics* ha fortemente raccomandato un approccio basato sulle tecniche genomiche (WES/WGS) quali test di primo o secondo livello nel paziente affetto da malformazioni maggiori/ritardo dello sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva.⁹

Nel secondo scenario ecco che il percorso diagnostico si ribalta. Se, infatti, nell'approccio tradizionale, la precisa caratterizzazione fenotipica era essenziale per generare delle ipotesi diagnostiche tali da indurre l'attivazione di test genetici di conferma, in questo secondo approccio la precisa definizione del fenotipo del paziente è fondamentale per verificare se l'ipotesi diagnostica proposta dal test genetico sia affidabile o meno e sia o meno corrispondente al quadro clinico del paziente (Figura 1). Tale approccio è tanto più raccomandabile quanto più complesso e/o articolato è

Tabella 2. Condizioni sindromiche che un pediatra dovrebbe riconoscere.

| Condizione | Incidenza | Difetto genetico di base |
|--------------------------|---|---|
| S. di Williams | 1/10.000-20.000 nati | Microdelezione 7q11.2 |
| S. di Noonan | 1/1.000-2.500 | Mutazioni autosomiche dominanti dei geni della cascata RAS MAPK (PTPN11, SOS1, SOS2, RAF1, RIT1, SHOC2, LZTR1, RRAS, RASA2, NRAS) |
| Microdelezione 22q11.2 | 1/6.000 nati vivi (dati USA) | Microdelezione 22q11.2 |
| S. di Cornelia de Lange | 1/10.000-30.000 nati | Mutazioni autosomiche dominanti o X-linked dei geni per le coesine (NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, BRD4, ANKRD11, RAD21) |
| S. Kabuki | 1/30.000 nati | Mutazioni autosomiche dominanti o X-linked dei geni KMT2D e KMD6A |
| S. di Rubinstein Taybi | 1/100.000-250.000 nati | Microdelezione 16p13.3 o mutazione autosomica dominante dei geni CREBBP ed EP300 |
| S. di Wolf | 1/20.000 nati | Microdelezione 4p13.3 |
| S. di Sotos | 1/110-150.000 nati | Microdelezione 5q35 o mutazione autosomica dominante del gene NSD1 |
| S. di Beckwith Wiedemann | 1/10.000 nati | Alterazione del pattern di metilazione della regione 11p15.5 (diversi meccanismi) |
| S. di Prader Willi | 1/10.000-30.000 | Assenza del contributo paterno per la regione 15q11.2 (vari meccanismi) |
| S. di Angelman | 1/12.000-24.000 nati | Assenza del contributo materno per la regione 15q11.2 (vari meccanismi) |
| S. di Silver Russel | 1/30.000-100.000 nati | Anomalie dell'imprinting nella regione 11p15.5, Disomia uniparentale materna del cromosoma 7 |
| Acondroplasia | 1/25.000 nati | Mutazione autosomica dominante del gene FGFR3 |
| S. di Marfan | 1-3/10.000 nati | Mutazione autosomica dominante del gene FBN1 |
| S. di Treacher Collins | 1/50.000 nati | Mutazioni autosomiche dominanti dei geni TCOF1, POLR1D, POLR1B e AR POLR1C e POLR1D |
| S. di Rett | 1/10.000 nel sesso femminile | Mutazioni, delezioni/duplicazioni intrageniche del gene MECP2. Meno frequenti alterazioni dei geni CDKL5 e FOXG1 |
| S. di Turner | 1/2.500 neonate | Assenza di un cromosoma X (possibile mosaicismo) o anomalie strutturali particolari di un cromosoma X (più raro) |
| S. dell'X fragile | 1/4.000-5.000 nel sesso maschile, la metà nel sesso femminile | Alterazione del numero di triplette CGG nel promotore del gene FMR1 |

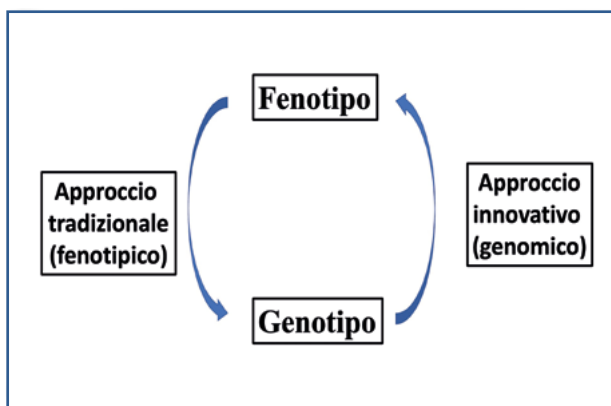


Figura 1. Approccio tradizionale e innovativo nella diagnosi del paziente con sospetta sindrome.

il fenotipo e tanto più il quadro clinico è instabile e critico. È questo, ad esempio, il caso dei neonati ricoverati in TIN o dei bambini ricoverati in TIP. Già nel 2015 Willig *et al.* avevano dimostrato come un approccio mediante WGS in bambini critici avesse portato a una diagnosi conclusiva nel 57% dei pazienti analizzati ma, soprattutto, che in quasi la metà di loro (45%) la diagnosi finale raggiunta non era contemplata nella lista delle diagnosi differenziali impostata dai clinici.¹⁰ In relazione a ciò, nel 2017, SIP, SIN, SIMGePED e SIGU hanno definito un consenso intrasocietario al fine di indicare in modo condiviso l'utilizzo di un approccio genomico al neonato critico.¹¹

Le ricadute positive di un approccio genomico nel percorso diagnostico del bambino con sospetta patologia sindromica riguardano anche due altri aspetti non banali del problema:

il risparmio economico e le ricadute scientifiche dei risultati ottenuti. Riguardo al primo punto la letteratura scientifica è ormai ricca di lavori che dimostrano come l'utilizzo di un approccio genomico sia *cost effective* sul piano squisitamente economico rispetto all'approccio tradizionale.¹² Se a questo dato aggiungiamo il minor costo per il paziente in termini di tempo, dolore, fatica nell'essere sottoposto a valutazioni specialistiche o strumentali, a sedazioni e/o a manovre invasive, ecco che il quadro si completa in modo inequivocabile. Anche in termini scientifici è stato dimostrato come nuove condizioni sindromiche vengono sempre più frequentemente identificate grazie all'utilizzo del WES e alla comparazione dei dati clinici e genomici attraverso database internazionali; si tratta di condizioni ultra-rare, spesso poco caratterizzate sul piano clinico-dismorfologico, che hanno in comune la presenza di un'anomalia del neurosviluppo e che oggi possono venire riconosciute grazie all'uso di queste indagini ad ampio spettro. Cresce così il numero di condizioni che pian piano viene caratterizzato, permettendo a nuove famiglie di raggiungere il primo importante obiettivo del loro percorso: la definizione della diagnosi.

■ Cosa deve sapere oggi il pediatra non specialista della materia?

Il pediatra moderno deve essere a conoscenza di queste importanti evoluzioni della tecnologia e di queste nuove possibilità diagnostiche, in quanto, situazioni in passato considerate non diagnosticabili, potrebbero trovare oggi nuove importanti risposte. Deve inoltre essere a conoscenza degli stessi limiti di queste indagini e della possibilità, non remota, di ottenere in prima battuta dei risultati non conclusivi che solo il tempo potrà eventualmente chiarire. Ma tutta questa affascinante evoluzione tecnologica non deve far dimenticare la necessaria conoscenza di un certo numero di condizioni, riconoscibili su base clinica in base a specifici *red flags*, la cui diagnosi può essere fortemente sospettata dal medico in base alla sola valutazione e, in seconda battuta, confermata da una definita sequenza di analisi genetiche. Riportiamo di seguito alcuni esempi a partire da elementi di sospetto facilmente evidenziabili.

Condizioni sindromiche associate a cardiopatia congenita

Sebbene la presenza di una cardiopatia congenita possa non essere presente nel 100% dei soggetti con una determinata condizione o possa essere rappresentata da una cardiopatia frequente e aspecifica (un difetto interatriale o interventricolare), è bene ricordare alcune associazioni significative.

- Stenosi sopravvalvolare aortica e **sindrome di Williams**: sindrome secondaria a una microdelezione 7q11.2 caratterizzata, appunto, da un'elevata prevalenza di questa cardiopatia, tratti somatici caratteristici, ritardo dello sviluppo psicomotorio, carattere socievole e iperverbale (*cocktail party behaviour*) e crescita ai limiti inferiori di norma. Oltre alla stenosi sopravvalvolare aortica, frequente anche la stenosi dei rami delle arterie polmonari.¹³
- Stenosi valvolare polmonare (con displasia valvolare) e **sindrome di Noonan**. La condizione appartiene ormai a

un più ampio capitolo delle cosiddette RASopatie, condizioni secondarie a mutazioni dominanti di geni codificanti per proteine della cascata RAS-MAPK. È una sindrome discretamente frequente (1/1000-2500), in cui si riconoscono tratti somatici specifici, bassa statura, criptorchidismo, *pterygium colli* o, comunque, conformazione slargata e tozza del collo e aspetto particolare del torace (*pectus carinatum/excavatum*).

- Ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro (tetralogia di Fallot o interruzione dell'arco aortico di tipo b) e microdelezione 22q11.2. Condizione discretamente frequente (1/6000) caratterizzata anche in questo caso dalla possibile concomitanza di cardiopatia, tratti del viso peculiari, ritardo dello sviluppo psicomotorio di grado solitamente lieve, voce nasale, insufficienza velo-palatina o schisi del palato, ipocalcemia e possibili difetti immunitari.

Condizioni sindromiche associate a iperaccrescimento

- **Sindrome di Beckwith Wiedemann (BWS)**, recentemente ridefinita come spettro della BWS, in cui sono evidenti iperaccrescimento pre- e post-natale, microcrania relativa, macroglossia, difetti di varia entità della parete addominale e asimmetria somatica. La patologia è secondaria a una vasta gamma di potenziali difetti genetici che sregolano il pattern di metilazione della regione cromosomica 11p15.5. La definizione del meccanismo genetico di base è fondamentale, in quanto i dati della letteratura ci segnalano che il noto aumentato rischio di sviluppo di tumori embrionari associato alla condizione stessa (tumore di Wilms ed epatoblastoma su tutti) è strettamente correlato al tipo di difetto genetico causativo.¹⁴
- **Sindrome di Sotos**: condizione caratterizzata da iperaccrescimento pre- e post-natale, ritardo dello sviluppo psicomotorio, macrocefalia con tratti somatici distintivi. È una condizione secondaria a mutazione di una delle due copie del gene *NSDI*, specificamente dovuta a una piccola perdita di materiale della regione cromosomica in cui il gene è localizzato (5q35).¹⁵

Condizioni sindromiche associate a tratti dismorfici peculiari e disabilità intellettiva

- **Sindrome di Cornelia de Lange (CDLS)**, ora ridefinita come spettro della CDLS. Sindrome caratterizzata da tratti del viso tipici, scarso accrescimento pre- e post-natale, irsutismo, microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, mani e piedi piccoli o, in un terzo dei pazienti, gravi difetti in riduzione a carico delle estremità superiori. La condizione è causata da una mutazione a carico di un pool di geni codificanti per proteine (coesine) regolatrici l'espressione del DNA il cui gene maggiore è rappresentato dal gene *NIPBL*.¹⁶
- **Sindrome Kabuki**, una condizione che associa un ritardo dello sviluppo psico-intellettuale a tratti dismorfici tipici coinvolgenti in modo particolare la regione oculare, che assomigliano al trucco delle maschere del teatro giapponese Kabuki. Frequente il coinvolgimento della crescita e la presenza di cardiopatie congenite. Due a oggi i geni maggiori le cui mutazioni sono responsabili della sindrome: gene

MLL2 o *KMT2D* e gene *KMD6A* (localizzato sul cromosoma X).¹⁷

- **Sindrome di Rubinstein Taybi:** la patologia è caratterizzata da un aspetto peculiare del viso, con particolare riferimento alla regione naso-oculare, scarso accrescimento, ritardo dello sviluppo psicomotorio e pollici e alluci slargati e/o bifidi. Il difetto genetico di base è rappresentato, in una minoranza dei casi, da una microdelezione 16p13.3 (coinvolgente il gene *CREBBP*) oppure da mutazioni dello stesso gene *CREBBP* o del gene *EP300*.¹⁸
- **Sindrome di Wolf Hirshhorn:** sindrome caratterizzata da grave ritardo di accrescimento pre- e post-natale, microcefalia, ritardo dello sviluppo psicointellettivo e viso peculiare, con particolare riferimento alla regione naso-oculare che assume la caratteristica conformazione a “elmo greco”. Il difetto di base è rappresentato da una microdelezione a carico del braccio corto del cromosoma 4 (4p11.2).
- Da ultima, non va infine dimenticata la **sindrome di Prader Willi**, condizione che deve essere sospettata di fronte a ogni neonato con grave ipotono assiale e anomalie dell'alimentazione. La storia naturale della condizione prevede un'evoluzione positiva dell'ipotono e la comparsa successiva di iperfagia, con successivo sviluppo di obesità.

I tratti somatici sono peculiari, le mani e i piedi piccoli, l'accrescimento staturale scarso e lo sviluppo psicomotorio ritardato. Il fenotipo è oggi fortemente modificato in positivo dall'introduzione precoce della terapia con GH.¹⁹

Le Figure 2, 3, 4 e 5 mostrano esempi di fenotipo delle condizioni citate.

Conclusioni

L'ambito della genetica clinica ha subito in questi anni un'evoluzione esponenziale in termini di conoscenze e possibilità diagnostiche. Nonostante ciò, resta indispensabile che il pediatra sia, *in primis*, in grado di effettuare un'accurata definizione clinica del fenotipo, passaggio indispensabile sia per indirizzare in modo mirato e specifico le indagini genetiche di conferma, sia per poter valutare con precisione e, ove necessario, validare, le eventuali ipotesi diagnostiche che la nuova tecnologia genomica (*array CGH* e *NGS*) potrebbe fornire.

Le nuove tecnologie, insomma, non sminuiscono l'importanza del lavoro del clinico ma, anzi, impongono una nuova, ancor più stretta relazione con i colleghi del laboratorio, perché solo dalla loro proficua interazione potranno scaturire le premesse per il raggiungimento di diagnosi sempre più sofisticate e complesse.

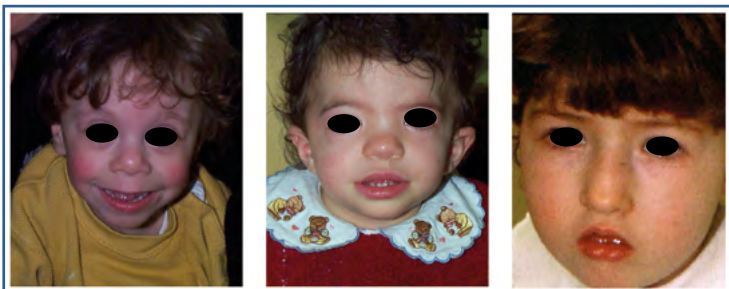


Figura 2. Da sinistra a destra: s. di Williams, s. di Noonan, microdelezione 22q11.2.



Figura 3. Da sinistra a destra: s. di Beckwith Wiedemann, s. di Sotos.

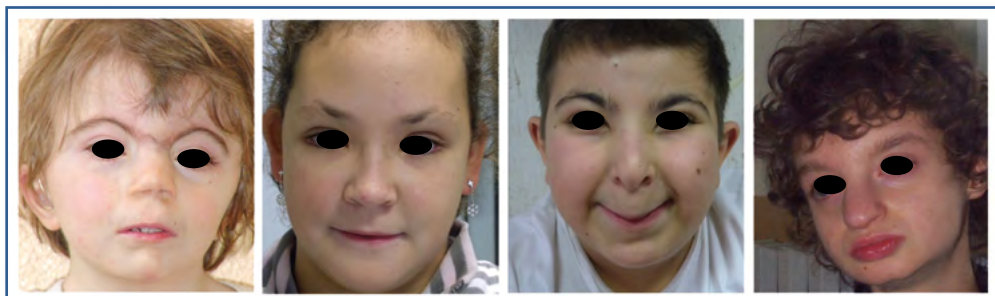


Figura 4. Da sinistra a destra: s. di de Lange, s. Kabuki, s. di Rubinstein Taybi, s. di Wolf.



Figura 5. Sindrome di Prader Willi.

Bibliografia

1. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;396:684-92.
2. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech* 2022;15:dmm049107.
3. Jinglan Liu, Ian D Krantz. Cohesion and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:303-20.
4. Parenti I, Kaiser FJ. Cornelia de Lange Syndrome as Paradigm of Chromatinopathies. *Front Neurosci.* 202;15:774950.
5. Mariani M, Cianci P, Cereda A, et al. La tecnologia genetica: ciò che ogni pediatra dovrebbe sapere. *Medico e Bambino* 2021;40:291-301.
6. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A* 2009;149A:6-28.
7. Biesecker LG, Adam MP, Chung BH, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the trunk and limbs. *Am J Med Genet A* 2022;188:3191-228.
8. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
9. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:2029-37.
10. Willig LK, Petrikov JE, Smith LD, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med* 2015;3:377-87.
11. Borghesi A, Mencarelli MA, Memo L, et al. Intersociety policy statement on the use of whole-exome sequencing in the critically ill newborn infant. *Ital J Pediatr* 2017;43:100.
12. Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, et al. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr* 2017;171:855-62.
13. Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:42.
14. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:229-49.
15. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:36.
16. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet* 2018;19:649-66.
17. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006;14:981-5.
18. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, et al. Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019;56:89-95.
19. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:207-44.

Per contattare l'autore **Angelo Selicorni**: angelo.selicorni61@gmail.com

Ogni giorno
ha la sua **D**



...anche il sabato!

D₃Base Junior

è l'integratore alimentare di vitamina D₃ in forma di caramella gommosa da 600 U.I. per i bambini dai 4 anni in su. **La vitamina D è necessaria per la normale crescita** e lo **sviluppo osseo** nei bambini e contribuisce alla normale funzione del **sistema immunitario**.

Diamo forza alla crescita

30 caramelle - 13,00 Euro
In farmacia



WWW.D3BASEJUNIOR.IT

APPROCCIO AL BAMBINO CHE SANGUINA

Paola Giordano, Valentina Palladino, Giovanni Carlo Del Vecchio, Giuseppe Lassandro

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Dipartimento Interdisciplinare di Medicina – Sezione Pediatria Universitaria "B. Trambusti"
AOUC Policlinico Giovanni XXIII, Bari

RIASSUNTO

La sintomatologia emorragica è esperienza comune del bambino e, pertanto, solo in poche occasioni può essere ricondotta a malattie emorragiche (congenite o acquisite). Le emorragie nel bambino sono, dunque, una sfida diagnostica per il pediatra, soprattutto per la scarsa conoscenza, da parte della classe medica generalista, delle malattie emorragiche. La valutazione di un bambino con sanguinamento dovrebbe essere caratterizzata da un processo a passaggi gradualmente che include: anamnesi (raccolta completa della storia clinica personale e familiare con attenzione alla tipologia del sanguinamento per sede, frequenza e impatto clinico), esame obiettivo (di cute/annessi, mucose e apparati), esami di laboratorio (suddivisi in test di primo livello ed eventuali test di conferma e/o di secondo livello). Una diagnosi tempestiva e accurata è fondamentale e garantisce una terapia appropriata evitando complicanze gravi e persino, talora, infauste.



Introduzione

La comparsa di sintomi emorragici in un bambino può rappresentare una sfida diagnostica per il pediatra per l'ampia possibilità eziologica, ma giungere a una diagnosi specifica rapidamente è clinicamente importante al fine di fornire una terapia adeguata. Sintomi comuni come le ecchimosi e l'epistassi si verificano frequentemente in bambini che possono non presentare malattie emorragiche sottostanti. D'altra parte, anche quando la sintomatologia appare minima, se un bambino presenta un disordine emorragico (ancora non noto) può essere a grave rischio emorragico in caso di procedure chirurgiche o traumi. È quindi difficile determinare quale bambino richieda ulteriori indagini (laboratoristiche/strumentali) per svelare la patologia sottostante.^{1,2}

I disturbi della coagulazione possono essere congeniti/ereditari (emofilia, malattia di von Willebrand, difetti rari dei fattori della coagulazione, piastrinopatie eredo-familiari, piastrinopatie) o acquisiti (trombocitopenia immune o ITP, emofilia acquisita, abuso). I disturbi della coagulazione sono spesso classificati in quelli che influenzano l'emostasi primaria nei vasi sanguigni e nelle piastrine e quelli che influenzano l'emostasi secondaria (proteine della coagulazione). I disturbi emorragici vascolari sono legati ad anomalie dei vasi sanguigni, che causano tipicamente petecchie, porpora ed ecchimosi ma, a esclusione della teleangectasia emorragica ereditaria, raramente portano a gravi emorragie. Il sanguinamento può derivare da deficit del collagene vascolare e perivascolare nella sindrome di Ehlers-Danlos e da altri rari disturbi ereditari del tessuto connettivo (ad esempio, lo pseudoxantoma elastico, l'osteogenesi imperfetta e la sindrome

Abstract

Bleeding symptoms are common in children but may occasionally indicate an underlying congenital or acquired bleeding disorder posing a diagnostic challenge to the pediatrician. Evaluation of a child presenting with bleeding symptoms should include a complete family and personal history, a detailed physical examination, and selected laboratory tests. Furthermore, timely and accurate diagnosis is essential to provide appropriate therapy and to avoid life-threatening complications.

Parole chiave

sanguinamento, coagulazione, emostasi, difetti congeniti, difetti acquisiti

Keywords

bleeding, coagulation, hemostasis, congenital disorders, acquired disorders

di Marfan). Nei disturbi emorragici vascolari, gli esami per lo studio dell'emostasi risultano generalmente nella norma.³⁻⁷

Inoltre, di fronte a manifestazioni emorragiche e/o ecchimotiche in un bambino è fondamentale, per il pediatra, sospettare sempre una possibile condizione di abuso ed evitare di incorrere in diagnosi sbagliate che condurrebbero il piccolo al rischio di ulteriori abusi sempre più gravi e con conseguenze potenzialmente infauste.

■ Inquadramento diagnostico

La valutazione di un bambino che presenta sanguinamento dovrebbe includere la raccolta della storia clinica personale e familiare completa, un esame obiettivo dettagliato e test di laboratorio selezionati come delineato nella Figura 1.

■ Storia clinica

La valutazione clinica di un paziente con sintomi emorragici inizia con un'anamnesi dettagliata, con particolare attenzione all'età, al sesso, all'etnia, alla presentazione clinica, ai sintomi associati e alla storia familiare del bambino.⁸

Età

La maggior parte dei casi di gravi difetti emostatici congeniti viene diagnosticata durante la prima infanzia, a causa di un sanguinamento clinicamente significativo (ad esempio, sanguinamento post-circoncisione o del moncone ombelicale, emorragia intracranica). Tuttavia, i difetti emostatici ereditari moderati e lievi possono non presentarsi con sanguinamento clinico fino a quando non si verificano eventi traumatici, interventi chirurgici o menarca. I disturbi emorragici acquisiti possono presentarsi a qualsiasi età. Ad esempio, sebbene l'ITP esordisca più comunemente in bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni perché secondaria a episodi infettivi, una presentazione precoce (già dall'epoca neonatale) o tardiva (adolescenza/gioventù) può sempre verificarsi, trattandosi di malattia acquisita.^{2,9}

Sesso

Alcuni dei difetti emostatici ereditari come l'emofilia A (carenza di FVIII), l'emofilia B (carenza di FIX), la sindrome di Wiskott-Aldrich (piastrinopenia, eczema e immunodeficienza) sono dovuti a mutazioni del cromosoma X. La malattia di von Willebrand e la maggior parte degli altri deficit coagulativi congeniti sono a trasmissione autosomica.¹⁰⁻¹²

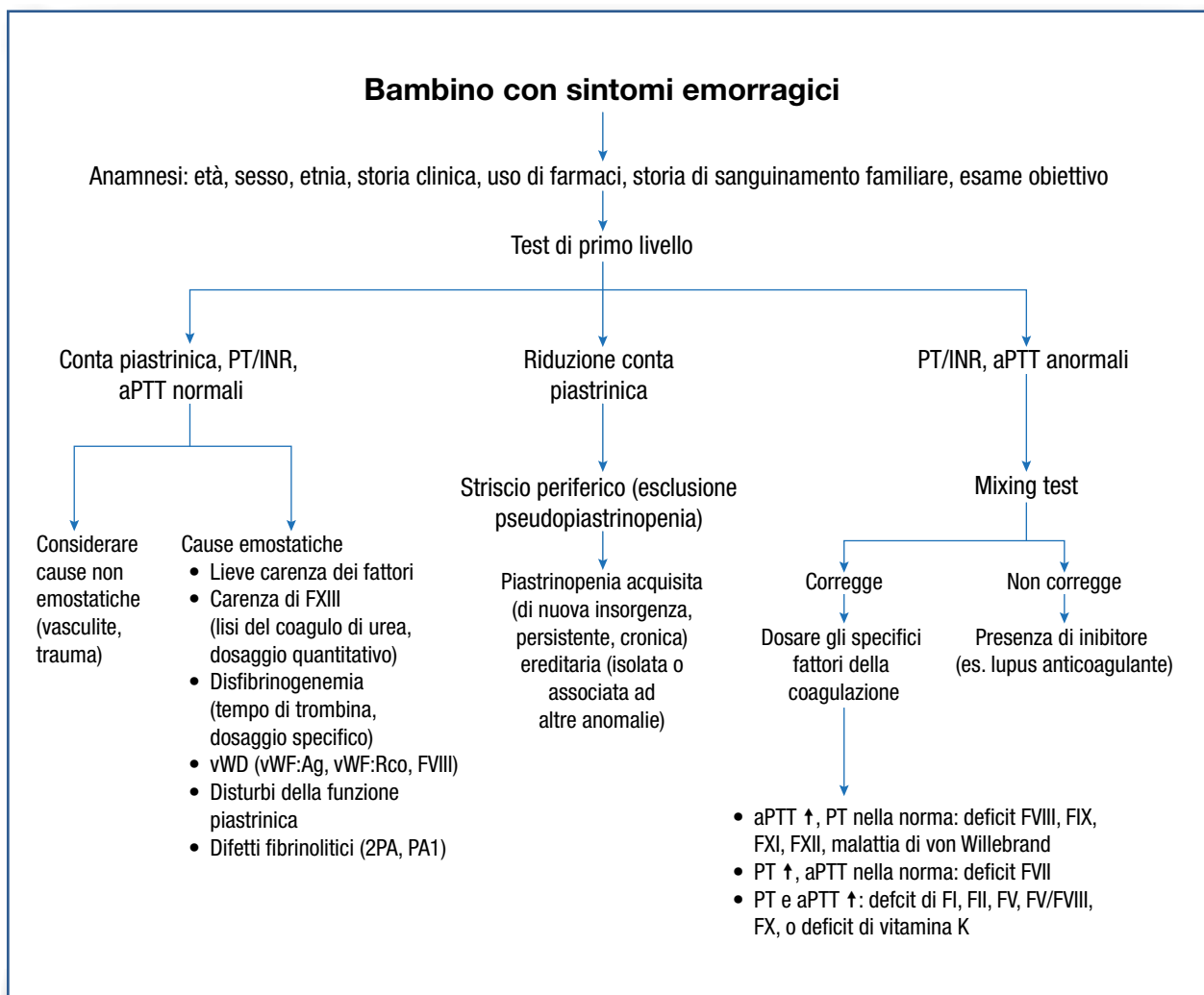


Figura 1. Test di laboratorio, anomalie associate e diagnosi differenziali nel bambino con sintomi emorragici.

Etmia

Alcuni disturbi emorragici sono più diffusi in alcune popolazioni, ad esempio, il deficit di FXI tra gli Ebrei di origine ashkenazita. I disturbi emorragici autosomici recessivi possono essere, evidentemente, più comuni nelle comunità “chiuse” che, o geograficamente, o per cultura/religione, condividono geni comuni per lo scarso mescolamento.¹³

Esordio dei sintomi

L'esordio acuto si osserva nell'ITP di nuova diagnosi, ma anche nelle forme gravi di emofilia; mentre generalmente l'ITP cronica, le piastrinopenie ereditarie e i deficit rari dei fattori della coagulazione si presentano spesso con una sintomatologia emorragica persistente a frequenza e fenotipo variabile.^{5,6,9}

Sintomi associati

La presenza di manifestazioni sistemiche significative (febbre, dolori ossei/articolari, affaticamento) suggerisce una malattia sistemica sottostante come lupus eritematoso sistemico, leucemia o infezione cronica.

Storia familiare

La storia familiare può fornire importanti indizi sulla potenziale ereditarietà di un disturbo emorragico sottostante. Ad esempio, un modello di ereditarietà autosomica dominante sarebbe in linea con la malattia di von Willebrand di tipo 1 e con alcuni disturbi della funzione piastrinica, mentre un'ereditarietà *X-linked*, con la carenza di FVIII o FIX.^{14,15}

■ Esame obiettivo

La sede e il tipo di sanguinamento sono indicatori importanti per la diagnosi. La porpora si riferisce a lesioni cutanee mucose violacee che misurano 0,3-1 cm e che non sbiancano alla digitopressione. Piccole lesioni (<2 mm) sono definite petecchie, mentre lesioni più grandi sono denominate ecchimosi o lividi.

In generale, i difetti dell'emostasi primaria sono prevalentemente associati a emorragie muco-cutanee. Al contrario, la carenza dei fattori della coagulazione è associata a sanguinamenti spontanei o eccessivi nei tessuti molli, nei muscoli e nelle articolazioni. Il sanguinamento dal moncone del cordone ombelicale nei primi giorni di vita è fortemente suggestivo di deficit di FXIII o afibrinogenemia. Linfadenopatie e/o l'organomegalia suggeriscono un processo infiltrativo come un tumore maligno o una malattia da accumulo.

Segni di insufficienza epatica fanno pensare invece a un deficit acquisito di fattori della coagulazione. Ulteriori anomalie congenite associate possono suggerire la presenza di un disturbo emorragico sindromico.^{3,4}

Nell'adolescente bisogna porre particolare attenzione al “sanguinamento uterino anormale” (*Abnormal Uterine Bleeding*, AUB). L'*International Federation of Gynecology and Obstetrics* nonché l'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* hanno, infatti, coniato il termine AUB per intendere sia la menorragia (sanguinamento mestruale

eccessivo e prolungato per oltre una settimana) sia la metrorragia (sanguinamento tra due flussi mestruali). Viene definita menorragia una perdita mestruale di oltre 80 ml per ciclo mestruale. Nell'adolescente gli AUB sono prevalentemente legati a una transitoria immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ma, talora, possono svelare una malattia emorragica congenita o acquisita. La diagnosi differenziale deve, dunque, prevedere patologie endocrine (cicli anovulatori, sindrome dell'ovaio policistico, malattie della tiroide, iperprolattinemia), coagulopatie (malattia di von Willebrand, piastrinopenia, piastrinopatie, deficit dei fattori della coagulazione), gravidanza, infezioni, anomalie anatomiche, traumi, corpi estranei, farmaci (uso di anticoagulanti, estrogeni/progestinici...).¹⁶ Inoltre, nel sospetto che le manifestazioni emorragiche siano conseguenti ad abuso, poiché il maltrattamento prevede la ripetizione dell'evento, le lesioni possono presentare alcune caratteristiche distintive:

- lesioni multiple, ma con morfologia e sede differente;
- lesioni in vario stadio di guarigione (la causa della lesione non è ampiamente spiegabile dall'accompagnatore);
- discrepanza tra gravità della lesione e trauma minore raccontato.

Bisogna porre molta attenzione alla sede del sanguinamento del bambino: contusioni in zone di prominenza ossea (volto/arti inferiori) per pugni o calci; ematomi ai glutei, se percosso (da mettere in diagnosi differenziale con la macchia mongolica, frequente nei neonati); se viene stretto per le braccia può presentare l'impronta delle dita delle mani; se viene “zittito” con violenza, l'ecchimosi si localizza al labbro superiore o può sanguinare dal frenulo.¹⁷

Uno strumento utile per individuare quei bambini che sottendono un disordine emorragico sottostante è il *Pediatric Bleeding Questionnaire* (PBQ, vedere alla fine del testo).¹⁸ Il PBQ fornisce un punteggio sommativo per 13 sintomi di sanguinamento: epistassi, sanguinamento cutaneo, sanguinamento da ferite minori, sanguinamento del cavo orale, sanguinamento gastrointestinale, sanguinamento post-estrazione dentaria, sanguinamento post-operatorio, menorragia, emorragia *post-partum*, ematoma muscolare, ematoma, sanguinamento del sistema nervoso centrale e “altro” (sanguinamento post-circoncisione, sanguinamento del moncone ombelicale, cefaloematoma, ematuria macroscopica, sanguinamento post-venopuntura, emorragia congiuntivale). Il punteggio medio di sanguinamento nei bambini sani è 0,5 mentre un punteggio di sanguinamento ≥ 2 è stato definito meritevole di ulteriori approfondimenti diagnostici.

■ Esami di laboratorio

I test di screening per sospetti disturbi emorragici forniscono ulteriori indicatori diagnostici che indirizzano verso indagini più specifiche.

■ Test di primo livello

I test iniziali per lo screening dei disturbi emorragici dovrebbero includere:

- conteggio piastrinico;
- PT e aPTT;
- misurazione del TT e del fibrinogeno;
- tempo di emorragia/tempo di chiusura (con PFA-100/200).

Il **conteggio piastrinico** esplora l'emostasi primaria, viene effettuato con contaglobuli automatici che danno informazioni su numero e dimensioni delle piastrine. Si consiglia, in caso di riscontro di piastrinopenia, di valutare sempre anche lo striscio di sangue periferico per escludere con certezza la presenza di una pseudopiastrinopenia da EDTA (acido etilendiamminotetracetico), anticoagulante utilizzato per la raccolta dei campioni di sangue che rappresenta una forma di frequente riscontro; in tali casi deve essere utilizzato un anticoagulante diverso. Inoltre, lo striscio di sangue periferico, oltre a fornire informazioni sul numero, la dimensione, l'aggregazione e la granularità delle piastrine, consente l'identificazione di blasti maligni, inclusioni nei granulociti, o la presenza di globuli rossi frammentati tipici di un processo microangiopatico.

Il **PT/INR (tempo di protrombina)** misura invece la via estrinseca e comune nella cascata della coagulazione (fattore tissutale, FVII, FX, FV, FII, fibrinogeno). L'INR è il rapporto tra il tempo di protrombina determinato in un dato paziente e la media dei tempi di protrombina del laboratorio che esegue l'esame, elevato all'ISI (indice di sensibilità per confronto con un preparato internazionale di riferimento). Questo test esplora il meccanismo estrinseco della coagulazione ed è prolungato nella carenza dei fattori VII, X, V, II e fibrinogeno; è prolungato anche in presenza di eparina e in seguito all'assunzione di anticoagulanti orali. L'**aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata)** misura la via intrinseca e comune della coagulazione (FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV, FII, fibrinogeno). Un aPTT prolungato (con PT/INR normale) suggerisce un deficit di FVIII o FIX o un deficit di FXI. Anche il deficit di FXII causa un aPTT prolungato, ma non è associato a sanguinamento clinico. Un aPTT prolungato può verificarsi nella malattia di von Willebrand, come conseguenza del deficit di FVIII associato. L'aPTT è sensibile, inoltre, alla presenza di anticoagulanti circolanti, alla presenza di eparina e agli anticoagulanti orali. L'allungamento combinato di PT/INR e aPTT può derivare da carenze di singoli fattori nella via comune: FX, FV, FII e fibrinogeno, o dalla rara carenza dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. L'esecuzione contemporanea di PT e aPTT permetterà quindi, non solo di confermare o di escludere un'alterazione della fase coagulativa dell'emostasi, ma anche, in caso di anormalità, di orientare in un ambito ristretto le ricerche per identificare il fattore carente. In caso di riscontro di PT e/o aPTT allungati, per distinguere tra una carenza di fattori o la presenza di inibitore, devono essere eseguiti i test di miscela; ovvero il test deve essere ripetuto su una miscela preparata con il plasma del paziente e un pool di plasmi di soggetti normali in rapporto 1:1. Se il tempo di coagulazione eseguito sulla miscela corregge, ovvero si avvicina a quello del plasma normale, si tratta di una carenza (è infatti sufficiente solo il 50% del fattore carente fornito dal plasma normale per normalizzare il test); viceversa, in caso di non correzione, si è in presenza di un inibitore. Questo

semplice test può pertanto fornire informazioni estremamente utili per proseguire l'iter diagnostico.

Misurazione del TT (tempo di trombina) e del fibrinogeno: il TT misura la conversione del fibrinogeno in fibrina indotta dalla trombina. Un TT prolungato suggerisce un'anomalia quantitativa o qualitativa del fibrinogeno o la presenza di eparina nel campione. Deve essere eseguita anche una misurazione quantitativa del fibrinogeno.

Il **tempo di emorragia** valuta il tempo necessario all'arresto del sanguinamento cutaneo provocato da uno o più incisioni effettuate sulla cute dell'avambraccio. La tecnica più utilizzata è **quella di Ivy che può essere standardizzata dall'operatore** con dispositivi commerciali. Il tempo di sanguinamento normale è di circa 6-8 minuti (è consigliato stabilire il proprio range di normalità). Il tempo di emorragia, difficilmente applicabile in età pediatrica, è stato sostituito dal più recente PFA-100/200.

Tempo di chiusura (PFA-100/200): è uno strumento in cui viene simulata l'emostasi primaria correlata alle piastrine. Un piccolo campione di sangue intero anticoagulato (0,8 ml) viene aspirato con un capillare di diametro stretto attraverso un'apertura microscopica tagliata in una membrana rivestita con gli agonisti piastrinici collagene ed epinefrina o collagene e adenosina 5'-difosfato. L'elevata velocità di taglio generata nelle condizioni di flusso standardizzate e la presenza degli stimoli chimici determinano l'adesione, l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine all'apertura, costruendo un tappo piastrinico stabile. Il tempo necessario per ottenere l'occlusione completa dell'apertura è riportato come tempo di chiusura. Il tempo di chiusura è prolungato da bassi livelli di vWF, trombocitopenia, diminuzione dell'ematocrito e da alcune anomalie della funzione piastrinica (ad esempio disturbi gravi come la sindrome di Bernard-Soulier e la tromboastenia di Glanzmann). A causa di problemi di entrambe le sensibilità e specificità, l'uso del PFA-100/200 come test di screening di routine è ancora dibattuto. Tuttavia, il piccolo volume di sangue necessario per questo test rispetto al volume molto più grande richiesto per il test di funzionalità piastrinica mediante aggregometria (10 ml o più) è un vantaggio, specialmente per lo screening di bambini molto piccoli, per malattia di von Willebrand o gravi disturbi della funzione piastrinica.¹⁹⁻²¹

■ Test di conferma o approfondimento diagnostico

- Dosaggio dei fattori delle vie intrinseca ed estrinseca
- Dosaggio del fattore XIII
- Dosaggio del fattore von Willebrand
- Aggregazione piastrinica

I test di laboratorio, le anomalie associate e le eventuali diagnosi differenziali sono mostrate nella Figura 1.

■ Conclusioni

I bambini con sintomi emorragici sono comunemente osservati nella pratica clinica e rappresentano spesso una sfida diagnostica per il pediatra, il quale deve determinare se il

bambino ha bisogno di una valutazione per un sottostante disturbo della coagulazione. Questa decisione dipende dal proprio indice di sospetto di disordini emorragici, basato sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sulle indagini di laboratorio di screening. Una volta che una diagnosi è sospettata a livello clinico e confermata mediante esami di laboratorio di screening, si raccomanda l'invio a un ematologo per un'ulteriore gestione.

In sintesi, per l'indagine sul paziente con sospetta coagulopatia emorragica valgono le seguenti raccomandazioni:

1. raccolta della storia clinica personale/familiare ed esame obiettivo;
2. nel paziente senza storia emorragica clinica personale e familiare si eseguono i test di primo livello. In caso di normalità di tutti i test, l'emostasi si può considerare ragionevolmente normale. In caso di anomalia in uno o più test si procede all'identificazione del difetto specifico;
3. nel paziente con pregressa storia emorragica si eseguono i test di primo livello. In caso di anomalia in uno o più test si procede all'identificazione del difetto specifico. In caso di normalità si procede all'esecuzione dei test di secondo livello;
4. il rinvio a un pediatra ematologo potrebbe essere indicato per confermare una diagnosi o quando sono necessarie ulteriori raccomandazioni diagnostiche e gestionali;
5. una diagnosi tempestiva e accurata è fondamentale per garantire una terapia appropriata e per evitare complicanze potenzialmente letali.

Bibliografia

1. Manno CS. Management of bleeding disorders. Hematology Am SAoc Hematol Educ Program 2005;416-22.
2. Rodriguez V, Warad D. Pediatric Coagulation Disorders. *Pediatr Rev* 2016;37(7):279-91.
3. Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(6):1239-56.
4. Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. An Approach to the Bleeding Child* Basel, Karger, 2013.
5. Lassandro G, Palladino V, Faleschini M, et al. Children with Inherited Platelet disorders Surveillance (CHIPS) retrospective and prospective observational cohort study by Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Pediatr* 2022;10:967417.
6. Giordano P, Lassandro G, Barone A, et al. Use of Eltrombopag in Children With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne)* 2020;7:66.
7. Giordano P, Lassandro G, Valente M, et al. Current management of the haemophilic child: a demanding interlocutor. Quality of life and adequate cost-efficacy analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(8):687-702.
8. Zanon E, Pasca S, Demartis F, et al. Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry. *J Clin Med* 2022;11(7):1969.
9. Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, et al. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(4):297-9.
10. Abbonizio F, Hassan HJ, Santagostino E, and the Italian Association of Haemophilia Centres. Italian Association of Haemophilia Centres. Epidemiological data and treatment strategies in children with severe haemophilia in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 2020;56(4):437-43.
11. Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, et al. Health economic models in hemophilia A and utility assumptions from a clinician's perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(10):1826-31.
12. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott-Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18(6):609-23.
13. Asselta R, Paraboschi EM, Rimoldi V, et al. Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. *Blood* 2017;130(4):e1-e6.
14. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica* 2020;105(8):2004-19.
15. Giordano P, Franchini M, Lassandro G, et al. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr* 2013;39:24.
16. Lassandro G, Giordano P. Approccio all'adolescente con sanguinamenti uterini anomali. AICE online. 10 ottobre 2022. www.aiceonline.org.
17. Lassandro G, Giordano P. Abuso su minore o malattia emorragica? AICE online. 27 dicembre 2016. www.aiceonline.org.
18. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, et al. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1416-9.
19. Sharathkumar AA, Pipe SW. Bleeding disorders. *Pediatr Rev* 2008;29(4):121-29.
20. Meijer K, van Heerde W, Gomez K. Diagnosis of rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2022;28 Suppl 4:119-24.
21. Sarnaik A, Kamat D, Kannikeswaran N. Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49(5):422-31.

Per contattare l'autore **Paola Giordano**: paola.giordano@uniba.it

Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ).

| <i>Sintomi/Score</i> | <i>-1</i> | <i>0</i> | <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|--|--|---------------------------------|---|--|--|
| Epistassi | - | No o trascurabile (≤ 5 all'anno) | >5 all'anno o durata >10 minuti | Solo visita | Tamponamento, cauterizzazione o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |
| Cutanei | - | No o trascurabili (≤ 1 cm) | >1 cm e non traumatici | Solo visita | - | - |
| Ferite minori | - | No o trascurabili (≤ 5 all'anno) | >5 all'anno o durata >5 minuti | Solo visita o steril-strips | Emostasi chirurgica o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |
| Cavità orale | - | No | Riportato almeno una volta | Solo visita | Emostasi chirurgica o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |
| Tratto gastrointestinale | - | No | Causa identificata | Solo visita | Emostasi chirurgica, antifibrinolitici, trasfusioni di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina | - |
| Estrazione dentaria | Nessun sanguinamento in almeno 2 estrazioni | Mai fatta o nessun sanguinamento | Riportato, no visita | Solo visita | Sutura chirurgica o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |
| Chirurgia | Nessun sanguinamento in almeno 2 interventi chirurgici | Mai fatta o nessun sanguinamento | Riportato, no visita | Solo visita | Emostasi chirurgica o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |
| Menorragia | - | No | Riportato o solo visita | Antifibrinolitici o pillola contraccettiva | Dilatazione e curettage o terapia marziale | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina o isterectomia |
| <i>Post partum</i> | Nessun sanguinamento in almeno 2 parti | Nessun parto o nessun sanguinamento | Riportato o solo visita | Dilatazione e curettage, terapia marziale o antifibrinolitici | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina | - |
| Ematoma muscolare | - | Mai | - | Post-trauma, nessuna terapia | Spontaneo o traumatico, richiedente terapia sostitutiva o desmopressina | Spontaneo o traumatico, che richiede intervento chirurgico o trasfusione di sangue |
| Ematoma | - | Mai | Post-trauma, nessuna terapia | Spontaneo, nessuna terapia | Spontaneo o traumatico, richiedente terapia sostitutiva o desmopressina | Spontaneo o traumatico, che richiede intervento chirurgico o trasfusione di sangue |
| Sistema nervoso centrale | - | Mai | - | - | Subdurale, qualsiasi intervento | Intracerebrale, qualsiasi intervento |
| Altro (post-circoncisione, moncone ombelicale, cefaloematoma, ematuria macroscopica, post-venipuntura, emorragia congiuntivale) | - | No | Riportati | Solo visita | Emostasi chirurgica, antifibrinolitici o terapia marziale | Trasfusione di sangue, terapia sostitutiva o desmopressina |

Formulat

AS

ANTISTIPSI



**CON PROTEINE
PARZIALMENTE IDROLIZZATE**

PIÙ LATTOSIO

**AD ALTO CONTENUTO
DI BETAPOL® 70,**
con almeno il 67% di acido palmitico
esterificato in posizione beta

PIÙ FIBRE (FOS)

Formulat AS è un alimento a fini medici speciali per la gestione dietetica della stipsi del lattante.

Utilizzare il prodotto sotto controllo medico. Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante. Qualora l'allattamento al seno non sia possibile, si può ricorrere, su consiglio del pediatra, ad un latte formulato.

QUELLO CHE È IMPORTANTE SAPERE SULLA MALATTIA DI KAWASAKI

Marcello Lanari, Laura Andreozzi, Marianna Fabi

Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso pediatrico – IRCCS Policlinico ospedaliero universitario, Bologna

RIASSUNTO

Ancora oggi, a oltre 50 anni dalla sua scoperta, la malattia di Kawasaki rappresenta una patologia enigmatica e potenzialmente pericolosa per i pazienti pediatrici, in particolare in età prescolare, a causa del possibile coinvolgimento coronarico. Sebbene l'eziologia sia tuttora sconosciuta, la terapia standard con immunoglobuline e acido acetilsalicilico è ormai consolidata. Per abbattere il rischio di danno coronarico è fondamentale trattare la malattia più precocemente possibile, per interrompere la cascata infiammatoria. Identificare i segni clinici diagnostici è dunque cruciale per indirizzare il paziente verso l'iter diagnostico terapeutico corretto, così da ridurre il rischio di progressione di dilatazioni e aneurismi a carico delle arterie coronarie, la cui incidenza è strettamente correlata alla tempestività della terapia. In questo articolo viene delineato l'iter del bambino con malattia di Kawasaki dal momento della diagnosi (quando sospettare la patologia e cosa fare in caso di sospetto fondato), al ricovero del paziente (quali attività vengono svolte in ospedale), fino ad arrivare al momento in cui il bambino viene riaffidato al curante (come seguire a casa i pazienti con pregressa diagnosi).



Introduzione

La storia della malattia di Kawasaki (KD) inizia poco meno di cinquanta anni fa, nel 1974, quando Tomisaku Kawasaki pubblica in inglese la prima casistica di 50 pazienti pediatrici con caratteristiche cliniche simili alla già nota poliarterite nodosa.¹ In realtà, già nel 1967, Kawasaki aveva descritto il quadro clinico di questa nuova entità nosologica, ma in giapponese, e la comunità scientifica internazionale non aveva dunque potuto giovarne.¹ Non è dato sapere se, prima di queste osservazioni, la KD fosse una patologia già presente e alcuni autori hanno ipotizzato, pur non conoscendone l'agente eziologico, che possa essere stata introdotta in Giappone durante la seconda guerra mondiale, diffondendosi successivamente verso occidente.²

In quegli stessi anni la questione più dibattuta era se la patologia descritta da Kawasaki, caratterizzata principalmente da febbre elevata e persistente e rash cutaneo, fosse un quadro patologico autolimitante senza complicanze o piuttosto correlabile a un numero cospicuo di casi con anomalie cardiologiche, disputa risolta al tavolo autoptico nel 1970, con il riscontro di alterazioni coronariche in bambini con KD e morte improvvisa.² Da allora il link tra compromissione cardiaca, in particolare delle arterie coronarie, e KD è stato supportato da robuste evidenze scientifiche, caratterizzando queste la principale e più temibile complicanza.

In quegli stessi decenni, la KD fu riconosciuta come un'entità nosologica a sé stante in altre aree del mondo, a iniziare dalle Hawaii, in particolare in bambini di etnia asiatica, elemento che tuttora lascia presupporre una predisposizione genetica di queste popolazioni a contrarre questa patologia.

Nel 1978 si è giunti a una prima definizione, da parte dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dei criteri clinici di identificazione della KD e nel 1984 è stato istituito un registro ufficiale che permetteva, negli Stati Uniti, di definirne l'incidenza annuale, compresa tra 4 e 15 casi per 100.000 bambini di età inferiore a 5 anni; in Giappone l'incidenza risultava ben maggiore, attestandosi attorno ai 120/150 casi per 100.000 bambini, nella stessa fascia d'età.

Abstract

More than 50 years after its discovery, Kawasaki disease is still an enigmatic and potentially dangerous condition for pediatric patients. Although the etiology is still unknown, the standard treatment with intravenous immunoglobulins and aspirin is well established, and the risk of coronary complications is well known. The prompt identification of the diagnostic clinical signs is therefore crucial in directing the patient to the correct diagnostic-therapeutic pathway, thus reducing the risk of life-threatening coronary complications, including dilatations and aneurysms, since their incidence is closely related to the timing of the diagnosis and treatment. This paper describes the workup of children with Kawasaki disease, including the diagnostic process, the hospital management and post-discharge follow up.

Parole chiave

malattia di Kawasaki, complicanze, coronarie, immunoglobuline, infiammazione

Keywords

Kawasaki disease, complications, coronary arteries, immunoglobulins, inflammation

L'incidenza di KD è tuttora più elevata nelle popolazioni asiatiche o di discendenza asiatica come, ad esempio, nei bambini hawaiani.³ Nelle regioni del mondo meno industrializzate l'incidenza non è definibile, in particolare in quelle nelle quali il morbillo è ancora endemico, potendone dissimulare alcuni aspetti clinici.

È ancora da definire se l'incremento di casi, rilevato in questi ultimi decenni, sia attribuibile a un reale cambiamento epidemiologico o, invece, a una più attenta e documentabile accuratezza diagnostica. Sicuramente la maggior conoscenza di questa malattia, comunque rara, e una maggior attenzione hanno incrementato il numero di diagnosi, ma non è tuttavia possibile escludere con certezza un reale cambiamento epidemiologico. È da rilevare che durante la pandemia, in diverse aree geografiche è stato documentato un calo della malattia, certamente in relazione all'utilizzo di misure igieniche e alla riduzione dei rapporti interpersonali.⁴

La KD è una vasculite acuta sistemica che colpisce le arterie di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, con una particolare predilezione per le arterie coronarie.

È la più frequente vasculite acuta dell'infanzia, preceduta solo dalla porpora di Schönlein-Henoch e rappresenta la causa principale di cardiopatia acquisita in età pediatrica nei Paesi industrializzati.³ È dimostrata una maggior prevalenza nei lattanti e bambini in età prescolare (80-90% dei casi), con un picco tra i 9 e gli 11 mesi di vita e nel sesso maschile.³ Nell'età scolare è infrequente, rappresentando questa un fattore prognostico negativo per l'aumento di incidenza di complicanze coronariche, presumibilmente dovute a una diagnosi ritardata.⁵ Nell'età adulta è rara, essendo documentati poco meno di un centinaio di casi.⁶

È ormai noto che una corretta terapia, somministrata entro i primi 10 giorni dall'esordio, riduce il danno coronarico dal 20-25% al 3-5%.³ È, dunque, strategico porre la diagnosi in tempi rapidi per attuare tempestivamente il trattamento adeguato, volto a ridurre l'infiammazione.

I segni e i sintomi di KD evolvono nei primi dieci giorni, per poi gradualmente regredire, nella maggioranza dei casi anche in assenza di una terapia specifica. Pertanto, è spesso definita come una patologia autolimitante.

Riguardo al decorso clinico si distinguono sostanzialmente tre fasi:³

- fase acuta, che comprende i primi 10-14 giorni dall'esordio, in cui si riscontrano febbre, malessere e i segni clinici acuti della vasculite, poi descritti. In questa fase possono comparire dilatazioni e aneurismi coronarici;
- fase subacuta (fino alla quarta settimana), in cui si riscontra spesso una desquamazione della cute di vari distretti, in particolare di mani e piedi e, agli esami di laboratorio, una trombocitosi reattiva (che può iniziare anche dal decimo giorno). Anche in questa fase possono comparire anomalie coronariche;
- fase di convalescenza (dalla quinta all'ottava settimana). Benché raro, anche in quest'ultima fase si possono sviluppare aneurismi tardivi.

Riguardo alla possibile eziologia, la malattia di Kawasaki è una patologia multifattoriale: un fattore ambientale ancora ignoto, verosimilmente virale, costituisce il trigger per la KD

nell'individuo geneticamente predisposto. La predisposizione genetica è suffragata dalla maggior prevalenza in alcune popolazioni ed etnie, in particolare asiatiche e in gruppi familiari, dato che ha permesso di individuare polimorfismi genetici condizionanti la predisposizione o la gravità della malattia, caratterizzata in particolare da non risposta alla terapia convenzionale e/o da interessamento coronarico più severo.

Le età maggiormente interessate, la caratteristica diagnosi a *cluster*, la relativa stagionalità nei climi temperati e la presenza di *outbreak* suggeriscono il ruolo di un *trigger* di natura infettiva ancora non identificato, sebbene un discreto numero di agenti infettivi batterici e virali sia stato isolato da pazienti con KD (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, Epstein-Barr virus, adenovirus, parvovirus B19, herpesvirus, parainfluenza virus, virus del morbillo, rotavirus, virus dengue, HIV, 2009 H1N1 pandemic influenza, coxsackie B3, human coronavirus (HCoV) NL63 e bocavirus).^{3,7} Denominatore comune sarebbe l'innescamento di un'infiammazione sistemica disregolata, con infiltrazione di cellule infiammatorie nelle pareti delle arterie coronarie, ma, potenzialmente, anche in vasi localizzati in altri distretti, con successiva distruzione delle cellule endoteliali luminali e della lamina elastica, conseguente perdita dell'integrità strutturale della parete vasale e formazione di dilatazioni e aneurismi.³

■ Quando sospettare la malattia di Kawasaki

La diagnosi di KD è tuttora definita dalla contemporanea presenza di alcuni segni clinici, mancando un test diagnostico specifico o clinico patognomonico. Alcune alterazioni degli esami di laboratorio, pur non costituendo criteri diagnostici, possono essere di ausilio per la diagnosi.

I criteri, definiti dalle linee guida dell'*American Heart Association* (AHA),³ includono come criterio obbligatorio la presenza di febbre da almeno 5 giorni e dei criteri elencati in Tabella 1. Si parla di forma completa quando sono presenti almeno 4 criteri, o di forma incompleta quando sono presenti meno di 4 criteri.

Tabella 1. Criteri clinici diagnostici della malattia di Kawasaki

| Criterio obbligatorio | Febbre persistente da almeno 5 giorni (senza localizzazione) |
|-----------------------|--|
| Almeno 4 dei seguenti | - alterazioni delle labbra e della mucosa orale - iperemia congiuntivale bilaterale non essudativa - anomalie delle estremità - esantema polimorfo - linfadenopatia latero-cervicale |

La **febbre** è tipicamente elevata, anche superiore ai 39° C, remittente e scarsamente responsiva alla terapia antipiretica. In assenza di terapia adeguata persiste in media oltre 10 giorni, ma anche più a lungo.

Le **alterazioni delle labbra e della mucosa orale** (Figura 1a) sono presenti nella quasi totalità dei casi e comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra, lingua a fragola, eritema diffuso della mucosa orofaringea con assenza di vescicole, di ulcerazioni del cavo orale ed essudato tonsillare, la cui presenza orienta verso altre diagnosi (come, ad esempio, faringite virale o streptococcica o morbillo, nel caso di macchie di Koplik).



Figura 1. Segni caratteristici della malattia di Kawasaki.

L'**esantema polimorfo** (Figura 1b) compare a livello del tronco e delle estremità nel 70-90% dei casi. Può essere, nella maggior parte dei casi, maculo papulare, eritematoso, orticarioide, morbilliforme, tipo eritema multiforme o anche finemente micro-pustoloso.

L'**iperemia congiuntivale bilaterale** è non essudativa, tipicamente con risparmio di *limbus*. Spesso è accompagnata da fotofobia (Figura 1c).

Le **anomalie delle estremità**, presenti nel 50-85% dei casi, sono evolutive a seconda della fase di malattia. In fase acuta compare un eritema palmo-plantare e/o edema duro, a volte doloroso, delle mani e dei piedi, spesso con una netta linea di demarcazione a livello delle caviglie e dei polsi. In fase subacuta può verificarsi una desquamazione della cute delle dita, che solitamente inizia in regione periungueale sino a estendersi alla regione palmo-plantare (Figura 1d). Durante la fase di convalescenza possono comparire le linee di Beau, solchi trasversali profondi a livello delle unghie.

La **linfadenopatia latero-cervicale** è la meno comune fra i segni clinici di KD, osservandosi nel 25-70% dei casi; è più frequentemente monolaterale, con uno o più linfonodi di diametro superiore a 1,5 cm, spesso fissi, ricoperti da cute integra, di consistenza parenchimatosa e senza segni di colloquazione.

Sintomi gastrointestinali come diarrea, vomito, dolore addominale, possono essere presenti fino al 30% dei casi.⁸

Possono essere presenti anche altre **manifestazioni cliniche atipiche**, in diversi apparati, quali ascesso tonsillare, meningismo, paralisi del facciale, pancreatite, edema scrotale, eritema o ulcerazione nel sito di inoculo del vaccino con il bacillo di Calmette-Guérin, ove effettuata vaccinazione antitubercolare.³

È bene sapere che i segni di KD possono essere transitori e un'anamnesi accurata può rivelare che una o più caratteristiche cliniche principali e diagnostiche si sono manifestate durante il decorso della malattia, ma si sono risolte al momento in cui il paziente giunge alla nostra attenzione.³

La KD atipica o incompleta è più frequente nei bambini di età inferiore a 12 mesi, i quali sono anche a maggior rischio di coinvolgimento cardiaco, pertanto è necessaria maggiore

accuratezza diagnostica e tempestività nell'avvio del trattamento specifico.³

Essendo le manifestazioni cliniche aspecifiche, la diagnosi differenziale, non sempre agevole, deve essere posta con alcune patologie virali ed esantematiche (infezione da adenovirus, EBV, morbillo) o batteriche (faringotonsillite streptococcica/malattia reumatica), gastrointestinali o sistemiche (sindrome da shock tossico) e reazione a farmaci (sindrome di Stevens-Johnson).

In aggiunta, la pandemia da SARS-CoV-2 ha rivelato una nuova condizione patologica caratterizzata da una risposta infiammatoria sistemica anomala, inizialmente identificata con KD, con la quale condivide caratteristiche cliniche e di laboratorio e con cui entra in diagnosi differenziale: la sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C). La MIS-C si sviluppa solitamente 3-6 settimane dopo un'infezione da SARS-CoV-2, con un'incidenza di 1 su circa 3.000-4.000 bambini e adolescenti (età maggiormente rappresentata) infetti.⁹ A differenza della KD, la MIS-C può determinare una grave disfunzione d'organo multisistemica, con il rischio di distress respiratorio, insufficienza cardiaca e shock, con necessità di ricovero in terapia intensiva.^{10,11}

■ Cosa fare in caso di sospetto clinico di KD

La KD è una patologia grave e potenzialmente mortale: infatti, in caso di coinvolgimento coronarico, la presenza di aneurismi, soprattutto quando di grandi dimensioni, favorisce la formazione di trombi con occlusione parziale o completa del vaso, e conseguente cardiopatia ischemica o infarto.

Poiché la terapia standard con immunoglobuline ad alte dosi è per via endovenosa e deve essere somministrata precocemente al fine di bloccare l'infiammazione alla base del danno coronarico, è necessario un tempestivo ricovero presso un reparto di Pediatria per opportuni accertamenti clinico-laboratoristici, terapia, monitoraggio clinico, cardiologico ed ecocardiografico, impostazione del follow up.

Gli esami ematici possono essere di ausilio per la diagnosi, soprattutto nelle forme incomplete (Figura 2) e, generalmente, mostrano un aumento degli indici infiammatori, leucocitosi neutrofila, anemia, ipoalbuminemia e ipertransaminasiemia.³ Oltre il settimo giorno dall'esordio della febbre può comparire piastrinosi. L'esame delle urine può mostrare una piuria sterile.

L'elettrocardiogramma (ECG) e l'ecocardiogramma sono fondamentali nella valutazione del paziente con KD: l'ECG permette di escludere aritmie ed eventuali alterazioni ischemiche, mentre l'ecocardiogramma permette di fotografare, già dall'esordio, lo stato dei vasi coronarici. Al tempo stesso è essenziale per supportare la diagnosi nei casi dubbi e per seguire l'evoluzione del coinvolgimento coronarico.

■ Cosa si fa in ospedale

Il bambino con KD deve eseguire, entro il decimo giorno dall'esordio della febbre, la terapia specifica, comprensiva di immunoglobuline endovena ad alto dosaggio (2 g/kg) e acido acetilsalicilico (ASA) a dosaggio antiinfiammatorio (30-50 mg/kg, suddiviso in quattro dosi) e, successivamente, dopo 48-72 ore di

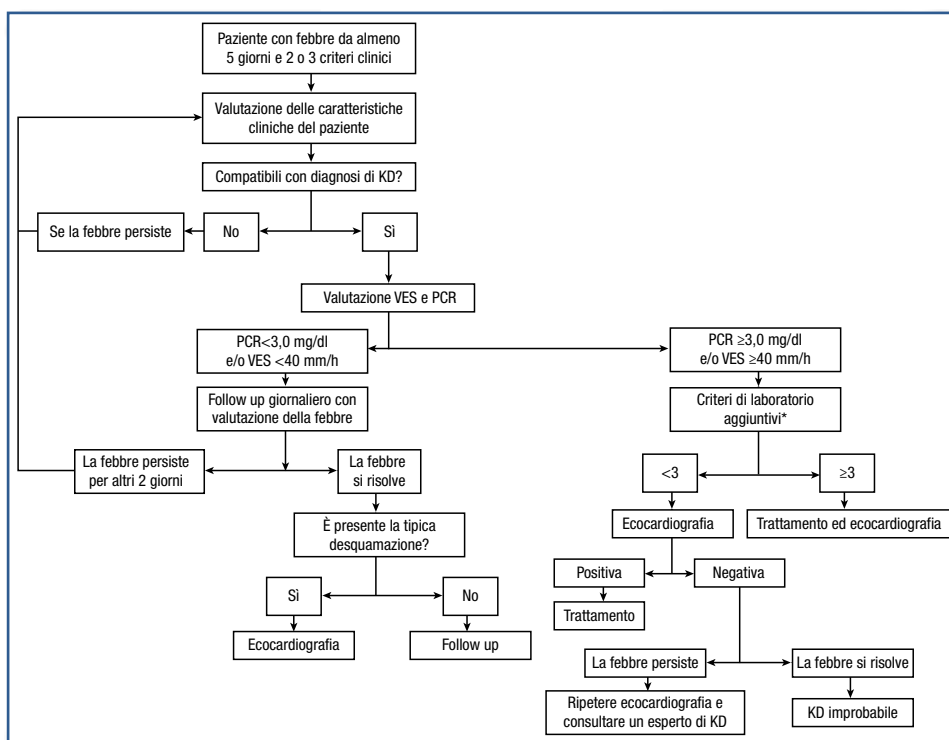


Figura 2. Flow chart per la diagnosi di KD.

Modificata da McCrindle et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2017

* I criteri di laboratorio aggiuntivi sono:

- albumina $\leq 3,0$ g/dl
- Hb < 2 DS rispetto all'età
- aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)
- conta piastrinica dopo 7 giorni $\geq 450.000/mm^3$
- conta dei leucociti $\geq 15.000/mm^3$
- esame chimico-fisico delle urine con ≥ 10 leucociti/campo.

apiressia, a dosaggio antiaggregante (3-5 mg/kg).³

Il paziente *responder* alla terapia è quello che va incontro a sfebbramento durevole dopo la terapia, mentre il *non responder* presenta persistenza o recrudescenza della febbre entro 48-72 ore dal termine dell'infusione delle immunoglobuline endovena, rendendo necessario ripetere una seconda dose di immunoglobuline allo stesso dosaggio.³ Nei casi *non responder*, verranno considerati ulteriori farmaci (*fortification treatment*), quali un farmaco steroideo, immunomodulanti o immunosoppressori, ciclosporina o, più frequentemente, biologici che modulano la risposta di alcune citochine proinfiammatorie, in particolare con azione sulla via dell'IL-1 e del TNF-alfa.³

Per il paziente a maggior rischio di forma severa per la presenza di interessamento coronarico precoce e/o esteso, giovane età, sesso maschile, etnia asiatica e altri parametri laboratoristici, va considerata la somministrazione di terapia aggiuntiva (*adjunctive treatment*), oltre a quella standard, già dall'inizio del trattamento, con steroide (in particolare, metilprednisolone) e farmaci biologici.

La valutazione ecocardiografica è indispensabile anche per impostare la terapia: essa deve, infatti, ricercare principalmente alterazioni delle arterie coronariche, rappresentate da dilatazioni o aneurismi, da indicizzare in base al soma del bambino (*z-score*). La presenza di coinvolgimento coronarico dalla prima valutazione pone il soggetto in una classe a maggior rischio di severità di malattia, supportando una terapia aggiuntiva già dall'inizio del trattamento. Soprattutto nelle fasi precoci possono essere presenti altri reperti cardiaci, aspecifici, secondari all'infiammazione sistemica, quali rigurgiti mitralico e/o aortico, di solito di grado lieve, versamento pericardico e lieve disfunzione ventricolare sinistra: questi tendono a risolversi rapidamente con la terapia. Una riduzione importante della funzione del cuore sinistro è presente in caso di sofferenza ischemica e necessita di una valutazione funzionale in emergenza con eventuale trombolisi.

■ Follow up del paziente con KD

Il follow up del bambino con KD varia a seconda della presenza e del grado di coinvolgimento coronarico.³ I pazienti con anomalie coronariche in fase acuta sono a maggior rischio di complicanze a breve (infarto miocardico e morte improvvisa) e a lungo termine (accelerata aterosclerosi, ischemia miocardica e aritmie).

I pazienti non complicati dovranno ripetere la valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma prima della dimissione ospedaliera e a 6-8 settimane di distanza dall'inizio della malattia. Durante questo periodo è raccomandata la terapia con ASA a dosaggio antiaggregante.³

Le linee guida AHA del 2017 hanno modificato le precedenti classi di rischio della malattia, definendone di nuove in considerazione dell'interessamento coronarico iniziale e della sua evoluzione nel tempo. Nei bambini che sviluppano anomalie coronariche, la somministrazione di ASA può essere portata avanti a tempo indeterminato. A seconda del grado di coinvolgimento coronarico i pazienti possono inoltre essere sottoposti a terapie diverse, che includono anticoagulanti (warfarin o eparina a basso peso molecolare) in caso di aneurismi giganti o grandi e multicoronarici, o doppia terapia antiaggregante (ASA + clopidogrel), nelle forme meno severe. Beta bloccanti e statine verranno iniziate in base al coinvolgimento coronarico e cardiaco.³

Alcune particolari precauzioni in corso di terapia con ASA a basso dosaggio devono essere considerate e rese note al paziente. L'uso concomitante di ibuprofene antagonizza l'inibizione piastrinica irreversibile indotta da ASA; pertanto, l'ibuprofene deve essere generalmente evitato nei bambini che assumono ASA. Inoltre, in caso di vaccinazione per varicella, ASA deve essere sospeso e, a seconda delle necessità, sostituito con un altro antiaggregante.

È inoltre bene ricordare che, dopo la somministrazione delle immunoglobuline endovena, i vaccini a virus vivi attenuati devono essere rimandati di almeno 11 mesi, bilanciando tuttavia i rischi e i benefici di tale posticipo.³

I pazienti con anomalie coronariche devono essere sottoposti a controlli cardiologici seriati, maggiormente ravvicinati all'aumentare della gravità del quadro cardiologico. Inoltre, i pazienti con aneurismi dovranno essere sottoposti regolarmente a test funzionali per valutare l'ischemia inducibile.⁶ Un imaging di secondo livello, quali coronaro-TC e RM cardiaca, è necessario in casi dubbi e per il monitoraggio di quelli più gravi, al fine di valutare il lume coronarico e le porzioni distali delle arterie coronarie, le quali non possono essere visualizzate dall'ecografia.³ Coronaro-TC o coronarografia, a seconda dei Centri, devono essere eseguite nei pazienti con aneurismi giganti iniziali, a 6-12 mesi dall'esordio, o prima, in caso di segni di ischemia. In tutti i pazienti con pregressa KD è inoltre necessario il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari (come, ad esempio, l'ipercolesterolemia). Lo sport di tipo aerobico, con o senza contatto, è indicato salvo in rari casi. Per le donne in età fertile, è possibile una terapia anticoncezionale non favorente la trombosi.³

■ Considerazioni conclusive e aree di ricerca

A oltre 50 anni dalla sua scoperta, la KD rimane ancora oggi una malattia emblematica: sebbene siano chiari alcuni punti fondamentali, come il rischio di complicanze cardiache e l'importanza

del timing nella somministrazione della terapia, sono numerosi i *gaps of knowledge* che contribuiscono a rendere la KD una malattia stimolante per pediatri e ricercatori.

Un ambito di ricerca è sicuramente rappresentato dallo studio dell'eziologia della KD, sia riguardo alla predisposizione genetica sia per gli eventuali *trigger*, infettivi e no.

In considerazione dell'aspecificità dei segni diagnostici, a potenziale supporto del clinico sono stati sviluppati modelli di intelligenza artificiale per la diagnosi di KD.¹²

In aggiunta, l'individuazione precoce di pazienti a maggior rischio di coinvolgimento coronarico è oggetto di studio da decenni, per cui sono stati sviluppati diversi punteggi clinici finalizzati a identificare tali pazienti all'esordio, così da adottare un approccio terapeutico più intensivo.¹³ La maggior parte di questi è stata, tuttavia, sviluppata e validata su popolazioni asiatiche, ma sembrano scarsamente predittivi nelle popolazioni caucasiche, dove altri punteggi potrebbero risultare più efficaci.^{14,15} Un ulteriore campo di ricerca include eventuali nuovi approcci terapeutici nei pazienti con KD, sia per la fase acuta, in associazione alla terapia standard per i soggetti a maggior rischio di coinvolgimento coronarico, sia in fase cronica (ad esempio, nuovi anticoagulanti orali, inibitori dei fattori IIa e Xa, che non necessitano di monitoraggio della coagulazione).³ Infine, è ancora da definire con accuratezza la terapia medica a lungo termine, in aggiunta alla terapia antiaggregante e/o anticoagulante, nei pazienti con pregressa KD.

Bibliografia

1. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:301-4.
2. Burns JC. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:13-5.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-99.
4. Burney JA, Roberts SC, DeHaan LL, et al. Epidemiological and Clinical Features of Kawasaki Disease During the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2217436.
5. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-2.
6. Kontopoulou T, Kontopoulos DG, Vaidakis E, Mousoulis GP. Adult Kawasaki disease in a European patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2015;9:75.
7. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infection* 2013;67(1):1-10.
8. Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, et al. Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: a red flag for severe disease?. *PLoS One* 2018;13:e0202658.
9. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2116420.
10. Fabi M, Filice E, Andreozzi L, et al. Spectrum of cardiovascular diseases in children during high peak coronavirus disease 2019 period infection in Northern Italy: is there a link? *J Pediatr Infect Dis Soc* 2021;10:714-21.
11. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumat* 2021;19:1-10.
12. Lam JY, Shimizu C, Tremoulet AH, et al. A machine-learning algorithm for diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease in the USA: a retrospective model development and validation study. *Lancet Digital Health* 2022;4:e717-26.
13. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, et al. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):278.
14. Fabi M, Andreozzi L, Corinaldesi E, et al. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. *Eur J Pediatr* 2019;178:315-22.
15. Son MB, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *J Am Heart Ass* 2019;8:e011319.

Per contattare l'autore **Marcello Lanari**: marcello.lanari@unibo.it

Lichtena®

crema

Pediatrica

EFFICACE
IN CASO
DI ERITEMI

FORMULA
ESSENZIALE
ADATTA
AI BAMBINI

RISPETTA PH
E MICROBIOTA



LEGGERA E DELICATA, COME LE FAVOLE

Una **consistenza leggera** che non unge o appesantisce in una formula innovativa con **solì 9 ingredienti polifunzionali** per **lenire, idratare e proteggere** la pelle fragile e delicata del tuo bambino rispettando il pH della pelle e mantenendo in salute l'equilibrio del suo **microbiota**.

COMPLETA
LA ROUTINE
CON
Detergente
e
Shampoo



lichtena.it

BIOGENA
by GIULIANI



L'ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE NEL NATO PREMATURO: QUANDO, COSA, COME

Alessandra Consales¹, Maria Lorella Gianni¹, Maria Elisabetta Baldassarre², Valentina Rizzo², Fabio Mosca¹

¹Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - sezione di Neonatologia e TIN, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

RIASSUNTO

L'avvio dell'alimentazione complementare in un nato prematuro rappresenta un momento critico nel suo sviluppo e come tale richiede un'attenta pianificazione. Sinora la mancanza di evidenze scientifiche univoche ha prodotto una considerevole eterogeneità di strategie nutrizionali. La Società Italiana di Neonatologia (SIN), la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Società Italiana di Gastroenterologia, Epato-logia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP) hanno recentemente elaborato un Position Paper che ha fornito raccomandazioni specifiche allo scopo di uniformare le pratiche nutrizionali sul territorio nazionale. Il presente articolo si pone l'obiettivo di sintetizzare le principali indicazioni riguardo tempistiche e modalità di avvio dell'alimentazione complementare nel nato prematuro, offrendo un utile strumento per il pediatra che desidera affrontare al meglio questa delicata fase dello sviluppo del bambino.



Introduzione

Ogni anno in Italia nascono circa 30.000 neonati prematuri (ovvero con un'età gestazionale <37 settimane), corrispondenti a circa il 6% delle nascite¹ (Figura 1, si veda alla fine dell'articolo). Ciò si traduce in un importante carico assistenziale per il pediatra di libera scelta (PLS), che rappresenta una parte essenziale del team multidisciplinare che segue il nato prematuro e la sua famiglia nei primi anni di vita.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce lo svezzamento come "il processo che inizia quando il latte materno da solo non è più sufficiente per soddisfare il fabbisogno nutrizionale dei lattanti" per cui "sono necessari altri alimenti e liquidi a completamento del latte materno". L'avvio dell'alimentazione complementare (comunemente chiamato svezzamento), ovvero l'introduzione graduale di alimenti solidi a integrazione degli apporti forniti da un'alimentazione esclusivamente latte, rappresenta un momento delicato nella vita del lattante, ancor più se prematuro, che può esporlo al rischio di deficit o eccessi nutrizionali. Fondamentale risulta quindi il ruolo del PLS che deve essere in grado di guidare i genitori in questo percorso, supportato da robuste evidenze e linee guida. Tuttavia, mentre per il nato a termine sano le maggiori Società internazionali concordano su tempi e modalità di avvio dell'alimentazione complementare, per il nato prematuro le indicazioni sono meno chiare, mancando evidenze scientifiche univoche che sostengano la formulazione di raccomandazioni condivise. Come dimostrato da una survey che ha coinvolto 347 PLS su tutto il territorio nazionale,² questa incertezza determina una grande eterogeneità di atteggiamenti e strategie nutrizionali con conseguente confusione di medici e genitori.

In questo contesto si è inserito il recente *Position Paper*³ redatto da SIN, SIP e SIGENP sull'alimentazione complementare nel nato prematuro che ha riassunto

Abstract

Due to its complexity, complementary feeding in preterm infants requires careful planning. So far, the lack of consistent scientific evidence has led to significant heterogeneity in nutritional strategies. Recently, the Italian Society of Neonatology (SIN), the Italian Society of Pediatrics (SIP), and the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP) have developed a Position Paper that provides specific recommendations to standardize nutritional practices throughout the Country. The aim of this article is to summarize the main indications regarding timing and modalities of complementary feeding in premature infants, thus providing a useful resource for pediatricians who want to navigate this delicate phase of their little patients' development adroitly.

Parole chiave

prematùrità, alimentazione complementare, obesità, micronutrienti, allergie

Keywords

prematurity, complementary feeding, obesity, micronutrients, allergies

le principali evidenze esistenti in letteratura, fornendo raccomandazioni mirate a uniformare le pratiche nutrizionali.

■ Quando

Non vi è attualmente accordo riguardo alle tempistiche per l'introduzione dei cibi solidi nell'alimentazione del nato prematuro. Il timing di questo importante cambiamento dietetico per i bambini nati pretermine dovrebbe prendere in considerazione tutti quegli elementi che li distinguono inevitabilmente dai nati a termine, tra cui il para-fisiologico ritardo nello sviluppo della funzione alimentare, i maggiori fabbisogni nutrizionali e l'imaturità di organi e apparati.

Quando i fabbisogni nutrizionali del lattante non sono più soddisfatti, la crescita è il primo parametro che ne risente. La valutazione dell'adeguatezza dell'accrescimento staturo-ponderale dei nati prematuri può tuttavia trarre in inganno se non si considera l'età corretta e si utilizzano curve di crescita non adeguate per la popolazione in oggetto. A questo proposito ricordiamo che dal 2015 sono disponibili le curve di crescita INTERGROWTH-21.⁴ Si tratta di curve standard che derivano da una valutazione longitudinale di una popolazione selezionata di neonati prematuri peraltro sani e alimentati secondo le attuali linee guida. Gli standard di crescita post-natale INTERGROWTH-21 possono essere utilizzati per valutare i nati pretermine fino a 64 settimane di età post-mestruale (età corretta di 6 mesi), momento in cui si sovrappongono con gli standard di crescita dell'OMS per nati a termine.

Altro importante criterio per l'avvio dell'alimentazione complementare è il raggiungimento di specifiche tappe neuromotorie (buon controllo del capo, scomparsa del riflesso di estrusione della lingua, riduzione della suzione riflessa a favore dei movimenti laterali della lingua, chiusura attiva delle labbra). Le recenti raccomandazioni del già citato *Position Paper* sono a favore di un avvio dell'alimentazione complementare tra i 5 e gli 8 mesi di età cronologica. Tuttavia, al fine di garantire l'acquisizione di capacità che consentano il consumo di cibi solidi, viene anche proposto almeno il raggiungimento dei 3 mesi di età corretta. A questo proposito è importante sottolineare come l'età corretta rappresenti un criterio unificante, per così dire "livellatore", per l'eterogenea popolazione di nati pretermine, essendo applicabile ai bambini di tutte le età gestazionali. Infatti, considerando il limite dei 3 mesi di età corretta, all'avvio dell'alimentazione complementare i bambini nati più precocemente (22-23 settimane) avrebbero un'età cronologica di 7 mesi, mentre i bambini nati più vicini al termine (36 settimane) avrebbero un'età cronologica di 4 mesi.⁵

Il *Position Paper* ricorda tuttavia l'importanza di utilizzare un approccio individualizzato basato sulla valutazione del singolo bambino, delle sue capacità e della sua attitudine verso i cibi semi-solidi e solidi, utilizzando quindi l'età corretta e/o cronologica più come riferimenti indicativi che non come scadenze obbligatorie.

I nati pretermine con disfunzioni orali o comorbidità (ad esempio, broncodisplasia polmonare – BPD – o problematiche neurocomportamentali) possono richiedere una valutazione multidisciplinare per stabilire *timing* e modalità di svezzamento, non sottovalutando il fatto che questo sotto-

gruppo di pazienti presenta spesso comportamenti di difesa al momento dell'avvio della nutrizione complementare, quali rifiuto all'apertura della bocca, rifiuto del cibo e selettività alimentare.

Svezzamento precoce e... obesità

In base alle evidenze attualmente disponibili, non è possibile stabilire con certezza se l'introduzione precoce di alimenti complementari possa influire sul rischio di sovrappeso od obesità durante l'infanzia e l'età adulta nei nati pretermine. Va tuttavia sottolineato che un recente studio italiano⁶ ha dimostrato che circa il 50% dei nati prematuri manifesta un aumento precoce della massa grassa entro i primi quattro anni di vita (*early adiposity rebound*), indipendentemente dai tempi di introduzione dell'alimentazione complementare. La nascita prematura può essere quindi considerata come un fattore di rischio indipendente per obesità e sindrome metabolica nel corso dell'infanzia e della vita adulta. In particolare, il rischio di sovrappeso od obesità nella prima infanzia risulta essere maggiore per i nati piccoli per età gestazionale (SGA).

■ Cosa

L'inizio dell'alimentazione complementare è associato a cambiamenti significativi nell'assunzione sia di macronutrienti sia di micronutrienti, con il conseguente rischio di squilibri nutrizionali in eccesso o in difetto.

Poiché non esistono raccomandazioni specifiche per i nati prematuri su tipologia di alimenti, sequenza e velocità di introduzione, le linee guida per i nati a termine rimangono attualmente il *gold standard* anche per i pretermine.

Va tuttavia tenuto presente che i neonati di basso peso alla nascita (LBW), e in particolare quelli con peso alla nascita molto basso (VLBW) o estremamente basso (ELBW), presentano esigenze nutrizionali elevate nel primo anno di vita, necessarie per promuovere una crescita adeguata. Inoltre, il fabbisogno energetico varia a seconda del grado di prematurità e dell'eventuale presenza di comorbidità e/o di ritardo di crescita extra-uterino (EUGR). È importante infatti ricordare che gli apporti proteici ed energetici devono soddisfare i fabbisogni nutrizionali necessari per permettere il recupero della crescita e uno sviluppo adeguato.

Molti degli alimenti tradizionalmente proposti all'inizio dello svezzamento hanno un apporto energetico inferiore rispetto al latte che vanno a sostituire. Una survey italiana⁷ del 2007 ha mostrato che le madri di nati prematuri iniziavano con la frutta e non passavano alla carne fino a 5 settimane dopo l'inizio dello svezzamento. Condotte simili determinano inevitabilmente una riduzione nella densità di nutrienti assunti dai bambini, che contestualmente riducono il volume del latte assunto una volta che l'alimentazione con cibi solidi è stata avviata.

Supplementazione di micronutrienti e LCPUFA

Quando si pianifica un'alimentazione complementare, particolare attenzione deve essere posta all'assunzione di micronutrienti, per il loro ruolo fondamentale nel supportare

un organismo in crescita. A questo proposito sono utili l'integrazione con ferro e prodotti multivitaminici specifici per il nato prematuro.⁸

Per quanto riguarda il ferro, la supplementazione è raccomandata per i nati prematuri fino ad almeno 6-12 mesi di età. Tuttavia, dai 6 mesi di età la supplementazione da sola non è più sufficiente a garantirne un apporto adeguato, per cui dovrebbe essere incoraggiato il consumo di cibi ricchi di ferro (ad esempio, carne, cereali fortificati con ferro, pesce). L'assunzione giornaliera di ferro raccomandata è di 2-5 mg/kg per i neonati pretermine di età gestazionale ≤ 32 settimane. La supplementazione di ferro va comunque individualizzata considerando anche il tipo di alimentazione, la necessità di recuperare la crescita (in considerazione del conseguente aggiustamento del volume di sangue circolante) e i dati biochimici quali i livelli di emoglobina e ferritina (Tabella 1, alla fine dell'articolo).

Quanto alla vitamina D, il primo anno di vita rappresenta un momento cruciale per la prevenzione di un suo eventuale deficit. Il latte materno non contiene infatti quantitativi di vitamina D adeguati (< 80 UI/L) a prevenire il deficit di vitamina D nel primo anno di vita. A questo proposito è però importante ricordare che anche l'alimentazione con latte artificiale, fortificato con 400 UI/L di vitamina D, può associarsi a un deficit di questo importante micronutriente.

Mentre per il nato a termine vi è accordo nel consigliare la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D per il primo anno di vita, per il pretermine fino alle 40 settimane di età post-concezionale (EPC) l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) raccomanda la dose di 800-1.000 UI/die mentre l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) di 200-400 UI/die per neonati con un peso < 1.500 g o 400-1.000 UI/die per neonati con un peso > 1.500 g. La somministrazione di vitamina D2 o D3 è altrettanto efficace, mentre i metaboliti o analoghi (ad esempio, calcifediolo o calcitriolo) non devono essere utilizzati a scopo profilattico, salvo condizioni specifiche.

Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LCPUFA) svolgono importanti funzioni durante il periodo perinatale e sono pertanto nutrienti da non dimenticare. L'acido docosaesaenoico (DHA) è l'LCPUFA omega-3 più rappresentato. Esso è il principale lipide del sistema nervoso centrale e rappresenta un componente fondamentale delle membrane cellulari, specialmente a livello encefalico e retinico.

Mentre il trasferimento transplacentare di LCPUFA avviene durante tutta la gravidanza, nel terzo trimestre viene favorito il trasporto di DHA rispetto agli altri acidi grassi, in modo da garantire adeguati depositi tissutali nel nascituro. Per questo motivo i nati pretermine mostrano spesso una carenza di DHA rispetto ai nati a termine. Inoltre, i nati pretermine sembrano essere meno capaci di sintetizzare DHA da acidi grassi precursori e sono contestualmente spesso esposti a un'insufficiente assunzione post-natale.⁹ Numerosi studi condotti negli anni su nati prematuri hanno mostrato come una maggiore supplementazione con DHA si associ a una maggiore acuità visiva e a migliori *outcome* neuroevolutivi nei primi 2 anni di vita. Tuttavia, oltre agli effetti sul neurosviluppo, studi recenti sembrano dimostrare che gli LCPUFA omega-3 siano anche in grado di ridurre l'incidenza o la gravità delle comorbidità più comuni della prematurità (bronco-dislasi polmonare, retinopatia del prematuro, enterocolite

necrotizzante e danno della sostanza bianca), influenzando diverse fasi della risposta immunitaria e antiinfiammatoria. Alla luce dei documentati benefici degli LCPUFA, e in particolare del DHA nei neonati pretermine (soprattutto VLBW¹⁰), e considerando la carenza descritta nei prematuri, è a oggi ritenuto consigliabile integrare il DHA in questa popolazione. Ciò potrebbe essere ottenuto, in assenza di latte materno, attraverso formule arricchite con DHA, e comunque mediante specifici integratori alimentari o una dieta ricca di alimenti contenenti omega-3 (ad esempio salmone o pesce azzurro).

Svezamento e... allergia

È stato spesso suggerito che i nati prematuri presentino un aumentato rischio di sviluppare allergie alimentari come conseguenza dell'imaturità dei loro sistemi gastrointestinale e immunitario. Tuttavia, la permeabilità intestinale sembra adattarsi rapidamente dopo la nascita, indipendentemente dall'età gestazionale o dal peso alla nascita.¹¹ In particolare, il latte materno sembra promuovere una maturazione precoce dell'intestino. Inoltre, nello studio retrospettivo caso-controllo di Yrjänä e colleghi è stato mostrato che l'introduzione molto precoce dell'alimentazione complementare non influisce sull'incidenza di allergie o manifestazioni atopiche nei nati pretermine, suggerendo una sufficiente maturazione del tessuto linfoide associato all'intestino entro 3-6 mesi di età cronologica, indipendentemente dall'età gestazionale.¹²

Va inoltre ricordato che negli ultimi anni si è assistito a un aumento delle prove a sostegno dell'introduzione precoce di alimenti potenzialmente allergenici al fine di migliorare lo sviluppo della tolleranza orale.¹³ In particolare, sembra che lo sviluppo di immunotolleranza a uno specifico antigene potrebbe richiedere sia un'esposizione ripetuta, possibilmente durante una finestra critica precoce, sia la modulazione di altri fattori dietetici, primo tra tutti il latte materno. Nonostante le poche e talvolta contrastanti evidenze a oggi disponibili, una recente revisione sistematica della letteratura¹² ha suggerito che l'introduzione di alimenti allergenici non dovrebbe essere ritardata nei nati prematuri avviati all'alimentazione complementare. Gli autori della revisione sistematica concludono che tali alimenti possono essere offerti in qualsiasi momento dopo i 4 mesi di età corretta, indipendentemente dal rischio atopico individuale.

Il *Position Paper* di SIN, SIP e SIGENP raccomanda, sebbene con grado di raccomandazione debole in considerazione del basso livello di evidenze disponibili, che l'introduzione di alimenti allergenici (ad esempio, uova, pesce, pomodoro, arachidi) non venga ritardata nei nati prematuri.

Svezamento e... celiachia

Attualmente, non sono disponibili studi specifici sulla popolazione di nati prematuri riguardo alla tempistica di introduzione del glutine nella dieta. Ciò che è noto dalla letteratura è che ritardarne l'inserimento nella dieta di soggetti non geneticamente predisposti non influisce sul successivo sviluppo della malattia celiaca. È stato altresì dimostrato che nei bambini a rischio l'introduzione precoce del glutine (tra i 4 e i 6 mesi) è associata a uno sviluppo precoce della malattia celiaca, pur non variando l'incidenza cumulativa nella

tarda infanzia. Ritardare l'introduzione del glutine potrebbe quindi posticipare l'insorgenza della malattia nei soggetti già predisposti al suo sviluppo, con potenziali benefici in un periodo cruciale della crescita del bambino, in particolare in termini di accrescimento staturale-ponderale. Sempre in soggetti geneticamente predisposti è stata inoltre riscontrata un'associazione tra la quantità di glutine assunto nei primi 5 anni di vita e il rischio di sviluppare la malattia celiaca. Per tale motivo si consiglia di evitare la somministrazione di grandi quantità di glutine durante la prima infanzia. Tuttavia, non è stata ancora stabilita una quantità ottimale di glutine da proporre durante l'alimentazione complementare. Applicando tali nozioni al nato prematuro, nell'attesa di studi specifici, è possibile raccomandare l'introduzione del glutine a partire dai 4 mesi di età corretta. Tuttavia, si consiglia di evitare grandi quantità di glutine e di ritardarne l'introduzione nei lattanti a rischio, al fine di prevenire lo sviluppo precoce della malattia celiaca e delle sue conseguenze.

Svezzamento vegetariano/vegano

Negli ultimi anni si è assistito a un'ampia diffusione di diete selettive, tra cui le diete vegetariana e vegana. Se non condotti adeguatamente, tali regimi alimentari restrittivi possono esporre un soggetto in crescita al rischio di carenze nutrizionali e di effetti dannosi a lungo termine, quali ritardo dell'accrescimento, malnutrizione e deficit cognitivi. Di conseguenza, non di rado i pediatri sono restii a supportare i genitori in queste loro scelte dietetiche.

D'altro canto, l'approccio scettico dei pediatri rischia di compromettere l'alleanza con i genitori, che preferiscono aderire a diete alternative senza adeguata supervisione da parte degli operatori sanitari, ma fidandosi di altre fonti di informazione poco controllate come, ad esempio, siti internet e gruppi di genitori con idee simili.

Per i nati prematuri i regimi di svezzamento alternativi dovrebbero essere attentamente pianificati, dal momento che mancano dati coerenti sulla loro reale fattibilità in questa popolazione. I genitori che sono fortemente intenzionati ad aderire a tali regimi dovrebbero essere guidati da specialisti che sottolineino l'importanza di un adeguato consumo di cibi poveri di fibre e ricchi di minerali, oligoelementi e DHA, oltre che della supplementazione di vitamina D e B12, specie in caso di dieta vegana. Infine, i lattanti dovrebbero essere periodicamente valutati per evidenziare precocemente segni e sintomi di eventuali deficit nutrizionali.

■ Quale latte?

La scelta del tipo di latte da somministrare durante lo svezzamento negli ex prematuri dipende dalle specifiche esigenze del bambino e dalla presenza o meno di restrizione di crescita extrauterina (EUGR).

Dopo la dimissione, così come durante il ricovero, il latte materno è al vertice della gerarchia biologica e come tale il suo consumo deve essere promosso e incoraggiato, alla luce dei noti benefici in termini di sviluppo neuroevolutivo e protezione dalle infezioni. A questo proposito è importante ricordare l'apparente paradosso dell'allattamento al seno in base al quale i neonati prematuri alimentati con latte materno presentano *outcome* neuroevolutivi migliori rispetto alla controparte alimentata con latte artificiale, a dispetto di un

iniziale minor accrescimento ponderale.¹⁴

Per i nati prematuri con EUGR alla dimissione l'ESPGHAN¹⁵ raccomanda l'assunzione di latte materno fortificato o, in sua assenza, latte artificiale post-dimissione ad alto contenuto di proteine, minerali, oligoelementi e LCPUFA fino alla 40ª (e se possibile fino alla 52ª) settimana di età post-concezionale. I nati prematuri con un peso alla dimissione adeguato per età post-concezionale possono invece essere nutriti con latte materno non fortificato o, in caso di insufficiente quantità di latte materno, con latte artificiale standard arricchito con LCPUFA.

Particolare attenzione va posta al momento del cambio da una formula post-dimissione alla formula standard per nati a termine, in considerazione del noto divario calorico e proteico tra le due.

■ Come

Nell'ambito dell'alimentazione complementare si distinguono due possibili approcci: lo svezzamento tradizionale e l'autosvezzamento. Nel primo caso il bambino viene alimentato inizialmente con pappe da cucchiaino, con incremento graduale delle consistenze proposte. Nel secondo, invece, il cibo viene offerto al bambino nella sua forma completa e gli viene data la possibilità di esplorarlo e mangiarlo in autonomia.

Non esistono al momento studi che valutino la fattibilità dell'autosvezzamento nella popolazione dei nati prematuri. Tuttavia, sono possibili alcune considerazioni.

Innanzitutto, affinché l'autosvezzamento sia possibile è necessaria una coordinazione occhio-mano efficace, dal momento che i lattanti devono essere in grado di portare autonomamente il cibo alla bocca, nonché un'adeguata coordinazione tra masticazione, deglutizione e respirazione, al fine di minimizzare il rischio di soffocamento. A questo proposito è importante ricordare anche l'uso dei "tagli sicuri". Inoltre, sebbene l'autosvezzamento possa favorire una maggiore varietà di cibi assunti, questo spesso si accompagna a una loro ridotta quantità. Pertanto, l'autosvezzamento potrebbe non essere la scelta più indicata per garantire il recupero di crescita di cui spesso i nati prematuri necessitano. Infine, è fondamentale che l'autosvezzamento venga condotto nel contesto di famiglie con regimi alimentari salutari, che prevedano apporti bilanciati, adeguati quantitativi di frutta e verdura e limitato uso di sale e zucchero.

■ Conclusioni

L'avvio dell'alimentazione complementare rappresenta un momento importante e delicato nella vita di ogni bambino, in particolare se prematuro. L'assenza di consenso su tempistiche e modalità di avvio e prosecuzione dell'alimentazione complementare nel nato prematuro ha finora determinato una grande eterogeneità di comportamenti sul territorio nazionale. In attesa di studi condotti sulla popolazione dei nati prematuri che colmino le lacune attualmente esistenti in letteratura, il PLS può a oggi contare sulle raccomandazioni fornite dal recente *Position Paper* di SIN, SIP e SIGENP per gestire al meglio lo svezzamento dei propri assistiti. In Tabella 2 sono riassunte le risposte alle principali domande in tema di alimentazione complementare nel nato prematuro a cui il PLS può trovarsi a dover rispondere.

GLOSSARIO

| Termine | Definizione |
|---------------------------------------|---|
| Adiposity rebound | Secondo aumento dell'indice di massa corporea che si verifica fisiologicamente tra i 5 e i 7 anni. La tempistica dell' <i>adiposity rebound</i> ha un grande impatto sulla salute dei pazienti, poiché l'aumento precoce dell'adiposità è associato allo sviluppo di sindrome metabolica nella vita adulta. |
| Apparent breastfeeding paradox | Concetto introdotto da Rozé nel 2012 riassumibile nell'evidenza di migliori <i>outcome</i> neuroevolutivi a distanza in neonati con età gestazionale <33 settimane allattati con latte materno rispetto a quelli alimentati con latte in formula, a dispetto di un iniziale minor accrescimento ponderale. Tale paradosso è definito apparente in quanto l'aumento di peso non fornisce informazioni relative alla qualità di crescita, ovvero non fornisce informazioni sulle modifiche nella composizione corporea, notoriamente associate all' <i>outcome</i> neuroevolutivo a distanza. |
| Autosvezzamento | Metodo di svezzamento che non prevede la preparazione di pappe, bensì il libero accesso del bambino agli alimenti presenti sulla tavola. |
| Celiachia | Enteropatia su base autoimmune scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti. |
| Dieta vegana | Dieta priva di cibi di origine animale (carne, pesce, latticini, uova e miele). |
| Dieta vegetariana | Dieta priva di carne, pesce e derivati, ma che può includere latticini, uova e miele. |
| Età corretta | Età cronologica corretta per il grado di prematurità ovvero i mesi trascorsi dalla data presunta del parto (corrispondente alle 40 settimane di età post-concezionale). |
| ELBW | Neonato di peso estremamente basso alla nascita, ovvero con un peso inferiore a 1.000 grammi. |
| EUGR | Inadeguata crescita post-natale, variamente definita come peso <3°-10° percentile in un dato momento (tipicamente alla dimissione - <i>cross-sectional</i> EUGR) o come una perdita di peso >1-2 deviazioni standard tra la nascita e un dato momento (tipicamente la dimissione - <i>longitudinal</i> EUGR). |
| LBW | Neonato di basso peso alla nascita, ovvero con un peso inferiore ai 2.500 g. |
| LCPUFA | Acidi grassi polinsaturi a catena lunga, come l'acido docosaesaenoico (DHA), importanti per lo sviluppo del SNC. |
| SGA | Neonato piccolo per età gestazionale, ovvero con un peso alla nascita inferiore al 10° percentile. |
| VLBW | Neonato di peso molto basso alla nascita, ovvero con un peso compreso tra 1.000 e 1.500 grammi. |

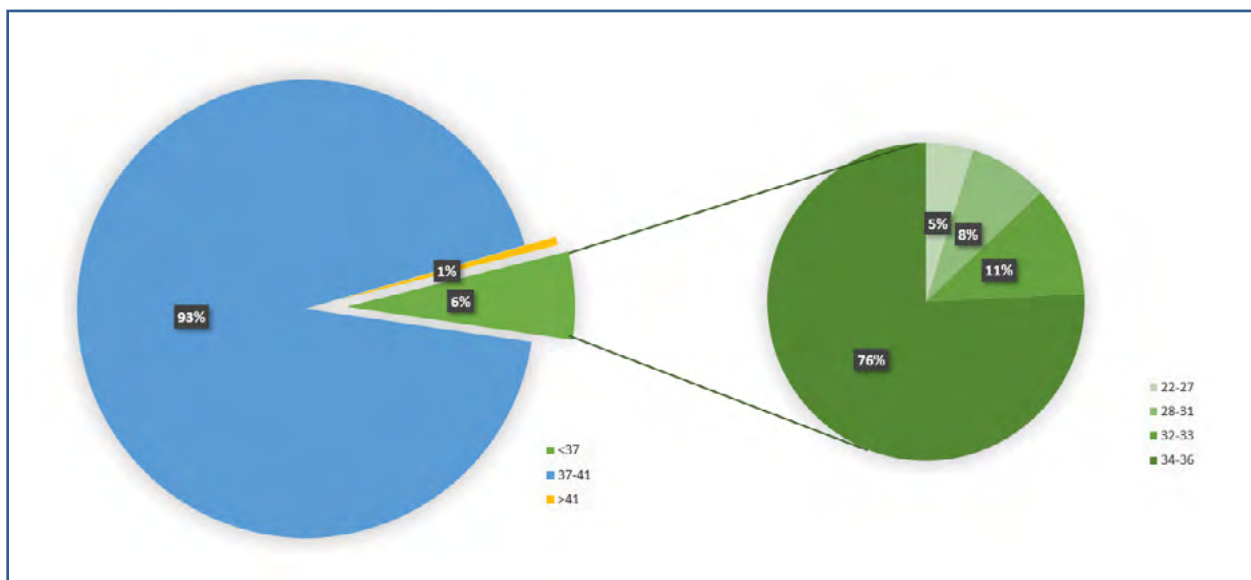


Figura 1. Distribuzione delle nascite in Italia per età gestazionale (dati CeDAP 2021).

Tabella 1. Aggiustamento della supplementazione di ferro in base ai valori di ferritinemia nei nati VLBW.¹⁶

| Livelli di ferritina | Supplementazione di ferro | Note |
|----------------------|---------------------------|---|
| <35 µg/L | 3-4 mg/kg/die | Non eccedere i 6 mg/kg/die |
| >300 µg/L | Temporanea sospensione | Ricordare la maggiore vulnerabilità dei nati prematuri allo stress ossidativo causato dal sovraccarico marziale, per l'imaturità dei loro sistemi antiossidanti |

Tabella 2. Dieci domande e risposte sullo svezzamento del nato prematuro (approfondimento nel testo).

| | Domanda | Risposta |
|----|--|---|
| 1 | Quando iniziare lo svezzamento del nato prematuro? | Nel nato prematuro l'alimentazione complementare dovrebbe iniziare tra i 5 e gli 8 mesi di età cronologica, tenendo presente come limite anche i 3 mesi di età corretta, al fine di garantire il raggiungimento delle necessarie capacità neuromotorie. |
| 2 | Come comportarsi per lo svezzamento del nato prematuro con comorbidità e/o disfunzioni orali? | È necessaria una valutazione multidisciplinare per valutare tempistiche e modalità di svezzamento dei nati prematuri con comorbidità o disfunzioni orali, dal momento che essi possono richiedere regimi dietetici particolari e/o uso di addensanti. |
| 3 | Anticipare lo svezzamento del nato prematuro ne aumenta il rischio di sovrappeso e obesità? | Al momento attuale non esistono sufficienti evidenze per ritardare l'inizio dell'alimentazione complementare nei nati pretermine allo scopo di prevenire il sovrappeso e l'obesità. |
| 4 | Quali alimenti sono indicati per lo svezzamento del nato prematuro? | Per quanto riguarda tipologia di alimenti, sequenza e velocità di introduzione vanno applicate le stesse linee guida disponibili per il nato a termine. L'alimentazione complementare dovrebbe comprendere carboidrati, proteine, grassi vegetali (olio extravergine di oliva) e prevedere un'adeguata supplementazione di micronutrienti (ferro e vitamine). |
| 5 | È necessario ritardare l'introduzione di cibi allergenici nel corso dello svezzamento del nato prematuro? | Non vi sono al momento evidenze che supportino il ritardo nell'introduzione di alimenti allergenici (ad esempio uova, pesce, pomodoro, arachidi), che possono quindi essere introdotti dal 4° mese di età corretta. |
| 6 | Quando è possibile iniziare a introdurre il glutine nella dieta del nato prematuro? | È possibile introdurre il glutine a partire dai 4 mesi di età corretta, limitandone tuttavia le quantità nella prima infanzia. È altresì indicato ritardarne l'introduzione nei lattanti a rischio, al fine di prevenire lo sviluppo precoce della malattia celiaca e delle sue conseguenze. |
| 7 | Quale latte è raccomandato durante lo svezzamento del nato prematuro? | Il latte materno, eventualmente fortificato in base alle specifiche necessità del singolo bambino, è la prima scelta, per i noti benefici a breve e lungo termine. In sua assenza è raccomandata l'assunzione di formule post-dimissione fino alle 40 (possibilmente 52) settimane di età post-concezionale. Successivamente è possibile il passaggio a una formula standard. |
| 8 | È possibile l'autosvezzamento nel nato prematuro? | Pur non esistendo al momento studi che valutino la fattibilità dell'autosvezzamento nei nati prematuri, è possibile procedere con tale approccio, a patto che vengano prese le dovute precauzioni. |
| 9 | È possibile utilizzare una dieta vegana o vegetariana per lo svezzamento del nato prematuro? | Regimi dietetici alternativi possono essere adottati anche per i nati prematuri. Tuttavia, ancor più che per i nati a termine sani, è fondamentale una pianificazione accurata e la guida di esperti nutrizionisti e pediatri al fine di prevenire carenze nutrizionali. |
| 10 | Cosa è necessario monitorare durante lo svezzamento del nato prematuro? | È importante valutare periodicamente la crescita usando curve di crescita adeguate (ad esempio, le curve INTERGROWTH-21 fino ai 6 mesi di età corretta, poi curve OMS). In caso si rendano necessari esami ematici è opportuno valutare lo stato delle riserve marziali e della vitamina D, al fine di regolarne la supplementazione. |

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2021. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3264
2. Baldassarre ME, Di Mauro A, Pedico A, et al. Weaning Time in Preterm Infants: An Audit of Italian Primary Care Paediatricians. *Nutrients* 2018;10(5):616.
3. Baldassarre ME, Panza R, Cresi F, et al. Complementary feeding in preterm infants: a position paper by Italian neonatal, paediatric and paediatric gastroenterology joint societies. *Ital J Pediatr* 2022;48(1):143.
4. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-691.
5. Palmer DJ, Makrides M. Introducing solid foods to preterm infants in developed countries. *Ann Nutr Metab* 2012;60 Suppl 2:31-38.
6. Baldassarre ME, Di Mauro A, Caroli M, et al. Premature Birth is an Independent Risk Factor for Early Adiposity Rebound: Longitudinal Analysis of BMI Data from Birth to 7 Years. *Nutrients* 2020;12(12):3654.
7. Fanaro S, Borsari G, Vigi V. Complementary feeding practices in preterm infants: an observational study in a cohort of Italian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 Suppl 3:S210-214.
8. Crippa BL, Morniroli D, Baldassarre ME, et al. Preterm's Nutrition from Hospital to Solid Foods: Are We Still Navigating by Sight? *Nutrients* 2020;12(12):3646.
9. Vizzari G, Momiroli D, Alessandretti F, et al. Comparative Analysis of Docosahexaenoic Acid (DHA) Content in Mother's Milk of Term and Preterm Mothers. *Nutrients* 2022;14(21):4595.
10. Smith SL, Rouse CA. Docosahexaenoic acid and the preterm infant. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017;3:22.
11. van Elburg RM, Fetter WPF, Bunkers CM, Heymans HSA. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(1):F52-55.
12. Chiale F, Maggiora E, Aceti A, et al. Complementary Feeding: Recommendations for the Introduction of Allergenic Foods and Gluten in the Preterm Infant. *Nutrients* 2021;13(7):2477.
13. Du Toit G, Foong RX, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(3):222-9.
14. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2(2):e000834.
15. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(5):596-603.
16. Ilardi L, Proto A, Ceroni F, et al. Overview of Important Micronutrients Supplementation in Preterm Infants after Discharge: A Call for Consensus. *Life Basel Switz* 2021;11(4):331.

Per contattare l'autore **Maria Lorella Gianni**: maria.gianni@unimi.it

USO RAZIONALE DEI NUTRACEUTICI IN ETÀ PEDIATRICA

Giacomo Biasucci

Professore associato di Pediatria, Università di Parma - Direttore Dipartimento Materno-Infantile e UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

RIASSUNTO

Lo scopo della nutraceutica è di studiare la relazione tra cibo e salute, analizzando le proprietà dei componenti e dei principi attivi degli alimenti in funzione di ipotizzabili effetti benefici sull'organismo. Pertanto, per nutraceutici si intendono alimenti o composti derivati da alimenti, assunti come tali, che favoriscono importanti e dimostrati benefici funzionali nell'organismo umano, oltre a essere adeguati dal punto di vista nutrizionale, non solo migliorando lo stato di salute e benessere, ma anche riducendo il rischio di malattia. A tale categoria appartengono quindi numerosi prodotti o ingredienti alimentari, quali vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi, pre- e probiotici che abbiano un dimostrato o ipotizzato effetto benefico sulla salute. Nel vasto panorama di nutraceutici disponibili, descriviamo il razionale per l'utilizzo di alcuni tra quelli con maggiore impatto epigenetico sulla salute del bambino, anche in base alla diffusione delle patologie per le quali possono trovare indicazione.



Introduzione

“Lascia che il cibo sia la tua medicina...” predicava Ippocrate e a questo suo insegnamento potrebbe ricondursi la “nutraceutica”, vale a dire la disciplina che valuta la relazione tra cibo e salute, analizzando le proprietà dei componenti e dei principi attivi degli alimenti in funzione di ipotizzabili effetti benefici sull'organismo. La nutraceutica interessa quindi più settori, dalla biologia alla nutrizione, dalla medicina alla farmacologia. È proprio una crasi tra i termini *nutrizione* e *farmaceutica* che ha portato nel 1989 lo studioso americano Stephen de Felice a coniare tale neologismo.¹

Dalla definizione di nutraceutica De Felice derivava quindi il significato di *nutraceutici*, vale a dire “alimenti o parti di alimento che apportano benefici medici o di salute, compresi effetti preventivi o terapeutici”.

Poiché ogni alimento apporta micro o macronutrienti di per sé utili alla salute, in epoca successiva si è proposto di differenziare gli “alimenti funzionali” dai nutraceutici, vale a dire quegli alimenti o composti funzionali che vengono aggiunti ad alimenti o nella dieta allo scopo di prevenirne o correggerne la carenza. In sostanza, i nutraceutici si potrebbero intendere e definire come “supplementi dietetici”, come già proposto da FDA in un atto pubblicato nel 1994,² nel quale si riportavano le seguenti caratteristiche di un supplemento dietetico:

1. prodotto che supplementa la dieta e che apporti uno o più dei seguenti ingredienti alimentari: vitamine, minerali, erbe, aminoacidi o una sostanza a uso umano che aumenti l'apporto dietetico giornaliero;
2. prodotto da assumersi in pillole, capsule, compresse o in forma liquida;
3. prodotto non proposto per utilizzo come alimento convenzionale o come unico ingrediente di un pasto;
4. prodotto etichettato come supplemento dietetico.

Abstract

Nutraceutical is meant to study the relationship between food and health, focusing on food components and ingredients with conceivable or proven beneficial health effects. Thus, nutraceutical products are those foods or food components that, when taken in the original form, provide relevant and proven positive functional effects on human health, both in prevention and therapy, besides being nutritionally adequate: vitamins, trace elements, amino acids, fatty acids, pre- and probiotics, with a demonstrated beneficial health effect belong to this category. Among the large number of nutraceuticals available so far, herein we report on the rational use of those with a major positive epigenetic effect on children's health, also considering the prevalence of those conditions for which they may be helpful.

Parole chiave

nutraceutici, integratori alimentari, probiotici, omega-3 LCPUFA

Keywords

nutraceuticals, nutritional supplements, probiotics, omega-3 LCPUFAs

Tuttavia, proprio in base a questa definizione, i nutraceutici si differenziano dai supplementi dietetici, in quanto devono anche avere un effetto benefico nel prevenire o trattare una malattia o una carenza e/o alterazione. Possono quindi più verosimilmente essere assimilati ad alimenti funzionali, cioè, come detto in precedenza e come sottolineato in un documento di consenso promosso dalla Commissione Europea e pubblicato nel 1999, *“alimenti o composti derivati da alimenti che favoriscono importanti e dimostrati benefici funzionali nell’organismo umano, oltre a essere adeguati dal punto di vista nutrizionale, non solo migliorando lo stato di salute e di benessere ma anche riducendo il rischio di malattia. Gli alimenti devono essere proposti come tali e gli effetti garantiti con il consueto apporto dietetico giornaliero”*. Quindi, benché condividano buona parte delle caratteristiche degli alimenti funzionali, i nutraceutici non possono essere identificati in tale modo, in quanto somministrabili anche in forma “farmacologica”, come pillole, compresse, bustine o flaconcini.

Nonostante il crescente interesse della Comunità scientifica internazionale, ancora oggi i nutraceutici non sono riportati come tali nella legislazione italiana, ma il Ministero della Salute li inquadra nell’ambito degli *“integratori alimentari”*, definiti come: *“prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti sia pluricomposti, in forme predosate”*. Gli integratori alimentari sono solitamente presentati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili, e possono contribuire al benessere ottimizzando lo stato o favorendo la normalità delle funzioni dell’organismo con l’apporto di nutrienti o altre sostanze a effetto nutritivo o fisiologico.³ La suddetta definizione prevede quindi che gli integratori alimentari possano contribuire al benessere, ma, a differenza dei nutraceutici, non debbano necessariamente avere dimostrati effetti benefici in termini curativi o preventivi.

Indipendentemente dalle differenti definizioni utilizzabili e dai riferimenti normativi, è indubbio che la nutraceutica sia al centro di crescente interesse da parte del mondo scientifico e la richiesta e l’utilizzo, a volte improprio, di nutraceutici, è in rapidissimo incremento. Talora però il loro utilizzo non è supportato da solide basi scientifiche, né da un valido rationale. Proprio per l’ampio spettro del loro meccanismo d’azione, da effetti antiossidanti e antiinfiammatori alla modulazione del microbiota intestinale e, di conseguenza, delle relative funzioni locali e sistemiche, l’assunzione di nutraceutici è stata proposta in molteplici condizioni acute e croniche, sia in prevenzione sia in trattamento. Poiché il loro utilizzo può trovare indicazioni anche in età evolutiva, lo scopo di questa breve presentazione è quello di promuoverne un uso razionale, quanto più basato su solidi dati di evidenza scientifica. Nel vasto panorama di nutraceutici presenti in commercio, abbiamo selezionato alcuni tra quelli con maggiore impatto epigenetico sulla salute del bambino, anche in base alla diffusione delle patologie per le quali possono trovare indicazione.

■ Probiotici

Il ruolo della cosiddetta “disbiosi” intestinale è stato associato, negli anni recenti, a disturbi gastro-intestinali, patologie infiammatorie, allergiche, autoimmuni, neurologiche, alla sindrome metabolica e anche a disturbi comportamentali.⁴ Il ruolo epigenetico favorevole di un microbiota fisiologico (eubiosi) è particolarmente rilevante nel periodo perinatale (in accordo con la teoria del *programming* di Barker) e di conseguenza proprio il periodo perinatale e le epoche precoci di vita rappresentano epoche particolarmente sensibili e vulnerabili, nelle quali una disbiosi intestinale può compromettere e/o influenzare negativamente un adeguato sviluppo immunometabolico. Tra i vari fattori che possono influenzare una favorevole precoce colonizzazione intestinale si possono elencare la sofferenza ipossico-ischemica, la prematurità, la modalità del parto e di allattamento, la nutrizione parenterale, le infezioni, l’utilizzo di antibiotici e/o specifici farmaci e la prolungata ospedalizzazione. Laddove si sia potuta dimostrare una significativa correlazione tra disbiosi intestinale precoce e sviluppo di varie condizioni patologiche, quali allergie, enterocolite, sepsi, ma anche coliche gassose e disturbi gastrointestinali minori, si è sperimentata l’eventuale efficacia della somministrazione di specifici ceppi di probiotici nella prevenzione/terapia di tali condizioni, mediante il ripristino di una situazione di eubiosi. I generi di probiotici più promettenti e studiati sono stati senza dubbio i bifidobatteri e i lattobacilli; tra i primi, il ceppo *B. infantis* EVC001 si è dimostrato ad esempio efficace nell’incrementare la colonizzazione di bifidobatteri intestinali, aumentando la capacità di utilizzo degli oligosaccaridi del latte umano (HMO ad azione prebiotica), in tal modo riducendo l’infiammazione intestinale e lo sviluppo di antibiotico-resistenza nei neonati pretermine.⁵ Sempre in ambito neonatologico, Manzoni *et al.* hanno invece dimostrato il ruolo del *Lactobacillus rhamnosus* GG, associato a latteferina, nel ridurre l’incidenza di sepsi tardiva in neonati con peso alla nascita molto basso (VLBW).⁶ Una recente metanalisi di studi randomizzati e controllati condotta dal gruppo di lavoro su probiotici e prebiotici dell’*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) conferma il ruolo preventivo sul tasso di mortalità, di enterocolite necrotizzante e sepsi tardiva, oltre alla riduzione del tempo necessario a raggiungere l’alimentazione enterale totale, nei neonati pretermine o VLBW, svolto da alcuni selezionati ceppi di bifidobatteri e lattobacilli (*B. breve* M-16V, *B. lactis* Bb-12 o B94, *L. reuteri* ATCC 55730 o DSM 17938, *L. rhamnosus* GG ATCC 53103), oltre al *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, singolarmente o associati.⁷ La loro efficacia risulta però dimostrata solo nel gruppo di neonati alimentati con latte materno.

Benché non ci sia solida evidenza dell’efficacia della supplementazione con probiotici in alcuni disturbi intestinali funzionali del lattante/bambino, quali stipsi funzionale, sindrome dell’intestino irritabile e addominalgia funzionale, alcuni studi condotti in lattanti con coliche gassose, nei quali è stata comunque dimostrata una condizione di disbiosi intestinale, sembrano indicare l’efficacia di uno specifico ceppo di

lattobacillo, il *Lactobacillus reuteri*, singolarmente oppure in combinazione con il *L. rhamnosus* e/o con frutto-oligosaccaridi, nella riduzione della durata del pianto in lattanti alimentati con latte materno. Pertanto, il *L. reuteri* può trovare indicazione nel trattamento delle coliche in lattanti alimentati al seno.⁸

Un'altra condizione particolarmente studiata allo scopo di dimostrare un'eventuale efficacia della supplementazione con probiotici è la gastroenterite acuta, nella quale la supplementazione con *L. reuteri* e/o *L. rhamnosus* ha fornito risultati contrastanti sulla durata della diarrea, così come l'utilizzo del *Bacillus clausii* si è dimostrato efficace nel ridurre la durata della diarrea di 6-9 ore (con significatività statistica), con una differenza media di una sola scarica giornaliera. Risulta pertanto ancora discutibile la reale efficacia clinica di tali supplementazioni.

Il potenziale ruolo dei probiotici nel conferire effetti benefici è stato anche studiato nei soggetti allergici, essendo nota la differenza nella composizione del microbiota intestinale rispetto a soggetti non allergici. La somministrazione di alcuni ceppi di lattobacilli (*L. paracasei*, *L. fermentum*), in particolare quando associati, si è dimostrata ad esempio efficace nel ridurre il grado di severità e un miglior controllo dei sintomi di asma allergico in un recente studio cinese prospettico, randomizzato in doppio cieco.⁹ Risultati meno convincenti si sono invece avuti in studi sull'efficacia della supplementazione con *L. rhamnosus GG* nel ridurre gli score di dermatite atopica, mentre lo stesso ceppo si è dimostrato efficace nel promuovere la tolleranza orale e ridurre la presenza di sangue occulto nelle feci in bambini di età inferiore a 3 anni allergici alle proteine del latte vaccino.

Sulla base della correlazione tra disbiosi intestinale, associata ad alterato profilo degli acidi grassi a corta catena, secondari a diete e stili di vita poco salutari e sviluppo di obesità e sindrome metabolica, si sono poste le basi razionali per una possibile supplementazione di probiotici a scopo preventivo. Alcuni studi sono stati condotti in ambito pediatrico, utilizzando in particolare ceppi di lattobacilli e bifidobatteri (*B. breve*) associati a dieta e stile di vita salutare, dimostrando effetti promettenti, ma ancora non supportati da solida evidenza. Molto recentemente, invece, la Commissione Europea ha licenziato l'immissione in commercio di un probiotico (*Akkermansia muciniphila*) nel trattamento dell'obesità, ma solo in soggetti adulti.

■ Acidi grassi polinsaturi omega-3 (omega-3 LCPUFA)

Da numerosi anni ormai, grazie all'elevato interesse scientifico relativo agli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (omega-3 LCPUFA), in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), le cui principali fonti alimentari sono pesce, uova e frutta secca, è emerso sempre più chiaramente il loro ruolo nel modulare in modo benefico lo sviluppo strutturale e funzionale del SNC, in particolare nei neonati prematuri, che maggiormente necessitano di derivati preformati. Tali effetti si esplicano specificatamente

sulle funzioni visive, cognitive, sulle capacità di attenzione, di *problem solving*, di apprendimento e comportamento e, in generale, sulle performance scolastiche.

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) rappresenta una nota condizione che colpisce il 5-10% della popolazione pediatrica. Tra le varie ipotesi alla base dell'ADHD è stata dimostrata una correlazione positiva tra gravità del deficit di omega-3 LCPUFA (EPA e DHA) e sintomi della patologia, nonché una correlazione negativa tra la loro concentrazione plasmatica e la gravità dei sintomi. Il ruolo degli omega-3 LCPUFA nella modulazione delle reazioni infiammatorie, della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipo-fisario, del sistema nervoso autonomo e del microbiota intestinale, sembra poter contribuire alla promettente efficacia della supplementazione con omega-3 sui sintomi clinici e cognitivi dei bambini affetti da ADHD.¹⁰ Tuttavia, un recente studio italiano randomizzato e controllato in doppio cieco, finalizzato alla valutazione dell'efficacia della supplementazione di una miscela di omega-3 e omega-6 (EPA, DHA e acido gammalinolenico) in una popolazione di bambini con ADHD lieve-moderata, non ha dimostrato un significativo beneficio clinico sui sintomi da ridotta capacità di attenzione rispetto a placebo, dimostrandone però una superiorità non statisticamente significativa rispetto a placebo nel miglioramento del punteggio globale di gravità dell'ADHD.

Il possibile effetto benefico degli omega-3 è stato valutato in una revisione sistematica della letteratura nei principali disturbi del neurosviluppo, quali ADHD, autismo ed esordi psicotici precoci, ma purtroppo la disomogeneità degli studi condotti, in termini di precocità della supplementazione, di dose e metodiche utilizzate non ha permesso di poter trarre conclusioni definitive. La supplementazione con omega-3 viene comunque indicata come una plausibile arma terapeutica in questi disturbi.

Il possibile ruolo benefico della supplementazione di omega-3 LCPUFA è stato anche molto studiato in altre condizioni, come la steatosi epatica e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nell'obesità e nelle dislipidemie. Numerosi studi sembrano infatti confermare la capacità degli omega-3, in particolare di EPA e DHA, di ridurre il grado di steatosi epatica, ipertransaminasiemia, insulino-resistenza e anche indice di massa corporea (BMI) in pazienti obesi affetti da NAFLD, se associati a un adeguato regime dietetico e aumento dell'attività motoria.

EPA e DHA trovano un razionale anche nell'impiego nelle condizioni di dislipidemia, svolgendo un'azione mista, riducendo la sintesi epatica di VLDL, i substrati disponibili per la sintesi *de novo* dei trigliceridi e l'attività degli enzimi implicati nella sintesi dei trigliceridi. Gli omega-3 LCPUFA sono pertanto stati riconosciuti dalla *European Food Safety Authority* e dalla *American Heart Association* come alimenti funzionali per le patologie cardiovascolari nella popolazione adulta, nella quale l'assunzione di 2 g al giorno di EPA+DHA permette di mantenere i valori di trigliceridi plasmatici nella norma, mentre l'assunzione di 2-4 g al giorno ne permette una riduzione del 25-30%.¹¹ In età pediatrica, la loro supplementazione è stata correlata al miglioramento della funzio-

nalità vascolare in adolescenti con obesità e alla già citata riduzione della steatosi epatica in bambini con NAFLD,¹² e, inoltre, alla riduzione dei valori di colesterolo LDL in bambini con dislipidemia in trattamento nutrizionale. Il loro adeguato profilo di sicurezza e gli scarsi effetti collaterali ne consigliano quindi l'assunzione, privilegiando prodotti di derivazione algale ai derivati dall'olio di pesce.

■ Nutraceutici e dislipidemie pediatriche

In generale i nutraceutici possono essere utilizzati nel trattamento dei pazienti con dislipidemia come coadiuvanti del trattamento dietetico-nutrizionale e farmacologico, essendo di fatto già stati inclusi nelle recenti linee guida per il trattamento della dislipidemia in età adulta e in pazienti pediatriche di età superiore a sei anni,¹³ allo scopo di ridurre i valori di colesterolo totale e LDL e nella prevenzione primaria, soprattutto in pazienti con alterazione moderata del profilo lipidico. Il loro utilizzo è considerato sicuro e, di solito, è ben tollerato. I nutraceutici esercitano la loro azione ipolipemizzante attraverso diversi meccanismi: inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo, inibizione della sintesi epatica del colesterolo, induzione dell'escrezione di colesterolo e un'azione mista.

Oltre agli acidi grassi omega-3, i nutraceutici ad azione ipolipemizzante di maggior rilevanza e per i quali esiste maggior evidenza scientifica in età pediatrica sono le fibre solubili, i fitosteroli e gli stanoli vegetali.

Le fibre solubili aumentano l'escrezione fecale di colesterolo e sali biliari e inibiscono la sintesi epatica del colesterolo; il loro effetto ipolipemizzante è principalmente dovuto alla viscosità. Studi osservazionali hanno correlato l'assunzione abituale di fibre a una riduzione del rischio cardiovascolare.¹⁴ Uno studio condotto in Giappone su 5.873 bambini in età scolare ha dimostrato che l'assunzione di fibre risulta inversamente correlata ai valori di colesterolo totale plasmatico e allo sviluppo di sovrappeso e obesità, confermando i dati già rilevati nella popolazione adulta. In età pediatrica, l'apporto giornaliero di fibre dovrebbe derivare per la maggior parte da un'adeguata assunzione di frutta, verdura e cereali integrali; la supplementazione con fibre solubili può essere presa in considerazione per ridurre i valori di colesterolo totale ed è solitamente ben tollerata e priva di effetti collaterali.

I fitosteroli e gli stanoli sono composti bioattivi derivati dalle piante, strutturalmente simili al colesterolo. L'utilizzo di alimenti arricchiti con fitosteroli è stato da anni incluso nelle indicazioni americane per la riduzione del colesterolo LDL in età pediatrica. La letteratura disponibile in età pediatrica non è ricca, ma gli studi disponibili dimostrano che l'assunzione di fitosteroli è associata a riduzione dei valori plasmatici di colesterolo totale in bambini con ipercolesterolemia moderata e/o con ipercolesterolemia familiare.^{15,16}

È importante sottolineare come alcuni nutraceutici ad azione ipolipemizzante utilizzati per i pazienti adulti non possano invece essere utilizzati in età pediatrica. L'utilizzo del riso rosso fermentato (il cui principio attivo è la monacolina), in particolare, è stato recentemente vietato in soggetti di età inferiore a

18 anni; peraltro, in generale non possono essere commercializzati né utilizzati (anche negli adulti) prodotti che contengano concentrazioni di monacolina superiori a 3 mg.

In conclusione, l'utilizzo di nutraceutici ad azione ipolipemizzante in età pediatrica sembra una strategia promettente, ma presenta possibili rischi. Nella pratica clinica, la disponibilità di nutraceutici senza prescrizione medica potrebbe condurre a un loro uso incontrollato con autoprescrizione, dosaggi errati e/o terapie assunte in modo discontinuo, con un rischio di aumento degli effetti collaterali e di riduzione dell'azione terapeutica. Inoltre, gli studi disponibili in età pediatrica sono limitati e condotti su piccoli campioni di pazienti. Il trattamento nutrizionale e un intervento sullo stile di vita rimangono il caposaldo dell'intervento in età pediatrica in pazienti con dislipidemia, in associazione ad adeguata terapia farmacologica. Dopo i 6 anni di età, l'utilizzo di fibre solubili e di fitosteroli/stanoli può essere considerato come complemento dell'intervento nutrizionale in bambini con dislipidemia genetica, sempre su indicazione e sotto controllo del lipidologo pediatra di riferimento.¹⁷

■ Nutraceutici come integratori alimentari

Alcuni nutraceutici possono essere utilizzati per correggere carenze nutrizionali o mantenere un adeguato apporto di determinati nutrienti, specialmente in alcuni periodi particolarmente sensibili e/o critici dello sviluppo del bambino, nei quali si verifica una maggiore richiesta da parte dell'organismo di nutrienti a valenza funzionale, con necessità, appunto, di integrazione, anche per periodi di tempo limitati.

Vitamina D

È ormai noto che la vitamina D, oltre a una fondamentale azione su sviluppo, maturazione e salute ossea, prevenendo rachitismo e osteomalacia e favorendo l'acquisizione della massa ossea, abbia importanti effetti extrascheletrici, in particolare nelle infezioni respiratorie, nell'asma, nella dermatite atopica e nelle allergopatie, nelle malattie autoimmuni, nell'obesità e nella sindrome metabolica.

È altrettanto evidente che la popolazione pediatrica italiana, ma non solo, presenti una condizione di ipovitaminosi (concentrazioni ematiche di 25(OH)D inferiori a 30 ng/ml) in circa il 50% dei soggetti. Tale condizione è legata a svariati fattori predisponenti, quali la mancata supplementazione post-natale, soprattutto negli allattati al seno, la prematurità, l'etnia, la scarsa esposizione solare, oltre a condizioni patologiche quali insufficienza epato-renale, terapie croniche con alcuni farmaci antiepilettici e/o steroidei, malassorbimento e diete selettive come quella vegana. Al fine di prevenire la suddetta ipovitaminosi e i rischi conseguenti, le attuali raccomandazioni ne prevedono la supplementazione con 400 UI/die, nel corso del primo anno, nei neonati a termine, indipendentemente dal tipo di allattamento (con possibilità di arrivare a 1.000 UI/die se presenti fattori di rischio); nei pretermine sono invece raccomandate 200-400 UI/die se alla nascita il peso risulta inferiore ai 1.500 grammi, 400-800 UI/die se >1.500 grammi, fino a 40 settimane di età gestazionale, proseguendo poi con 400 UI/die fino al 12° mese.

Successivamente, da 1 a 18 anni, è consigliabile una supplementazione con 600 UI/die nei mesi autunnali e invernali (1.000 UI/die in presenza di fattori di rischio).¹⁸

Fluoro

La carie è una patologia multifattoriale che riconosce numerosi fattori di rischio, quali elevata concentrazione di specifici batteri cariogeni (*Streptococchi mutans*, lattobacilli), scorrette abitudini alimentari con eccesso di zuccheri semplici, scarsa igiene orale, insufficiente esposizione al fluoro e basso livello socio-economico.

A eccezione di quelle fluorate, le acque minerali italiane contengono mediamente 0,2 mg/l di fluoro; le fonti alimentari che lo contengono sono, in particolare, il pesce (0,2-3 mg/kg), i frutti di mare (0,3-1,5 mg/kg), le uova (0,3 mg/kg) e il tè (0,5 mg/kg). Poiché nelle prime epoche di vita può pertanto risultare difficile raggiungere il fabbisogno quotidiano di fluoro (0,25-4 mg/die) con le sole fonti alimentari ed essendo il suo ruolo strategico nella prevenzione della carie, il Ministero della Salute ne raccomanda la supplementazione, utilizzando un dentifricio contenente almeno 1.000 ppm di fluoro, 2 volte al giorno, in dose *pea size*, dai 6 mesi ai 6 anni di età, con la possibilità di ricorrere a supplementazione farmacologica alla dose di 0,25 mg/die dai 6 mesi ai 3 anni e 0,50 mg/die dai 3 ai 6 anni di età, in gocce o pastiglie, qualora sussista un'oggettiva difficoltà o in soggetti ad alto rischio di carie. Poiché, in età pediatrica, un'assunzione di fluoro eccessiva e protratta nel tempo (per eventi accidentali o per contemporaneo utilizzo di acqua fluorata, dentifrici e supplementi fluorati) può causare fluorosi dentale (evidente con macchie nello smalto), risulta assolutamente indispensabile un'accurata supervisione da parte dei *caregiver*, specialmente quando si adotti come strategia preventiva l'utilizzo di dentifricio fluorato.

Zinco e vitamina C

Il ruolo dello zinco come agente immunomodulatore è ormai stato ampiamente chiarito, grazie alla sua azione favorente l'attività della timulina, ormone prodotto dal timo e necessario per la corretta maturazione e la corretta funzione delle cellule T, per la produzione timica di linfociti T CD4+ con un adeguato rapporto CD4+/CD8+ e di citochine quali IL-2 e IFN- γ , per l'attività delle cellule *natural killer* (NK), con mantenimento di un corretto rapporto TH1/TH2. Evidenze per effetti benefici della sua supplementazione (si veda la Tabella 1 per i fabbisogni giornalieri) sono state riportate nella diarrea da *E. coli* enterotossigeno e, in generale, negli episodi di diarrea acuta, con riduzione della durata della diarrea di 0,5 giorni ($p=0,02$) in bambini <5 anni e della diarrea cronica di 0,68 giorni ($p>0,0001$),¹⁹ tanto da indurre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Unicef a consigliarne la supplementazione regolare durante gli episodi di diarrea almeno nei Paesi in via di sviluppo. Ulteriori evidenze sembrano essere presenti nella prevenzione dell'otite media acuta e delle infezioni delle basse vie aeree clinicamente definite.²⁰

Un'azione immunomodulante con incremento dell'attività linfocitaria, delle cellule NK e chemiotattica, unitamente alle note proprietà antiossidanti è stata anche dimostrata per

la vitamina C, vitamina idrosolubile, le cui principali fonti alimentari sono peperoni, pomodori, vegetali a foglia verde, agrumi e kiwi (si veda la Tabella 2 per i fabbisogni giornalieri).

Una metanalisi riportata nel Cochrane Database, che ha valutato 29 studi clinici per un totale di 11.306 soggetti coinvolti, finalizzata a valutare l'efficacia della vitamina C nella prevenzione e nella terapia della rinite comune, ha concluso per una riduzione della durata della sintomatologia nel 14% dei bambini che assumevano regolarmente vitamina C a dosi di almeno 0,2 gr/die come prevenzione e nel 18% dei bambini che ne assumevano 1-2 g/die, mentre non è stata dimostrata l'efficacia della supplementazione in terapia.²¹ Un'altra metanalisi Cochrane, relativa all'efficacia della supplementazione con vitamina C nella prevenzione e nella terapia della polmonite, considerando, per quanto riguarda la prima azione, 3 studi, per un totale di 2.335 soggetti, ha riportato evidenze troppo deboli per una raccomandazione, mentre possibili benefici sono sembrati derivare dalla metanalisi di 2 studi su 197 casi di polmonite trattati con vitamina C, in particolare nei soggetti con bassi livelli ematici pre-terapia.²²

Tabella 1. Livelli di Assunzione giornaliera Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana (LARN), Società Italiana Di Nutrizione Umana, IV Revisione (Zinco).

| Categoria | Età | Fabbisogno (mg/die) |
|-----------|----------------|---------------------|
| Lattanti | 6 mesi- 1 anno | 3 |
| Bambini | 1-3 anni | 5 |
| | 4-6 anni | 6 |
| | 7-10 anni | 8 |
| Ragazzi | 11-14 anni | 12 |
| | 15-17 anni | 12 |
| Ragazze | 11-14 anni | 9 |
| | 15-17 anni | 9 |

Tabella 2. Livelli di Assunzione giornaliera Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana (LARN), Società Italiana Di Nutrizione Umana, IV Revisione (Vitamina C).

| Categoria | Età | Fabbisogno (mg/die) |
|-----------|----------------|---------------------|
| Lattanti | 6 mesi- 1 anno | 35 |
| Bambini | 1-3 anni | 35 |
| | 4-6 anni | 45 |
| | 7-10 anni | 60 |
| Ragazzi | 11-14 anni | 90 |
| | 15-17 anni | 105 |
| Ragazze | 11-14 anni | 80 |
| | 15-17 anni | 85 |

Bibliografia

1. Zeisel SH. Regulation of “Nutraceuticals.” *Science* 1999;285:185-6.
2. FDA/CFSAN resources page. Food and Drug Administration Web site. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/dietsupp.html>.
3. Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2004/07/15/004G0201/sg>.
4. Bhabatosh DAS, Nair GB. Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *J Biosci* 2019; 44:117.
5. Nguyen M, Holdbrooks H, Mishra P, et al. Impact of Probiotic *B. infantis* EVC001 Feeding in Premature Infants on the Gut Microbiome, Nosocomially Acquired Antibiotic Resistance, and Enteric Inflammation. *Front Pediatr* 2021;9:618009.
6. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(13):1421-8.
7. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(1):103-22.
8. Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? *Nutrients* 2019;11(2):431.
9. Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018;10(11):1678.
10. Pei-Chen Chang J. Personalised medicine in child and Adolescent Psychiatry: Focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and ADHD. *Brain Behav Immun Health* 2021;16:100310.
11. EFSA Panel on Dietetic Products. *EFSA J* 2010;8:1796-828.
12. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011;96(4):350-53.
13. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
14. Yang Y, Zhao LG, Wu QJ, et al. Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2015;181(2):83-91.
15. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2):338-44.
16. Ribas SA, Sichieri R, Moreira ASB, et al. Phytosterol-enriched milk lowers LDL-cholesterol levels in Brazilian children and adolescents: Double-blind, cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;S0939-4753(17)30225-9.
17. Banderali G, Capra ME, Viggiano C, et al. Nutraceuticals in Paediatric Patients with Dyslipidaemia. *Nutrients* 2022;14(3):569.
18. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):51.
19. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. *Food Nutr Bull* 2009;30(1 Suppl):S41-59.
20. Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int J Epidemiol* 2010;39(3):795-808.
21. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000980.
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000980.

Per contattare l'autore **Giacomo Biasucci**: g.biasucci@ausl.pc.it



A cura di **Nicola Principi**

Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEL QUESTIONARIO MODIFICATO M-CHAT/F PER LA DIAGNOSI DI AUTISMO NEL BAMBINO AL SECONDO ANNO DI VITA: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI DELLA LETTERATURA

Sensitivity and Specificity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (Original and Revised): A Systematic Review and Meta-analysis.

Wieckowski AT, Williams LN, Rando J, et al. *JAMA Pediatr* 2023;177(4):373-83.

Una precoce individuazione dei bambini con problematiche che possono essere fatte rientrare nei cosiddetti disturbi dello spettro autistico (DSA) (alterazioni del sistema comunicativo verbale e non verbale e dei meccanismi che orientano e organizzano l'interazione sociale e la vita di relazione con conseguenti disturbi del comportamento, limitazioni degli interessi, attività ripetitive e stereotipie) è essenziale. Solo così, infatti, è possibile mettere in atto un intervento terapeutico completamente efficace, che consenta un completo ritorno alla normalità o, almeno, a una situazione accettabile.

Sul piano pratico è, oggi, dimostrato come sia possibile arrivare a formulare una diagnosi di DSA anche nel corso del secondo anno di vita, un'età ideale per una terapia massimamente produttiva. In realtà, in molti Paesi, e, purtroppo, l'Italia è tra questi, le iniziative per uno *screening* precoce sono state spesso tardive, non egualmente distribuite sul territorio nazionale e non sempre basate sulle stesse modalità diagnostiche. Inoltre, per quanto suggerita da molte parti, è spesso mancata la costituzione di vere e proprie strutture capaci di coinvolgere e far collaborare tutti gli operatori necessari all'approccio diagnostico e terapeutico dei bambini con DSA, inclusi i pediatri di libera scelta, i neuropsichiatri infantili e le stesse famiglie, così da rendere uniforme e più rapido l'accertamento del problema e l'avvio della soluzione. Da qui, il ritardo diagnostico, spesso oltre i 4 anni o addirittura all'inizio della scuola dell'obbligo. Si deve, comunque, ricordare che formulare precocemente un sospetto di DSA non è facile. La semplice visita medica, anche effettuata dal pediatra più esperto, può non cogliere i

sintomi di DSA, se non nei casi già largamente sintomatici e, quindi, bene evidenti solo nel bambino più grande, quello più difficile da recuperare. Può perdere i casi ancora lievi, quelli che si manifestano nel bambino più piccolo, che sono la spia del possibile sviluppo a distanza di problematiche molto serie e che, se colte precocemente, possono essere molto più efficacemente bloccate nel loro sviluppo negativo e fatte regredire. L'individuazione precoce presuppone, tuttavia, una prolungata osservazione del piccolo e un lungo colloquio con i genitori, cose difficili da effettuare nell'ambulatorio del pediatra. Solo un ampio spettro di informazioni provenienti dal nucleo familiare e indicative della capacità del bambino di interferire in modo corretto con l'ambiente può permettere un fondato e molto precoce sospetto diagnostico. È questa la ragione per cui, ormai da anni, sono stati sviluppati appositi questionari che il pediatra può somministrare ai genitori al momento dei controlli di salute durante il secondo anno di vita, intorno ai 18 mesi, e dai quali può trarre le informazioni utili a definire l'esatta situazione di ogni bambino, identificare i soggetti a rischio e, quindi, prendere contatto con neuropsichiatri infantili per la conferma del sospetto diagnostico e l'avvio della terapia. Tra i questionari, quello più diffuso anche in campo internazionale, è il questionario M-CHAT. Questo va compilato tra i 18 e i 24 mesi e contiene 20 domande che permettono una valutazione delle precoci abilità sociali-comunicative come: l'attenzione congiunta e il gioco di finzione, il linguaggio, le risposte sensoriali e l'autoregolazione, la teoria della mente, le funzioni motorie e lo sviluppo emotivo/relazionale. Se le risposte dei genitori indicano carenze in 8 o più risposte è necessario un intervento immediato di approfondimento sia

diagnostico sia terapeutico; con punteggi tra 2 e 7 è indicato un follow up stretto con una rivalutazione offerta, appunto, dal questionario M-CHAT/F che ripropone la riconsiderazione degli aspetti poco chiari rivelati da M-CHAT.

Uno dei problemi di questi e altri simili test volti a valutare l'esistenza di segni precoci di autismo è la loro effettiva validità, misurata attraverso le loro sensibilità e specificità e, quindi, la capacità di dare informazioni attendibili con minimo rischio di falsi positivi, che attiverebbero controlli e interventi non necessari, o falsi negativi, che escluderebbero da un intervento utile soggetti che ne avrebbero effettivo bisogno. Purtroppo, fare valutazioni attendibili della validità di indagini su questionario non è facile, per tutto un insieme di fattori insiti nello stesso tipo di indagine, tra i primi la possibile poca chiarezza delle domande, l'incapacità dei genitori di intendere pienamente il significato di quanto chiesto o la difficoltà degli stessi di ammettere eventuali limiti del proprio figlio, mentendo, quindi, nella risposta. Ciò spiega perché, nel tempo, siano state fatte diverse e opposte conclusioni sul valore di M-CHAT e M-CHAT/F. Si è passati da dati di assoluta insufficienza, che attribuivano al test un valore predittivo positivo di solo 0,40%-0,58% ad altri, nettamente più ottimistici, che arrivavano a definire per M-CHAT una sensibilità e una specificità vicine al 100%. Il lavoro di Wieckowski e collaboratori sembra poter dare una risposta importante, anche se non definitiva, al problema. Analizzando 50 studi, questi autori hanno concluso che M-CHAT/F avrebbe una sensibilità dell'83% (IC 95%: 77-88) e una specificità del 94% (IC 95%: 89-97), valori del tutto favorevoli per un uso sistematico del questionario, visto che nella clinica si ritiene affidabile un test che

abbia sensibilità e specificità >70%. In realtà, i valori segnalati potrebbero essere lievemente diversi perché i lavori utilizzati per lo studio presentano notevoli differenze metodologiche sia nella conferma dei casi inizialmente dubbi, sia nel numero e nel tipo di bambini arruolati. Al di là, quindi, della necessità di ulteriori conferme con studi che includano una conferma definitiva a distanza di quanto M-CHAT/F indica, si capisce come gli autori considerino il test una valida misura di *screening* iniziale del rischio di DSA. È chiaro, tuttavia, che un approccio risolutivo al problema della diagnosi precoce di DSA debba prevedere ulteriori controlli successivi allo *screening* iniziale, fondamentale per avviare il discorso, ma inevitabilmente non conclusivo, per la necessità di conferma dei casi supposti positivi o negativi. Sembra facile concludere che solo valutazioni ripetute ma già a partire, magari con M-CHAT/F, dal secondo anno di vita, possono affrontare in modo completo il problema di DSA. Ciò sembra indicare ancora una volta l'importanza del pediatra di libera scelta che può iniziare, attraverso la collaborazione con la famiglia e l'uso di strumenti come M-CHAT/F, a fare un primo importante *screening*. Ulteriori controlli nei mesi successivi e la collaborazione con i servizi di neuropsichiatria infantile possono completare in modo efficace l'approccio razionale ai DSA. Una possibilità, utile anche ai fini della ricerca su frequenza e tipo di DSA nella popolazione pediatrica italiana, potrebbe essere quella di distribuire in modo sistematico il questionario o altra misura di *screening*, eguale per tutti i bambini e in modo uniforme sul territorio nazionale, durante uno dei controlli di salute regolarmente effettuati dal pediatra di libera scelta, nel secondo anno di vita, ad esempio ai 15-18 mesi di vita.

I LATTI ARTIFICIALI E LE AFFERMAZIONI RELATIVE AL LORO VALORE PER LA NUTRIZIONE E IL MANTENIMENTO DELLA SALUTE

Health and nutrition claims for infant formula: international cross-sectional survey.

Cheung KY, Petrou L, Helfer B, et al. BMJ 2023;380:e071075.

La superiorità del latte materno sulle formule artificiali è indiscussa e ciò spiega perché in tutto il mondo vengono da anni mantenute attive iniziative per incentivare quanto più possibile l'allattamento al seno e ridurre al minimo, solo in casi accuratamente selezionati, l'uso del latte artificiale. D'altra parte, allattare è positivo anche per le madri, non solo per l'interscambio psicoaffettivo con il bambino, ma anche per il ruolo che l'allattare ha sulla prevenzione del cancro mammario e ovarico e sullo sviluppo del diabete di tipo 2. La mancanza dell'allattamento al seno è considerata responsabile

ogni anno nel mondo di 600.000 morti pediatriche per polmonite e diarrea e di 100.000 morti materne per le sopraricordate malattie. Anche se queste cifre comprendono prevalentemente le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, dove altri fattori giocano un ruolo rilevante nel condizionare malattie e morte, è innegabile che l'eventuale mancanza o riduzione della durata dell'allattamento al seno può avere ricadute pesanti anche nel mondo occidentale. Non sempre, tuttavia, tutte le madri che potrebbero allattare lo fanno. La decisione di allattare al seno può essere influenzata da una miriade di fattori, incluso

il ruolo giocato dall'industria dei prodotti alimentari per l'infanzia. Una cattiva interpretazione di quanto può essere pubblicizzato da chi produce i lattini artificiali per esaltare le caratteristiche benefiche dei propri prodotti può convincere madri dubbiose a evitare del tutto l'allattamento al seno o a ridurlo a tempi assai più ridotti di quanto sarebbe auspicabile. Il rischio non è proprio trascurabile se una recente pubblicazione, redatta in collaborazione da ONU e Unicef (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240044609>), aveva già messo in evidenza come "forte, personalizzata e persuasiva" potesse essere l'azione pubblicitaria esercitata dall'industria tramite le cosiddette infrastrutture digitali come i siti web e come certe affermazioni, non sempre adeguatamente supportate, potessero indurre decisioni discutibili, allontanando le donne dall'allattamento al seno. Per documentare se, come e quanto l'industria potesse realmente dare informazioni devianti nella presentazione dei propri prodotti, un gruppo di ricercatori di diversi Paesi ha analizzato i siti web delle industrie di prodotti alimentari per l'infanzia con sedi in 15 Paesi (Australia, Canada, Germania, Italia, Norvegia, Pakistan, India, Russia, Giappone, Arabia Saudita, Nigeria, Sudafrica, Spagna, Regno Unito e USA) focalizzando l'attenzione sui lattini per le diverse età e su quelli speciali per determinate malattie. Le affermazioni relative al possibile effetto benefico di uno o più componenti di ogni singolo prodotto sulla crescita, sullo sviluppo o sulla salute in genere sono state selezionate. Inoltre, per ciascuna affermazione, hanno poi valutato quali referenze bibliografiche fossero poste a supporto e quale valutazione di qualità potesse essere fatta per ciascuna referenza.

I risultati hanno riguardato un totale di 757 lattini artificiali per l'infanzia. In media, ognuno di essi riportava almeno 2 sottolineature informative riguardanti un totale di 31 argomenti. Tra i 608 lattini con più di un'informazione, le più comuni riguardavano il fatto che una determinata componente aiutava/supportava lo sviluppo del cervello e/o degli occhi e/o del sistema nervoso centrale (323 lattini, 53%, 13 componenti), rafforzava/supportava il sistema immunitario (239 lattini, 39%, 12 componenti), aiutava/supportava la crescita e lo sviluppo (224 lattini, 37%, 20 ingredienti). Quarantuno gruppi di componenti erano associati con più di un'informazione, ma in molti casi queste ultime non erano associate ad alcuno studio (307 lattini, 50%). Gli ingredienti più spesso citati erano gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (278 lattini, 46%); prebiotici, probiotici, o combinazioni di questi (225 lattini, 37%); e proteine idrolizzate (120 lattini, 20%, 9 citazioni). Solo 161/608 (26%) prodotti con più di un'informazione avevano una referenza scientifica per supportare le informazioni stesse. Di queste, il 50% erano studi clinici, il 20% riviste riassuntive. Solo il 28% degli studi clinici era stato regolarmente registrato e autorizzato. Infine, l'analisi degli studi citati a supporto delle affermazioni ha rivelato che il 90% degli studi clinici aveva importanti limitazioni metodologiche e che tutte le riviste riassuntive erano ad altissimo rischio di errori strutturali.

Gli autori hanno concluso che il problema della discutibilità

delle informazioni che l'industria fornisce al pubblico, inclusa la classe medica, attraverso i propri siti web circa le proprietà dei lattini artificiali è ancora del tutto aperto, malgrado i ripetuti sforzi fatti da diverse importanti Istituzioni internazionali (*First Steps Nutrition Trust, International Baby Foods Action Network, OMS, Unicef*) per una più attenta regolamentazione della materia. Il problema maggiore è che molte affermazioni circa i vantaggi della presenza nel latte artificiale di determinate componenti sono basate non su studi scientifici condotti nel bambino con metodologie ineccepibili, ma riportano semplicemente opinioni supportate da studi condotti sull'animale da esperimento o, se riferite all'uomo, su dimostrazioni condotte in soggetti carenzati nei quali l'aggiunta di certe sostanze ripristina condizioni di salute accettabili. Per esserne certi e utilizzare determinate affermazioni bisognerebbe avere a supporto studi clinici controllati in doppio cieco con lunghi follow up, molto complessi e costosi, che nessuna industria può o ha voglia di fare. Ciò che si dovrebbe comprendere, inoltre, è che la presenza di certe componenti nei lattini artificiali non aggiunge nulla a quello che questi prodotti dovrebbero avere, visto che la loro composizione mima quanto più possibile quella del latte materno. In definitiva, quindi, inutile dire che un prodotto fa bene perché ciò è implicito nella logica della creazione di un latte artificiale ottimale. Sottolinearlo, vuol dire far credere che quel prodotto sia anche meglio del latte materno o, comunque, non inferiore, creando meccanismi che portano a non allattare o a smettere il prima possibile. La conclusione è che se l'industria va elogiata per il continuo cercare di produrre lattini artificiali quanto più simili al latte materno, questo resta un alimento diverso non sostituibile e che ogni intervento per convincere della bontà dei lattini artificiali, anche quello di magnificarne la composizione, dovrebbe essere vietato. Certi tipi di intervento pubblicitario sono, per altro, sempre più comuni. Un esempio tipico a tal proposito è quello degli integratori. Se si dovesse valutare in base al numero di prodotti commercializzati negli ultimi anni si dovrebbe concludere che in Italia sono più i soggetti che debbono essere "integrati" rispetto a quelli sani, dimenticando che le carenze vere sono poche e quasi mai relative a tutte le componenti degli integratori commercializzati. Inoltre, anche quando ci siano presupposti teorici che sembrano indicare un potenziale effetto positivo che trasformerebbe un cosiddetto integratore in un farmaco, certe affermazioni non sono sufficientemente supportate da giustificarne un impiego diffuso. Il caso della vitamina D è paradigmatico. Tutti abbiamo letto che la vitamina D ha effetti extra-scheletrici, ma l'esatto ruolo di essa nelle varie situazioni cliniche a cui potrebbe essere associata è tutto da dimostrare. Serve per tutto, ma non si sa se ciò sia realmente vero, in quali patologie può avere un ruolo terapeutico, quali siano i dosaggi da indicare e per quanto tempo. In conclusione, certi aspetti della pubblicità andrebbero meglio analizzati e, magari, meglio regolamentati.

ESPOSIZIONE AGLI ANTIACIDI NEL CORSO DELLA VITA FETALE E NELL'INFANZIA E RISCHIO DI SVILUPPO DI MALATTIE ALLERGICHE

Prenatal and Infant Exposure to Acid-Suppressive Medications and Risk of Allergic Diseases in Children.

Noh Y, Jeong HE, Choi A, et al. JAMA Pediatr 2023;177:267-77.

Già in passato era stata evidenziata una possibile correlazione tra l'uso di antiacidi, in particolare gli inibitori di pompa protonica (IPP) e degli antagonisti dei recettori istaminici H₂ (H₂RSAs) durante la vita fetale e nella prima infanzia e lo sviluppo successivo di asma o altre patologie allergiche. Il fatto che sia il consumo di questi farmaci nella popolazione pediatrica, sia l'incidenza delle malattie allergiche nei bambini fossero di recente ampiamente aumentati aveva rinforzato questa supposizione, tanto più che, nel frattempo, si erano trovate plausibili spiegazioni per giustificare l'interdipendenza tra i due fenomeni. Si era pensato che la riduzione dell'acidità gastrica potesse interferire con la digestione degli allergeni alimentari, così favorendo la sensibilizzazione verso certi alimenti e l'aumento del rischio di sviluppo successivo di forme allergiche. Inoltre, si era associata l'ingestione di IPP o H₂RSAs con la conseguente, ben nota, modifica della composizione del microbiota intestinale e, visto il ruolo di questo nella regolazione della funzionalità del sistema immunitario, si era dedotto che gli antiacidi potevano giustificare una più facile insorgenza delle malattie allergiche, asma compreso. In realtà, nessun dato definitivo sulla correlazione tra consumo di antiacidi e sviluppo di patologia allergica aveva potuto essere raccolto perché moltissimi studi al riguardo presentavano forti limitazioni metodologiche. Nella maggioranza dei casi, infatti, si era semplicemente confrontata l'epidemiologia dei due fenomeni, senza considerare le caratteristiche dei soggetti studiati e la contemporanea presenza, oltre all'uso di antiacidi, anche di altre variabili capaci di influenzare di per sé l'incidenza delle malattie allergiche, indipendentemente dal ruolo svolto dagli antiacidi. Ad esempio, in molti studi non è stato preso in considerazione il ruolo della genetica nella determinazione dell'asma e soggetti con o senza storia familiare di patologia allergica sono stati valutati insieme, introducendo, quindi, un errore di campionamento estremamente grave per una valutazione corretta del vero ruolo degli antiacidi.

Il lavoro di Noh e collaboratori affronta il problema con una metodologia più corretta e cerca, quindi, di approfondire il discorso, o, addirittura di risolverlo. Gli autori hanno confrontato due differenti gruppi di bambini. Il primo era costituito da soggetti nati da gravidanze nelle quali le madri avevano ricevuto almeno una volta un ciclo terapeutico con antiacidi nel corso della gestazione; questo campione è stato confrontato con soggetti partoriti da donne mai trattate con questi farmaci. Il secondo gruppo era costituito da bambini che avevano o

non avevano ricevuto antiacidi almeno una volta nei primi sei mesi di vita. Gli esposti agli antiacidi durante la gravidanza sono stati seguiti fino a quando si è realizzato uno dei possibili punti terminali del controllo, vale a dire la comparsa di patologia allergica, il decesso o la fine del periodo previsto per la durata dello studio (13 anni); quelli esposti dopo la nascita sono stati seguiti a partire dai 6 mesi di vita, utilizzando per la conclusione del follow up le stesse valutazioni. Per ciascuno di soggetti arruolati, ogni manifestazione clinica riferibile a una patologia allergica (asma, rinite allergica, dermatite atopica, allergia alimentare) è stata precisamente documentata. Inoltre, per ogni bambino, è stata raccolta tutta una serie di informazioni relative alla coesistenza di condizioni che avrebbero potuto essere considerate fattori confondenti nell'analisi dei risultati (età della madre al parto, livello economico e luogo di residenza della famiglia, condizioni di salute della madre con particolare rilievo alla presenza di patologie allergiche e obesità, uso di altri farmaci in gravidanza, numero di visite di controllo durante la gravidanza, uso di sigarette) e che sono state inserite in una complessa valutazione statistica.

Il gruppo relativo all'esposizione fetale ha arruolato 4.149.257 coppie madre-figlio con 808.067 casi di esposizione fetale. Di questi, 763.755 avevano ricevuto H₂RSAs e 36.529 IPP. I dati raccolti hanno evidenziato che, indipendentemente dal tipo di antiacido utilizzato, l'esposizione fetale a questi farmaci non comportava alcun rischio di sviluppo di patologia allergica dopo la nascita. Il rapporto di rischio per tutte le malattie allergiche è stato calcolato in 1,01 (IC 95% 1,01-1,02), per l'asma in 1,02 (IC 95%: 1,01-1,03), per la rinite allergica in 1,02 (IC 95%: 1,01-1,02), per la dermatite atopica in 1,02 (IC 95%: 1,01-1,02) e per l'allergia alimentare in 1,03 (IC 95%: 0,98-1,07). Il gruppo che ha arruolato bimbi esposti agli antiacidi dopo la nascita ha incluso 84.263 casi e altrettanti controlli (74.188 con H₂RSAs, 7.496 con IPP). In questo caso, invece, il rischio di sviluppo di malattie allergiche si è rivelato piuttosto consistente. I calcoli statistici hanno dimostrato un rischio aumentato per tutte le malattie allergiche, con massima evidenza per asma (rapporto di rischio 1,16, IC 95%: 1,14-1,18) e allergia alimentare (rapporto di rischio 1,28, IC 95%: 1,10-1,49).

Le ragioni per queste differenze non sono al momento spiegabili. Gli autori, nell'indicare la necessità di ulteriori studi, suggeriscono che queste differenze possano essere imputate al diverso impatto degli antiacidi sul microbiota intestinale, limitato alla madre o poco influente sul bambino se questi

farmaci sono dati alla gravida, molto più importante nel latitante se somministrati dopo la nascita.

In ogni caso, lo studio, per l'accuratezza della metodica utilizzata, sembra rappresentare un significativo passo avanti nella soluzione del problema del possibile rapporto tra antiacidi e sviluppo di malattie allergiche. In pratica, sottolinea ancora una volta come l'uso dei farmaci nel bambino debba essere

sempre molto oculato. Riguardo agli antiacidi si sa che questi farmaci sono troppo spesso utilizzati più del dovuto, specie per il trattamento del reflusso gastroesofageo. A questo proposito, non sembra inutile sottolineare che gli antiacidi sono importanti nella malattia da reflusso e non nel banale reflusso, condizione di per sé estremamente diffusa, assai benigna e, comunque, non rispondente agli antiacidi.

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DELL'OSSIMETRIA PULSATILE IN FUNZIONE DELLA RAZZA

Evaluating the Accuracy of Pulse Oximetry in Children According to Race.

Ruppel H, Makeneni S, Faerber JA, et al. JAMA Pediatr 2023;177(5):540-43.

Il pulsossimetro od ossimetro, chiamato anche più semplicemente saturimetro, è uno strumento molto semplice da utilizzare, immediato e non invasivo, che indica quale sia la percentuale di emoglobina legata all'ossigeno nei vasi pulsanti, quindi quelli arteriosi. Da tempo utilizzato in ospedale al letto del malato come base iniziale di valutazione di possibili problemi cardiorespiratori, è oggi entrato anche nelle famiglie, specie dopo l'inizio della pandemia di CoViD-19. Visto che la presenza di ipossiemia è stata considerata un criterio per decidere quali pazienti CoViD-19 erano a maggior rischio di evoluzione negativa, molte famiglie, specie quelle con anziani, si sono dotate di questo strumento, ormai acquistabile a pochi euro anche in alcuni supermercati. In genere, in ospedale, il riscontro di valori bassi (<95%) e, quindi, suggestivo di una condizione patologica, richiede il controllo con una metodica più precisa, perché se l'ipossiemia viene confermata, bisogna attivare tutta una serie di ulteriori esami volti a chiarire meglio il problema clinico in essere. La metodica più precisa consiste nella misurazione diretta della saturazione in ossigeno del sangue arterioso, metodica che richiede un prelievo di sangue non sempre agevole, specie nel bambino più piccolo, e la disponibilità di un apparecchio non proprio economico. La necessità di un controllo deriva dal fatto che i dati forniti dal saturimetro sono influenzati da diversi fattori, tra i quali quelli più comuni sono il movimento e la scarsa perfusione dovuta alla bassa temperatura, che possono portare a valori francamente più bassi del reale. Anche il colore della pelle è un fattore da considerare, come l'articolo

di Ruppel e collaboratori chiaramente dimostra. Questi autori hanno confrontato i valori di saturazione ottenuti con il pulsometro (SpO₂) con quelli rilevabili con l'emogasanalisi (SaO₂) in due gruppi di bambini sottoposti a cateterismo cardiaco. I dati sono stati raccolti praticamente in contemporanea, onde consentire una reale comparazione, e hanno dimostrato che il saturimetro portava a una sovrastima dei valori di saturazione. Lo studio ha arruolato 774 pazienti, 201 neri e 573 bianchi, con un'età media di 6,6 e 7,3 anni, rispettivamente. Tra i pazienti con vera desaturazione (SaO₂ <88%) 7 tra i neri (125) e 4 tra i bianchi (4%) avevano il valore di SpO₂ indicativo di normalità (≥92%). All'opposto, tra coloro che, sulla base dei valori di SpO₂, venivano considerati normali (SpO₂ ≥92%), 7 tra i neri (5%) e 4 tra i bianchi (1%), avevano una vera ipossiemia (SaO₂ <88%). Queste differenze, che in passato sono state dimostrate essere anche superiori in caso di valori di SpO₂ estremamente bassi (<80%), dipendono essenzialmente dalla presenza di melanina, che altera il meccanismo di passaggio della luce e porta il saturimetro a calcolare valori sbagliati. Il problema ha, ovviamente, particolare valore per i Paesi dove la popolazione di colore è la maggioranza, ma può cominciare ad avere qualche importanza anche in Italia, visto il continuo crescere del numero di soggetti di età pediatrica immigrati nel nostro Paese. Questo spiega l'interesse che alcune Autorità scientifiche hanno riservato all'argomento e i comunicati che la *Food and Drug Administration* degli USA ha mandato a tutta la classe medica.

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

kaleidOn

PROBIOTIC

"E' una linea di integratori alimentari a base del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* GG che favorisce l'equilibrio della flora intestinale" (1,2)

Senza
glutine (1,2)

Naturalmente
privo di
lattosio (1,2)



Kaleidon probiotic

al gusto di frutti di bosco e al gusto neutro
1 bustina al giorno (1)

Kaleidon probiotic gocce

10 gocce al giorno (2)

1) Foglietto Illustrativo Kaleidon probiotic
2) Foglietto Illustrativo Kaleidon probiotic Gocce

RAFFREDDORE (INFEZIONI DELLE PRIME VIE RESPIRATORIE)

Leo Venturelli
Pediatra, Bergamo

RIASSUNTO

Il raffreddore è un disturbo frequentissimo nel bambino, a risoluzione in genere benigna, ma altamente contagioso. Per evitarne la diffusione, è bene ricordare ai genitori di non accedere allo studio del pediatra di famiglia senza un appuntamento, ma di telefonare prima per ricevere consigli e indicazioni e solo successivamente, una volta inquadrata la situazione, concordare un eventuale accertamento ambulatoriale.



Introduzione e definizione

Il raffreddore è un'infezione delle mucose delle prime vie respiratorie causata da virus detti respiratori. È una malattia infettiva molto contagiosa, ma fortunatamente poco grave. È caratterizzata da naso che cola, ma anche chiuso; il muco del naso può essere chiaro o denso e/o giallo-verdastro. Il bambino tende ad avere qualche altro sintomo associato come febbre, mal di gola, tosse, ingrossamento e/o dolore dei linfonodi del collo.

Domande iniziali

- **Durata:** da quanto tempo è presente il raffreddore?
- **Quantità e qualità** di muco che scende dal naso
- **Febbre:** se sì, che valore ha raggiunto?
- **Distress respiratorio:** il bambino fa fatica a respirare?
- **Severità:** come si presenta il bambino in generale?
- **Sintomi associati:** febbre, faringodinia, starnuti a salve, linfadenopatia?
- **Problemi CoViD-19-correlati:** ci sono stati contatti con altri coetanei (a scuola o in gruppi organizzati, come gli scout) o con familiari risultati positivi al CoViD -19?

Visita urgente se

- Difficoltà respiratoria (non associata a congestione nasale) **(1)**
- Respiro veloce o pesante **(1)**
- Difficoltà respiratoria, in un bambino sotto i 12 mesi **(1)**
- Febbre associata, nei primi 2-3 mesi di vita **(2)**
- Bambino compromesso, debole o poco reattivo **(3)**

Visita durante le ore di studio se

- Sintomi del raffreddore con secrezione nasale chiara per più di due giorni in un neonato
- Difficoltà a succhiare dal seno o al biberon

Abstract

Cold is a very frequent complaint in children, its resolution is usually benign, but it is highly contagious. To avoid spreading, paediatricians should remind parents not to access the office without an appointment: they should instead make a call first, to receive appropriate advices and indications and only later, once the situation has been understood, to agree on a possible outpatient assessment.

Parole chiave

trriage, raffreddore, muco, difficoltà respiratoria

Keywords

trriage, cold, mucus, respiratory distress

- Pelle nasale secca o screpolata (4)
- Dolore o secrezione all'orecchio (5)
- Notevole secrezione nasale con:
 - colore giallo/verde del muco che dura da più di 72 ore (6)
 - secrezione persistente oltre i 7-10 gg in bambino grandicello (6)
 - presenza di striature di sangue nel muco e/o starnuti (7)
- Febbre da più di 2 giorni (8)
- Si associa tosse persistente, poco controllata a domicilio
- Mal di gola per più di 2 giorni, con o senza eruzione cutanea (9)
- Si associano disturbi gastrointestinali come vomito e diarrea
- Ci sono segnali di sintomi allergici (starnuti, prurito a naso e occhi, naso gocciolante o chiuso)

■ Consigli telefonici

- Proporre liquidi da bere al bambino: l'idratazione è sempre importante e l'acqua agisce come mucolitico
- Inalazioni di vapore, se l'ambiente è secco
- Lavaggi nasali con soluzione fisiologica, meglio nebulizzata (10)
- Favorire il riposo
- Tamponare con garza di cotone e acqua bidistillata o fisiologica l'eventuale congestione agli occhi
- Far assumere cibi morbidi
- Paracetamolo/ibuprofene se dolore o febbre associati
- Ricordare ai genitori che il raffreddore è in genere molto contagioso
- Invitare a eseguire un tampone nasale per CoViD-19 se ci sono stati contatti stretti con altre persone o se i sintomi persistono, associati spesso a febbre o a tosse (11)
- Spiegare che in un bambino nei primi anni di vita, specie se frequenta la collettività, avere il raffreddore, spesso fino a 8 episodi nei mesi autunno-invernali, è una situazione da considerare fisiologica, specie nei mesi freddi (da qui la parola raffreddore/raffreddamento)

■ Richiamare se

- La febbre persiste per più di 2 giorni
- La secrezione nasale continua oltre i 7-8 giorni
- Il muco si modifica diventando giallo-verdastro da trasparente o chiaro
- Si associa vomito e/o diarrea
- Il bambino appare affaticato, stanco, svogliato
- Si sviluppa l'otite
- Compare respiro affannoso
- Si presenta faringotonsillite con febbre
- Il test per il CoViD-19 risulta positivo

Bibliografia essenziale

- Colds, coughs and ear infections in children. Visto in: <https://www.nhs.uk/conditions/baby/health/colds-coughs-and-ear-infections-in-children>.
- Lewis-Rogers N, Seger J, Adler FR. Human Rhinovirus Diversity and Evolution: How Strange the Change from Major to Minor. *J Virol* 2017;91(7):e01659-16.
- Schmitt BD. Pediatric Telephone Protocols. 17th Edition. Publisher: American Academy of Pediatrics, 2018.

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

Note e commenti

- (1) Si deve sospettare una polmonite: inizialmente virale, può diventare batterica per sovrainfezione. Utile ricordare la frequenza respiratoria aumentata (tachipnea), che pone il sospetto di forma broncopolmonare alle diverse età. Valori patologici per età:
 - 0-2 mesi: >60 atti/min;
 - 2-12 mesi: >50 atti/min;
 - 1-5 anni: 40 atti/min,
 - sopra 5 anni: >20 atti/min.
- (2) Nel lattante una temperatura febbrile elevata, sui 39-40 °C deve far temere una seria infezione batterica.
- (3) A qualsiasi età la compromissione generale indica infezione seria, spesso broncopolmonare, da valutare urgentemente.
- (4) Pensare a forma di impetigine o pododermite dell'area naso-labiale, causata spesso dal toccarsi e soffiarsi il naso da parte del bambino in situazioni di contaminazione ambientale.
- (5) L'otite media acuta può essere la complicanza di una rinite.
- (6) Sospettare una forma di rinosinusite, anche di origine batterica.
- (7) Pensare a rinite vasomotoria, che spesso si associa a vasodilatazione dei plessi venosi del Valsalva, o a una forma di rinite allergica.
- (8) Sospettare otite o sinusite acuta.
- (9) Si può trattare di tonsillite streptococcica, con associata o meno scarlattina.
- (10) Il lavaggio nasale è sicuramente più efficace se si interviene con una nebulizzazione della soluzione mediante sonda, per evitare che l'acqua scenda massivamente e direttamente nel distretto faringeo.
- (11) L'infezione da Sars-Cov-2 è molto contagiosa e la si deve ricercare anche con tamponi domestici eseguiti in modo corretto o presso le farmacie ogni qualvolta ci sono stati contatti con soggetti positivi o quando la sintomatologia persiste, con o senza evidenti complicazioni.



XXXV

Congresso Nazionale SIPPS

Pediatria 5P

**Predittiva, Preventiva, Personalizzata,
Partecipata, Proattiva**

**23|25 Novembre 2023
Bologna**

RIFERIRE O NO I BAMBINI CON EMANGIOMA INFANTILE?

Da oggi c'è uno strumento che può aiutarti a **riconoscere rapidamente un emangioma infantile ad alto rischio**, per riferire i pazienti ai Centri specializzati e iniziare una terapia corretta e tempestiva



PFI/2020/001

IHReS Infantile Hemangioma Referral Score

- Sviluppato da esperti internazionali
- Validato da medici delle cure primarie

Online tool ¹



Digita
www.ihscoring.com
da **PC, smartphone e tablet**

VAI DIRETTAMENTE AL TOOL

ACCEDI AL TRAINING CON 6 CASI CLINICI

1. www.ihscoring.com

Per conoscere i Centri specializzati e per maggiori informazioni visita il sito

www.emangioma.net

