

RIFLESSIONI

Universo *Pediatria*

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XVIII - N. 2 - Giugno 2023

ISSN 2039-8344

www.riflessionipediatria.com

Diagnosi a colpo d'occhio



LEADING ARTICLE

Il ruolo dell'Odontoiatra infantile nella cura dei disturbi respiratori nel sonno: intervista al Prof. Andrea Scribante
L'importanza della formazione e della prevenzione

Il bambino con dolore toracico
Un approccio standardizzato

Le malattie autoinfiammatorie
Una diagnosi differenziale complessa

Obesità e alimentazione moderna
Abitudini alimentari e sfide globali

La gestione del paziente con displasia broncopolmonare
La necessità di implementare strategie di trattamento personalizzate

La spirometria nella pratica clinica: cosa deve sapere il Pediatra
Esecuzione ed interpretazione in pillole

Il sanguinamento gastrointestinale in età pediatrica
Corretto inquadramento diagnostico

La responsabilità del medico convenzionato
Una figura caratterizzata da un particolare quadro di complessità

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile

Mauro Rissa

Responsabile scientifico pediatria

Gian Luigi Marseglia
Direttore Clinica Pediatrica
Università di Pavia Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
Direttore Scuola di Specializzazione
Università degli Studi di Pavia

Comitato scientifico

Liviana Da Dalt	<i>Padova</i>
Paola Marchisio	<i>Milano</i>
Michele Miraglia del Giudice	<i>Napoli</i>
Jacopo Pagani	<i>Roma</i>
Angelo Ravelli	<i>Genova</i>

Redazione scientifica

Thomas Foadelli	<i>Pavia</i>
Chiara Trabatti	<i>Pavia</i>

Redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Copyright ©2023 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Presentazione

Cari Lettori,
in questo numero tutto "clinico" di Riflessioni, ricorre il tema della pneumologia e delle patologie respiratorie in età pediatrica. A partire dal leading article, sulla gestione del dolore toracico e delle sue diagnosi differenziali, passando per il neonato/lattante affetto da displasia broncopolmonare, per finire alla guida pratica all'utilizzo della spirometria nell'ambulatorio pediatrico. Anche l'intervista al Prof. Scribante, professore associato di Odontoiatria ed esperto di ortognatodonzia pediatrica, si occupa infine di vie respiratorie, delle quali la bocca rappresenta, insieme al naso, la prima porta di ingresso, e dalla cui salute risente anche quella delle vie respiratorie più basse. Le patologie del tratto respiratorio costituiscono la prima causa di morbilità e mortalità al mondo, con una particolare suscettibilità nei primi anni di vita sia per quanto riguarda patologie acute infettive (la polmonite causa, ancora oggi, 1.3 milioni di morti all'anno - molti dei quali prevenibili) che patologie croniche (come asma e tubercolosi). Esposizioni ambientali a fumo di tabacco, microparticolato ed altri inquinanti atmosferici e domestici rappresentano comuni fattori di rischio per lo sviluppo di patologie respiratorie croniche, su cui ancora va attuato un forte investimento in prevenzione. Inoltre, è noto come molte patologie polmonari croniche dell'adulto hanno il loro inizio proprio in età pediatrica (si pensi per esempio alle infezioni virali precoci e allo sviluppo di asma in età scolare o giovane adulta). I processi globali di antropizzazione e il cambiamento climatico, infine, aumentano il rischio di zoonosi e di nuove epidemie infettive, molte delle quali si trasmetteranno per via aerea, come accaduto per il SARS-CoV-2. Tra i tanti vantaggi nel ricorso a fonti di energia rinnovabile e del progressivo abbandono dell'energia da fonti fossili dovremmo ricordare anche questo.
Buona lettura!

La Redazione

Sommario

Il ruolo dell'Odontoiatra infantile nella cura dei disturbi respiratori nel sonno: intervista al Professore Andrea Scribante	3
Il bambino con dolore toracico	9
Le malattie autoinfiammatorie	17
Obesità e alimentazione moderna	24
La gestione del paziente con displasia broncopolmonare	33
La spirometria nella pratica clinica: cosa deve sapere il Pediatra	39
Il sanguinamento gastrointestinale in età pediatrica	44
La responsabilità del medico convenzionato	47

Il ruolo dell'Odontoiatra infantile nella cura dei disturbi respiratori nel sonno: intervista al Professore Andrea Scribante

Il Dottor Jacopo Pagani, membro del Board Scientifico di Riflessioni Universo Pediatria, intervista il Professor Andrea Scribante, Professore Associato dell'Università degli Studi di Pavia e Strutturato presso l'UDA di Ortognatodonzia e Odontoiatria Infantile.

I disturbi respiratori nel sonno sono un problema della Pediatria, poiché circa il 5% della popolazione soffre di questo disturbo, o di sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno. Se parliamo, però, di bambini che russano, arriviamo anche al 10-12% della popolazione. Per questa tipologia di pazienti ci si rivolge spesso al pediatra, e nella cultura generale, almeno fino a qualche anno fa, c'era l'idea che, siccome russamento e apnee sono legate all'ipertrofia adenotonsillare, lo specialista di riferimento fosse l'otorinolaringoiatra. Oggi, invece, c'è un nuovo approccio al disturbo respiratorio del sonno, quello ortodontico/ortopedico.

Buongiorno Professor Scribante. Qual è il ruolo dell'Odontoiatria nell'identificazione precoce e nella cura dei disturbi respiratori nel sonno del bambino?

Il ruolo dell'odontoiatria è cambiato, anche perché ci sono più figure in gioco rispetto a qualche anno fa: nello studio odontoiatrico abbiamo lo specialista



in Odontoiatria generale, che solitamente si avvale della collaborazione di uno specialista in Odontopediatria o di uno o più soggetti che si occupano di specifico dei bambini. In primo luogo, costoro si occupano della prevenzione generale della salute del cavo orale, della rassicurazione del piccolo paziente nei confronti delle procedure odontoiatriche, della prevenzione coi sigillanti occlusali, della ricostruzione degli elementi cariati, e di altre eventuali problematiche relative alla carie. Dopodiché, interviene lo specialista in Ortognatodonzia, che non si occupa solo dell'allineamento dei denti nell'adulto, ma si occupa, più nello specifico – e questo è parte fondamentale del lavoro – proprio della prevenzione di malocclusioni in età pediatrica. Spesso i genitori ci chiedono quale sia l'età per la prima visita: non c'è un limite inferiore, ossia, nel momento in cui il bambino è tranquillo, può venire a fare una visita anche solo ortodontica per vedere l'impostazione dei mascellari, l'impostazione occlusale. Si tratta di visite assolutamente non invasive, che solitamente non danno grossi problemi in termini di collaborazione. Però, se noi possiamo già vedere i bambini dai tre, ai quattro o cinque anni – che sono le età in cui noi cominciamo a interfacciarci con lo sviluppo delle problematiche del sonno –, l'età "classica" per entrare in rapporto con i nostri piccoli pazienti è circa il sesto anno di età.

Come flusso, spesso ci arriva il paziente dall'otorinolaringoiatra o dal pediatra, ossia le figure con cui noi cerchiamo di collaborare in maniera sempre più stretta. Facciamo una serie di valutazioni sia relative all'anamnesi, quindi alla problematica che i genitori del piccolo paziente condividono con noi, e sia in base ad alcuni parametri misurabili e radiologici: facciamo un vero e proprio studio del caso, che comprende delle radiografie, delle impronte e delle fotografie che ci permettono di capire se la problematica dell'apnea del sonno può avere giovamento da un approccio anche ortodontico. Bisogna fare attenzione, perché la letteratura ci dice che noi ortodontisti non possiamo applicare un'apparecchiatura, ad esempio, che allarga il palato, come può essere il disgiuntore rapido del palato, al paziente che presenta solo la problematica di apnea ostruttiva o la problematica di disturbi del sonno. Questo perché

dobbiamo avere anche delle altre caratteristiche ortodontiche: prima tra tutte, la mancanza dello spazio nell'arcata superiore, il mascellare che tende a crescere di meno rispetto al mandibolare, che sono la condizione primaria per noi ortodontisti per poter applicare il disgiuntore. Devo dire che, però, nella quasi totalità dei casi segnalati di disturbi del sonno, abbiamo quasi sempre un aspetto ortodontico di contrazione del mascellare superiore; motivo per cui, dopo la prima parte di prima visita puramente esplorativa e successivamente uno studio del caso, impostiamo un percorso terapeutico di tipo intercettivo, ossia che cerca di sviluppare la malocclusione mentre si sta formando, cambiando fondamentale quella che è l'anatomia, la morfologia del palato del nostro piccolo paziente.

Professor Scribante, qual è il timing e quali sono le caratteristiche che il bambino che russa deve avere per rientrare nella sfera di interesse dell'odontoiatra?

La prima delle caratteristiche da guardare è proprio la volta palatina. Collaborando sempre più spesso con la Pediatria, questo aspetto è emerso in maniera importante negli ultimi tempi. Assieme alla visita classica del cavo orale, in cui il pediatra può comunque diagnosticare già la presenza di decalcificazioni, demineralizzazioni e quindi inviare il paziente all'odontoiatra, magari specialista in Odontoiatria infantile, sicuramente un'occhiata alla forma del palato, alla volta palatina è di grande aiuto. Talvolta, la volta non appare ogivale nella maniera più classica, eppure, poi da un'analisi radiografica vediamo la mancanza di spazio per i canini superiori o altre caratteristiche che ci spingono verso le apparecchiature espansive dell'arcata superiore. Apparecchiature espansive che sono poi di tantissime famiglie: si è partiti, nella storia dell'Ortodonzia, con apparecchiature di tipo mobile, quindi rimovibili, che però hanno un'efficacia che c'è, sicuramente, ma che è molto più legata alla collaborazione del paziente rispetto a un'apparecchiatura fissa come un disgiuntore rapido del palato, che al momento – statistiche alla mano – è l'apparecchio ortodontico più usato al mondo.

Sicuramente il concetto della contrazione del palato si innesta in una riflessione più ampia di una

involuzione che si è notata negli ultimi cinquanta, settant'anni proprio dei diametri trasversi dell'arcata superiore, dovuta verosimilmente al cambio delle abitudini di vita e alimentari, soprattutto della popolazione occidentale. Abbiamo una dieta sempre meno ricca di alimenti che stimolino la muscolatura: questo porta la mandibola a crescere comunque, perché la mandibola è un centro di crescita e cresce più per informazione da DNA, a prescindere dall'ambiente circostante; il mascellare, invece, è un luogo solo di crescita, quindi cresce se viene traziionato dalla muscolatura – motivo per cui rileviamo una frequenza di contrazioni dell'arcata superiore molto alta nella popolazione infantile. Talvolta questo è legato anche ad alcune abitudini viziate – come possono essere succhiamento del dito, della matita o del labbro – che vanno intercettate e non sono semplici da interrompere.

Il ciuccio è un altro grosso tema di discussione con le mamme. Quando ero studente, tra le varie cause di malocclusione di contrazione del mascellare superiore c'erano le abitudini viziate, quindi l'utilizzo del ciuccio. Il ciuccio andrebbe utilizzato ed è benefico in una certa fase dello sviluppo della bocca – i primi sei mesi, fino al primo anno e mezzo. Con l'arrivo dei dentini, quindi già dal sesto mese fino alla fine della permuta, quindi con la fine del secondo anno, andrebbe interrotto, perché la continua interposizione del ciuccio tra le arcate dentarie può generare delle problematiche di morso aperto anteriore, e la suzione del ciuccio può portare, piano piano, a una involuzione dei diametri trasversi dell'arcata superiore. Io mi son portato a casa questa informazione, ho cominciato la professione e quindi, quando vedevo i miei primi pazienti con la contrazione mascellare, andavo subito a fare l'anamnesi e chiedevo se c'erano abitudini di ciuccio, di dito; il genitore, ovviamente, molte volte ci diceva "Sì, c'è il ciuccio, c'è il dito, non riesco proprio a toglierlo": rispondeva che il suo obiettivo a casa sarebbe stato quello di togliere il ciuccio, cercando di rimuovere questo fattore di rischio per la visita successiva.

Quando poi sono diventato padre, ho capito che "tra il dire e il fare" c'è di mezzo un percorso dei nostri piccoli pazienti che non è così meccanicistico, ma che è anche di tipo psicologico, se vogliamo, di

crescita. Dobbiamo accompagnarli nella crescita: non sempre trovare l'abitudine viziosa è così difficile come pensiamo, ma la cosa non semplice è interrompere questo circolo vizioso. E lì, la fantasia la fa da padrona: non c'è una strada giusta. L'importante, dal nostro punto di vista, senza creare del "terrorismo", è far capire alla famiglia che ci sono dei comportamenti che sono più a rischio di altri. Il ciuccio, oltre all'anno e mezzo, in effetti è tra questi – anche se, nella pratica clinica, vediamo dei pazienti che hanno ancora l'abitudine del ciuccio a cinque o sei anni e non hanno alterazioni del palato, così come vediamo alterazioni del palato in pazienti che non hanno mai portato il ciuccio. Sicuramente, il primo filtro quando si sospetta un palato ogivale, è proprio cercare il più possibile di rimuovere l'utilizzo del ciuccio, il succhiamento del dito.

Professor Scribante, qual è l'approccio? Qual è il trattamento che l'ortodontista può proporre al paziente? Qual è la tipologia più efficace, e qual è l'età in cui si può iniziare la terapia?

Tutto parte dalla diagnosi: una volta che abbiamo un sospetto di una contrazione del mascellare, che solitamente è il segno principale che si associa ai disturbi del sonno, solitamente facciamo uno studio del caso. Qual è l'età dello studio del caso? Molto variabile, in effetti, ed è variabile in base alla sintomatologia del paziente, al quadro clinico, alla maturazione del cavo orale del paziente stesso. Se è vero, infatti, che una diagnosi precoce è fondamentale e che una terapia effettuata precocemente ha dei risultati stabili e duraturi nel tempo, è anche vero che non possiamo intervenire quando il nostro paziente è "in fasce". Sono presenti casi di contrazione superiore, ma con bambini che sono troppo piccoli per l'applicazione di apparecchiatura ortodontica. Non tanto per la loro collaborazione – spesso i nostri piccoli pazienti ci stupiscono in positivo sulla collaborazione con le apparecchiature ortodontiche – ma proprio perché dobbiamo fare il più possibile una terapia funzionale a quello che è il picco di crescita del soggetto. Non è detto che tutti i pazienti a sei anni facciano uno studio del caso; solitamente è a sei anni, ma possiamo anche spostarlo a sette, otto o a nove, in base a quella che è la maturazione

scheletrica e la permuta del soggetto. Facciamo delle domande anamnestiche sull'età in cui è stato messo il primo dentino, per capire se il paziente è in anticipo, in lieve anticipo o in lieve ritardo nella propria dentizione; poi, in stretto rapporto con il pediatra, cerchiamo di capire qual è anche la curva di crescita del soggetto. Pensiamo al classico soggetto maschio, che ci arriva magari a sette o otto anni che ha permutato un solo dentino, quando la permuta avrebbe dovuto cominciare già due anni prima, e che magari ha messo il primo dentino intorno all'anno invece che ai sei mesi. In quegli anni, se non se non c'è proprio un disturbo importante, cerchiamo di spostare la terapia un po' più in là nel tempo. Pensiamo invece al soggetto, solitamente di sesso femminile, che ha un picco di crescita più ridotto e più anticipato: in questi casi, la terapia precoce può essere più sensata. Per capirlo, facciamo uno studio del caso. Ossia, il caso comporta solitamente due impronte, che possono essere le classiche impronte che noi chiamiamo "stampini", con il materiale da impronta simile al pongo, che nei soggetti pediatrici è con una reazione di presa molto velocizzata rispetto al materiale che si usa negli adulti, che è più preciso, ma che vuole più tempo nella presa. Altrimenti, ci sono dei sistemi più moderni di scansione digitale, per cui inserendo una telecamera delle dimensioni più o meno di un evidenziatore nel cavo orale, riusciamo a scansionare tridimensionalmente le arcate del paziente e i punti occlusali. Oltre a una riproduzione tridimensionale dei denti, ci servono anche delle fotografie, per vedere qual è il supporto ai tessuti molli che forniscono sia i denti che i mascellari, e due esami radiografici, che sono la teleradiografia latero-laterale e la panoramica. La panoramica è il classico esame che si fa a tutte le età per avere, come dice la parola stessa, una visione generale proprio della permuta: andare a intercettare precocemente delle mancanze o degli eccessi nel numero degli elementi dentari, così come a una inclinazione, magari sbagliata o errata, dei germi di denti che sono ancora in formazione. Inoltre, è utile la teleradiografia, un esame radiografico che visualizza il paziente di profilo e quindi riesce a visualizzare la reciproca posizione dei due mascellari e a vedere le vertebre cervicali per stadiare la crescita del soggetto. Alla fine dello studio del caso, si

fa un "cocktail" tra quello che ci dice l'occlusione, la fase di permuta a cui il paziente è arrivato, l'età anagrafica del soggetto, quello che ci dice il pediatra sulla crescita del soggetto e poi i valori di previsione di crescita che abbiamo dagli esami radiologici che abbiamo a disposizione. A quel punto possiamo definire la necessità o meno dell'espansione dell'arcata superiore – ripeto, quasi sempre nei disturbi del sonno c'è una contrazione più o meno marcata dell'arcata superiore – e poi il timing. Quindi possiamo decidere se iniziare immediatamente, se iniziare dopo sei mesi o dopo un anno dagli esami radiografici. Perché non vogliamo iniziare troppo presto? Perché poi la terapia deve essere portata avanti e poi stabilizzata fino al termine del picco di crescita del soggetto; altrimenti, andiamo incontro a un rischio di recidiva, se agiamo troppo precocemente. Mi è già capitato più volte di vedere pazienti, magari di nove o dieci anni, con una contrazione del palato importante e di cui, anamnesticamente, sappiamo che ha fatto l'espansione del palato a sei anni – magari un'espansione troppo veloce, con una stabilizzazione solo di tre o sei mesi che non permette ai tessuti di rimodellarsi in una nuova posizione; un'espansione troppo veloce può portare a un po' di recidiva di quello che è stato il trattamento. D'altro canto, va detto che l'errore più grande è quello della diagnosi tardiva. Una volta che il soggetto va incontro al picco di crescita, non possiamo più, dal punto di vista intercettivo, agire ortopedicamente a espandere l'arcata superiore. Dobbiamo utilizzare dei sistemi più invasivi, che possono essere dei disgiuntori, che non sono più cementati, ma che hanno un impianto "direttamente" sui mascellari mediante delle mini-viti, oppure l'intervento di maxillo-facciale che si fa poi in età adulta. Quindi, la diagnosi precoce è sempre fondamentale.

Sull'aspetto della terapia, non dobbiamo avere paura che l'ortodontista stia aspettando troppo, oppure abbia agito troppo presto perché può aver fatto delle valutazioni, appunto, radiologiche, che sono possibili solo avendo dei dati in più del paziente, così come anche le apparecchiature ortodontiche – possiamo utilizzare apparecchiature mobili che funzionano benissimo, però hanno più bisogno della collaborazione del paziente. Delle recenti revisioni della letteratura ci hanno dimostrato che, alla fine, l'espansione

sione ottenuta con l'apparecchiatura mobile c'è, ma è sempre inferiore rispetto a quella ottenuta con l'apparecchiatura fissa. Ecco perché il *golden standard*, l'apparecchio che noi utilizziamo maggiormente per questa tipologia di problemi, è il disgiuntore rapido del palato, perché è fisso. Questo non deve preoccupare le famiglie perché è un ingombro relativo. Stiamo parlando di un apparecchio in cui, nel giro di 24-48 ore, il soggetto è arrivato a un equilibrio anche di gestione degli spazi della bocca con la lingua. Non è rischioso dal punto di vista dell'igiene orale, perché i cementi con cui cementiamo questa tipologia di apparecchiature ormai sono a rilascio di fluoro: non c'è un rischio intrinseco, legato all'apparecchio, di un maggiore sviluppo carie sugli elementi in cui viene cementato, addirittura con i cementi vetronomerici abbiamo un'azione protettiva dell'apparecchio nei denti in cui esso viene cementato.

Per la detersione dell'apparecchio, solitamente l'ortodontista fornisce, oltre che delle indicazioni, un piccolo *kit* di sopravvivenza alla famiglia. Adesso sono in studio delle *app*, dei supporti digitali che possono aiutare il paziente nel corso della terapia nel ricordare quella che è la gestione a casa dell'apparecchiatura ortodontica di questo tipo che deve essere attivata mediante l'utilizzo di una chiavetta che fornisce l'ortodontista, solitamente dai genitori una, due o tre volte al giorno a seconda del protocollo di espansione che si vuole seguire. La letteratura su questo è chiara, ci dice che attivare un disgiuntore una, due o tre volte al giorno, non cambia il numero totale dei giri di attivazione che rimarrà lo stesso. Cambia un po' la VAS (*Visual Analogue Scale*; i.e., scala del dolore), se vogliamo, del paziente, perché delle attivazioni più diluite daranno origine a delle VAS – si tratta di fastidi, VAS che si fermano al 2 o al 3. Siamo lontani dal dolore dentario per un ascesso o per una pulpite; è un apparecchio che viene gestito anche molto tranquillamente dalla famiglia. Va tenuto per il periodo corretto: minimo sei mesi, talvolta ci protraiamo a 12 e a volte arriviamo a tenerlo anche di più nei casi di espansioni particolarmente importanti o di picchi di crescita che non ci convincono.

Professor Scribante, quali sono i messaggi-chiave da dare al pediatra? Perché bisogna fare cultura: nello

studio del pediatra, dell'otorino, del dentista, tutti dobbiamo sapere riconoscere precocemente questo paziente e indirizzarlo. Qual è, poi, il messaggio finale ai genitori?

Sono d'accordo con questa analisi. Abbiamo parlato del disgiuntore perché è l'apparecchio più utilizzato, ma ci sono parecchie terapie ancillari che poi l'ortodontista prende in considerazione di cui non abbiamo trattato, prima tra tutti la terapia miofunzionale. Secondo me, il messaggio deve essere sempre duplice. Il primo è un messaggio che facciamo a noi stessi come figure sanitarie che devono essere formate, ma anche come formatori, ossia che dobbiamo prevedere nei nostri percorsi di studi più interdisciplinarietà, proprio già a partire dal percorso delle nostre rispettive specializzazioni. Col direttore del nostro dipartimento, il Professor Gian Luigi Marsaglia, abbiamo già iniziato un percorso di questo tipo basato proprio sulle conoscenze che i pediatri che sono in formazione hanno degli aspetti ortodontici e per capire quali sono quelle che devono essere amplificate. È importante che anche il dentista, l'ortodontista abbia delle nozioni di pediatria ed è sicuramente importante che entrambi sappiano interfacciarsi con l'otorino. Rientrano anche altre figure, ma questo, secondo me, è un tritico importantissimo nello sviluppo della faccia, del cavo orale del paziente. Quindi, la formazione e poi la prevenzione: il messaggio da dare ai pazienti è che non è mai troppo presto per una visita. Può essere troppo presto per un apparecchio, però la visita può essere fatta a qualsiasi età. La visita è non invasiva; spesso è gratuita, o ha un costo risibile. Non deve essere mai un trauma: penso a quei bambini che hanno già avuto un percorso, magari purtroppo ospedaliero, in età pediatrica, quindi associano il camice bianco con un passato che non riescono ancora a metabolizzare. Da un lato dobbiamo rassicurare i genitori che la parte di visita è veramente una componente che non comporta nessuna procedura invasiva. Sicuramente, dobbiamo accompagnarli anche noi come genitori. Non è facile, e da genitore lo capisco: non è facile non trasmettere le nostre ansie, le nostre angosce, e se noi ci siamo trovati male nella nostra infanzia dal dentista, dovremmo cercare di superare quello che è capitato a noi per fare sì che per i nostri bambini, che

sono il nostro futuro, possiamo avere tutto tutto quello che l'Odontoiatria ha a disposizione adesso, che è molto di più in termini quantitativi, è molto meglio in termini qualitativi ed è molto meno in termini di invasività di quelli che sono gli esami strumentali o

poi le eventuali terapie. Il messaggio alle famiglie è quindi di recarsi con tranquillità e con serenità per una prima visita del bambino a partire dai tre anni e meglio non oltre ai sei anni.

Il bambino con dolore toracico

Il dolore toracico è un frequente motivo di visita pediatrica. Un approccio standardizzato, basato su un'approfondita anamnesi e un attento esame obiettivo, consente nella maggior parte dei casi di identificarne la causa; ciò permette di rassicurare paziente e genitori e di limitare la richiesta di esami strumentali.

Stefano Forestieri¹, Giulia Milano², Sofia Sgubbi³, Gian Luigi Marseglia⁴, Amelia Licari⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari

² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Novara

³ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Pavia

⁴ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

ABSTRACT

Chest pain is a frequent request of pediatric examination. It causes anxiety in patients and their families since a cardiologic disease is usually supposed. Fortunately, in most pediatric patients it is a benign and self-limiting condition. This article aims to summarize the main causes of chest pain in children and provide a practical approach based on medical history, clinical examination and diagnostic tests in order to identify the rare life-threatening conditions.

ABSTRACT

Il dolore toracico è un frequente motivo di visita pediatrica. È spesso fonte di ansia per il paziente e la sua famiglia poiché viene attribuito a cause cardiologiche sebbene nella maggior parte dei casi abbia, invece, una natura benigna. Questo articolo si propone di riassumere le principali cause di dolore toracico in età pediatrica fornendo un approccio pratico basato su anamnesi, obiettività clinica ed esami diagnostici al fine di individuare le rare condizioni potenzialmente pericolose per la vita.

INTRODUZIONE

Il dolore toracico è un frequente motivo di accesso in ambulatorio di pediatria generale e rappresenta lo 0,3%-0,6% delle visite in pronto soccorso pediatrico. Ha una lieve prevalenza nel sesso maschile (1) e l'età mediana di presentazione è 12-13 anni. È spesso fonte di ansia in pazienti e genitori sebbene, nella maggior parte dei pazienti pediatrici senza sottostante patologia cardiaca nota, si tratti di una condizione benigna e auto-limitante; esistono tuttavia anche delle condizioni potenzialmente pericolose per la vita che il medico deve prontamente riconoscere. I bambini piccoli manifestano più spesso un dolore toracico da causa cardiaca o respiratoria, mentre negli adolescenti aumentano le cause psicogene (2).

EZIOLOGIA

La causa più frequente di dolore toracico in età pediatrica è quella muscolo-scheletrica, che si caratterizza per dolore localizzato, riproducibile alla palpazione e che peggiora con movimento, tosse e inspirazione (3). La costocondrite è un'infezione spesso multipla

Leading article

delle giunzioni costocondrali o delle articolazioni costo-sternali, in assenza di tumefazione. Si presenta con dolore anteriore acuto e trafittivo, riproducibile alla palpazione, che peggiora con movimenti e inspirio profondo. Tra queste, vi è la *Sindrome di Tietze*, una costocondrite caratterizzata dalla presenza di una tumefazione non suppurativa di circa 1-4 cm; solitamente interessa una sola costa (70%), spesso la II o III (4). La *Slipping Rib Syndrome*, invece, causa dolore toracico spesso monolaterale, inferiormente alla VIII costa. Il dolore è descritto come una pugnalata, di breve durata ed è esacerbato da movimenti, tosse e risate. È possibile sospettarla eseguendo la "manovra di hooking" che consiste nell'evocare la sintomatologia algica inserendo due dita sotto il margine inferiore del torace e anteriorizzando manualmente le ultime coste; è inoltre possibile percepire un "click" (5). Il *Precordial Catch* è un dolore acuto all'emitorace sinistro che solitamente insorge a riposo; ha breve durata (da pochi secondi a 3 minuti) ed è esacerbato dall'inspirazione profonda (2,6). Le deformità toraciche come *Pectus Carinatum* o *Excavatum* possono causare dolore toracico e associarsi a *Sindrome di Marfan* con aumentato rischio di dilatazione della radice aortica, dissecazione e pneumotorace (PNX) spontaneo (2). La *Malattia di Bornholm* da *Coxsackievirus* di gruppo B provoca dolore pleurítico e talvolta anche epigastrico; dura 1-4 giorni e si associa a febbre (7). Oltre alle cause traumatiche, negli atleti adolescenti valutare la possibilità di fratture da stress (8).

Tra le cause polmonari di dolore toracico ci sono l'attacco asmatico acuto e l'asma da sforzo (caratterizzati da senso di costrizione toracica, *wheezing*, respiro corto e tosse secca), ma anche polmonite, pleurite (dolore pungente localizzato, esacerbato da inspirazione e tosse) e PNX (insorgenza acuta, dispnea, più frequente nei soggetti longilinei) (3). Nei pazienti con drepanocitosi è necessario escludere sempre la *Acute Chest Syndrome*, ovvero la presenza di un nuovo infiltrato alla radiografia toracica (RX torace) in associazione ad almeno una condizione tra febbre, dispnea, dolore toracico, desaturazione. I patogeni più spesso coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (9).

Il reflusso gastroesofageo può causare dolore toracico presentandosi con tosse, rigurgiti, pirosi e dolore retrosternale (10) e può essere influenzato da cibo e postura.

Il dolore toracico cardiaco solitamente ha localizzazione centrale, si irradia a braccio e/o mandibola ed è spesso descritto come senso di peso; può associarsi a sudorazione profusa, nausea e pallore e talvolta anche a palpitazioni ed episodi sincopali (3). L'infarto miocardico acuto si associa ad anomalie delle arterie coronarie, cardiopatie congenite, malattia di Kawasaki, ipercolesterolemia familiare, drepanocitosi, mixoma cardiaco, stati ipercoagulativi e abuso di sostanze. L'origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare (ALCAPA) si manifesta spesso nei primi mesi di vita con pianto, scarsa alimentazione e segni di scompenso cardiaco; se identificata successivamente può manifestarsi con dolore di tipo anginoso (2).

Tra le cause psichiatriche il dolore psicogeno è associato a sesso femminile, età adolescenziale, precedenti psichiatrici e presenza di eventi stressogeni scatenanti, che pertanto sono da indagare con l'anamnesi (11). Le principali diagnosi differenziali sono riportate in Tabella 1.

APPROCCIO AL PAZIENTE

Un approccio standardizzato basato su un'approfondita anamnesi e un attento esame obiettivo consente nella maggior parte dei casi di identificare la causa del dolore toracico, permettendo di rassicurare paziente e genitori e di limitare la richiesta di esami strumentali (12).

ANAMNESI

L'anamnesi è la fase più importante del percorso diagnostico e permette di individuare quella piccola percentuale di pazienti che necessita di ulteriori accertamenti (1). Bisogna indagare le caratteristiche del dolore toracico: da quanto tempo è presente (una lunga durata suggerisce un'eziologia non organica) (13), il tipo di dolore (oppressivo, trafittivo, urente), localizzazione ed eventuale irradiazione, modalità di insorgenza (a riposo, con l'attività fisica, dopo un trauma, con i pasti, di notte) e di risoluzione, durata, fattori scatenanti e allevianti (atti respiratori, postura), interferenza con le attività quotidiane e soprattutto eventuali sintomi associati (febbre, dispnea, palpitazioni, sincope). Per i dolori toracici correlati all'attività fisica è importante chiedere se insorgono durante o dopo lo sforzo: questi ultimi sono infatti meno suggestivi di un'eziologia

Diagnosi differenziale del dolore toracico non traumatico in età pediatrica

Muscolo-scheletriche (6-79%)	Respiratorie (13-24%)
<ul style="list-style-type: none"> - Dolore da stiramento/distrazione muscolare: esercizio fisico, sovraccarico muscolare, tosse insistente - Anomalie scheletriche (pectus carinatum/excavatum) - Costocondrite e <i>Sindrome di Tietze</i> - Xifodinia - <i>Slipping Rib Syndrome</i> o Sindrome della costa fluttuante - <i>Precordial catch</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Asma - Polmonite - Pneumotorace/Pneumomediastino - Embolia Polmonare - Pleurite/effusione pleurica (es. lupus eritematoso sistemico) - Malattia di Bornholm o pleurodinia epidemica - Tosse cronica - Corpo estraneo localizzato nelle vie aeree - <i>Acute Chest Syndrome</i>
Addominali e Gastrointestinali (3-7%)	Cardiovascolari (2-5%)
<ul style="list-style-type: none"> - Esofagiti: esofagite da reflusso, esofagite eosinofila, esofagite da farmaci, bulimia - Ingestione di corpo estraneo - Spasmo esofageo/dismotilità - Gastrite - Ernia iatale - Rottura esofagea (<i>Sindrome di Boerhaave</i>) - Colecistite 	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalie coronariche congenite: origine anomala delle coronarie, anomalie del decorso - Anomalie coronariche acquisite: malattia di Kawasaki, post-chirurgia - Spasmo coronarico (es. ingestione di sostanze come cocaina e marijuana) - Anomalie strutturali cardiache congenite - Cardiomiopatie (es. dilatativa e ipertrofica) - Cardiopatie infiammatorie: endocardite, miocardite e pericardite - Valvulopatie: stenosi valvolare polmonare/aortica, prolasso mitralico - Aneurisma o dissecazione dell'aorta (es. in pazienti affetti da <i>Sindrome di Marfan, Turner, Noonan</i>) - Altro: aterosclerosi precoce (es. dislipidemia) - Aritmie
Cause Psichiatriche (5-9%)	Ematologiche e Oncologiche
<ul style="list-style-type: none"> - Ansia - Panico - Disturbo somatoforme (es. disturbo da conversione) - Depressione - Stress emotivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Drepanocitosi - Tumori della cassa toracica, del torace o del mediastino
Altro	
<ul style="list-style-type: none"> - Tensione mammaria - Dolore cutaneo da <i>Herpes Zoster</i> - Dolore idiopatico - Eemicrania - Compressione delle radici dei nervi spinali 	

Modificato da ref. (2)

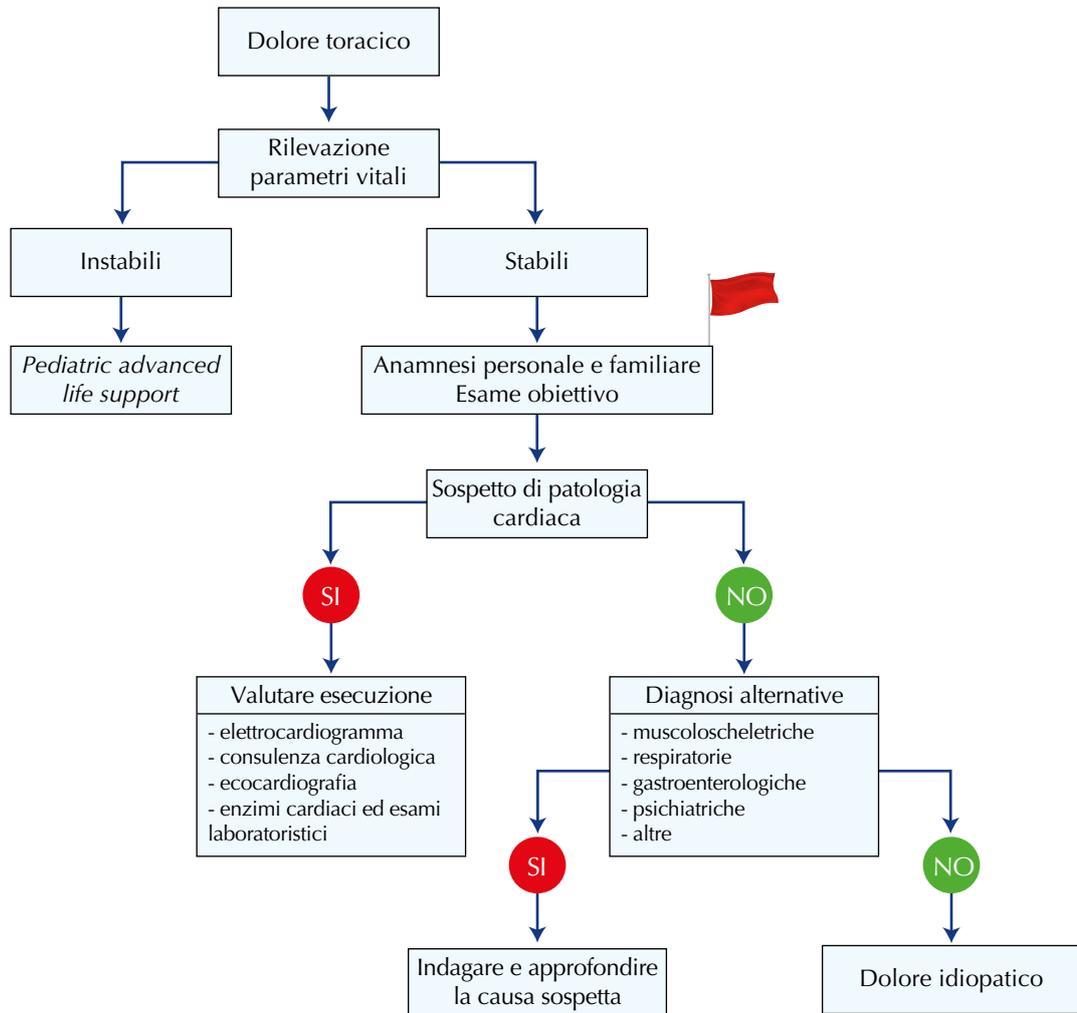
Tabella 1

cardiaca (1). Bisogna poi considerare sempre l'età del paziente (nell'adolescente è più probabile una natura psicogena del sintomo) (3) ed effettuare una scrupolosa anamnesi patologica remota e familiare per individuare "red flags" in grado di aiutare il medico ad intraprendere il corretto percorso diagnostico (Figura 1) (2).

ESAME OBIETTIVO

Un esame obiettivo completo e approfondito permette di identificare i pazienti emodinamicamente instabili e di riscontrare segni che possono indirizzare verso una diagnosi eziologica del dolore toracico. Sono pertanto fondamentali la valutazione delle condizioni

Proposta di approccio al paziente pediatrico con dolore toracico



Anamnesi patologica prossima 	Anamnesi patologica remota	Anamnesi familiare 	Esame obiettivo 
<ul style="list-style-type: none"> - Dolore acuto oppressivo al centro del torace - Irradiazione a braccio sinistro, mandibola, spalla, collo - Dolore durante esercizio fisico - Esacerbazione del dolore in posizione supina - Risvegli notturni per il dolore - Sincope da sforzo - Febbre - Cardiopalmo - Consumo di cocaina o marijuana 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatia congenita - Intervento cardiocirurgico - Recente infezione virale - Malattia di Kawasaki - Malattia reumatica - Collagenopatie - Anemia falciforme - Diabete mellito - Neoplasia - CVC - Ipercoagulabilità - Ipercolesterolemia - ICD 	<ul style="list-style-type: none"> - Morte cardiaca improvvisa - Sindromi aritmogene ereditarie (Brugada, QT lungo) - Cardiomiopatia 	<ul style="list-style-type: none"> - Alterazione livello di coscienza - ↓ satO₂ in aria ambiente - Tachi-dispnea - Tachicardia/Bradicardia - Toni aritmici - Iper- o ipotensione arteriosa - Soffio cardiaco non noto - Sfragamenti pericardici - Toni parafonici - Anisofsgmia - Turgore delle giugulari - Epatomegalia - Edemi declivi

CVC: Catetere Venoso Centrale; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator

Modificato da ref. (1)

Figura 1

Possibili alterazioni riscontrabili all'esame obiettivo di un paziente con dolore toracico		Alterazioni riscontrabili all'esame obiettivo
CONDIZIONI GENERALI		<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione/assenza del livello di coscienza - Alterazione del colorito cutaneo - Irritabilità - Inconsolabilità - Pianto flebile - Decubito preferenziale - Stato d'ansia
PARAMETRI VITALI		<ul style="list-style-type: none"> - Febbre - Tachipnea - Tachicardia - Ipotensione/Iperensione arteriosa - Desaturazione
TORACE	Ispezione	<ul style="list-style-type: none"> - Segni di trauma - Asimmetria dell'espansione toracica - Pectus excavatum/carinatum - Edema della giunzione costocondrale - Vescicole con distribuzione dermatomeric
	Palpazione	<ul style="list-style-type: none"> - Dolorabilità alla digitopressione condrosternale - Crepitii in regione sovraclaveare o del collo - Telarca/ginecomastia
	Auscultazione polmonare	<ul style="list-style-type: none"> - Ingresso aereo asimmetrico - Rantoli, ronchi, sibili - Sfregamenti pleurici
	Auscultazione cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> - Aritmia - Soffi - Sfregamenti pericardici - Toni parafonici
ALTRO		<ul style="list-style-type: none"> - Refill aumentato - Turgore delle giugulari - Edemi declivi - Epatomegalia - Anisofigmia ai quattro arti - Dolorabilità epigastrica - Segni di peritonismo - Xantomi - Scialorrea - Ematemesi - Lassità ligamentosa - Habitus longilineo - Dolorabilità alla mobilizzazione articolare

Tabella 2

generali del bambino, i parametri vitali e l'obiettività clinica (14) (Tabella 2).

ESAMI STRUMENTALI

L'elettrocardiogramma (ECG) è lo strumento più affidabile per identificare i pazienti con dolore toracico di ori-

gine cardiologica (15). Il tracciato dovrebbe essere valutato secondo criteri appropriati all'età per evidenziare l'eventuale presenza di aritmia, ritardo della conduzione, pre-eccitazione, ipertrofia, ischemia (2). Ad esempio nelle miocarditi, causa insidiosa di dolore toracico, l'ECG risulta anormale nella quasi totalità dei casi. Le al-

Leading article

terazioni più frequentemente riscontrate sono: tachicardia sinusale, inversione dell'onda T, sopraslivellamento o alterazioni aspecifiche del tratto ST, bassi voltaggi nei complessi QRS nelle derivazioni periferiche e ritardi della conduzione atrio-ventricolare (15).

L'ecocardiografia permette di individuare segni di cardiomiopatia, ipertensione polmonare, ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro e segni di mio-pericardite quali il versamento pericardico (1). Può inoltre identificare la presenza di anomalie coronariche

Esami strumentali e di laboratorio utili nell'inquadramento del dolore toracico

Esami strumentali e laboratoristici	Parametri vitali e segni clinici	Anamnesi e sintomatologia
Elettrocardiogramma ± Ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> - Soffio cardiaco di nuova insorgenza - Ritmo di galoppo - Sfregamenti pericardici - Rinforzo del secondo tono - Toni cardiaci ovattati - Tachicardia - Tachipnea - Ipoperfusione - Cianosi - Polsi iposfigmici 	<ul style="list-style-type: none"> - Storia familiare o personale di cardiopatia - ICD - Patologie del connettivo - Recente malattia di Kawasaki - Utilizzo di sostanze stupefacenti - Storia di trauma - Correlazione con lo sforzo fisico - Dispnea - Sincope - Palpitazioni - Irradiazione spalla, collo, mandibola - Dolore sensibile a variazioni posturali - Epatomegalia - Edemi periferici
Rx torace ± ecografia polmonare	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre - Reperti auscultatori patologici 	<ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza acuta - Risveglio nel sonno per dolore - Dolore esacerbato dall'inspirazione - Distress respiratorio - Tosse - Scialorrea o storia di ingestione di corpo estraneo - Storia di trauma
Dosaggio degli enzimi cardiaci	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalie ECG/ecocardiografiche - Febbre 	<ul style="list-style-type: none"> - Sincope - Correlazione con sforzo fisico
Indagini tossicologiche		<ul style="list-style-type: none"> - Assunzione sospetta o accertata di sostanze stupefacenti
Emocromo con formula leucocitaria	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre 	<ul style="list-style-type: none"> - Drepanocitosi
Test di funzionalità polmonare/test da sforzo		<ul style="list-style-type: none"> - Correlazione con esercizio fisico - Asma - Risposta a broncodilatatori
Holter ECG	<ul style="list-style-type: none"> - Alterazioni ECG suggestive di aritmia 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispnea e palpitazioni
pH-impedenziometria ± Endoscopia		<ul style="list-style-type: none"> - Dolore retrosternale - Pirosi - Esacerbazione con i pasti - Ipersalivazione - Disfagia - Dolorabilità in sede epigastrica - Risposta a farmaci anti-reflusso

ECG: Elettrocardiogramma, ICD: *Implantable Cardioverter Defibrillator*.

Tabella 3

congenite, come le ALCAPA (anomalia della discendente anteriore dall'arteria polmonare) o acquisite come le dilatazioni aneurismatiche che possono complicare la malattia di Kawasaki (2).

La radiografia del torace rappresenta il principale strumento di *imaging* in caso di dolore ad insorgenza acuta, in associazione o meno a distress respiratorio, oppure in caso di reperti patologici all'auscultazione toracica o cardiaca, di febbre e tosse importante, storia di scialorrea o ingestione di corpo estraneo; è utile, inoltre, per escludere la presenza di falde di PNX (2). Negli ultimi anni sta aumentando l'utilizzo dell'ecografia toracica, che ha il vantaggio di essere una metodica rapida e priva di radiazioni ionizzanti, più accurata nella caratterizzazione di PNX e versamento pleurico, oltre che nell'individuare e monitorare eventuali focolai broncopneumonici (16).

In caso di sospetti eziologici specifici possono essere richiesti altri accertamenti, quali test da sforzo o test di funzionalità polmonare, Holter ECG, pH-impedenziometria, endoscopia del tubo digerente (2).

ESAMI DI LABORATORIO

Il dosaggio delle troponine dovrebbe essere richiesto solamente nei pazienti con dolore toracico associato a quadro clinico e strumentale sospetto per eziologia cardiaca (17). Infatti, nei bambini, l'incremento degli enzimi cardiaci può essere secondario a condizioni extracardiache (intossicazione da farmaci o sostanze stupefacenti, avvelenamento da monossido di carbonio, asma grave o broncospasmo trattati con alte dosi di broncodilatatori inalatori, sepsi o shock) (18).

L'emocromo con formula è utile nel sospetto di un'eziologia infettiva (mio-pericardite, polmonite), mentre gli esami tossicologici vanno eseguiti nel sospetto di assunzione di sostanze stupefacenti (Tabella 3) (2).

TERAPIA

Il trattamento del dolore toracico è strettamente correlato alla causa sottostante. Innanzitutto, è importante valutarne l'intensità avvalendosi di strumenti standardizzati come le scale di valutazione del dolore, ad esempio VAS (*Visual Analogue Scale*) e NPRS (*Numeric Pain Rating Scale*). In caso di eziologia muscoloscheletrica è indicata la somministrazione di analgesici: tra questi gli oppioidi sono utilizzati per

il dolore moderato-severo, mentre paracetamolo e Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS) sono indicati per i dolori lievi-moderati. Il paracetamolo è un farmaco antipiretico e antidolorifico con un ottimo profilo di efficacia e sicurezza, tuttavia è privo di effetto anti-infiammatorio, invece presente nei FANS. In particolare, tra i FANS a minore potenza, l'ibuprofene garantisce un ottimo profilo di sicurezza; il dosaggio di 10 mg/kg/dose per via orale ogni 6-8 ore è indicato per il controllo del dolore acuto (19) e sembra avere un'efficacia superiore al paracetamolo e almeno pari all'associazione paracetamolo/codeina nel controllo del dolore da trauma muscolo-scheletrico, comprese le fratture. Alcuni studi, inoltre, hanno evidenziato in molti casi un maggiore effetto antidolorifico nelle prime due ore dalla somministrazione rispetto al paracetamolo, senza differenze in termini di sicurezza (20). Qualora invece la causa sospettata di dolore toracico sia gastrite o esofagite può essere avviato un trattamento con antiacidi o inibitori di pompa protonica; se ci si orienta verso una condizione di asma bisogna valutare la terapia con farmaci broncodilatatori (2); qualora infine l'eziologia sia infettiva come in caso di polmonite è indicato avviare l'antibioticoterapia.

CONCLUSIONI

Il dolore toracico è una causa frequente di visita pediatrica. Conoscere le diverse caratteristiche e peculiarità dei vari tipi di dolore aiuta il medico a orientarsi nella diagnosi e limitare il numero degli esami diagnostici. Dopo aver escluso le cause organiche di dolore, infatti, è possibile rassicurare il paziente e la sua famiglia evitando ulteriori accessi in pronto soccorso e riducendo le assenze scolastiche.

Bibliografia

1. Spaziani G, Pollini I, Fabi M, De Luca F, Rimini A, Vignati G, Lombardi M, Favilli S. Gestione del dolore toracico in età pediatrica. *G Ital Cardiol*. 2022 Mar;23(3):173-80.
2. Thull-Freedman J. Evaluation of Chest Pain in the Pediatric Patient. Vol. 94, *Medical Clinics of North America*. 2010. p. 327-47.
3. Collins SA, Griksaitis MJ, Legg JP. 15-minute

Leading article

- consultation: A structured approach to the assessment of chest pain in a child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014 Aug 1;99(4):122–6.
- Proulx AM, Zryd TW. Costochondritis: Diagnosis and Treatment (Internet). Vol. 80. 2009. Available from: www.aafp.org/afp.
 - Foley Davelaar CM. A Clinical Review of Slipping Rib Syndrome (Internet). 2021. Available from: <http://journals.lww.com/acsm-csmr>
 - Selbst SM. Approach to the child with chest pain. Vol. 57, *Pediatric Clinics of North America.* 2010. p. 1221–34.
 - Lal A, Akhtar J, Isaac S, Mishra AK, Khan MS, Noreldin M, Abraham GM. Unusual cause of chest pain, Bornholm disease, a forgotten entity; case report and review of literature. *Respir Med Case Rep.* 2018 Jan 1;25:270–3.
 - Son MBF, Sundel RP. Musculoskeletal causes of pediatric chest pain. Vol. 57, *Pediatric Clinics of North America.* 2010. p. 1385–95.
 - Perrotta S, Maddalena Casale A, Ciliberti A, Colombatti R, Carlo Del Vecchio G, De Mattia D, Fabrizzi B, Favara Scacco C, Giordano P, Kiren V, Ladogana S, Masera N, Nocerino A, Dora Notarangelo L, Palazzi G, Perrotta S, Pusiol A, Regalia A, Russo G, Sainati L, Samperi P, Saracco P, Zecca Coordinatore Giovanna Russo M. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica Gruppo di Lavoro “Patologia del globulo rosso” LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA’ PEDIATRICA IN ITALIA Revisori interni.
 - Garza JM, Kaul A. Gastroesophageal reflux, eosinophilic esophagitis, and foreign body. Vol. 57, *Pediatric Clinics of North America.* 2010. p. 1331–45.
 - Pissarra R, Pereira M, Amorim R, Neto BP, Lourenço L, Santos LA. Chest pain in a pediatric emergency department: clinical assessment and management reality in a third-level Portuguese hospital. *Porto Biomed J.* 2022 May;7(3):e150.
 - Vergheze GR, Friedman KG, Rathod RH, Meiri A, Saleeb SF, Graham DA, Geggel RL, Fulton DR. Resource Utilization Reduction for Evaluation of Chest Pain in Pediatrics Using a Novel Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP). *J Am Heart Assoc.* 2012;
 - Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, Henretig FM, Santulli T Jr. Pediatric chest pain: a prospective study. *Pediatrics.* 1988;82(3):319–23.
 - Selbst S.M., Ruddy R.M., Clark B.J. Chest Pain in Children: Follow-up of Patients Previously Reported. *Clin Pediatr (Phila).* 1990;29:374–7.
 - Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, Mahle WT, Goo DJ, Massey R, Simon HK. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. *American Journal of Emergency Medicine.* 2011 Jul;29(6):632–8.
 - Joshi P, Vasishta A, Gupta M. Ultrasound of the pediatric chest. Vol. 92, *Br J Radiol.* 2019.
 - Brancato F, De Rosa G, Gambacorta A, Nunziata A, Ferrara P, Buonsenso D, Covino M, Chiaretti A. Role of Troponin Determination to Diagnose Chest Pain in the Pediatric Emergency Department (Internet). 2020. Available from: www.pec-online.com
 - Yoldaş T, Örün UA. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach. *Pediatr Cardiol.* 2019 Dec 1;40(8):1638–44.
 - Benini F, Barbi E, Gangemi M, Manfredini L, Messeri A, Papacci P. Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. Ministero della Salute. (Internet). 2010. Available from: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf.
 - Barberi S, Bona G, Capecci E, Chiappini E, De Angelis GL, De Martino M, Di Mauro G, Lavarazzo L, Marchisio P, Marseglia GL, Miraglia del Giudice M, Poddighe D. La gestione di febbre e dolore in età pediatrica. Una guida pratica per l’ambulatorio del pediatra. SIPPS. Supplemento al n°3 anno XII. 2017.

Le malattie autoinfiammatorie

Le febbri ricorrenti sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata. Si tratta di condizioni caratterizzate da ricorrenti episodi febbrili, associati ad un variabile coinvolgimento d'organo, la cui diagnosi precoce è cruciale per avviare un'adeguata terapia e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

Roberta Caorsi
UOC Reumatologia e malattia autoinfiammatorie, IRCCS G. Gaslini, Genova

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases are a group of monogenic disorders secondary to mutations in genes encoding for proteins involved in regulating innate immunity. Advances in genetic studies have led to the identification of a large number of these conditions and of pathogenetic mechanisms, which are useful in identifying therapeutic targets not only for such conditions, but also for non-monogenic autoimmune or inflammatory disorders.

Autoinflammatory diseases can be classified according to the main clinical manifestations: recurrent fever, urticarial rash and inflammation, sterile inflammation of bone, joints and skin, panniculitis and lipodystrophy, and vasculopathy/vasculitis.

Recurrent fevers are conditions characterised by recurrent febrile episodes associated with variable organ involvement. If inadequately treated, such conditions may be associated with the onset of renal amyloidosis, usually in adulthood.

The autoinflammatory diseases characterised by fever and urticarial rash are cryopyrinopathies, diseases secondary to "gain of function" mutations in the NLRP3 gene, resulting in increased secretion of interleukin-1-beta. The phenotypic spectrum of these conditions varies from the mildest condition, characterised by

urticaria and fever, triggered by exposure to cold, to the most severe form with neonatal onset and multi-organ involvement.

The largest group of autoinflammatory disease is associated with inflammation of bone, skin and joints, secondary to mutations in genes involved in different innate immunity pathways and, therefore, with different pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. Among these, pyogenic disorders, characterised by a sterile neutrophilic infiltrate that can involve skin, bone, and joints, represent the most numerous conditions. Interferonopathies are recently identified conditions associated with variable clinical pictures. Generally, patients with these conditions have variable involvement of joints, lungs, vessels, and subcutaneous tissue.

ABSTRACT

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata. I progressi degli studi genetici hanno portato all'identificazione di un numero elevato di tali condizioni, permettendo, inoltre, di identificare meccanismi patogenetici di malattia, utili per l'identificazione di target terapeutici non solo di

tali condizioni, ma anche di disturbi autoimmuni o infiammatori non monogenici.

Le malattie autoinfiammatorie si possono classificare in base alle principali manifestazioni cliniche: febbre ricorrente, *rash* orticarioide ed infiammazione, flogosi sterile di ossa, articolazioni e cute, panniculite e lipodistrofia, vasculopatia/vasculite.

Le febbri ricorrenti sono condizioni caratterizzate da ricorrenti episodi febbrili, associati ad un variabile coinvolgimento d'organo. Tali condizioni, se non adeguatamente trattate, possono associarsi alla comparsa di amiloidosi renale, generalmente nell'età adulta.

Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con febbre e *rash* sono le criopirinopatie, malattie secondarie a mutazioni "gain of function" del gene *NLRP3*, che determinano un'aumentata secrezione dell'interleuchina-1-beta. Lo spettro fenotipico di tali condizioni è variabile dalla condizione più lieve caratterizzata da orticaria e febbre, scatenate dall'esposizione al freddo, alla forma più severa ad esordio neonatale con coinvolgimento multiorgano.

Le condizioni associate a flogosi di ossa, cute ed articolazioni sono numerose, secondarie a mutazioni di geni coinvolti in diverse vie dell'immunità innata e, pertanto, con diversi meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche. Tra questi, i disturbi piogenici, caratterizzati da un infiltrato neutrofilico sterile che può coinvolgere cute, ossa ed articolazioni, rappresentano le condizioni più numerose.

Le interferonopatie sono condizioni identificate recentemente ed associate a variabili quadri clinici. Generalmente, i pazienti affetti da tali condizioni presentano un variabile coinvolgimento di articolazioni, polmone, vasi e tessuto sottocutaneo.

INTRODUZIONE

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata.

Grazie ai progressi degli studi di genetica molecolare avvenuti negli ultimi anni, il numero di tali condizioni ha presentato una crescita esponenziale. L'esordio clinico di tali condizioni è generalmente precoce, nell'età pediatrica, malgrado, in alcune di esse, l'espressività clinica della malattia sia variabile e l'esor-

dio possa avvenire in età adulta. Essendo patologie ad andamento cronico, numerose di esse, se non adeguatamente trattate, presentano un andamento progressivo e sono gravate complicanze a lungo termine.

I recenti progressi nell'identificazione dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di realizzare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia; pertanto, la diagnosi precoce è cruciale per avviare prontamente un'adeguata terapia, riducendo il rischio di progressione di malattia e di complicanze a lungo termine.

Infine, la scoperta di tali condizioni ha permesso di comprendere meglio i meccanismi patogenetici delle più comuni condizioni autoimmuni e/o infiammatorie, non su base monogenica.

Le malattie autoinfiammatorie si possono classificare in base al principale meccanismo patogenetico oppure in base alle principali manifestazioni cliniche associate (Tabella 1).

In questa revisione verrà utilizzata la classificazione clinica di tali malattie e verranno descritte le condizioni più comuni o meglio caratterizzate.

FEBBRE RICORRENTE

Con il termine febbre periodica o ricorrente si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di sei mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro (1).

La diagnostica differenziale della febbre ricorrente è complessa, soprattutto in età pediatrica, in quanto tale condizione può essere sostenuta da svariate patologie di origine infettiva, reumatologica, immunologica, oncologica e genetica (Tabella 2) (2).

La **Febbre Mediterranea Familiare** (*Familial Mediterranean fever, FMF*) è la più comune febbre periodica monogenica, secondaria a mutazioni del gene *MEFV*, che codifica per una proteina denominata piroina o marenostrina, che regola la secrezione della citochina pro-infiammatoria interleuchina-1-beta (*IL-1 β*) (3).

Tale condizione, che generalmente presenta il suo esordio prima dei 10 anni di età, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza e di breve durata (24-72 ore), con frequenza molto variabile, che si associano a sintomatologia gastroenterica (dolore addomi-

Classificazione clinica delle malattie autoinfiammatorie

Presentazione clinica	Malattia	Gene	Modalità di trasmissione
Febbre ricorrente	Febbre Mediterranea Familiare (FMF)	MEFV	Autosomica recessiva/dominante
	Sindrome da deficit di mevalonato chinasi (MVK)	MVK	Autosomica recessiva
	Sindrome TRAPS	TNFRSF1A	Autosomica dominante
Rash orticarioide ed infiammazione sistemica	Criopirinopatie	NLRP3	Autosomica dominante
	Sindrome da orticaria familiare da freddo di tipo 2	NLRP12	Autosomica dominante
	Malattia associata a mutazione di NLRC4	NLRC4	Autosomica dominante
Infiammazione sterile di ossa, articolazioni e cute	Sindrome di Blau	NOD2/CARD15	Autosomica dominante
	Sindrome PAPA	PSTPIP1	Autosomica dominante
	Sindrome COPA	COPa	Autosomica dominante
	Sindrome di Majeed	LPIN2	Autosomica recessiva
	Sindrome DIRA	IL1RN	Autosomica recessiva
	Sindrome DITRA	IL36RN	Autosomica recessiva
	CAMPS	CARD14	Autosomica dominante
	Deficit di LACC1	LACC1	Autosomica recessiva
Panniculite e lipodistrofia	Sindrome CANDLE	PSMB8, PSMA3, PSMB4, PMSB10	Autosomica recessiva
	Sindrome ORAS	FAM105B	Autosomica dominante
Vasculopatia	Sindrome SAVI	TMEM173	Autosomica dominante
	Aploinsufficienza A20	TNFAIP3	Autosomica dominante
	Deficit da sindrome di ADA2 (DADA2)	ADA2	Autosomica recessiva

Tabella 1

Diagnostica differenziale della febbre ricorrente

Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie Infezioni delle vie urinarie Virali (EBV, Parvovirus B19, HSV 1 e 2) Batteriche (infezioni occulte, Borrelia, Brucella, Yersina) Parassitarie (Malaria)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive Neutropenia ciclica Forme disreattive (XLP) Sindromi autoimmuni linfoproliferative
Malattie neoplastiche	Leucemia linfoblastica acuta Leucemia mieloide acuta Linfoma (Febbre di Pel Epstein)
Malattie infiammatorie multifattoriali	sAIG, Malattia di Behçet, LES Malattia di Crohn
Malattie autoinfiammatorie monogeniche	Febbre Familiare Mediterranea Deficit parziale di mevalonato-chinasi (lper IgD) Sindrome TRAPS Sindrome di Muckle-Wells
Malattie autoinfiammatorie idiopatiche	Sindrome PFAPA <i>Undefined periodic fever</i>

Tabella 2

nale, vomito, diarrea), dolore toracico, manifestazioni articolari (artralgie, più raramente artrite), lesioni cutanee (che di solito si manifestano come un *rash* simil-erisipeloido) e splenomegalia (4). La terapia con colchicina si è dimostrata efficace nel prevenire gli episodi febbrili e l'insorgenza dell'amiloidosi renale, severa complicanza di tale condizione, se non adeguatamente trattata (5). Nei soggetti in cui tale farmaco non è efficace, la terapia di seconda linea con farmaci inibitori di interleuchina-1 (IL-1) si è dimostrata efficace (6).

La **Febbre periodica da difetto di mevalonato chinasi** (*Mevalonate Kinase Deficiency*, MKD), o **sindrome da Iper-IgD**, è una malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *MVK*, che codifica per un enzima, denominato mevalonato-chinasi, coinvolto nella biosintesi del colesterolo. I prodotti intermedi di tale catena hanno una funzione regolatoria dell'attività dell'inflammasoma pirinico. Sono note numerose mutazioni di questo gene, responsabili di una variabile riduzione dell'attività enzimatica (7). Tale condizione, ad esordio generalmente nel primo anno di vita, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, di durata media di tre-sette giorni, che si associano a dolore addominale, vomito e/o diarrea, linfoadenomegalia laterocervicale, manifestazioni muco-cutanee (*rash* cutaneo eritematoso, più raramente stomatite aftosa) e, in circa la metà dei casi, epatosplenomegalia (8).

La deficienza completa dell'enzima si associa ad un quadro clinico più severo, denominato Mevalonico Aciduria, caratterizzato da ritardo mentale, ipostaturalità, ipotonia, atassia, miopatia e, analogamente ai pazienti affetti da MKD, accessi febbrili periodici (8).

Gli attacchi febbrili della MKD generalmente presentano una pronta risposta ad una singola somministrazione di steroide (prednisone 1 mg/kg o betametasona 0,1 mg/kg). Tuttavia, in presenza di frequenti attacchi febbrili, si è dimostrata efficace la terapia con inibitori di IL-1 (6).

La **sindrome TRAPS** (*Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) è una condizione autosomica dominante legata a mutazioni del gene *TNFRSF1A*, che codifica per il recettore di tipo 1A del *tumor necrosis factor* (TNF) (9). Tale condizione è caratterizzata da episodi febbrili di lunga durata (7-20 giorni), con febbre tendenzialmente ondulante, e ridotta frequenza (solitamente

due-quattro episodi all'anno). Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da manifestazioni cutanee (eritema maculare migrante, *rash* orticarioide o papulare), dolore addominale (secondario a sierosite), mialgie (talvolta è presente un franco quadro di fascite) e sintomi oculari (edema periorbitario, congiuntivite) (10).

La terapia corticosteroidica all'occorrenza è in grado di ridurre l'intensità e la durata degli episodi febbrili; tuttavia, molti soggetti sviluppano un fenotipo clinico severo con andamento cronico. I farmaci inibitori dell'IL-1 si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'insorgenza degli attacchi (6,11).

Le febbri ricorrenti monogeniche si possono associare all'insorgenza di una complicanza a lungo termine, generalmente tardiva, che è l'amiloidosi renale. La cronicizzazione del quadro infiammatorio rappresenta il principale rischio di sviluppo di tale complicanza. Per tale motivo l'avvio di un'adeguata terapia di fondo è fondamentale per controllare il quadro infiammatorio, prevenendo pertanto l'insorgenza di tale complicanza (4,8,10).

RASH CUTANEO ORTICARIOIDE E FLOGOSI SISTEMICA

L'approccio clinico al paziente con manifestazioni cutanee orticarioidi ricorrenti associate ad infiammazione sistemica è complesso, in quanto tale quadro può essere secondario ad allergopatie, quadri infettivi, vasculiti e malattie genetiche (Tabella 3).

Il termine **criopirinopatie**, o **CAPS** (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*), raggruppa tre condizioni, che rappresentano un diverso spettro di severità di malattia: *Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome* (FCAS), sindrome di *Muckle-Wells* (MWS) e *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome* (CINCA) (12, 13).

Tali condizioni sono secondarie a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS1*), il quale codifica per una proteina, denominata criopirina, che presenta un ruolo cruciale nella regolazione della secrezione di IL-1 β ; pazienti con mutazioni di tale gene presentano livelli plasmatici elevati di tale citochina con conseguente flogosi sistemica (12, 13).

La **FCAS** rappresenta il fenotipo clinico più lieve tra le tre condizioni. Tale condizione, che solitamente esordisce

Diagnostica differenziale delle manifestazioni cutanee orticarioidi

Malattie infettive	Virus respiratori, herpes (EBV, HSV), HBV, HCV, HIV Batteriche (<i>M. pneumoniae</i> , SBEGA, <i>H. pylori</i>) Parassitarie
Allergie	Alimenti, inalanti, farmaci, veleno di insetti Orticaria da contatto
Orticaria fisica	Caldo, freddo, acqua Vibrazione, pressione
Neoplasie	Leucemie Linfomi
Malattie sistemiche	Tiroidite Celiachia AIG sistemica, LES, Sjögren, vasculiti Malattia da siero
Malattie genetiche	Angioedema ereditario Deficit di C1Q inattivatore
Malattie autoinfiammatorie monogeniche	Febbre Familiare da freddo (FCAS) Sindrome di Muckle-Wells (MWS) Sindrome CINCA

Tabella 3

nei primi mesi di vita, è caratterizzata da episodi di flogosi sistemica di breve durata (< 24 ore), scatenati dall'esposizione al freddo e caratterizzati da febbre, rash orticarioide non pruriginoso, artromialgie e congiuntivite.

La **MWS** rappresenta il fenotipo clinico di gravità intermedia. È una condizione ad esordio variabile, solitamente nei primi mesi di vita, caratterizzata da febbre, rash cutaneo, congiuntivite, artromialgie e/o artrite. Tale condizione è gravata da complicanze a lungo termine, rappresentate dalla sordità neurosensoriale e dall'amiloidosi renale.

La **sindrome CINCA** rappresenta il fenotipo clinico più severo. Tale condizione presenta generalmente il suo esordio nei primi giorni di vita con un quadro di rash orticarioide non pruriginoso associato a febbre intermittente. I soggetti affetti presentano, inoltre, una *facies* tipica con bozze frontali prominenti, ipoplasia mandibolare e naso a sella. La cronica flogosi sistemica tipica di questa sindrome determina le manifestazioni acute di malattia (febbre, rash, congiuntivite, artralgie, artrite e cefalea); la persistenza di tale infiammazione determina l'insorgenza precoce di manifestazioni croniche quali ritardo mentale (secondario ad atrofia cerebrale), sordità neurosensoriale, papilledema, artropatia croni-

ca con erosioni ai capi articolari, deformazioni ossee (*overgrowth* patellare, dita a vetrino di orologio, slargamento delle metafisi ed epifisi delle ossa lunghe) ed amiloidosi renale.

L'uso di farmaci inibitori dell'IL-1 si è dimostrato molto efficace nel controllare i sintomi acuti della malattia e nel prevenire l'insorgenza delle complicanze a lungo termine (14, 15).

FLOGOSI STERILE DI OSSA, ARTICOLAZIONI E CUTE

Le malattie autoinfiammatorie caratterizzate da flogosi sterile di ossa, articolazioni e cute si possono presentare con diverse associazioni di sintomi, che talvolta compaiono in diverse fasi della vita.

La **sindrome di Blau** (granulomatosi sistemica giovanile) è una rara malattia autosomica dominante, secondaria a mutazioni a carico del gene *NOD2/CARD15* (16). Tale condizione, generalmente ad esordio precoce, è caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa non caseosa a carico delle articolazioni, della cute e degli occhi. L'artrite è tipicamente simmetrica, poliarticolare, con interessamento prevalentemente sinoviale e scarso versamento intra-articolare. L'interessamento oculare si manifesta generalmente con uveite intermedia o panu-

veite. Inoltre, si evidenzia frequentemente un rash cutaneo che può essere di varia morfologia (eritemato-papulare, simil-orticarioide), anche se la manifestazione cutanea più tipica e frequente è rappresentata da un esantema ictiosiforme (17).

La **sindrome PAPA** (*Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne*) è una condizione autosomica dominante secondaria a mutazioni del gene *PSTPIP1*, anch'esso coinvolto nella regolazione della risposta infiammatoria (18,19).

Tale malattia coinvolge principalmente articolazioni e cute, anche se le manifestazioni associate possono essere svariate. L'artrite è piogenica, sterile e pauciarticolare (generalmente interessa due o tre articolazioni). Il quadro articolare è molto simile a quello dell'artrite settica con presenza di versamento intra-articolare purulento e frequente sviluppo di erosioni osteo-cartilaginee dei capi articolari (18,19). Le manifestazioni cutanee hanno spesso esordio più tardivo e sono caratterizzate da acne cistica, pioderma gangrenoso, ascessi piogenici sterili ed idrosadenite suppurativa. Tale condizione sembra essere variamente responsiva alla terapia steroidea per os; recentemente, inoltre, sono stati riportati alcuni casi di buon controllo del quadro clinico da parte di farmaci biologici, in particolare inibitori dell'IL-1 (18,19).

Come la sindrome PAPA, altre patologie autoinfiammatorie sono caratterizzate dalla presenza di un infiltrato infiammatorio neutrofilico sterile e sono pertanto denominate disordini piogenici.

La **sindrome DIRA** (*Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist*) è una condizione autosomica recessiva secondaria alla mutazione del gene *IL1RN*, che codifica per l'antagonista del recettore dell'IL-1 (20). Tale condizione esordisce generalmente alla nascita ed è caratterizzata da osteomielite multifocale, periostite e pustolosi, che si associano ad un persistente aumento degli indici di flogosi, presente già dalla nascita (20).

Vista la patogenesi della malattia, la terapia con l'inibitore ricombinante dell'IL-1 (anakinra) risulta essere il trattamento di scelta, e si è infatti dimostrata efficace nel determinare un rapido miglioramento del quadro clinico (20).

La **sindrome di Majeed**, malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *LPIN2*, è caratterizzata

da osteomielite multifocale, anemia diseritropoietica e dermatite infiammatoria (21).

Il quadro osseo è caratterizzato da lesioni osteolitiche ad esordio precoce, che colpiscono generalmente le metafisi delle ossa lunghe. L'anemia diseritropoietica è caratterizzata da macrocitosi midollare e periferica, mentre il quadro cutaneo è caratterizzato da dermatite neutrofilica con lesioni a placche o da pustolosi cronica (21,22).

La **sindrome DITRA** (*Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist*) (23) e la **sindrome CAMPS** (*CARD14-Mediated Pustular Psoriasis*) (24) rappresentano due cause monogeniche di psoriasi pustolare. Tali condizioni si caratterizzano per un quadro infiammatorio prevalentemente cutaneo; la severità di tale quadro può essere tale da determinare la comparsa di flogosi sistemica, oltre ad aumentare in modo significativo il rischio di infezioni.

Infine, nell'ultimo decennio sono state identificate malattie autoinfiammatorie secondarie a mutazioni in geni coinvolti nella via dell'interferone di tipo 1, quali il gene *COPA* e il gene *TMEM-173*, responsabili rispettivamente della **sindrome COPA** e **SAVI** (*STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*) (25,26); tali condizioni, note come interferonopatie, sono caratterizzate da diverse manifestazioni cliniche, più comunemente a carico delle articolazioni (sindrome COPA), del polmone (sindrome COPA e SAVI) e dei vasi (sindrome SAVI). Contrariamente alle malattie descritte in precedenza, tali condizioni generalmente non rispondono a farmaci inibitori dell'IL-1, mentre sono maggiormente responsive a farmaci che agiscono sulla via dell'interferone, quali gli inibitori della Janus chinasi (JAK).

Bibliografia

1. S. Brydges, B. Anthreya and D.L. Kastner. Periodic fever syndrome in children. Textbook of pediatric rheumatology. Chapter 34.
2. Chandy C John, Janet R Gilsdorf. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1071-1077.
3. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
4. A Gedalia, A Adar, R Gorodischer. Familial

- Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.
5. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
 6. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919.
 7. S M Houten, W Kuis, M Duran et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22(2):175-7.
 8. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805.
 9. M F McDermott, I Aksentijevich, J Galon, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
 10. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7.
 11. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A et al. Persistent efficacy of Anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008. May;58(5): 1516-20.
 12. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells Syndrome. *Nat Genet* 2001 Nov;29(3):301-5
 13. Aksentijevich I, Putnam C, Remmerset E et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1273-85.
 14. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607-12.
 15. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011 Dec;70(12):2095-102.
 16. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001 Sep;29(1):19-20.
 17. Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):411-8.
 18. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jul;72(7):611-5.
 19. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; Apr 15;11(8):961-9.
 20. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Eng J Med* 2009 Jun 4;360(23):2426-2437.
 21. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005 Jul;42(7):551-7.
 22. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160(12):705-10.
 23. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
 24. Jordan CT, Cao L, Roberson ED et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
 25. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015 Jun;47(6):654-60.
 26. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):507-518

Obesità e alimentazione moderna

L'obesità si sconfigge a tavola, acquisendo una maggiore consapevolezza di quello che stiamo mangiando, e combattendo la frenesia propria dei nostri tempi. Disuguaglianze di reddito e una scarsa informazione giocano spesso un ruolo fondamentale in tale ambito.

Maria Elena Liverani

già Dirigente Medico presso l'UOA di Pediatria dell'Azienda Universitaria Ospedaliera Sant'Andrea di Roma

Di cosa si parla in questo articolo?

Di tutto e di niente. Di narrazione e di sfide globali... Partiamo dalle definizioni. Obesità: secondo la Organizzazione Mondiale della Salute (OMS), *“Il sovrappeso e l'obesità sono definiti come un accumulo di grasso anomalo o eccessivo che rappresenta un rischio per la salute. Un indice di massa corporea (body mass index, BMI) superiore a 25 è considerato sovrappeso, e obeso oltre 30”*. Il focus è sui rischi per la salute.

L'obesità infantile, ormai da anni, mette a dura prova le capacità della società scientifica e si fa beffe delle politiche sociali. Il futuro non è roseo, giacché si stima che il fenomeno coinvolgerà in modo massiccio i continenti asiatico ed africano, imponenti dal punti di vista numerico (Figura 1).

Come possiamo definire la *“alimentazione moderna”*? Boh! Si legge di alimentazione corretta, sostenibile, sana. Oppure si trovano *“siti sponsorizzati”*. Allora ipotizziamo che *“alimentazione moderna”* voglia dire *“quella che si è andata diffondendo da alcuni decenni”*, composta da cibi, magari anche elaborati, ma che possano essere serviti in tavola perfino da chi rientra a casa nel tardo pomeriggio e non ha tempo per spadellare, oppure cibi preparati grazie a elettrodomestici più o meno evoluti, che risparmiano tempo e fatica *“alle*

massaie”, oppure cibi che si possano *“portare in ufficio”* o a scuola per la pausa pranzo, o cibi prelevati *out of the wall* o da asporto.

Mi è tornato in mente quanto recitava la Primaria del reparto in cui lavoravo all'inizio della mia carriera: *“Le mamme di oggi (forse ora è meglio dire “quelle di ieri”) non cucinano. Non sanno. E non trasmettono ai figli il piacere di mangiare”*.

È, ahimè, vero. Dal dopoguerra, quando le donne hanno iniziato a lavorare fuori casa in percentuale significativamente maggiore che in passato, abbiamo assistito a inesorabili conseguenze, cui stiamo lentamente trovando soluzioni: il crollo dell'allattamento al seno, ad esempio, nonché un radicale cambiamento nelle abitudini alimentari.

Il cambiamento più profondo è stato che, *“finalmente”*, c'era di nuovo da mangiare, e forse troppo. È successo che un'umanità cresciuta e adattata a una situazione ambientale difficile, di carestia cronica o ricorrente, attrezzata dunque ad affrontare la fame e a sopravvivere con scarsa assunzione di energia, si sia trovata di fronte a una vita – almeno per quell'aspetto – *“facile”*, senza la necessità di fare lavori a elevato dispendio energetico e senza grande difficoltà ad assumere energia alimentare. Tuttavia, il nostro genoma *“non si fida”*: ha favorito i

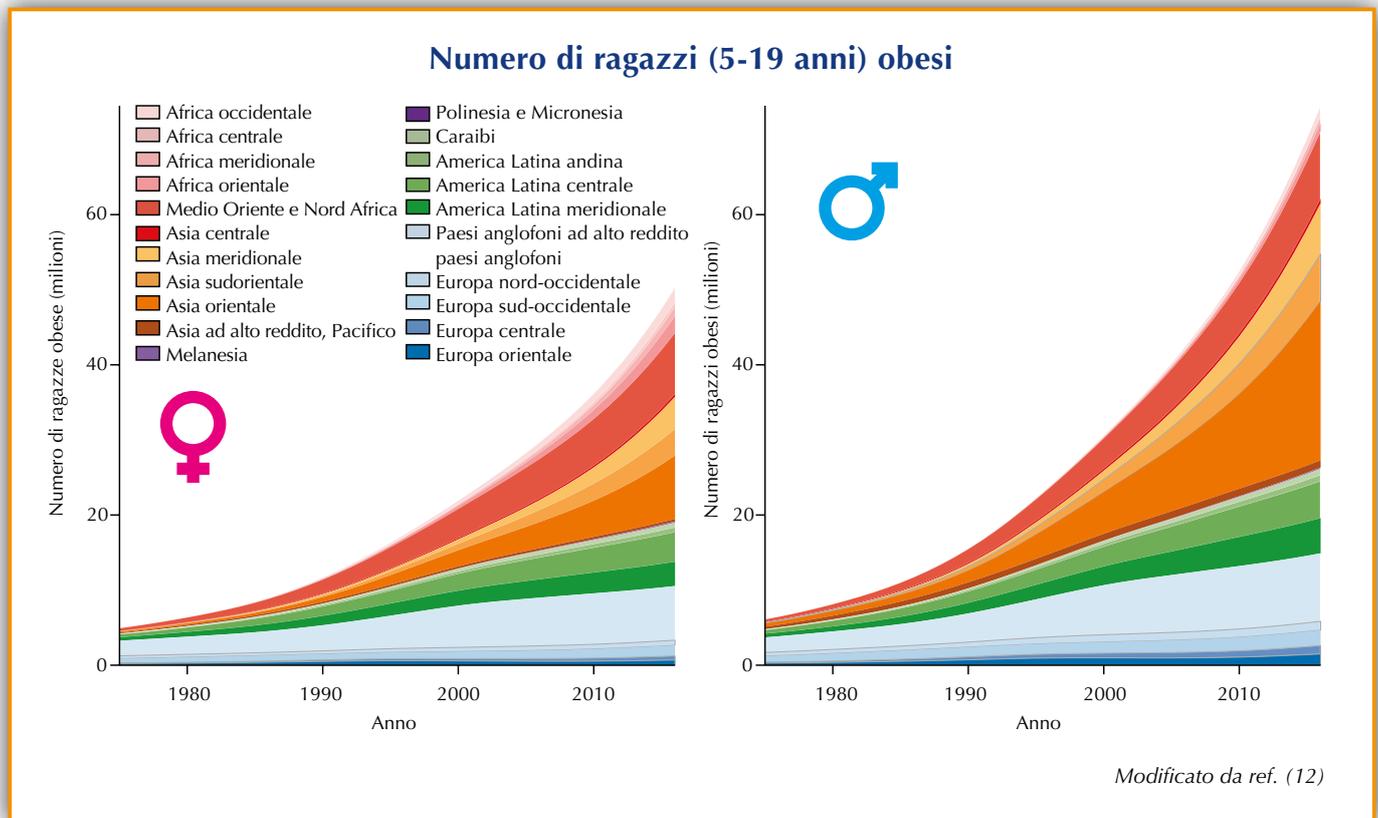


Figura 1

geni parsimoniosi nei confronti dei geni scialacquatori, e siamo ingrassati.

Lo vediamo bene nei neonati con basso peso alla nascita, abituati "da tutta la vita" a patire la fame in utero, "riprogrammati" per superare queste difficoltà, che, una volta nati, trovano cibo a volontà e... ingrassano! Come hanno fatto i nativi americani Pima dopo la civilizzazione del West.

C'è voluto un po' per capire che non sempre, anzi quasi mai, "Grasso è bello".

A questo primo aspetto si è aggiunto "l'inurbamento": le famiglie si sono spostate in città, nei condomini, e sono spariti gli orti, i pollai, i conigli che facevano compagnia ai bimbi ("pet-therapy"), prima di finire allegramente in padella.

Il cibo "a chilometro zero" forse era monotono (il rispetto della stagionalità limita un po' la fantasia), ma comportava anche quel rito della preparazione (andare nell'orto - che qualcuno aveva vangato, seminato, irrigato e diserbato - a raccogliere insalata, zucchine,

pomodori, verze a seconda della stagione, portare in cucina e pulire frutta e verdura, suddividere in porzioni da destinare al pasto imminente e a quello successivo, usare l'acqua di lavaggio per bagnare i fiori o l'orto stesso, e, finalmente... cucinare!) che noi ormai ignoriamo, aprendo direttamente sulla terrina una busta di "quarta gamma", senza aver fatto un passo per meritarcela.

Sembra che una coscienza ecologica stia risvegliandosi e che "orti urbani" e il recupero dell'alimentazione tradizionale stiano "tornando di moda", ma ancora nelle diete della refezione scolastica compaiono fragole a marzo, zucchine a novembre e pomodori tutto l'anno (per non menzionare i gusti francamente "esotici", che fanno parte sì delle esperienze di diversificazione del gusto, ma sono da considerare "eccezionali").

Ritornando all'inurbamento, giova ricordare che si stima che nel 2050 due persone su tre abiteranno in città, e che questo fenomeno sarà più espresso nei Paesi in via di sviluppo, senza una pianificazione urbanistica,

bensì con il pullulare di *shanty towns*, baraccopoli e *favelas* di scarsa qualità.

E i ritmi di vita sono diventati convulsi: chi ha più il tempo per preparare un brasato o un buon brodo? O anche solo per un purè di patate (partendo dalle patate)? O un minestrone? Alla faccia di tutte le trasmissioni dedicate al cibo che i media ci propongono.

E così siamo arrivati a consumare spesso cibo “processato” o “ultraprocessato”, a delegare le scelte alimentari alle grandi catene di distribuzione, a dipendere dal *delivery*, a mangiare sempre peggio e sempre di più rispetto ai nostri fabbisogni. Anche i bambini.

L'incremento di sovrappeso e obesità è pesantemente dipendente da tutto ciò, sebbene da più parti ci si sia resi conto della necessità di un'inversione di rotta e si lavori affinché l'alimentazione torni ad essere “a misura d'uomo”.

Un recente progetto in Regione Emilia Romagna, per restare in Italia (1), ha individuato, tra le strategie possibili, le seguenti:

- Promuovere l'alimentazione responsiva: saper riconoscere e rispettare i segnali di fame/sazietà e la capacità di autoregolazione del bambino, favorendo la sua autonomia nel mangiare; non ricorrere a pressioni per indurlo a mangiare; non utilizzare il cibo come premio o punizione o per calmare stati di irrequietezza indipendenti dal bisogno di mangiare.
- Evitare le bevande zuccherate (succhi, tisane, *soft drink*, tè, ecc.), educando il bambino a soddisfare la sete bevendo acqua.
- Consumare ogni mattina un'adeguata prima colazione.
- Mangiare abitualmente insieme in famiglia, consumando alimenti preparati in casa, a orari regolari e con la televisione spenta.

Sembra tutto ovvio e facile, ma abbiamo perso noi per primi, figli del benessere, la capacità di mangiare solo quando “il nostro serbatoio” richiede di fare il pieno.

Si mangia “perché è ora”, per motivi “sociali” (si festeggiano compleanni e promozioni portando un vassoio di pasticcini in ufficio, non certo organizzando una passeggiata al parco), perché “tutti fanno così” (ad esempio, i *pop-corn* al cinema: ci siamo alzati poco prima da tavola e non dobbiamo tagliare la legna nelle successive due ore, eppure...), perché sono triste o perché sono stato bravo e mi merito un premio.

E siamo capaci di rispettare il digiuno di un bimbo ma-

lato? Nemmeno per idea! Gli proponiamo alternative, spesso poco salutari, finché, sfinito, non si rassegna ad assecondare i nostri desideri.

O sappiamo intrattenere un “monello” con attività manuali o artistiche? Nemmeno! Un gelato è la soluzione; e con la bocca piena, tace e non ci vessa con i suoi “Perché?”...

Parliamo ora di bevande zuccherine: i *soft drinks*. Noi che abbiamo pasteggiato a bibite gassate, riusciamo a non tenere in frigo altro che acqua liscia o gassata? Chi è senza peccato, scagli la prima pietra. Ma i danni dei *soft drinks*, vanno ben oltre all'inutile apporto calorico! Spesso contengono fruttosio, uno dei glucidi più “tossici” per il fegato, coloranti o aromatizzanti fonti di FODMAP (Oligosaccaridi, Disaccaridi, Monosaccaridi e Polioli Fermentabili) o per i quali è stata ipotizzata una relazione con il deficit di attenzione. Questi zuccheri restano poi a lungo a contatto con i denti e favoriscono lo sviluppo di carie. E le calorie “di bassa qualità” assunte si sostituiscono a quelle “di buona qualità” che vorremmo fossero introdotte (2). Il discorso è simile per i cibi “ultraprocessati”, che hanno subito vari livelli di manipolazione industriale e contengono ben poco (se non nulla) del cibo di partenza. Spesso contengono additivi “cosmetici”, esaltatori del sapore, coloranti, emulsificanti, dolcificanti, agenti di carica per rendere il cibo altamente palatabile, pronto al consumo e con lunga durata di conservazione (non si accetta più una torta che, il giorno dopo essere stata sfornata, è già più secca e “si presenta male”). Questi cibi sono economici e spesso ad alta densità energetica, con elevato contenuto di zucchero e sodio, basso di proteine, fibre e micronutrienti e offrono un profilo nutrizionale subottimale; ma piacciono. Un recente studio randomizzato ha dimostrato che una dieta ricca di cibi ultraprocessati induce un'assunzione incongrua di calorie e aumento di peso nei giovani adulti (3). Che dire poi della prima colazione? Chi ha più tempo per una colazione in famiglia, tutti insieme? Si trangugia un caffè, già con il cappotto indosso, o si infila il biberon in bocca al bimbo ancora nel lettino, non del tutto sveglio (magari a quattro o cinque anni).

Una recente metanalisi sull'argomento (4) ribadisce che l'abitudine di consumare la prima colazione in famiglia è benefica non solo in quanto corretta abitudine alimentare, ma perché protegge anche da ansia e

distress psicologici e sindrome depressiva. Nutrimiento calorico ed emotivo.

Ma quali sono gli impedimenti? Il tempo? Un utile suggerimento è preparare la tavola la sera prima e sfruttare la tecnologia (microonde, ad esempio). Il senso di nausea che tanti bimbi (e non solo) hanno al risveglio? Svegliamoli pochi minuti prima e lasciamo che l'organismo "si accorga di aver fame". Nel weekend spesso succede, no? E non mandiamoli a dormire super satolli (addirittura con un biberon di latte o una tisana zuccherata sul comodino).

Sulla qualità della colazione, non mi addentro, perché le abitudini delle diverse nazioni o etnie sono talmente variegata, da consentire solo di affermare che l'importante è spezzare il digiuno della notte, comunicare al nostro cervello che di cibo a disposizione ce n'è e iniziare la giornata con una buona dose di energia. Se poi riuscissimo ad accompagnare i bimbi a scuola a piedi, sarebbe perfetto.

Un'altra caratteristica deteriore dell'alimentazione moderna è la fretta. Mangiare in meno di 20 minuti raddoppia il rischio di colesterolo alto, mentre pranzare e cenare restando seduti a tavola almeno 20 minuti aiuta invece il metabolismo e consente anche di tenere meglio sotto controllo l'introito calorico e quindi il peso. Lo dimostra una ricerca dell'Università "Federico II" di Napoli sul *Journal of Translational Medicine*, condotto su quasi 200 obesi: "L'obesità si sconfigge a tavola, concedendoci il tempo di acquisire la consapevolezza di quello che stiamo mangiando. I nostri tempi ci 'obbligano' a una grande frenesia e velocità d'azione che travolgono anche uno dei momenti fondamentali della vita quotidiana, l'alimentazione. Mangiare in modo diverso, rispettando ritmi più lenti ci aiuterebbe molto a prevenire le malattie del metabolismo: è perciò necessario riappropriarci del tempo e vivere il momento del pasto come una coccola quotidiana" (5).

Tornando all'alimentazione moderna, è ormai ineludibile la presenza di catene di *fast food*, molto gradite ai bimbi proprio per le scelte "non salutari" che propongono. L'evoluzione nel tempo dei menu, però, riflette un perverso circolo vizioso che ci ha condotto a mangiare molto più di quanto ci sia necessario.

Il *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, in un'analisi dei ricercatori della Boston University, ha documentato come tra il 1986 e il 2016 antipasti,

contorni e dessert siano aumentati significativamente in porzioni, calorie e sale (6).

Il nodo non riguarda solo l'apporto calorico, bensì le quantità di proteine, grassi, zuccheri e sale contenuti da quei prodotti. Ad esempio, uno dei panini più amati dagli italiani, il più famoso hamburger di una nota catena di *fast food*, fornisce 509 calorie, di cui 27 g di proteine (il 53% del fabbisogno medio quotidiano di un adulto), 26 g di grassi di cui 10 saturi, 42 g di carboidrati (solo il 16% del nostro fabbisogno) e ben 2,3 g di sale, il 38% delle dosi da non superare in una giornata. Il classico bicchiere di una comune bevanda gassata alla spina contiene 160 calorie con 42 g di carboidrati e altrettanti di zuccheri, quindi da solo copre il 47% del nostro fabbisogno quotidiano di zuccheri.

Ed è cibo che costa poco, pertanto consumato dalle fasce povere della popolazione. Che le persone meno abbienti siano meno consapevoli dei rischi a tavola, che consumino più *junk food* è un triste realtà. È emerso un nesso causale tra le disuguaglianze di reddito e il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità: già a cinque anni i bambini meno abbienti avevano una probabilità quasi doppia di essere più "rotondi" rispetto ai coetanei. Un'eventualità che si è vista crescere nel corso degli anni: fino a risultare quasi triplicata mettendo a confronto gli stessi bambini all'età di undici anni. Com'è possibile spiegare una simile osservazione? Nella società dell'opulenza, siamo sempre stati portati a pensare che, maggiori fossero le possibilità dei genitori, più alto sarebbe stato il rischio di avere un figlio in sovrappeso. Ipotesi non del tutto fallace, ma che non tiene conto delle opportunità di cui dispongono questi ragazzi: dallo svolgimento di un'attività sportiva alla possibilità di consumare alimenti più salubri.

Una maggiore informazione, inoltre, è da tempo considerata necessaria per compiere scelte più salutari a tavola. Ecco perché forse meno si ha, più si corre il rischio di avere un girovita troppo largo: "Il cibo cattivo è economico, fortemente promosso e progettato per avere un buon sapore. Il cibo sano è difficile da reperire, non promosso e costoso" (7).

Sul concetto di "porzione" sarebbe utile aprire una riflessione. Solo recentemente le grandi catene di distribuzione si sono convertite a porzioni più adeguate. Il fatto "però" che abbiano lasciato invariati i prezzi ha svilito il messaggio, per cui l'acquirente, anziché

“accudito”, si sente imbrogliato – e non era questo lo scopo.

Ma facciamo un altro salto e riflettiamo su alcuni pilastri che dovrebbero guidare le nostre vite (non solo le scelte alimentari). Nel 2015 le Nazioni Unite stabilirono 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile, approvati da tutti i Paesi del mondo, che fanno parte dell’Agenda 2030 (Figura 2), che sembrano molto ambiziosi e si commentano da soli... Riguardano la sfera ambientale, sociale ed economica.

Da essi (o meglio, dall’intreccio di molti di essi) si evince come uno dei problemi che condizionano i cambiamenti climatici sia l’“effetto serra”, cioè un aumento della temperatura del globo dovuto al fatto che l’irraggiamento notturno non è sufficiente a disperdere l’energia che viene ricevuta dal Sole durante il giorno, creando un *surplus* di energia termica in prossimità della superficie terrestre.

I principali gas a effetto serra sono l’anidride carbonica (per abbondanza, anche se non è quella che ha il maggior potere di blocco delle radiazioni infrarosse), il metano (un gas molto meno abbondante, ma 30 volte

più potente) e poi c’è il protossido di azoto, che è 300 volte più potente della CO₂. In ogni caso, per avere un’unità di misura, si parla sempre di CO₂ equivalenti (le emissioni di metano vengono moltiplicate per 30 e quelle di protossido di azoto per 300). C’è anche il vapore acqueo, ma non viene considerato in quanto di prevalente origine biologica e perché ha anche l’effetto di schermare la radiazione diretta (attraverso le nuvole). Il contributo dei sistemi alimentari alle emissioni di gas serra è rilevante (la produzione di cibo è la principale fonte di degrado ambientale) e dipende in buona sostanza dal numero di bovini allevati per le nostre tavole. È stato calcolato che se i bovini fossero un paese, sarebbero i terzi emettitori di CO₂ equivalente dopo Cina e USA (Figura 3). Questo dà l’idea dell’impatto degli allevamenti sui cambiamenti del clima, dovuto anche al fatto che i consumi di carne sono ancora in aumento (Figura 4).

Siamo passati dal ritenere che il motivo della superiorità dell’*Homo erectus* sulle scimmie antropomorfe dipendesse dall’alimentazione carnea (che, sviluppando più calorie, avrebbe consentito lo sviluppo di un cervello



Figura 2

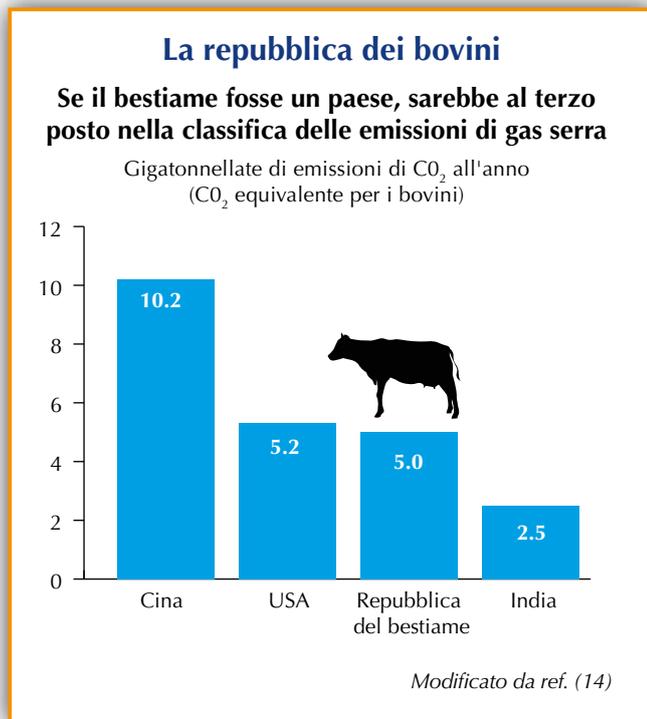


Figura 3

di dimensioni maggiori) (8), all'ammettere che troppe proteine siano responsabili di iperplasia del tessuto adiposo, stimolazione della sintesi e proliferazione cellulare in tutti i tessuti, elevati livelli di IGF1 (fattore di crescita insulino-simile) ridotti livelli di ormone della crescita, precoce invecchiamento delle pareti arteriose e sovraccarico renale.

Nonostante questa presa di coscienza e gli *statements* riguardanti i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (fab-bisogno giornaliero 0,8-1,8 g/kg), in Italia ne consumiamo ancora tra i 3,3 e i 4,5 g/Kg, molto spesso di origine animale. Questo alcuni anni fa ha portato a coniare un infelice slogan: "Vivremo più a lungo dei nostri figli", che *climate change* ed eventi bellici sembrano avvalorare.

Nel 2019, sebbene la Pandemia da SARS-CoV-2 abbia poi "sparigliato le carte", sono stati pubblicati due colossali documenti su *Lancet* dalla *EAT Lancet Commission* (9) e dalla *Lancet Commission on obesity* (10) che hanno dichiarato senza riserve che la dieta "del mondo" ha urgente bisogno di cambiare. Nei cosiddetti "Paesi ricchi" stiamo comportandoci in modo

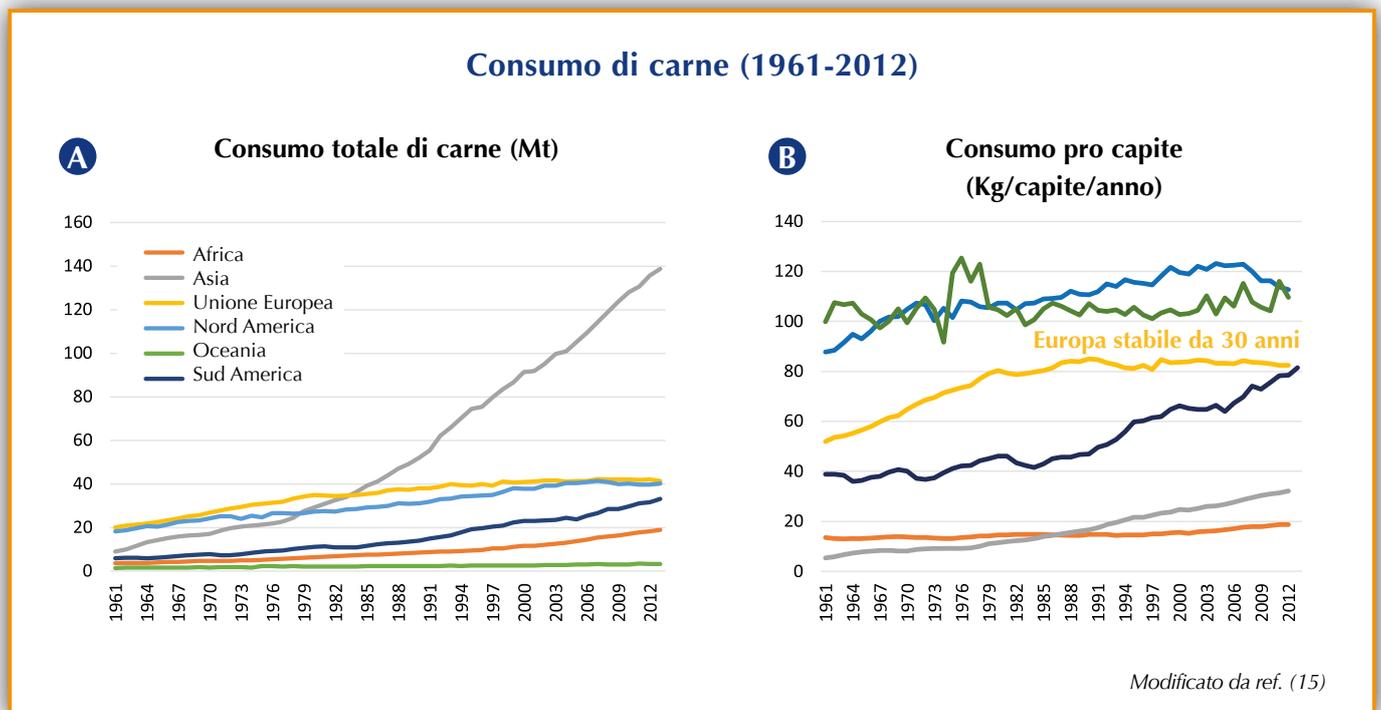


Figura 4

miope ed egoista, tollerando un'alimentazione poco salutare e insostenibile dal punto di vista ambientale. Viene definita "dieta lose-lose", perché ai danni da dieta scorretta si aggiungono il degrado ambientale, le morti premature da peggioramento della qualità dell'aria, il peggioramento delle qualità nutrizionali dei raccolti, dovute all'aumento della CO₂ atmosferica, e così via. Tutti perdiamo.

Il Rapporto ci ha dato precise indicazioni, segnalando in cosa ancora differisce la dieta reale (per soggetti dai due anni di vita in su) dalla dieta ideale e suggerimenti su come tradurre in realtà questa "Great Food Transformation".

I cibi sani dovrebbero essere accessibili e abbordabili; andrebbero contrastati pubblicità, promozione e marketing di cibi non salutari; andrebbero realizzati programmi di educazione sanitaria nelle scuole, nei luoghi di lavoro e di aggregazione, ma anche in ospedali e palestre; le coltivazioni agricole andrebbero ri-

orientate dal produrre grandi quantità di cibo al produrre cibo salutare; bisognerebbe almeno dimezzare la quantità di scarti (*food loss and waste*) sia nei Paesi ricchi, ma anche in quelli poveri, dove ignoranza, scarsa disponibilità di mezzi, tecnologia e accesso ai mercati rende lo spreco alimentare paradossalmente più elevato.

Dall'analisi della situazione attuale, emerge clamoroso l'eccesso di carni rosse e amidi, a fronte di uno scarso apporto di frutta, verdura e frutta a guscio, pesce.

La carne rossa, tanto più se "processata", si associa a incremento della mortalità per problemi cardiovascolari, cosa che non è descritta per carni bianche (pollame e pesce). Il basso consumo di carni rosse è tipico della dieta mediterranea, come lo è il consumo di pesce (anche quello "grasso"), di cui bastano una o due porzioni la settimana per ridurre di più di un terzo il rischio di morire per eventi cardiaci.

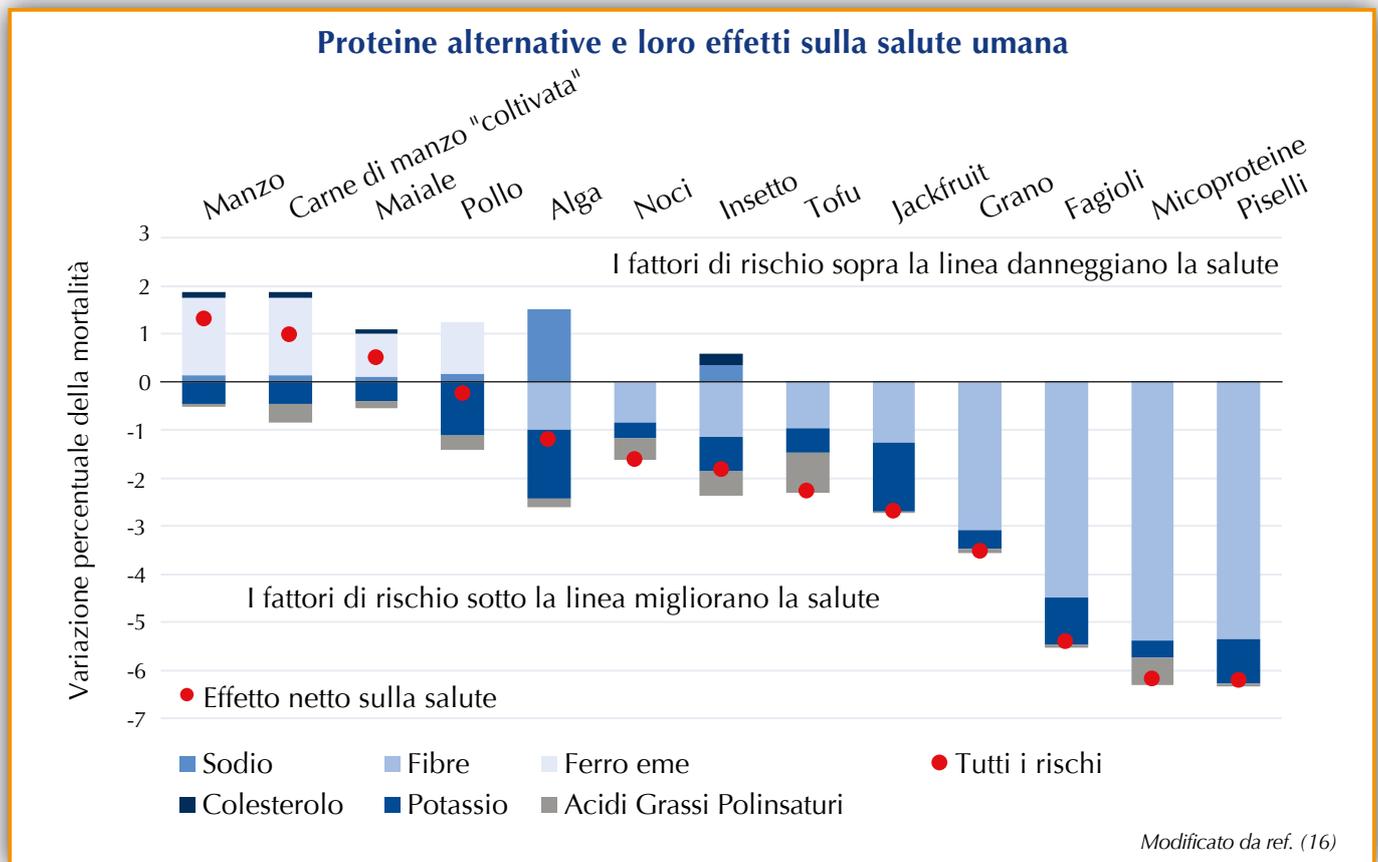


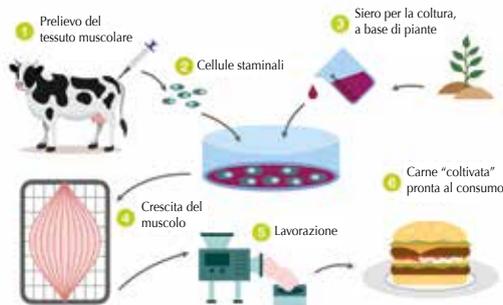
Figura 5

Fonti proteiche alternative alla carne (nuove e antiche)

Impossible burger (vegetale con "eme" ottenuto da lieviti modificati con un gene derivato dalla soia).



"Carne" da coltura di cellule staminali



Quorn (Microproteine di *Fusarium venenatum*)



"Alga" Spirulina (Cyanobacteria)



Locuste: street food in China



Il "casu marzu" sardo, pecorino di larve di *Piophilha casei* (mosca del formaggio). Commercio vietato (art. 14 del Reg. 178/2002) ma ricercato dagli intenditori



Praline belghe con grilli



Figura 6

Il pesce però si colloca in alto nella catena alimentare e può concentrare mercurio, tossico per il sistema nervoso. Questo vale soprattutto per i pesci di grosse dimensioni (tonno, pesce spada, ad esempio), per cui il consiglio è di privilegiare i pesci piccoli. La frutta a guscio, comprese le arachidi, è ricca di nutrienti e contiene acidi grassi insaturi, fibre, vitamine, minerali, antiossidanti e fitosteroli. Studi osservazionali hanno documentato che il consumo di frutta a guscio determina diminuzione dei lipidi ematici, dello stress ossidativo, dell'infiammazione, dell'adiposità viscerale e dell'insulino-resistenza. Nonostante sia molto calorica, determina un senso di sazietà che interferisce con l'incremento ponderale.

Il 2023 è l'anno individuato dall'OMS per il bando dei grassi "trans", sebbene si stimi che ancora cinque miliardi di persone non siano tutelate in tal senso. È

stato definito un limite di 2 g di grasso "trans" ogni 100 grammi di grassi in tutti i cibi e il bando di grassi parzialmente idrogenati (11). Leggiamo le etichette e scopriremo che non sempre è così.

Si è alla ricerca di fonti proteiche alternative alla carne, con minor impatto sulla salute umana (Figura 5 e 6): le alghe sono promettenti, determinano un miglioramento in termini di mortalità, ma contengono moltissimo sodio, che non va bene.

I "primi della classe" sono i piselli, i fagioli, le micoproteine, ma anche gli insetti, il tofu e la frutta a guscio. Micoproteine e insetti diventano di clamoroso interesse, in quanto, ad esempio, le prime vengono prodotte su fondi di caffè e gli altri possono essere alimentati con scarti alimentari, un altro fenomeno di imbarazzante attualità.

Ma qui siamo già nell'alimentazione "post-moderna"...

Bibliografia

1. Fridel M, Broccoli S, d'Anchera E, Iaia M. Il modello di gestione del bambino sovrappeso e obeso in Regione Emilia-Romagna: primi risultati. *Medico e Bambino* 2022;25(2):e26-e34 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEBXXV026>
2. James J, Kerr D. Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks. *Int J Obes* 2005;29(Suppl 2):S54-7.
3. Livingston AS, Cudhea F, Wang L on behalf of the Food-PRICE project, et al. Effect of reducing ultraprocessed food consumption on obesity among US children and adolescents aged 7–18 years: evidence from a simulation model. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2021;bmjnph-2021-000303. doi: 10.1136/bmjnph-2021-000303.
4. Zahedi H., et al. Breakfast consumption and mental health: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutri. Neurosci* 2022;25(6):1250-64. Doi:10.1080/1028415X.2020.1853411.
5. Barrea, L., Vetrani, C., Verde, L. et al. "Forever young at the table": metabolic effects of eating speed in obesity. *J Transl Med* 19, 530 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03199-1>
6. McCrory, Megan A. et al. Fast-Food Offerings in the United States in 1986, 1991, and 2016 Show Large Increases in Food Variety, Portion Size, Dietary Energy, and Selected Micronutrients *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2019, Volume 119, Issue 6, 923 – 933.
7. Chong B., Jayabaskaran J., Kong G. et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019 Open Access Published: February 15, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101850>.
8. Gibbons, A., 2014. The Evolution of Diet. *National Geographic*, Vol. 226 Issue 3.
9. Willet W. Et al. Food in the anthropocene. The EAT Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. January 16, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4).
10. Swinburn B. et al. The global syndemic of obesity, undernutrition and climate change: The Lancet Commission report. January 27, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8).
11. World Health Organization, Department of Nutrition and Food Safety. Key Achievements 2022. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/nutrition-and-food-safety/who-nfs-achievements-2022.pdf?sfvrsn=1850556c_3&download=true; ultimo accesso 19 Maggio 2023.
12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
13. THE 17 GOALS | Sustainable Development [Internet]. [citato 19 maggio 2023]. Disponibile su: <https://sdgs.un.org/goals>
14. National emissions reported to the UNFCCC and to the EU Greenhouse Gas Monitoring Mechanism — European Environment Agency [Internet]. [citato 19 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/national-emissions-reported-to-the-unfccc-and-to-the-eu-greenhouse-gas-monitoring-mechanism-18>
15. FAOSTAT [Internet]. [citato 19 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.fao.org/faostat/en/#home>
16. World Economic Forum. Meat: the Future series Alternative Proteins [Internet]. Disponibile su: https://www3.weforum.org/docs/WEF_White_Paper_Alternative_Proteins.pdf

La gestione del paziente con displasia broncopolmonare

La riduzione del rischio e della gravità della BPD è una delle sfide più importanti nella gestione del neonato pretermine, minimizzando i danni provocati dalla ventilazione meccanica, ottimizzando gli apporti nutrizionali e trattando in maniera efficace le patologie intercorrenti.

Giacomo Bonitatibus, Stefano Ghirardello
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

ABSTRACT INGLESE

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) represents the most common complication of prematurity. The management of the extremely preterm baby should aim at reducing both the risk and the severity of BPD, minimizing mechanical ventilation damage, optimizing nutritional intakes and treating the intercurrent diseases successfully. A phenotype-based approach could be useful for the implementation of personalized care in the long-term.

ABSTRACT ITALIANO

La displasia broncopolmonare (BPD) rappresenta ancora oggi la più frequente complicanza della prematurità. La gestione del neonato estremamente pretermine deve essere volta alla riduzione del rischio e della gravità della BPD, minimizzando i danni provocati dalla ventilazione meccanica, ottimizzando gli apporti nutrizionali e trattando in maniera efficace le patologie intercorrenti. Nel lungo periodo, un approccio basato sul fenotipo clinico può rivelarsi utile nell'implementare strategie di trattamento personalizzate sul singolo paziente.

INTRODUZIONE

La displasia broncopolmonare (BPD) rappresenta la più comune complicanza della prematurità. Fu descritta per la prima volta da Northway et al. nel 1967 in neonati prematuri di età gestazionale (EG) compresa tra 32 e 36 settimane come una patologia polmonare disomogenea caratterizzata da alterazioni fibrotiche, iperinflazione e aree di atelettasia, conseguenti all'utilizzo di ventilazione meccanica e ossigenoterapia aggressiva (BPD classica nota anche come "old" BPD). I progressi nella cura dei neonati prematuri, con l'introduzione della profilassi steroidea alla madre, del surfattante esogeno, della ventilazione "gentile" e del supporto respiratorio non invasivo, sebbene abbiano aumentato la sopravvivenza dei neonati estremamente prematuri, non hanno ridotto significativamente l'incidenza della BPD, che al giorno d'oggi è caratterizzata principalmente da alterazioni nello sviluppo parenchimale (riduzione nel numero degli alveoli e semplificazione della loro struttura) e rimodellamento del letto vascolare, con conseguente riduzione dell'area di scambio gassoso ("new" BPD). (1,2). Si stima che

circa il 35-40% dei neonati di EG estremamente bassa (inferiore alle 28 settimane) sviluppi la BPD, sebbene l'incidenza vari tra i singoli centri (1).

DEFINIZIONE DI DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

Dalla prima descrizione clinico-radiologica proposta da Northway si sono susseguite diverse definizioni cliniche di BPD, modificate sulla base dei cambiamenti nella tipologia dei pazienti e dell'evoluzione nei trattamenti (Figura 1). Nel 1988, Shennan propose il criterio dell'ossigenodipendenza a 36 settimane di età corretta nei neonati di EG inferiore a 32 settimane come predittivo di alterazioni respiratorie a lungo termine (3). Tale limite temporale è stato mantenuto nelle definizioni più recenti di BPD. Nel 2018, il *National Institute for Child Health and Human Development* suddivise la BPD in diversi gradi di severità a seconda del livello di supporto respiratorio richiesto a 36 settimane di età post-concezionale (EPC) in neonati con alterazioni radiologiche persistenti, includendo nel grado IIIA neonati deceduti per insufficienza respiratoria dopo i

primi 14 giorni di vita e prima del compimento delle 36 settimane; in questa definizione è stato eliminato il criterio dell'ossigenodipendenza a 28 giorni proposto nel lavoro del 2001 in quanto scarsamente specifico nel predire l'outcome a lungo termine (4). Il modello elaborato da Jensen nel 2019, che suddivide la BPD in gradi di severità sulla base del supporto respiratorio richiesto a 36 settimane di EPC eliminando il riferimento alla frazione di ossigeno inspirata (FiO_2), si è dimostrato in grado di predire gli outcome avversi (morte e morbilità respiratoria) nell'81% dei neonati inclusi nello studio (5). Queste definizioni, sebbene utili nella pratica clinica e in ambito di ricerca, non tengono tuttavia conto della complessità e dell'eterogeneità dei pazienti affetti da BPD nell'epoca odierna, per cui si rende necessaria una più precisa caratterizzazione fenotipica ed endotipica (4). Il termine displasia broncopolmonare riflette infatti differenti forme di danno polmonare, causate da multipli meccanismi che agiscono sia sul feto che dopo la nascita e che spiegano l'interessamento eterogeneo delle vie aeree, degli alveoli,

Definizioni cliniche di BPD nel corso del tempo

Northway 1967	Shennan 1988	NIH 2001	NIH 2018	Jensen 2019
<ul style="list-style-type: none"> BPD definita da alterazioni cliniche, radiologiche e istologiche progressive 	<ul style="list-style-type: none"> Ossigenodipendenza da 36 settimane 	<ul style="list-style-type: none"> $FiO_2 > 0,21$ per 28 giorni e oltre < 32 settimane: severità definita dal livello di supporto a 36 settimane o alla dimissione > 32 settimane: severità definita dal livello di supporto a 56 giorni di vita o alla dimissione LIEVE: aria ambiente MODERATA: $FiO_2 < 0,3$ SEVERA: $FiO_2 > 0,3$ 	<ul style="list-style-type: none"> Neonati < 32 settimane con alterazioni radiologiche che richiedono supporto respiratorio a 36 settimane per 3 giorni e oltre per mantenere $SatO_2$ 90-95% Severità definita dal livello di supporto respiratorio e FiO_2 a 36 settimane (Gradi I, II, e III) Grado IIIA: morte > 14 giorni di vita e < 36 settimane di età corretta per insufficienza respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> Neonati < 32 settimane Severità definita dal livello di supporto respiratorio a 36 settimane o alla dimissione Grado I: flusso ≤ 2 L/min Grado II: flusso > 2 L/min, CPAP o NIPPV Grado III: ventilazione invasiva

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; NIPPV: Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation

Modificato da ref. (2)

Figura 1

dell'interstizio, e delle strutture vascolari e linfatiche. In quest'ottica, una classificazione della BPD sulla base del fenotipo clinico potrebbe rivelarsi più utile nella gestione personalizzata del paziente. Sono stati infatti evidenziati differenti pattern di danno polmonare. Il danno alle vie aeree centrali, principalmente dovuto alla ventilazione a pressione positiva, determina tracheomalacia, stenosi sottoglottica, broncomalacia e stenosi bronchiale (1,6). Il danno delle piccole vie aeree determina rimodellamento strutturale, bronco-costrizione e iperreattività bronchiale (7,8). Il danno parenchimale è infine caratterizzato da ridotta alveolarizzazione, rimodellamento vascolare e ostruzione linfatica; si caratterizza per ridotta ossigenazione e ipercapnia (7), riduzione della riserva polmonare e ridotta tolleranza allo sforzo fisico (9). Il rimodellamento vascolare in particolare, con proliferazione delle cellule muscolari lisce e integrazione di miofibroblasti nella parete vascolare, si traduce clinicamente nello sviluppo di ipertensione polmonare (BPD-PH), gravata da un significativo aumento della mortalità e della morbilità (10). L'alterata funzionalità dei vasi linfatici (fenotipo congestizio) predispone allo sviluppo di edema polmonare nei neonati affetti da BPD, traducendosi clinicamente in ulteriore alterazione degli scambi gassosi e riduzione della compliance polmonare (11).

GESTIONE DEL PAZIENTE CON DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

Nella gestione del paziente estremamente prematuro ogni sforzo è diretto a minimizzare il danno polmonare indotto dalla ventilazione assistita e dall'ossigenoterapia, a partire dalla rianimazione in sala parto, regolando la concentrazione di ossigeno erogata per ottenere valori di saturazione superiori all'80% a 5 minuti di vita (12). Sebbene l'utilizzo della CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nei neonati di peso estremamente basso si associ a una riduzione degli outcome avversi a breve termine, non è stata dimostrata una significativa riduzione nell'incidenza della BPD nel lungo periodo. Per quanto concerne la somministrazione del surfattante esogeno, l'utilizzo di tecniche minimamente invasive (*Less Invasive Surfactant Administration*, LISA) ha dimostrato benefici nella riduzione dell'incidenza di BPD rispetto alla somministrazione con tubo endotracheale (*Intubation*

Surfactant Extubation, INSURE) (13). La profilassi delle apnee della prematurità con caffeina, iniziata entro i primi 3 giorni di vita, si associa a una riduzione significativa del rischio di BPD (14). Nel corso della degenza in Terapia Intensiva Neonatale, si raccomanda di raggiungere una saturazione target compresa tra 90 e 95% (2). Nei neonati che necessitano di ventilazione assistita in fase acuta, è preferibile utilizzare strategie con controllo del volume target (4-6 mL/kg) (15). Nonostante l'accordo unanime sui benefici degli steroidi prenatali nell'induzione della maturazione polmonare, persistono perplessità sull'utilità dei corticosteroidi post-natali nella riduzione del rischio di BPD, per il loro possibile impatto sul neurosviluppo, in particolare quando somministrati entro la prima settimana di vita (16). Dopo i primi 8 giorni, il desametasone, a dosi cumulative intermedie (2-4 mg/kg), si è invece dimostrato utile nella prevenzione della BPD senza significativi effetti avversi a lungo termine (17). Nel prescrivere cortisonici post-natali è bene tenere conto che i loro benefici sembrano superiori ai rischi connessi alla loro somministrazione qualora il rischio di BPD sia superiore al 50% (18). L'edema polmonare associato alla BPD può beneficiare della restrizione idrica e del trattamento diuretico per brevi periodi, mentre i benefici a lungo termine dei diuretici sono equivoci, e il loro uso prolungato è gravato da molteplici complicanze (13). Fondamentale è invece l'incremento dell'apporto calorico (140-150 kcal/kg/die), al fine di soddisfare l'aumento delle esigenze metaboliche connesso soprattutto allo sforzo respiratorio dei neonati con BPD (19). La gestione della ventilazione nel paziente con BPD severa rimane tutt'oggi estremamente complessa. In questo stadio, infatti, il parenchima polmonare è disomogeneo, con aree di atelettasia e aree enfisematose, con conseguenti differenze di compliance e resistenza nei diversi distretti polmonari. Sono necessari pertanto tempi inspiratori più lunghi, frequenze respiratorie ridotte (per permettere un adeguato svuotamento dei polmoni e prevenire l'air-trapping) e volumi correnti più ampi; in alcuni casi è necessario sedare il paziente. In rari casi, dopo plurimi fallimenti nello svezzamento dalla ventilazione meccanica, si rende necessaria l'esecuzione della tracheostomia sia per migliorare il comfort del paziente che per ridurre le complicanze legate all'intu-

Monitoraggio ossigenoterapia domiciliare

- Valutazioni ambulatoriali ogni 2-4 settimane
- Pulsossimetria domiciliare continua, mantenere saturazione stabilmente > 93%
- Al raggiungimento della stabilità clinica, ridurre il flusso a intervalli di 0,1 L/min
 - Monitoraggio continuo della saturazione durante i pasti e il sonno
 - Istruire la famiglia ad aumentare il flusso se la saturazione scende al di sotto di 93%, previo contatto medico (saturazione target 93-95%)
 - Considerare riduzioni più lente in caso di ipertensione polmonare o scarsa crescita
- Tentare la sospensione dell'ossigenoterapia inizialmente durante i periodi di veglia
- Al raggiungimento della stabilità in aria ambiente durante i periodi di veglia, eseguire il test dell'ossimetria notturna:
 - Se la saturazione si mantiene > 90% per il 98% del tempo di registrazione, passare in aria ambiente
 - Considerare svezamento dall'ossigenoterapia se la saturazione si mantiene > 90% per il 96% del tempo di registrazione in assenza di gravi desaturazioni o se si sospettano artefatti, tranne in caso di comorbidità (ipertensione polmonare, scarsa crescita)
 - Ripetere il test dell'ossimetria notturna in aria ambiente
- Una volta ottenuta la stabilità in aria ambiente, proseguire il monitoraggio con pulsossimetro per almeno 3 mesi

Modificato da ref. (23)

Box 1

Indicazioni per la gestione a lungo termine del lattante-bambino con storia di BPD

- Il monitoraggio radiologico polmonare può essere considerato in un sottogruppo di bambini con BPD severa, sintomi respiratori severi e/o ospedalizzazioni ricorrenti per malattia respiratoria (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Si suggerisce monitoraggio regolare della funzionalità polmonare (spirometria con test di broncoreversibilità) (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Considerare individualmente la possibilità di inserimento precoce in comunità (asilo nido) (qualità dell'evidenza molto scarsa)
- Considerare il trattamento con broncodilatatori in alcuni sottogruppi (BPD con decorso severo, sintomi respiratori severi e asmaticiformi, ospedalizzazioni ricorrenti per malattia respiratoria, intolleranza allo sforzo, broncoreversibilità) (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Gli steroidi inalatori non sono consigliati (qualità dell'evidenza bassa)
- Considerare la riduzione della dose pro kilo dei diuretici con l'incremento ponderale del bambino (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Considerare l'ossigenoterapia supplementare per mantenere la saturazione di ossigeno tra 90 e 95% (qualità dell'evidenza molto bassa)

Modificato da ref. (25)

Box 2

bazione tracheale e per permettere la domiciliatura del paziente stesso (20,21). La valutazione ecocardiografica fa parte delle indagini strumentali in pazienti con BPD, al fine di verificare l'eventuale presenza di ipertensione polmonare (BPD-PH) e dovrebbe essere eseguita nei neonati in ventilazione meccanica a 7 giorni di vita e comunque alle 36 settimane di EPC nei casi di BPD moderata-severa (13). L'armamentario terapeutico per i casi di BPD-PH include agenti in grado di indurre vasodilatazione polmonare, come gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (tra i quali il Sildenafil è generalmente la prima scelta nei bambini) e gli antagonisti del recettore dell'endotelina (Bosentan) (22). Quando nel corso della degenza la necessità di ossigeno supplementare si riduce considerevolmente e il paziente si dimostra in grado di mantenere la stabilità clinica con un supporto minimo (inferiore a 1-2 L/min), può essere considerata la dimissione con ossigenoterapia domiciliare con pulsossimetro. Generalmente, la maggior parte dei bambini in ossigenoterapia domiciliare è in grado di raggiungere la stabilità clinica in aria ambiente entro 10 mesi (23); la riduzione dell'ossigenoterapia dovrebbe essere graduale, con monitoraggio costante e frequenti rivalutazioni (Box 1). La prevenzione delle infezioni respiratorie rappresenta un aspetto importante nella gestione dei lattanti con BPD: un ruolo di primo piano in tal senso è svolto senz'altro dal Palivizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il virus respiratorio sinciziale (VRS) (24), la cui somministrazione ai neonati prematuri nel corso della stagione epidemica fa ormai parte della pratica comune. La cura a lungo termine del lattante e del bambino con BPD richiede un approccio multidisciplinare, che includa neonatologi, pneumologi, cardiologi, dietologi. Le attuali

raccomandazioni sulla gestione a lungo termine del lattante-bambino con storia di BPD definita si basano su poche evidenze di bassa qualità (Box 2) (25).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La displasia broncopulmonare, nonostante gli approcci meno invasivi alla ventilazione introdotti nella pratica clinica, interessa ancora un numero rilevante di neonati, con un impatto significativo sulle funzioni respiratorie a breve e lungo termine, ma anche sul neurosviluppo, del quale è necessario tenere conto durante il follow-up. Terapie innovative per prevenire o mitigare la severità della BPD potrebbero influenzare in maniera importante gli esiti a distanza della crescente popolazione di neonati estremamente pretermine; tra queste, appare promettente la somministrazione endotracheale di cellule staminali mesenchimali derivate da cordone ombelicale entro la prima settimana di vita (1), sebbene la ricerca in questo ambito sia ancora agli albori. Altri potenziali interventi includono la modulazione dell'infiammazione con agenti anti-IL-1 o la somministrazione di IGF-1 (1,2,13).

Bibliografia

1. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019 Nov 14;5(1):78
2. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* 2021, Oct 20; 375; n1974
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988 Oct; 82(4):527-32.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, Ryan RM, Kallapur SG, Steinhorn RH, Konduri GG, Davis SD, Thebaud B, Clyman RI, Collaco JM, Martin CR, Woods JC, Finer NN, Raju TNK. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:300-308.
5. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, Laughon MM, Poindexter BB, Duncan AF, Yoder BA, Eichenwald EC, DeMauro SB. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Sep 15;200(6):751-759.
6. Hysinger EB, Panitch HB. Paediatric tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jan;17:9-15.
7. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory Phenotypes for Preterm Infants, Children, and Adults: Bronchopulmonary Dysplasia and More. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):530-538.
8. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 1;171(1):68-72.
9. MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Henderson L, Adatia I, Majaesic C, Lovering AT, Thompson RB, Nicholas D, Thebaud B, Stickland MK. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 2016 Nov;71(11):1012-1019.
10. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. 2018 Nov;42(7):432-443.
11. Pierro M, Van Mechelen K, van Westering-Kroon E, Villamor-Martínez E, Villamor E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J Pers Med*. 2022 Apr 26;12(5):687.
12. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, Rich W, Kapadia V, Rook D, Smyth JP, Lui K, Vento M. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep;103(5):F446-F454.
13. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther*. 2021 Aug 11;12:405-419.
14. Gilfillan M, Bhandari V. Moving bronchopulmonary dysplasia research from the bedside to the bench. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022 Jun 1;322(6):L804-L821.
15. Robbins M, Trittmann J, Martin E, Reber KM, Nelin L, Shepherd E. Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):91-7.

16. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 24;10(10):CD001146.
17. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, Roehr CC, Nangia S. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021 Jun 1;175(6):e206826.
18. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2014 Dec;165(6):1258-60.
19. Bauer SE, et al. Nutrition and growth in infants with established bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Nov;56(11):3557-3562.
20. Sindelar R, Shepherd EG, Ågren J, Panitch HB, Abman SH, Nelin LD; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res.* 2021 Dec;90(6):1139-1146.
21. Vento G, Tirone C, Paladini A, Aurilia C, Lio A, Tana M. Weaning from the Ventilator in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2021 Dec;48(4):895-906.
22. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021 Feb;89(3):446-455.
23. Anderson C, Hillman NH. Bronchopulmonary Dysplasia: When the Very Preterm Baby Comes Home. *Mo Med.* 2019 Mar-Apr;116(2):117-122.
24. Andabaka T, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
25. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhorn M, Bramer WM, Bolton CE, Boyd J, Buchvald F, Del Cerro MJ, Colin AA, Ersu R, Greenough A, Gremmen C, Halvorsen T, Kamphuis J, Kotecha S, Rooney-Otero K, Schulzke S, Wilson A, Rigau D, Morgan RL, Tonia T, Roehr CC, Pijnenburg MW. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900788.

La spirometria nella pratica clinica: cosa deve sapere il Pediatra

La spirometria è un test estremamente versatile e informativo, che permette di orientare la diagnosi nell'ambito delle diverse pneumopatie, di monitorare la risposta terapeutica e di effettuare un adeguato follow-up anche in pazienti con coinvolgimento polmonare secondario ad altre patologie.

Beatrice Andrenacci¹, Stefano Forestieri², Giulia Milano³, Giulia Roberto¹, Amelia Licari⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Pavia

² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari

³ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Novara

⁴ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La spirometria è un test di funzionalità respiratoria fondato sulla misurazione del massimo volume di aria mobilizzabile a seguito di manovre di inspirazione ed espirazione forzate, rappresentata in termini di curve volume/tempo e flusso/volume (1).

Tale test è (salvo poche eccezioni discusse di seguito) sicuro, non invasivo, oggettivo, relativamente rapido e – grazie all'avvento degli spirometri portatili USB – facilmente eseguibile in diversi *setting*, purché in presenza di personale addestrato e di pazienti complianti in grado di seguire le istruzioni dell'operatore e di effettuare manovre respiratorie forzate (circostanza che in età pediatrica si verifica a partire dai 6 o più raramente dai 5 anni di età) (1).

La spirometria richiede l'utilizzo di un boccaglio monouso connesso a un sensore di flusso tramite cui il paziente respira dalla bocca, mantenendo le narici chiuse tramite una molletta stringi-naso. Il test può essere effettuato a paziente seduto o preferibilmente in stazione eretta (2).

Per una corretta esecuzione della procedura, il paziente deve compiere qualche atto respiratorio in eupnea, seguito da una inspirazione forzata fino al raggiungimento del massimo volume di aria che l'apparato respiratorio può contenere in inspirazione (ovvero la capacità polmonare totale, TLC) e una conseguente espirazione forzata massimale, rapida, esplosiva, e protratta (almeno 3 secondi nel bambino in età scolare e almeno 6 secondi nell'adolescente), che permetta il raggiungimento della minima quantità d'aria ospiabile nell'apparato respiratorio (il cosiddetto volume residuo, RV). A seguito di tale espirazione forzata, la manovra completa si conclude con una conseguente ulteriore inspirazione forzata (1,2).

Compito dell'operatore è assicurare la sterilità della procedura (attraverso l'utilizzo di dispositivi monouso e l'adeguato lavaggio delle mani), illustrare la corretta modalità di esecuzione della prova, incentivare adeguatamente il paziente durante lo svolgimento del test e attuare eventuali strategie correttive, verificando ad

esempio la corretta postura del paziente o l'aderenza della bocca al boccaglio o istruendo il paziente a non chiudere precocemente la glottide durante l'esecuzione (2-4).

Il test richiede, oltre alla collaborazione del paziente, pochi accorgimenti in preparazione allo stesso, come riportato in Tabella 1: sostanzialmente, è necessario evitare tutte le condizioni che possono promuovere il broncospasmo o ostacolare una corretta e piena espansione della gabbia toracica, avendo cura di sospendere inoltre per tempo le terapie inalatorie di fondo per evitare sovrastime della funzionalità respiratoria (4).

Così eseguita, la spirometria basale permette di valutare la totalità dei flussi e dei volumi polmonari statici ad eccezione di RV e della capacità funzionale residua (FRC), che rappresenta la quantità d'aria presente nell'apparato respiratorio al termine di un'espirazione eupnoica. Tali risultati vengono restituiti dal software sia in valore numerico che in termini percentuali rispetto al cosiddetto "predetto", ovvero il valore che uno specifico volume o flusso ha in un soggetto sano di pari sesso, età, peso, altezza, etnia e tendenze tabagiche rispetto al paziente in studio (1). È proprio il confronto tra i parametri di funzionalità respiratoria registrati nel paziente e l'*optimum* rappresentato dal predetto a permettere l'identificazione di quadri patologici di funzionalità respiratoria. Al fine di ottenere misure consistenti, come da raccomandazioni ERS è necessario effettuare almeno tre prove spirometriche di cui almeno due caratterizzate da valori e morfologia sovrapponibili, scartando le prove non riproducibili o non attendibili per errori di esecuzione (1). È inoltre consigliato non effettuare più di otto prove consecutive, dopo le quali l'eccessivo sforzo del paziente rende molto poco attendibili le misurazioni successive (1).

La combinazione dei flussi e dei volumi così registrati permette di identificare rapidamente affezioni primariamente interessanti il parenchima polmonare o le vie aeree con anche una precisa localizzazione del danno lungo le stesse, a carico delle alte vie aeree, dei bronchi di più ampio calibro o delle piccole vie aeree. Inoltre, la spirometria consente di identificare anche patologie a carico della gabbia toracica, che possono interessare indifferentemente l'apparato scheletrico, i muscoli o un punto qualunque della trasmissione dell'impul-

so nervoso ai muscoli respiratori, dal sistema nervoso centrale fino alla sinapsi neuro-muscolare (4).

Nella pratica clinica di tutti i giorni, i parametri di flusso e volume più frequentemente valutati includono:

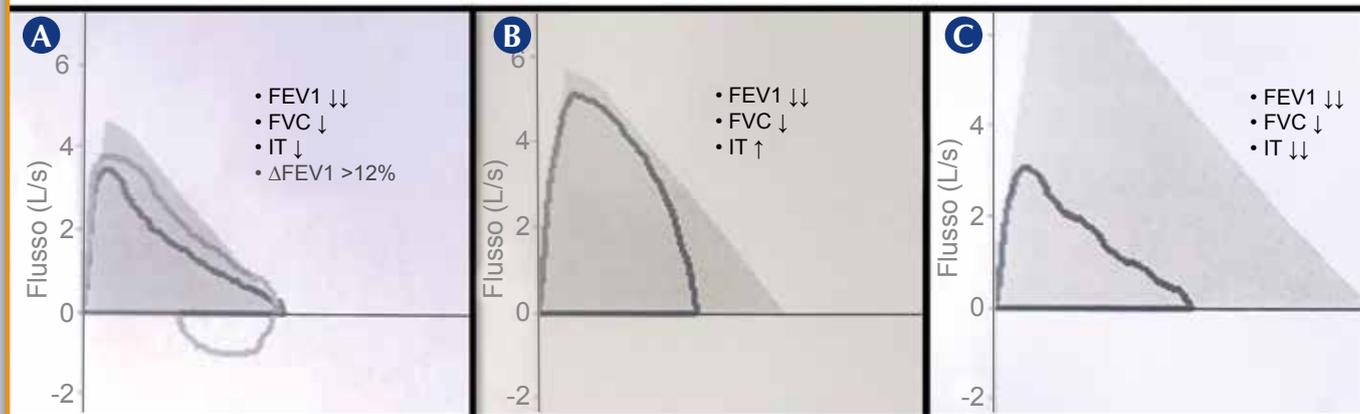
- il *picco di flusso espiratorio* (PEF), ovvero il flusso massimo raggiunto nei primi 100-200 millisecondi di espirazione forzata, utile per valutare l'adeguatezza della prova effettuata dal paziente (pazienti poco collaboranti o con affezioni della gabbia toracica non produrranno un adeguato PEF)
- Il *flusso espiratorio forzato al primo secondo* (FEV1 o VEMS), che rappresenta il volume di aria espirato nel 1° secondo dell'espiazione forzata
- la *capacità vitale forzata* (FVC), che rappresenta, a seguito di un'inspirazione forzata, il massimo volume di aria mobilizzato nella susseguente espiazione forzata fino al raggiungimento di RV
- il rapporto tra FEV1 e FVC, detto indice di Tiffenau (IT), utile per discriminare i diversi tipi di deficit ventilatori
- il *flusso espiratorio forzato tra il 25 e il 75% della FVC* (FEF25/75), che descrive lo stato di salute delle piccole vie aeree. Tale parametro è il primo ad alterarsi a seguito dell'esposizione ambientale a noxae patogene quali fumo attivo e passivo o inquinanti ambientali o allergeni.

Per tutti i sopracitati parametri la norma è identificata da valori percentuali superiori all'80% del predetto (con l'eccezione del FEF25/75, considerato normale per valori >70% del predetto). Tuttavia, in Pediatria è raccomandato e incentivato la valutazione di tali parametri in termini di z-score, identificando alterazioni significative per valori di z-score < -1,645 (1). Le alterazioni sono definite lievi per valori di z-score tra -1,65 e -2,5, moderate per valori compresi tra -2,5 e -4, e gravi per valori < -4.

La combinazione dei parametri sopra descritti permette facilmente di destreggiarsi tra le tre principali categorie di deficit ventilatori entro cui ricadono la totalità delle pneumopatie:

- i *deficit ventilatori ostruttivi* (Figura 1A), come l'asma bronchiale, le bronchiectasie o la fibrosi cistica, caratterizzati da una FVC normale o ridotta (< 80%), un FEV1 ridotto (< 80%), un IT ridotto (<

Tre principali categorie di deficit ventilatorio: esempi morfologici



Esempi morfologici di spirometrie suggestive per deficit ventilatorio ostruttivo con test di broncodilatazione positivo (A), deficit ventilatorio restrittivo (B) e deficit ventilatorio misto (C). Curva basale: nero. Curva post-broncodilatazione: grigio.

FEV1: flusso espiratorio forzato al primo secondo; FVC: capacità vitale forzata; IT: indice di Tiffenau; ΔFEV1: modifica percentuale di FEV1 dopo broncodilatazione farmacologica

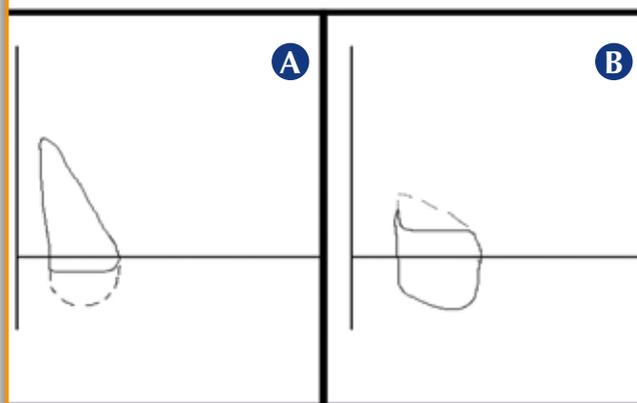
Materiale dalla casistica personale dell'Ambulatorio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica

Figura 1

80%) e una forma tendenzialmente concava della fase espiratoria della curva flusso/volume.

- i *deficit ventilatori restrittivi* (Figura 1B), dovuti a un difetto della pompa respiratoria a qualunque livello (interstiziopatie, patologie ossee, neuro-muscolari, pleuriche) e caratterizzati da una consensuale e armonica riduzione (< 80%) sia i FVC che di FEV1, con IT normale o aumentato (> 80%). In tali circostanze, la curva flusso volume è più ridotta e meno ampia rispetto alla norma. Nell'ambito dei deficit ventilatori restrittivi è tuttavia bene ricordare che la spirometria, seppur suggestiva in termini di morfologia e volumi, non può essere pienamente diagnostica, poiché non permette la misurazione dei parametri mandatori per confermare la restrizione, vale a dire RV e RFC. L'identificazione di tali parametri richiede infatti l'esecuzione di una pletismografia, la cui descrizione esula dagli scopi del nostro testo.
- i *deficit ventilatori misti* (Figura 1C), che configurano forme avanzate e complicate di patologie in origine restrittive o ostruttive (interstiziopatie, fibrosi cistica, malformazioni toraco-polmonari). Tali curve si ca-

Esempi morfologici di spirometrie suggestive per quadri di compressione extratoracica delle vie aeree



Esempi morfologici di spirometrie suggestive per quadri di compressione extratoracica delle vie aeree, apprezzabile in fase inspiratoria (A) e di compressione intratoracica delle vie aeree, osservabile in fase espiratoria (B).

Figura 2

ratterizzano per una riduzione (< 80%) sia di FEV1 che di FVC che di IT, con curve flusso/volume di ridotta ampiezza e con fase espiratoria concava.

- Infine, la spirometria permette di sospettare anche quadri di compressione *ab extrinseco* o *ab intrinseco* delle vie aeree, qualora si assista a una morfologia tronca della curva flusso/volume in fase inspiratoria (compressione extratoracica, Figura 2A) o espiratoria (compressione intratoracica, Figura 2B).

In ambito Pediatrico, la spirometria basale è un test estremamente versatile e informativo, che permette di orientare la diagnosi nell'ambito delle diverse pneumopatie, monitorare la risposta alle terapie inalatorie o sistemiche, valutare il rischio pneumologico pre-operatorio e definire longitudinalmente le traiettorie di funzionalità respiratoria nel singolo paziente [4]. Inoltre, la spirometria permette di identificare precocemente lo sviluppo di complicanze respiratorie in pazienti con patologie sistemiche (quali connettiviti, patologie onco-ematologiche, patologie neuromuscolari, patologie cardio-vascolari, obesità e quadri sindromici o malformativi); di valutare la funzionalità respiratoria residua nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia toracica; e di accertare l'eventuale tossicità a carico di polmoni e vie aeree a seguito di trattamenti chemio o radioterapici (4).

Tuttavia, la spirometria basale spesso è completamente normale in età pediatrica, soprattutto nel caso di patologie croniche ad andamento accessuale come

l'asma bronchiale (5). Pertanto, si rende spesso necessaria nella pratica ambulatoriale di tutti i giorni l'esecuzione di test aggiuntivi quali il test di provocazione bronchiale, il test di broncodilatazione farmacologica. Il test di provocazione bronchiale prevede la somministrazione di un irritante bronchiale fisico o più spesso chimico quale la metacolina a concentrazioni crescenti, al fine di provocare una reazione broncospastica. Tale test è poco standardizzato in età pediatrica e pertanto non trova applicazione routinaria (5). Il test di broncodilatazione farmacologica prevede invece la somministrazione per via inalatoria tramite distanziatore di un broncodilatatore a breve durata d'azione (salbutamolo) alla concentrazione standard di 400 mcg. Per la corretta assunzione del farmaco è necessario che il piccolo trattienga il fiato per almeno 10 secondi o effettui almeno 4 respiri eupnoici per ogni puff somministrato tramite distanziatore. È altresì fondamentale che l'inalatore pressurizzato venga agitato ogni 30 secondi, al fine di garantire un'adeguata miscela tra propellente e farmaco. Una volta somministrata tale terapia, il test viene completato con l'esecuzione di una seconda spirometria a 20 minuti di distanza dall'inalazione di salbutamolo. Un miglioramento del FEV1 post-broncodilatazione pari ad almeno 200 ml o al 12% consente di confermare la presenza di broncoreversibilità, requisito spirometrico essenziale per la diagnosi di asma (5).

Infine, non va dimenticato che nonostante la sua fa-

Raccomandazioni per i pazienti in preparazione all'esecuzione della spirometria

Evitare di consumare sigarette e/o sigarette elettroniche almeno nell'ora precedente l'esecuzione del test

Evitare l'esercizio fisico intenso almeno nell'ora precedente l'esecuzione del test

Evitare di assumere pasti nelle due ore che precedono l'esecuzione del test

Non indossare indumenti troppo aderenti a carico di torace o addome

Sospendere per tempo appropriato le terapie inalatorie di fondo per poter eseguire il test di broncodilatazione:

- SABA (es. salbutamolo): almeno 4-6 ore prima
- SAMA (es. ipratropio bromuro): almeno 12 ore prima
- LABA (es. salmeterolo, formoterolo): almeno 24 ore prima
- Per LABA dall'emivita particolarmente lunga come il villanterolo sono raccomandate almeno 36 ore di sospensione
- LAMA (es. tiotropio): almeno 36-48 ore prima

LABA: Long-Acting β 2-Agonist; LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist; SABA: Short-Acting β 2-Agonist; SAMA: Short-Acting Muscarinic Antagonist.

Tabella 1

Controindicazioni all'esecuzione della spirometria

Complicanze pneumologiche: pneumotorace recente, emottisi, infezioni respiratorie acute
Complicanze cardiologiche: instabilità emodinamica, recente infarto del miocardio, aritmie non controllate, embolia polmonare, aneurismi in sede cerebrale o toraco-addominale, grave ipertensione, marcata ipotensione
Complicanze chirurgiche: recenti interventi chirurgici in sede oculare, cerebrale, toracica o addominale o a carico dei seni del massiccio facciale
Complicanze neurologiche: recente trauma cranico
Complicanze gastroenterologiche: nausea o vomito in atto

Tabella 2

cilità di esecuzione, esistono poche ma significative controindicazioni all'attuazione della spirometria, riportate in Tabella 2.

Bibliografia

1. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021. PMID: 34949706
2. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8): e70-e88.
3. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
4. Erratum: "Spirometry: step by step". V.C. Moore. *Breathe* 2012; 8: 232-240. *Breathe* (Sheff). 2022 Sep;18(3):115217. doi: 10.1183/20734735.5217-2011. Epub 2022 Nov 15. Erratum for: doi: 10.1183/20734735.0021711. PMID: 36867111; PMCID: PMC9973498
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 GINA main report. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>

Il sanguinamento gastrointestinale in età pediatrica

Il sanguinamento gastrointestinale può presentarsi in modo molto eterogeneo e talvolta subdolo, con diversi gradi di acuzie. Le cause differiscono sostanzialmente a seconda dell'età dei piccoli pazienti.

Raffaele Minella¹, Francesco Carlomagno²

¹ Pls Asl Napoli 3 Sud, PhD in Scienze Pediatriche;

² Pls Asl Napoli 3 Sud, coordinatore Area Puer (Prevenzione, urgenze, emergenze responsabili) Fimp, Tesoriere nazionale Simeup

ABSTRACT INGLESE

Intestinal bleeding can occur in pediatric age in various and heterogeneous ways, with symptoms ranging from subtle to severe anemia. The epidemiology is affected by the lack of studies related to the acuity with which it can present. The numerous causes of bleeding are differentiated between the neonatal and infantile age, compared to those that occur later.

ABSTRACT ITALIANO

Il sanguinamento intestinale può presentarsi in età pediatrica in maniera varia ed eterogenea, partendo da sintomi sfumati fino a marcata anemia. L'epidemiologia risente della scarsità di studi legati all'acuzie con cui si può presentare. Le numerose cause di sanguinamento vengono differenziate tra l'età neonatale e del lattante, rispetto a quelle successive.

DEFINIZIONE DI SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

Il sanguinamento gastrointestinale può presentarsi in vari modi:

1. **Ematemesi:** espulsione dalla bocca di materiale rosso vivo o caffeano. In quest'ultimo caso la sede del sanguinamento è prossimale al legamento di Treitz;
2. **Melena:** emissione di materiale scuro con le feci. Tale colorazione è causata dall'ossidazione da parte dei batteri intestinali dell'emoglobina che viene convertita in ematina;
3. **Ematochezia:** emissione di sangue rosso vivo dal retto. Nonostante la sede dell'ematochezia sia usualmente nelle basse vie digerenti, spesso il sangue proveniente dalle alte vie digerenti funge da catartico ed accelera il transito intestinale.

CAUSE DEL SANGUINAMENTO

Le cause di sanguinamento gastrointestinale sono indicate nelle tabelle 1 e 2.

ANAMNESI ED ESAME FISICO

Nel neonato e nel lattante è fondamentale escludere un sanguinamento da ingestione di sangue materno mediante il *test di Apt-Downey*, che è in grado di rile-

Cause di sanguinamento nel neonato e nel lattante

- Sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino
- Traumi
- Fissurazioni anali
- Malattia da reflusso gastroesofageo
- Gastrite
- Infezioni e sepsi
- Ischemia (volvolo o intussuscezione)
- Deficit di vitamina k
- Malformazioni vascolari
- Anomalie anatomiche
- Intussuscezione
- Enterocolite da Hirschsprung
- Iperplasia linfonodulare

Tabella 1

Cause di sanguinamento nel bambino

- Esofagite o gastrite
- Sensibilizzazione alimentare
- Farmaci (corticosteroidi e FANS*)
- Intussuscezione
- Diverticolo di Meckel
- Varici esofagee
- Corpi estranei
- Malformazioni vascolari
- Infezioni e sepsi
- Anomalie anatomiche
- Ischemia
- Fissure anali
- Ulcere da stress
- Poliposi

* Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei, classe eterogenea di cui il meno gastrolesivo risulta essere ibuprofene (11)

Tabella 2

vare le differenti proprietà denaturanti del sangue materno in presenza di idrossido di sodio (1).

In caso di sanguinamento gastrointestinale un'anamnesi iniziale prevede quattro quesiti (2):

1. Sede (bocca e/o retto), quantità e durata del sanguinamento
2. Presenza di sintomi gastrointestinali (diarrea, vomito, crampi, dolori addominali, stipsi)
3. Presenza di sintomi sistemici (febbre, rash, vertigini, pallore, palpitazioni, respiro breve, estremità fredde)
4. Anamnesi familiare e farmacologica

È necessario, inoltre, escludere l'esistenza di condizioni che mimino un sanguinamento intestinale. Tra queste possiamo annoverare l'assunzione di alimenti (e.g., liquirizia, spinaci, gelatina, bacche, ciliegie, melone), farmaci (e.g., il bismuto, rifampicina e derivati del ferro), i sanguinamenti da altre sedi (e.g., epistassi, emoftoe, gengivali), precedenti interventi chirurgici (odontoiatrici o otorinolaringoiatrici) e sindrome di Munchausen per procura (3).

L'esame fisico comprende il rilevamento di diversi parametri, quali pressione arteriosa, frequenza respiratoria e cardiaca e tempo di refill.

L'esame obiettivo di testa e bocca è orientato a osservare eventuale pigmentazione itterica delle sclere, pallore congiuntivale, traumi dentali, epistassi e pigmentazioni anomale della mucosa orale.

L'esame obiettivo dell'addome è articolato nei classici quattro tempi: 1) l'ispezione per rilevare distensione addominale, ittero, teleangectasie, noduli blu, emangiomi o lentiggini; 2) la palpazione alla ricerca di eventuali epato/splenomegalia, masse addominali, dolore; 3) la percussione consentirà di evidenziare la distensione addominale da gas, ed infine 4) l'auscultazione consentirà di rilevare la presenza e la frequenza dei borborigmi.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE

La storia clinica e l'esame obiettivo dovrebbero guidare la scelta degli esami di laboratorio da eseguire. I pazienti con ematemesi e/o melena dovrebbero eseguire emocromo completo e test emocoagulativi. I pazienti con segni clinici di epatopatia (ipertensione portale, cirrosi o patologia cronica) dovrebbero

essere sottoposti ad una estensiva valutazione per la funzionalità epatica, escretiva e metabolica (3,4). I pazienti con ematochezia analogamente richiedono un numero di test laboratoristici variabile. I bambini con ematochezia senza dolore addominale devono eseguire un emocromo completo e, in caso di sanguinamenti parossistici, indagini di laboratorio per la ricerca di diverticolo di Meckel (5).

I bambini con fissurazione anale e stipsi funzionale o colite allergica non richiedono test di laboratorio.

Tutti i bambini con segni di malattia acuta (segni di sepsi, febbre, dolori articolari) dovrebbero essere sottoposti ad un panel di analisi maggiore, che includa velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina c reattiva (PCR), esame parassitologico e coprocoltura, allargata a *Clostridium difficile* (6).

In caso di disidratazione verranno eseguiti test anche per funzionalità renale.

LA CLASSICA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La classica diagnostica per immagini non riveste un ruolo centrale a causa dei progressi delle tecniche endoscopiche, e dovrebbe essere riservata a quei casi in cui la valutazione dell'area sospetta non è raggiungibile con endoscopia (disfagia, odinofagia, sospetta invaginazione intestinale, sospetto diverticolo di Meckel, ipertensione portale) (2).

L'**endoscopia** digestiva, alta o bassa, rappresenta la più importante procedura diagnostica e in alcuni casi terapeutica in caso di bambino con sanguinamento, tuttavia la modalità in urgenza non è sempre indicata a causa di un insieme di fattori che vanno dall'instabilità emodinamica, alla scarsa preparazione del paziente, alle procedure anestesologiche in un bambino emodinamicamente instabile ed infine al rischio di aspirazione (3).

L'endoscopia con videocapsula è indicata in quei casi in cui il sanguinamento è presumibilmente localizzato nel piccolo intestino, non raggiungibile con gastroscopia tradizionale o colonscopia. Recentemente l'enteroscopia, una procedura gastroscopica con cui si raggiunge il piccolo intestino ha dato incoraggianti risultati (7,8,9).

Il trattamento dei sanguinamenti gastrointestinali è volto principalmente al ripristino di un'eventuale ipovolemia e alla rimozione delle singole cause (10).

Bibliografia

1. J. Fritz, B. Vitola. Gastrointestinal Bleeding, In Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis, 1 Edizione, 13 Capitolo 235-243
2. Heitlinger La, Mc Clung Jm. Gastrointestinal Hemorrhage, In Wyllie/Hyams, Pediatric Gastrointestinal Disease, Seconda Edizione, Pg 64-72
3. Cucchiara S, Sangue Nelle Feci, In Manuale Di Gastroenterologia Pediatrica, Il Pensiero Scientifico Editore, I Edizione, Pg 85-97
4. Pai Ak, Fox Vl. Gastrointestinal Bleeding And Management. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:543-561
5. Zetting G, Staudenherz A, Leitha T. The Importance Of Delayed Images In Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2002;23:803-808
6. Concha R, Amaro R, Barkin Js. Obscure Gastrointestinal Bleeding: Diagnostic And Therapeutic Approach. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:242-251
7. Di Nardo G, Calabrese C, Conti Nibali R Et All. Mr Enterography Versus Capsule Endoscopy In Paediatric Patients With Suspected Chron,S Disease. *Eur Radiol* 2011;21:823-831
8. Di Nardo G, De Ridder R, Oliva S. Et All. Enteroscopy In Paediatric Crohn's Disease. *Dig Liv Dis* 2013;45:351-355
9. Di Nardo G, Esposito G, Ziparo C Et All. Enteroscopy In Children And Adults With Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2020;26:5944-5598
10. Poddar U. Diagnostic And Therapeutic Approach To Upper Gastrointestinal Bleeding. *Pediatr Ind Childhealth* 2019;39:18-22 Sahn B, Bitton S. Lower Gastrointestinal Bleeding In Children. *gastrointest Endosc Clin North Am* 2016;26:75-98
11. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO |. Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla? *BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI | Aggiornamenti*. 2008; Disponibile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif1_08_fans.pdf

La responsabilità del medico convenzionato

Il ruolo del medico convenzionato nell'esecuzione della prestazione curativa connessa all'assistenza medico-generica del Sistema Sanitario Nazionale. Compiti, rapporti e ruoli fra il medico e l'Azienda sanitaria di competenza.

Cristiana Mei
Avvocato del Foro di Roma

ABSTRACT

I compiti e le responsabilità del medico convenzionato nel sistema sanitario presentano profili fondamentali nel processo di cura della collettività. Attraverso l'esame dei doveri fondamentali del professionista, come fornire cure mediche di alta qualità e rispettare la dignità del paziente, emerge una figura caratterizzata da un particolare quadro di complessità nell'ambito del quale non manca, a farne da contraltare, il ruolo e la responsabilità dell'Azienda Sanitaria cui lo stesso afferisce.

CHI È OGGI IL "MEDICO CONVENZIONATO"

Il medico convenzionato svolge un ruolo fondamentale nel sistema sanitario, fornendo cure mediche e servizi ai pazienti in base a un accordo contrattuale con un'istituzione del Sistema sanitario nazionale. La professione medica comporta una serie di compiti, responsabilità ed obblighi che il medico convenzionato deve rispettare per garantire la qualità delle cure e il benessere dei pazienti. Una rapida disamina dei compiti del Medico convenzionato ci consentirà di inquadrarne la cornice di riferimento.

Egli è tenuto a fornire cure mediche adeguate, di alta qualità, ai pazienti, utilizzando le proprie competenze

e conoscenze mediche per diagnosticare, trattare e gestire le malattie, garantendo una valutazione accurata del paziente, l'elaborazione di un piano di trattamento appropriato e l'attuazione di cure basate sulle evidenze scientifiche.

Ha l'obbligo, al pari di ogni altro sanitario, di mantenere e aggiornare le competenze professionali attraverso la formazione continua e la partecipazione a programmi di educazione medica. **Egli deve preservare la dignità e l'autonomia del paziente**, coinvolgendolo nel processo decisionale riguardo alle proprie cure mediche, il rispetto della privacy e della confidenzialità delle informazioni mediche e il trattamento del paziente con empatia, rispetto e non discriminazione.

RESPONSABILITÀ DEL MEDICO CONVENZIONATO

Alla luce dei compiti del medico convenzionato, possiamo sottolineare tre macro ambiti di responsabilità. La **responsabilità professionale**, che implica l'osservanza di protocolli di diagnosi e trattamento, la prevenzione degli errori medici e l'adeguata gestione dei rischi.

La **responsabilità informativa**, che si concretizza nell'obbligo di fornire al paziente informazioni complete, comprensibili e adeguate riguardo alla propria condizione di salute, alle opzioni di trattamento dispo-

nibili, ai rischi e ai benefici associati a tali opzioni, ai fini del consenso informato.

In ultimo, ma non ultima, la responsabilità deontologica ed etica, che regola la professione.

La Suprema Corte di Cassazione ha avuto modo di precisare e sottolineare che *“il medico di famiglia deve ascoltare e visitare il paziente che lamenta un disturbo, anche lui deve seguire le best practice e consigliare il paziente secondo le linee guida”* (Cass. n. 3869/2018). Per un esauriente approfondimento sulla figura del medico convenzionato non possiamo non trattare la *“controparte contrattuale”* del Medico Convenzionato ovvero l’Azienda Sanitaria di afferenza con cui il medico è, appunto, convenzionato.

L’INQUADRAMENTO DEL RAPPORTO MEDICO CONVENZIONATO/AZIENDA SANITARIA LOCALE

Il medico convenzionato è remunerato dalla Azienda Sanitaria Locale (ASL) in forza del rapporto di convenzionamento il quale dà luogo non già ad un rapporto di lavoro subordinato bensì ad un rapporto di lavoro autonomo *“parasubordinato”* trattandosi, dunque, di un rapporto professionale che si svolge, di norma, su un piano di parità, sebbene sia comunque costituito *“in vista dello scopo di soddisfare le finalità istituzionali del servizio sanitario nazionale, dirette a tutelare la salute pubblica”* (così, tra le tante, Cass., 13 aprile 2011, n. 8457).

La Cassazione, a Sezione Unite, è tornata di recente sull’inquadramento del rapporto contrattuale, specificando che *“i rapporti tra i medici convenzionati esterni e le unità sanitarie locali, disciplinati dalla L. 23 dicembre 1978, n. 833, art. 48 e dagli accordi collettivi nazionali stipulati in attuazione di tale norma, pur se costituiti in vista dello scopo di soddisfare le finalità istituzionali del servizio sanitario nazionale, dirette a tutelare la salute pubblica, corrispondono a rapporti libero - professionali parasubordinati che si svolgono, di norma, su un piano di parità, non esercitando l’ente pubblico, nei confronti del medico convenzionato alcun potere autoritativo all’infuori di quello di sorveglianza, né potendo incidere unilateralmente, limitandole o degradandole ad interessi legittimi, sulle posizioni di diritto soggettivo nascenti, per il professionista, dal rapporto di lavoro autonomo.”* (Cass. civ., Sez. Unite, Ordinanza, 14/07/2022, n. 22207)

L’ente pubblico assume, nei confronti del professionista, gli obblighi che derivano dalla disciplina collettiva, alla quale la legge assegna un ruolo centrale, affidandole la funzione specifica di garantire, su base pattizia, *“l’uniformità del trattamento economico e normativo del personale sanitario a rapporto convenzionale sull’intero territorio nazionale”*.

La pubblica amministrazione non esercita, pertanto, nei confronti del medico convenzionato alcun potere autoritativo, se non nei limiti precisati, e le iniziative delle parti ed i rispettivi comportamenti vanno valutati secondo i principi propri che regolano l’esercizio dell’autonomia privata. (Cass., Sez. Un., nn. 8632/1996, 813/1999, 20344/2005, 6574/2006)

CHI RISPONDE DELL’ERRORE DEL MEDICO CONVENZIONATO?

A fare da contraltare all’autonomia, pur peculiare, che prevede il rapporto convenzionale tra medico e ASL, la giurisprudenza, in tema di responsabilità del medico convenzionato ha, sempre di più, invece, coinvolto la ASL.

Ad esempio, in un caso di alcuni anni fa, il medico era stato convenuto in giudizio, insieme alla ASL, perché fosse accertata la sua responsabilità nell’esser intervenuto con estremo ritardo, chiamato dalla moglie del paziente, che presentava sintomi di ischemia cerebrale, e nel prescrivere poi cure del tutto inadeguate, affinché fossero condannati entrambi al risarcimento dei danni patiti dai medesimi attori a seguito della paralisi della parte sinistra del corpo della quale era rimasto affetto il paziente, con necessità di assistenza e cure continue, poi deceduto nel corso del giudizio di appello.

La Cassazione, con la sentenza 27/03/2015 n° 6243, ha specificato che nel novero delle prestazioni sanitarie che la legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale prevede siano garantite a tutti i cittadini è inclusa l’*“assistenza medico-generica”*, che individua come specifico compito in capo alle Unità sanitarie locali.

Pertanto, in forza delle citate disposizioni, le USL *“provvedono ad erogare”* l’assistenza medico-generica sia in forma domiciliare, che ambulatoriale, assicurando i livelli di prestazioni stabiliti dal piano sanitario nazionale, nei confronti dell’avente diritto ovvero il cittadino, in quanto *“utente”* del Servizio Sanitario

Nazionale (SSN) e come tale iscritto "in appositi elenchi periodicamente aggiornati presso l'unità sanitaria locale nel cui territorio" lo stesso ha la residenza. Ed è proprio tramite detta iscrizione che l'utente esercita il diritto di libera scelta del medico, assicurato "nei limiti oggettivi dell'organizzazione sanitaria", così godendo dell'assistenza medico generica, la quale, per l'appunto, "è prestata dal personale dipendente o convenzionato del servizio sanitario nazionale operante nelle unità sanitarie locali o nel comune di residenza del cittadino". Dunque, la medesima prestazione curativa è erogata in favore dell'utente o tramite personale dipendente del servizio pubblico, oppure attraverso personale convenzionato con il medesimo servizio.

Si viene, dunque, a configurare a carico della ASL una obbligazione ex lege di prestare l'assistenza medica generica all'utente del SSN, che viene adempiuta attraverso del medico convenzionato.

In conclusione, la Corte di Cassazione ha enunciato il principio di diritto secondo il quale: *"L'ASL è responsabile civilmente, ai sensi dell'art. 1228 cod. civ., del fatto illecito che il medico, con essa convenzionato per l'assistenza medico-generica, abbia commesso in esecuzione della prestazione curativa, ove resa nei limiti in cui la stessa è assicurata e garantita dal S.S.N. in base ai livelli stabiliti"*

Si sono poste in difformità da questo orientamento alcune sentenze penali, le quali hanno specificato che in tema di colpa medica, la ASL non risponde per fatto di reato del medico convenzionato, posto che il rapporto tra essi, pur sostanziandosi nella prestazione di un'opera professionale che ha i connotati della collaborazione coordinata e continuativa, non è caratterizzato dal controllo da parte dell'ASL circa il contenuto o la qualità della prestazione stessa né può essere definito di pubblico impiego. (Cass. pen., 14/03/2012, n. 41982) oppure specificando che il sanitario non è una *longa manus* della Asl (Cass. pen., 11/04/2008, n. 36502)

A fugare i contrasti e i relativi dubbi interpretativi si pone, oggi, la Legge n. 24 del 2017 (c.d. Legge Gelli-Bianco). Infatti, l'art. 7, secondo comma prevede che "la struttura sanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e

1228 c.c., delle loro condotte dolose o colpose" e tale disposizione si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale.

La Legge Gelli ha, pertanto, recepito e fatto proprio, risolvendo antinomie e contrasti, l'indirizzo secondo il quale, l'ASL è responsabile civilmente, ai sensi dell'art. 1228 c.c., del fatto illecito che il medico, con essa convenzionato per l'assistenza medico-generica, abbia commesso in esecuzione della prestazione curativa, ove resa nei limiti in cui la stessa è assicurata e garantita dal Sistema sanitario nazionale, in base ai livelli stabiliti secondo la legge.

CONCLUSIONI

Il ruolo del medico convenzionato porta con sé elementi di particolare complessità, che lo collocano a metà fra l'esecuzione di una "prestazione pubblica" e di "rilievo pubblicistico" e l'esecuzione di una prestazione libero professionale totalmente privata. Alla luce delle interpretazioni della Suprema Corte e del legislatore in materia di responsabilità sanitaria, che ha stabilito in maniera inequivoca la responsabilità civile della ASL per fatto doloso e colposo del medico in convenzione con il Sistema sanitario nazionale, non potrà che verificarsi, a parere di chi scrive, una maggior attenzione da parte della ASL nella selezione e monitoraggio dei medici convenzionati fino all'esercizio del compito di vigilare sulle attività degli stessi per assicurarsi che operino in conformità alle norme e agli standard professionali, dovendone rispondere. Non si esclude che questo determinerà un nuovo inquadramento dei rapporti in essere fra le parti, con una più penetrante ingerenza del Sistema Sanitario nell'operato del medico convenzionato.

Bibliografia

- Bonilauri, L., Il medico di medicina generale e i percorsi diagnostico-terapeutici. Edizioni Giuridiche Simone, 2014.
- Casella, C., La responsabilità medica, Giuffrè Editore., 2018.
- Chindemi D., Responsabilità del medico e della struttura sanitaria pubblica e privata, 2014, Altalex editore, Milano

- Chindemi, La responsabilità della struttura sanitaria pubblica e privata in Danno resp., 2006
- Corte di Cass. civ., Sez. Unite, Ordinanza, 14/07/2022, n. 22207
- Corte di Cassazione civile n. 3869/2018.
- Corte di Cassazione civile, 13 aprile 2011, n. 8457
- Corte di Cassazione civile, sez. III, 03/10/2016, n. 19670.
- Corte di Cassazione penale, Sez. IV, Sentenza, 23/05/2014, n. 9814.
- Corte di Cassazione, pen., Sez. IV, Sentenza, 11/04/2008, n. 36502
- Corte di Cassazione, pen., Sez. IV, Sentenza, 14/03/2012, n. 41982
- Corte di Cassazione, Sez.Un., nn. 8632/1996, 813/1999, 20344/2005, 6574/2006
- De Stefano, F., Traverso, A., Il medico e il diritto. Aspetti medico-legali nella pratica professionale, Piccin Nuova Libreria.
- Ferrarese, A., Zarcone, R., Manuale di diritto sanitario, Giappichelli Editore, 2020.
- Filippelli M., La responsabilità sanitaria. L'evoluzione storica e l'attuale normativa. La responsabilità penale, civile, amministrativa e le azioni di rivalsa. Il danno. Gli aspetti procedurali e deontologici, 2018
- Fortuna, S., Vetrugno, G., Zumbo, A., Il medico di medicina generale. Guida giuridica e fiscale. Ipsa, 2015
- Gelli F., Hazan M., Zorzit D. (a cura di), La nuova responsabilità sanitaria e la sua assicurazione – Commento sistematico alla legge 8 marzo 2017, n. 24, Giuffrè, ed., 2017
- Legge n.833 del 23 dicembre 1978
- Legge n. 24 dell'8 marzo 2017
- Miani, A. Sanità e diritto. Problemi giuridici nella sanità, Giappichelli Editore, 2016.
- Nocco, L., Medicina di Famiglia e Diritto, CIC Edizioni Internazionali, 2016.
- Piras, M., La responsabilità professionale in medicina generale, Edizioni Giuridiche Simone, 2019.
- Pisani, V. La responsabilità penale del medico di medicina generale, Pacini Giuridica, 2015.
- Ricci, G., Specchia, M.L., De Belvis, A.G., et al. La medicina di famiglia in Italia e in Euro
- Blandino, G. La responsabilità professionale dell'odontoiatra e del medico di medicina generale, Giuffrè Editore, 2012. pa, 2016.

PER I BAMBINI IN ETA' SCOLARE

Indicato dai 7 anni¹



**100 mg Capsule molli masticabili
IBUPROFENE** SOP, classe C*

* Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo e' stabilito da ciascun titolare di punto vendita



**CAPSULE MOLLI MASTICABILI
SENZA BISOGNO DI ACQUA¹**

SOLLIEVO DA:^{1,2}



Febbre



Mal di denti



Mal di testa



Dolori muscolo-
scheletrici

PER I RAGAZZI

Indicato dai 12 anni³



**200 mg Capsule orodispersibili
IBUPROFENE** OTC - classe C*

* Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo e' stabilito da ciascun titolare di punto vendita



**COMPRESSE ORODISPERSIBILI CHE
SI DISSOLVONO VELOCEMENTE IN
BOCCA SENZA BISOGNO DI ACQUA³**

SOLLIEVO DA:^{2,3}



Mal di denti



Mal di testa



Dolori mestruali



Dolori muscolo-
scheletrici

BIBLIOGRAFIA 1. NurofenKid Febbre e Dolore. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. De Martino M, Marchisio P, Marseglia GL, Miraglia Del Giudice M. Ibuprofene: ruolo nella pratica clinica pediatrica. GdM On-line - Giornale del Medico. Aprile 2017. 3. NurofenTeen. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto



RCP inclusi in formato QR Code

reckitt