

RIFLESSIONI

Universo Pediatria

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XIX - N. 3 - Settembre 2024

ISSN 2039-8344

www.riflessionipediatria.com

Diagnosi a colpo d'occhio



Salute e ambiente. L'unione fa la forza

Il ruolo di AMBO

La febbre mediterranea familiare e il ruolo dell'ibuprofene

Uno strumento utile in fase iniziale per il controllo dei sintomi

LEADING ARTICLE

Antibiotico Resistenza in Pediatria

La necessità di un approccio multidisciplinare e coordinato

Anafilassi in età pediatrica

Indicazioni per una pronta diagnosi e gestione

Nutrizione e obesità: gli alert da non sottovalutare

Riconoscere precocemente i comportamenti disfunzionali

L'attività fisica e lo sport nel bambino con patologie respiratorie croniche

Uno strumento fondamentale per la promozione della salute

Intelligenza artificiale e specializzandi del domani: un rischio formativo o una risorsa?

Luci e ombre della rivoluzione tecnologica

Polmonite: diagnosi e gestione nell'ambulatorio del pediatra

Una guida pratica

Analisi legale sull'impiego dei farmaci "off label"

La responsabilità del medico prescrittore

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

Giovanni Di Nardo	Roma
Gregorio Milani	Milano
Michele Miraglia del Giudice	Napoli
Jacopo Pagani	Roma
Angelo Ravelli	Genova

Redazione scientifica

Thomas Foadelli	Pavia
Chiara Trabatti	Pavia

Redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

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

Presentazione

Cari Lettori,
una corretta *informazione e formazione* sono sempre più importanti per la prevenzione di patologie croniche, anche in età pediatrica. L'obesità e il sovrappeso costituiscono un problema di salute pubblica, con possibili gravi complicanze a genesi multifattoriale, di cui tutti dobbiamo prendere consapevolezza. Il concetto di formazione, questa volta incentrato in particolare sugli operatori sanitari, deve inoltre mirare al pronto riconoscimento di alcune patologie acute potenzialmente gravi, tra cui l'anafilassi. Anche in caso di patologie più comunemente gestite in regime ambulatoriale, come le polmoniti, è necessario uno sguardo attento nell'identificare precocemente fattori di rischio che indichino la necessità di ospedalizzazione. L'articolo relativo all'antibiotico resistenza, problema purtroppo sempre più comune, mira anch'esso alla formazione e all'implementazione di pratiche di *stewardship* antibiotica per poter prevenire correttamente tale problematica.

In questo numero, ricco di spunti di riflessione, non manca anche uno sguardo al futuro, ricco di novità ma anche di perplessità. L'uso dei farmaci "off label", sempre più diffuso e spesso necessario per alcune patologie pediatriche, necessita di un'attenta regolamentazione. Il Pediatra deve essere quindi consapevole del rapporto costo/beneficio di tali trattamenti e deve conoscere le modalità adeguate di monitoraggio del paziente. Un ultimo focus non può che essere incentrato sul tema dell'intelligenza artificiale. La rivoluzione tecnologica ha sicuramente potenziali impatti benefici, sia per l'educazione medica sia per la pratica clinica, ma molti dubbi riguardano la paura di procedere sempre più verso un mondo distopico, in cui la dipendenza dalla tecnologia sostituirà il confronto tra umani. Come verrà rivoluzionata la formazione degli specializzandi? Buona lettura!

La Redazione

Sommario

Salute e ambiente. L'unione fa la forza	3
La febbre mediterranea familiare e il ruolo dell'ibuprofene	8
Antibiotico Resistenza in Pediatria	14
Anafilassi in età pediatrica	24
Nutrizione e obesità: gli alert da non sottovalutare	30
L'attività fisica e lo sport nel bambino con patologie respiratorie croniche	42
Intelligenza artificiale e specializzandi del domani: un rischio formativo o una risorsa?	46
Polmonite: diagnosi e gestione nell'ambulatorio del pediatra	50
Analisi legale sull'impiego dei farmaci "off label"	56

Salute e ambiente L'unione fa la forza

I cambiamenti climatici e l'inquinamento ambientale minacciano la salute delle attuali e future generazioni e richiedono un intervento concreto. AMBO (Alleanza per un Ambiente a Misura di Bambino e di Adolescente) è stata creata con lo scopo di sistematizzare le conoscenze attuali e creare percorsi educativi.

Maurizio Tucci
Presidente di Laboratorio Adolescenza

ABSTRACT

Climate change and environmental pollution, which are strongly interconnected, threaten the health of current and future generations and require urgent and concrete action. On the back of this emergency, AMBO was born: an Alliance for an Environment Tailored to Children and Adolescents, which brings together 36 of the most prestigious scientific societies and associations dealing with childhood and the environment. There are three objectives: scientific production, specialized training and dissemination.

ABSTRACT

I cambiamenti climatici e l'inquinamento ambientale, tra loro fortemente connessi, minacciano la salute delle attuali e delle future generazioni e richiedono un intervento urgente e concreto. Sulla spinta di questa emergenza è nata AMBO: un'Alleanza per un Ambiente a Misura di Bambino e di Adolescente, che raccoglie 36 tra le più prestigiose società scientifiche ed associazioni che si occupano di infanzia e di ambiente. Tre gli obiettivi: produzione scientifica, formazione specialistica e divulgazione.

L'ATTENZIONE DEGLI ADOLESCENTI PER L'AMBIENTE

Dalle indagini sugli stili di vita degli adolescenti che vivono in Italia – realizzate annualmente dalla associazione Laboratorio Adolescenza e Istituto di ricerca IARD – emerge che la preoccupazione maggiore che hanno gli adolescenti riguardo al futuro (indicata dall'80,4% del campione, 5000 studenti della fascia d'età 12-19 anni) è il "progressivo degrado ambientale" ed una percentuale analoga 79,0% vorrebbe che la scuola trattasse l'argomento "difesa dell'ambiente" in modo sistematico (Tabelle 1 e 2) (1,2).

Che questa attenzione-preoccupazione adolescenziale nei confronti dell'ambiente sia frutto di approfondite consapevolezza, o sia un'intuizione, o siano ancora i postumi dell'effetto Greta Thunberg poco cambia. Ciò che conta – ed è un aspetto fortemente positivo – è che le nuove generazioni appaiono molto più sensibili, rispetto alle generazioni passate, nei confronti di quella che sarà una delle sfide maggiori che l'umanità dovrà affrontare in un futuro ormai alle porte. Solo per citare qualche "numero", l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che,

Quali sono le maggiori preoccupazioni degli adolescenti riguardo il futuro che ci attende?

	TOTALE	FEMMINE	MASCHI	SCUOLE MEDIE	SCUOLE SUPERIORI
Progressivo degrado ambientale	80,4%	84,1%	77,0%	77,3%	81,8%
Catastrofi naturali anche prodotte dai comportamenti umani	79,1%	84,7%	73,9%	77,8%	79,6%
Guerre	71,7%	74,8%	65,4%	73,3%	71,0%
Traccolti economici collettivi	70,0%	73,3%	66,9%	62,2%	73,3%
Epidemie e malattie	61,7%	69,7%	54,2%	64,9%	60,3%

Tabella 1

Gli argomenti che, secondo gli adolescenti, dovrebbero essere affrontati a scuola sistematicamente, ossia come una vera e propria materia curriculare e non occasionalmente

	TOTALE	FEMMINE	MASCHI	SCUOLE MEDIE	SCUOLE SUPERIORI
Educazione sessuale	80,2%	83,6%	77,0%	71,2%	84,0%
Sostenibilità e protezione dell'ambiente	79,0%	79,8%	78,3%	82,4%	77,7%
Educazione al rispetto delle diversità (genere, etnia, religione...)	75,3%	84,4%	66,9%	80,9%	72,9%
Prevenzione dei comportamenti a rischio (uso di alcol, droghe, fumo...)	74,6%	79,6%	69,9%	78,8%	72,8%
Come orientarsi in Internet per trovare informazioni affidabili	71,1%	69,9%	72,1%	77,9%	68,2%
Prevenzione del bullismo e del cyberbullismo	69,1%	74,9%	63,7%	78,7%	65,0%
Utilizzo corretto dei social network	64,3%	65,4%	63,2%	72,0%	61,0%
Studio della musica e di uno strumento musicale	49,6%	54,0%	45,6%	53,9%	47,8%

Tabella 2

entro il 2050, la crisi climatica provocherà 250 mila morti in più all'anno a causa di malnutrizione, diarrea, malaria e stress da caldo, con una spesa da 2-4 miliardi di dollari all'anno (3,4); e a pagare il prezzo più alto saranno in particolare i bambini e gli adolescenti, sia nei Paesi a basso reddito che in quelli ad alto reddito.

Così come è sempre l'OMS ad affermare che i cambiamenti climatici e l'inquinamento ambientale, tra loro fortemente connessi, minacciano la salute delle attuali e delle future generazioni e richiedono un intervento urgente e concreto (3,4).

NASCE AMBO

Proprio ispirata da queste evidenze e queste considerazioni è nata AMBO, un'Alleanza per un Ambiente a Misura di Bambino e di Adolescente, che raccoglie 36 tra le più prestigiose società scientifiche ed associazioni – a partire dalla Società Italiana di Pediatria – che si occupano di infanzia, di adolescenza e di ambiente. Ad aver immaginato AMBO e, oggi, a coordinarla – ed è questa un'ottima garanzia di successo – ci sono due dei più importanti riferimenti della endocrinologia pediatrica italiana: Gianni Bona (Università di Novara) e Sergio Bernasconi (Università di Parma) (4,5).

“AMBO – spiega Gianni Bona – affronterà temi cruciali, tra i quali il cambiamento climatico, l’inquinamento, gli interferenti endocrini, le onde elettromagnetiche e l’esposizione ai telefoni cellulari fin dalla prima infanzia. Tutte materie nelle quali si sta effettuando da anni ricerca, si stanno facendo passi avanti, ma nei confronti dei quali ancora non ci sono certezze definitive. L’obiettivo che ci siamo dati è triplice: sul fronte scientifico, cercare di sistematizzare tutto quanto c’è in letteratura e di produrre documenti EBM su temi specifici che coinvolgono l’età evolutiva, come ad esempio – già in fase di avvio – la stesura di un *Position Paper* che riunirà un panel di esperti del settore sul tema dei rapporti tra ambiente e salute fisica e mentale degli adolescenti, sulla base delle evidenze maturate dalla letteratura internazionale. Sul fronte formativo, struttureremo percorsi formativi per pediatri, studenti delle scuole di specializzazione in pediatria e personale sanitario coinvolto nella cura dei bambini. Sul fronte divulgativo, creeremo documenti e materiali educativi per le famiglie e per le scuole (4,5).

GLI INTERFERENTI ENDOCRINI

Grande attenzione verrà dunque riservata all’enorme capitolo riguardante gli “interferenti endocrini” (IE) che sempre l’Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come “sostanze o miscele esogene che alterano la funzione o le funzioni del sistema endocrino causando effetti avversi sulla salute di un organismo integro o della sua progenie o delle (sotto)popolazioni” (6–9).

“Rientrano in questa definizione – spiega Sergio Bernasconi – composti chimici, in piccola parte di origine naturale come i fitoestrogeni presenti nei legumi (soia) e in alcune verdure, ma soprattutto numerose centinaia di prodotti industriali normalmente commercializzati e ampiamente utilizzati in vari settori (dall’edilizia all’agricoltura, dall’industria automobilistica a quella farmaceutica, dalla cosmetica all’industria tessile) con cui veniamo facilmente in contatto nella vita quotidiana. Gli IE penetrano nell’organismo per via orale, tramite i cibi e i liquidi assunti, per via aerea, tramite l’aria che si respira e più raramente attraverso la cute. Il loro numero esatto non è precisabile per vari motivi: non esiste ancora un metodo condiviso di classificazione, un’unica banca dati internazionale che li raggruppi e soprattutto una struttura sovranazionale ed autonoma che li certifichi in

modo unitario in termini di rischio per la salute. La loro utilizzazione può infatti dipendere da regole diverse nei vari Stati ed inoltre la maggior parte dei prodotti chimici attualmente disponibili non è stata testata a riguardo. Secondo l’Agenzia Europea per l’Ambiente (EEA), su circa 100.000 prodotti commercializzati in UE solo 500 sono stati ampiamente caratterizzati per i relativi pericoli ed esposizione. Negli USA il biomonitoraggio eseguito regolarmente su base nazionale include 350 degli oltre 40.000 normalmente utilizzati” (6).

Partendo dalla constatazione della diffusione ambientale degli IE e della loro documentata presenza nel corpo umano, nonostante siano stati compiuti notevoli progressi nelle conoscenze in questo settore e nei meccanismi biologici che possono creare le condizioni per lo sviluppo di malattie che interessano vari sistemi organici (nervoso, cardiovascolare, metabolico, riproduttivo), non è stato ancora possibile identificare in modo più preciso quei soggetti e/o quelle popolazioni di individui sottoposti ad un maggior rischio, come pure non si sa ancora con esattezza quale sia la soglia – ammesso che ne esista una – accettabile per ogni sostanza (6). Vi è però tra i ricercatori una concordia nel consigliare una particolare attenzione all’età evolutiva, un periodo temporale che è noto essere più sensibile agli effetti tossici. È giusto tener conto ed applicare il cosiddetto “**principio di precauzione**” mettendo quindi in atto, anche in assenza di prove definitive, tutti i possibili mezzi di prevenzione ed evitando il più possibile il contatto con le sostanze sospette (6–9).

In particolare – sottolinea ancora Bernasconi – l’attenzione si è concentrata sui primi mille giorni di vita (dal concepimento alla fine del secondo anno postnatale) perché in questo spazio di tempo l’azione degli IE è negativamente più incisiva su organi, apparati e sistemi vari (per esempio quello immunitario) in via di formazione e maturazione (6–9). Per cui tra gli obiettivi di AMBO c’è proprio quello di fornire raccomandazioni per ridurre l’esposizione di donne e neonati agli interferenti endocrini nel periodo perinatale (6).

Saluta con entusiasmo la nascita di AMBO Gianluigi Marseglia, direttore della Clinica pediatrica Università di Pavia – policlinico San Matteo: “Le società scientifiche e le associazioni che afferiscono ad AMBO hanno al loro interno straordinarie e diversificate competenze

relative alle più importanti tematiche riguardo al rapporto tra l'ambiente e la salute. Spesso, tuttavia, non è adeguatamente efficace la comunicazione trasversale e la messa in comune di "saperi" ed esperienze, un problema che si riscontra in tutti gli ambiti scientifici e che può portare a rallentare i benefici derivanti da studi importanti ed approfondite ricerche. In questo scenario AMBO sarà uno straordinario collettore ed anche una conferma di quanto ripeto costantemente, e cioè che la pediatria è una ed una sola, e solo partendo da questo presupposto potremo compiutamente lavorare – insieme – per il benessere fisico e psichico dei bambini e degli adolescenti e la serenità delle loro famiglie. Inoltre, in qualità di presidente del Collegio dei Direttori delle Scuole di Pediatria, ritengo sia essenziale riservare un'attenzione speciale alla formazione dei futuri pediatri sui delicati rapporti che legano ambiente e salute e mi conforta che anche questo punto appaia tra gli obiettivi prioritari di AMBO" (Box 1).

Ma AMBO va anche oltre gli aspetti strettamente medici, aprendosi al sociale e, soprattutto, ad una comunicazio-

ne diretta alle famiglie e, appena l'età lo consente, ai bambini e agli adolescenti attraverso la pediatria del territorio e la scuola (4,5).

La salvaguardia dell'ambiente e la protezione della salute dai rischi ambientali sono ambiti nei quali sono essenziali sia gli interventi politico-strategici nazionali ed internazionali, sia i micro-comportamenti individuali. Proprio per questo, accrescere le consapevolezza di ciascuno è altrettanto importante che orientare in modo virtuoso le scelte politiche.

Tornando agli adolescenti dai quali eravamo partiti, ai loro timori e al loro desiderio di conoscenza sui temi ambientali evidenziati dalle indagini di Laboratorio Adolescenza – che è tra le associazioni aderenti ad AMBO – è evidente come informarli correttamente attraverso i loro canali e con il loro linguaggio potrà essere uno dei più proficui investimenti culturali da realizzare per la salvaguardia dell'ambiente futuro. Perché, se non vuole essere solo retorica con cui ci riempiamo la bocca, il futuro sono loro.

LE DIECI PRIORITÀ DI AMBO

1. Rafforzare i collegamenti con gli Enti e i Ministeri interessati per la realizzazione di documenti e azioni divulgative condivise, con l'obiettivo di disseminare buone pratiche e trasferirle a operatori e decisori per orientare le politiche al miglioramento della salute della popolazione e in particolare dell'età 0-18.
2. Istituire gruppi di lavoro interdisciplinari e multidisciplinari, favorendo un'integrazione con analoghe iniziative a livello internazionale, al fine di redigere documenti scientifici (e.g. position paper, linee guida) inter-societari.
3. Analizzare le tematiche inerenti il cambiamento climatico e l'inquinamento ambientale, in particolare l'esposizione precoce agli interferenti endocrini, l'inquinamento elettromagnetico, l'assunzione di cibo inquinato, considerando gli effetti dannosi ormai dimostrati nelle periodo di maggiore crescita e sviluppo tipico delle prime età della vita.
4. Rivedere la letteratura sulle tematiche ambientali per promuovere ricerche e studi clinici innovativi che mettano in relazione la salute di bambine, bambini e adolescenti con l'ambiente.
5. Promuovere e attuare programmi di formazione sull'ambiente e salute per pediatri, medici in formazione specialistica e tutto il personale sanitario coinvolto nella promozione della salute dell'età pediatrica e adolescenziale con la creazione di materiale didattico specifico, coinvolgendo la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO) e le Università.
6. Predispone linee di indirizzo per la creazione di materiale informativo/educativo rivolto ai bambini, adolescenti e alle famiglie, da utilizzare durante i bilanci di salute o le visite di controllo, da fornire soprattutto ai pediatri di famiglia.
7. Proporre interventi educativi nelle scuole, per sensibilizzare gli insegnanti di ogni ordine e grado sull'importanza di promuovere stili di vita e ambienti favorevoli a mantenere il miglior stato di salute.
8. Proporre raccomandazioni per migliorare le condizioni degli ambienti di lavoro di tutto il personale sanitario che si occupa di bambine/i e adolescenti, anche a scopo educativo per i cittadini/pazienti.
9. Proporre raccomandazioni per ridurre l'esposizione di donne e neonati agli interferenti endocrini nei Reparti di Neonatologia, Pediatria e Ostetricia e Ginecologia, considerata la particolare sensibilità agli effetti tossici in epoca perinatale.
10. Predispone materiale informativo sul tema salute e ambiente, da rendere disponibile attraverso il sito Web della SIP e delle Società che aderiscono ad AMBO, dedicato sia al personale sanitario che alle famiglie.

Box 1

Bibliografia

1. Adolescenti e futuro. Laboratorio Adolescenza Magazine. Disponibile al link: <https://laboratorioadolescenzamagazine.org/2350/>
2. Tucci M. Gli studenti a scuola vorrebbero più tecnologia. E alcune materie a scelta. Corriere della Sera. 6 luglio 2023. Disponibile al link: <https://www.corriere.it/scuola/maturita/notizie/gli-studenti-scuola-vorrebbero-piu-tecnologia-alcune-materie-scelta-d1a7e03e-1b5c-11ee-802f-6d9619f8b741.shtml>
3. Organizzazione Mondiale della Sanità. 2021 WHO health and climate change global survey report. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponibile al link: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348068/9789240038509-eng.pdf>
4. Nasce Ambo: 36 Società Scientifiche e Associazioni pediatriche unite per un ambiente a misura di bambino. Panorama della Sanità. 19 settembre 2024. Disponibile al link: <https://panoramadellasanita.it/site/nasce-ambo-36-societa-scientifiche-e-associazioni-pediatriche-unite-per-un-ambiente-a-misura-di-bambino/>
5. Mazzolini S. Nasce AMBO – Alleanza per un ambiente a misura di bambino. E di adolescente. Laboratorio Adolescenza Magazine. Disponibile al link: <https://laboratorioadolescenzamagazine.org/3136/>
6. Bernasconi S. Rischi ambientali: che cosa minaccia la crescita. Laboratorio Adolescenza Magazine. Disponibile al link: <https://laboratorioadolescenzamagazine.org/2923/>
7. Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, Street ME. Endocrine Disrupting Chemicals' Effects in Children: What We Know and What We Need to Learn? *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 7;23(19):11899
8. Hajjar R, Hatoum S, Mattar S, Moawad G, Ayoubi JM, Feki A, Ghulmiyyah L. Endocrine Disruptors in Pregnancy: Effects on Mothers and Fetuses-A Review. *J Clin Med.* 2024 Sep 19;13(18):5549.
9. Gómez-Roig MD, Pascal R, Cahuana MJ, García-Algar O, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, Martínez L, Rodríguez G, Iglesia I, Ortiz-Arrabal O, Mesa MD, Cabero MJ, Guerra L, Llurba E, Domínguez C, Zanini MJ, Foraster M, Larqué E, Cabañas F, Lopez-Azorín M, Pérez A, Loureiro B, Pallás-Alonso CR, Escuder-Vieco D, Vento M. Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A Comprehensive Review. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(4):245-257.

La febbre mediterranea familiare e il ruolo dell'ibuprofene

Il trattamento con colchicina e, in caso di resistenza, con inibitori dell'IL-1 è di comprovata efficacia nella febbre mediterranea familiare. I FANS, tra cui l'ibuprofene, possono avere un ruolo nel controllo della febbre e del dolore nelle fasi iniziali della malattia.

Angelo Ravelli

IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Università degli Studi di Genova, Genova

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever is the oldest and most frequent autoinflammatory disease. It is also the first inflammatory condition for which a causative gene was identified. Colchicine represents the medication of choice for the management of FMF and is generally effective and well tolerated. However, a sizeable proportion of patients do not respond to this drug or experience only partial control of fever episodes. The demonstration of the pathogenetic role of interleukin (IL)-1 has led to the introduction of inhibitors of this cytokine for the management of patients refractory or intolerant to colchicine. Ibuprofen may be helpful to reduce fever and to alleviate serositis pain in the initial stages of the illness and has been proposed for the treatment of particular clinical manifestations, especially arthritis and fasciitis.

ABSTRACT

La febbre mediterranea familiare (FMF) è la più antica e frequente malattia autoinfiammatoria e la prima di cui sia stato identificato il gene causativo. La colchicina rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della malattia ed è in genere efficace e

ben tollerata. Una quota significativa di pazienti non risponde, tuttavia, a questo farmaco o manifesta un miglioramento soltanto parziale. La dimostrazione del ruolo patogenetico dell'interleuchina (IL)-1 ha aperto la strada all'impiego dei farmaci inibitori di questa citochina nel trattamento dei pazienti refrattari o intolleranti alla colchicina. L'ibuprofene ha un ruolo terapeutico nel controllo della sintomatologia febbrile e del dolore da sierosite nelle fasi iniziali della malattia ed è consigliato nel trattamento di particolari manifestazioni cliniche, come l'artrite e la fascite.

INTRODUZIONE

La febbre mediterranea familiare (FMF) è la malattia autoinfiammatoria più antica e frequente. È una sindrome febbrile periodica ereditaria ed è connotata da episodi autolimitanti di febbre e polisierosite e dal rischio di insorgenza di temibili complicanze a lungo termine, prima fra tutte l'amiloidosi renale (1,2). Il gene della FMF, denominato MEFV, è localizzato sul cromosoma 16 ed è stato identificato per la prima volta nel 1997 (3). La proteina codificata dal gene MEFV è stata in un primo tempo definita "marenostrina", in

riferimento al nome latino del mare Mediterraneo, ma è stato successivamente proposto il termine "pirina", derivato dalla denominazione della febbre nella lingua greca.

EPIDEMIOLOGIA

La FMF è particolarmente frequente nelle popolazioni del bacino del Mediterraneo, in particolare nei turchi, armeni, ebrei e arabi. La Turchia è probabilmente il paese con la maggiore prevalenza, che si attesta attorno a 1:1.000 (4). In Italia la malattia è molto più frequente nelle regioni meridionali, presumibilmente in rapporto alle antiche colonizzazioni greca e araba e ai flussi migratori di ebrei (5). È stato ipotizzato che le mutazioni patogeniche del gene MEFV siano comparse nell'era pre-biblica e che la popolazione ebrea, in virtù del suo isolamento genetico, sia il gruppo etnico con la maggiore proporzione di numerose mutazioni comuni del gene. Si riteneva in passato che la frequenza elevata di portatori di mutazioni del gene MEFV in alcune popolazioni conferisse un vantaggio evolutivo nei confronti della tubercolosi e della brucellosi (6,7). La recente dimostrazione che l'inflammosoma centrato sulla pirina è un sensore fondamentale contro le infezioni da germi produttori di esotossine ha indotto a postulare un ruolo protettivo delle mutazioni del gene MEFV rispetto alle infezioni da *Yersinia pestis* durante le epidemie devastanti che si sono susseguite nei secoli nell'area del Mediterraneo (8).

PATOGENESI

La pirina, proteina prodotta dal gene MEFV, è una molecola ad azione immunoregolatoria composta da 781 aminoacidi ed è capace di interagire con i componenti dell'inflammasoma attivati in risposta all'incontro con i microorganismi (9). Ad oggi sono state riportate più di 300 varianti del gene, anche se la frequenza relativa e la patogenicità di molte di esse non sono note. La maggior parte delle mutazioni causali della FMF sono localizzate nel dominio B30.2 (10). La mutazione M694V è una di quelle a maggiore penetranza ed è associata a un più severo fenotipo di malattia e a una risposta meno favorevole alla colchicina. La pirina è implicata in maniera diretta nei meccanismi che conducono all'attivazione della caspasi-1, a sua volta responsabile della conversione del precursore della interleuchina

(IL)-1 β nella sua forma attiva (11). L'IL-1 è una delle citochine pro-infiammatorie più potenti e ha una funzione pivotale nei meccanismi dell'immunità innata e, quindi, nella patogenesi delle sindromi autoinfiammatorie. Il ruolo centrale dell'IL-1 spiega il successo dei farmaci capaci di bloccare questa citochina nel trattamento di queste patologie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La FMF si manifesta con episodi parossistici ricorrenti di severo dolore addominale, accompagnato da puntate febbrili che possono raggiungere e superare i 41°C. Gli attacchi febbrili sono a volte accompagnati da brividi di freddo, occasionalmente scuotenti. L'interessamento del peritoneo è comprovato dal sintomo soggettivo di marcato dolore addominale e dal riscontro obiettivo di diffusa dolorabilità addominale, che possono simulare un addome acuto. Anche la sierosa pleurica è spesso colpita e i pazienti possono presentare artrite. Sintomi meno comuni sono rappresentati da mialgie, orchite (secondaria a infiammazione della tonaca vaginale del testicolo), eritemi simil-erisipela, placche eritematose e ulcere orali ricorrenti. Gli esami di laboratorio evidenziano marcata elevazione dei parametri di fase acuta (proteina C-reattiva e amiloide sierica di tipo A). La persistenza di livelli elevati di questi biomarcatori negli intervalli tra gli episodi rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di amiloidosi (1,2,12).

Gli attacchi esordiscono nel 90% dei casi in età infantile e nel 65% prima dei 10 anni, hanno breve durata e vanno incontro a risoluzione spontanea (13). L'esordio prima dei 2 anni di età si associa a decorso più severo, mutazioni con maggiore penetranza e più prolungato ritardo diagnostico. La periodicità non è costante e gli episodi si possono verificare con cadenza settimanale oppure ogni 3 o 4 mesi o più nei pazienti non trattati. Il carattere assai invalidante degli attacchi contrasta con lo stato di completo benessere nei periodi inter-critici. Sono noti alcuni fattori scatenanti, come eventi stressanti, l'esposizione al freddo o il ciclo mestruale (14). Circa la metà dei pazienti avverte sintomi prodromici, con una sensazione generale di malessere e disagio, cui si possono associare disturbi neurologici o dolore addominale.

Per facilitare la diagnosi di FMF e la sua distinzione

dalle altre sindromi autoinfiammatorie febbrili sono stati proposti da vari gruppi di esperti alcuni set di criteri diagnostici, riportati nelle tabelle 1, 2 e 3 (15-17). Nel 2019 sono stati messi a punto da parte del con-

sortio Eurofever/PRINTO nuovi criteri per le febbri ricorrenti ereditarie basati sull'evidenza, che includono per la prima volta l'associazione tra variabili cliniche e genetiche (18).

Criteri di Tel Hashomer per la diagnosi di FMF (nell'adulto)*

Criteri maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Episodi febbrili ricorrenti accompagnati da peritonite, sinovite e pleurite • Amiloidosi AA in assenza di malattie predisponenti • Risposta favorevole alla somministrazione continuativa di colchicina
Criteri minori	<ul style="list-style-type: none"> • Episodi febbrili ricorrenti • Eritema simil-erisipela • Diagnosi di FMF in un parente di primo grado
* Per la diagnosi sono necessari almeno due criteri maggiori oppure un criterio maggiore e due minori	

Modificata da ref. (15)

Tabella 1

Criteri di Livneh per la diagnosi di FMF*

Criteri maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Tipico attacco[‡] di peritonite generalizzata • Tipico attacco[‡] di peritonite monolaterale o di pericardite • Tipico attacco[‡] di monoartrite • Presenza di febbre isolata (temperatura rettale ≥ 38 °C)
Criteri minori	<ul style="list-style-type: none"> • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento addominale • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento toracico • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento di una grande articolazione • Dolore agli arti indotto dall'esercizio • Risposta favorevole alla colchicina
Criteri di supporto	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi familiare di FMF • Appropriata origine etnica • Età minore di 20 anni all'esordio della malattia • Severità degli attacchi tale da richiedere il riposo a letto • Remissione spontanea dei sintomi • Presenza di intervalli liberi da sintomi • Elevazione transitoria dei parametri di fase acuta • Proteinuria o ematuria episodiche • Laparotomia non produttiva con rimozione di un'appendice "bianca" • Consanguineità dei genitori
* La diagnosi richiede la presenza di almeno un criterio maggiore oppure di due criteri minori oppure di un criterio minore più almeno 5 criteri di supporto oppure di un criterio minore più almeno quattro dei "primi" cinque criteri di supporto.	
[‡] Gli attacchi tipici sono definiti come ricorrenti (≥ 3 episodi con le medesime caratteristiche), febbrili (temperatura rettale ≥ 38 °C) e brevi (di durata compresa fra 12 ore e 3 giorni).	
[§] Gli attacchi incompleti sono definiti come riaccensioni dolorose e ricorrenti che differiscono dagli attacchi tipici per una o più delle seguenti caratteristiche: 1) temperatura normale o minore di 38 °C; 2) durata superiore a una settimana o inferiore a 6 ore; 3) assenza di segni di peritonite in presenza di sintomatologia addominale acuta; 4) attacchi addominali localizzati; 5) artrite a carico di articolazioni diverse da quelle specificate.	

Modificata da ref. (16)

Tabella 2

Criteria di Yalcinkaya-Ozen per la diagnosi di FMF in età pediatrica*

- Febbre (temperatura ascellare > 38 °C, durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Dolore addominale (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Dolore toracico (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Oligoartrite (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Anamnesi familiare di FMF

* La diagnosi richiede la presenza di almeno 2 dei 5 criteri

Modificata da ref. (17)

Tabella 3

TERAPIA

Il progresso principale nel trattamento della FMF è stato introdotto nel 1972, quando è stata riportata la segnalazione aneddotica dell'efficacia della colchicina (19). Negli anni successivi è stata confermata la capacità di questo farmaco di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi di febbre e dolore addominale e di prevenire l'amiloidosi renale. Quest'ultimo effetto è ritenuto secondario alla capacità della colchicina di arginare la secrezione incontrollata dei parametri di fase acuta, responsabili principali dello sviluppo dell'amiloidosi. Il meccanismo d'azione della colchicina nella FMF è, tuttavia, noto soltanto in parte (20). La colchicina è un farmaco sicuro, ma ha uno stretto indice terapeutico e la sua somministrazione si accompagna frequentemente a effetti collaterali, anche ai dosaggi terapeutici (21). I più comuni eventi avversi sono soprattutto gastrointestinali e sono rappresentati da crampi, dolore addominali, accentuazione della peristalsi, diarrea e vomito. Si osservano nel 10-15% dei pazienti e tendono a risolversi con il tempo oppure riducendo la posologia. Un eccesso cronico di dosaggio può indurre discrasie ematologiche e neuropatia, mentre concentrazioni molto elevate del farmaco sono estremamente tossiche e possono portare a severa alterazione del sistema microtubulare. Sebbene la colchicina costituisca il trattamento ottimale della FMF, circa il 5% dei pazienti non risponde alla massima dose tollerata e una percentuale più elevata (20-40%) manifesta una risposta incompleta, con riduzione soltanto parziale della febbre (2).

La dimostrazione che la pirina è implicata nella produzione dell'IL-1, uno dei più potenti induttori

dell'infiammazione, ha aperto la strada ad un nuovo approccio terapeutico basato sull'inibizione di questa citochina (22). Ad oggi sono disponibili tre farmaci capaci di frenare le attività dell'IL-1 con un approccio differente. L'anakinra è un analogo ricombinante non glicosilato dell'antagonista recettoriale dell'IL-1. Negli ultimi anni è stata dimostrata la sua capacità di prevenire gli attacchi di sierosite nei pazienti resistenti alla colchicina. Questo farmaco ha breve emivita, che richiede una iniezione sottocutanea quotidiana. Il suo principale effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni nel sito di iniezione, che, ancorché spesso molto fastidiose, tendono a risolversi nell'arco di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, anche se occasionalmente sono tanto severe da obbligare alla sospensione del farmaco. La breve emivita conferisce all'anakinra una sicurezza maggiore rispetto ad altri farmaci biologici. Il canakinumab è un anticorpo monoclonale di classe IgG1 pienamente umanizzato che agisce specificamente sull'IL-1 β . È l'unico farmaco attualmente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana per la terapia della FMF. Ha una lunga emivita, che ne consente la somministrazione sottocutanea con cadenza mensile. Il suo impiego in pazienti con amiloidosi renale ha condotto alla diminuzione significativa della proteinuria. L'efficacia del canakinumab nella FMF resistente alla colchicina è stata comprovata in un trial randomizzato contro placebo. Il rilonacept ha affinità molto elevata per l'IL-1 e ha la capacità di "intrappolare" la citochina, bloccandone l'azione pro-infiammatoria. Viene sintetizzato attraverso la fusione tra la regione costante di una immunoglobulina IgG e la porzione extracellulare di due recettori per l'IL-1. L'efficacia e la tollerabilità del

riloncept sono state dimostrate in un trial controllato contro placebo in un gruppo di 12 pazienti.

L'ibuprofene nella FMF

Sebbene non dotati di effetto risolutivo sulla malattia, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare l'ibuprofene, sono frequentemente impiegati nella terapia iniziale della FMF per attenuare la febbre e il dolore secondario alla sierosite e nel trattamento di particolari manifestazioni cliniche, ad esempio l'artrite e la fascite (23,24). Le raccomandazioni terapeutiche 2016 della *European League of Associations for Rheumatology* (EULAR) per il trattamento della FMF suggeriscono l'impiego dei FANS nella mialgia febbrile protratta e nel dolore agli arti inferiori esacerbato dall'esercizio (25).

CONCLUSIONI

La FMF è la prima condizione infiammatoria di cui sia stato identificato il gene causativo e costituisce il prototipo delle sindromi autoinfiammatorie monogeniche. La colchicina rimane il farmaco di prima scelta per il trattamento della FMF ed è efficace e ben tollerato in una consistente percentuale di pazienti. Gli importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici compiuti negli ultimi anni hanno aperto la strada all'impiego dei farmaci inibitori dell'IL-1 nel trattamento dei pazienti refrattari o intolleranti alla colchicina. L'ibuprofene è utile in fase iniziale nel controllo della sintomatologia febbrile e del dolore da sierosite ed è consigliato nel trattamento di alcune specifiche manifestazioni cliniche della malattia.

Bibliografia

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:1707–13.
2. Lancieri M, Bustaffa M, Palmieri S, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci* 2023;24:9584.
3. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
4. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1–11.
5. Piazza A, Cappello N, Olivetti E, Rendine S. A genetic history of Italy. *Ann Hum Genet* 1988;52:203–13.
6. Cattani D. Familial Mediterranean fever: is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutations carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese Patients in Tunis (Tunisia) in the first half of the 20th Century. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S53–S54.
7. Ross JJ. Goats, Germs, and Fever: Are the pyrin mutations responsible for familial Mediterranean fever protective against brucellosis? *Med Hypotheses* 2007;68:499–501.
8. Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol* 2020;21:857–67.
9. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004;50:3679–89.
10. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914–21.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982–7.
12. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Padeh S., Migdal A., Sohar E., Pras M. The changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996;26:612–27.
13. Rigante D, La Torraca I, Ansuini V, Compagnone A, Sallì A, Stabile A. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:163–71.
14. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application

- of the case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2012;175:1054–61.
15. Sohar E et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
 16. Livneh A et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879–85.
 17. Yalçinkaya F et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395–8.
 18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1025–32.
 19. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
 20. Taylor EW. The mechanism of colchicine inhibition of mitosis. I. kinetics of inhibition and the binding of h3-colchicine. *J Cell Biol* 1965;25:145–60.
 21. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57:i4–i11.
 22. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75–80.
 23. Özçelik E, Çelikel E, Tekin ZE, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: A rare joint involvement of the disease. *J Paediatr Child Health*. 2024 Jul 25. Online ahead of print.
 24. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86.
 25. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016 Apr;75(4):644-51.

Antibiotico Resistenza in Pediatria

L'antibiotico resistenza è una crescente minaccia per la salute pubblica, in particolare in età pediatrica, con un impatto significativo su morbilità e mortalità. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 mira a migliorare l'uso degli antibiotici attraverso la formazione e l'implementazione di pratiche di stewardship antibiotica.

Giada Di Pietro¹, Antonio Corsello¹, Elena Chiappini², Gregorio Paolo Milani^{1,3}, Paola Marchisio^{1,3}

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

² IRCCS Ospedale Universitario Meyer, Firenze

³ Università degli Studi di Milano

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) is an escalating threat to global public health, particularly affecting neonates and children. The incidence of infections caused by multi-resistant bacteria in these age groups is increasing, significantly impacting morbidity and mortality. A major factor contributing to AMR is the inappropriate use of antibiotics, often due to unnecessary prescriptions or incorrect dosages. The National Plan to Combat Antimicrobial Resistance (PNCAR) 2022-2025 in Italy aims to improve antibiotic use through education and the implementation of antibiotic stewardship practices. Strategies to prevent AMR include the development of new antibiotics, antimicrobial stewardship programs, reduction of antibiotic therapy duration, enhancement of diagnostic performance, implementation of symptomatic treatments, and increased vaccination coverage. Therefore, a multidisciplinary and coordinated approach is essential to prevent and control the spread of AMR in the pediatric population.

ABSTRACT

L'antibiotico resistenza (AMR) è una crescente minaccia per la salute pubblica globale, particolarmente per neonati e bambini. La diffusione di infezioni causate da batteri multi-resistenti in queste fasce d'età è in crescente aumento, con un impatto significativo su morbilità e mortalità. Uno dei principali fattori che contribuiscono all'AMR è l'utilizzo inappropriato di antibiotici, spesso dovuto a prescrizioni non necessarie o a dosaggi inappropriati. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 in Italia mira a migliorare l'uso degli antibiotici attraverso la formazione e l'implementazione di pratiche di stewardship antibiotica. Le strategie per combattere l'AMR includono lo sviluppo di nuovi antibiotici, programmi di stewardship antimicrobica, riduzione della durata delle terapie antibiotiche, miglioramento delle performance diagnostiche, implementazione di trattamenti sintomatici, nonché aumento della copertura vaccinale. Un approccio multidisciplinare e coordinato è quindi essenziale per prevenire e controllare la diffusione dell'AMR nella popolazione pediatrica.

INTRODUZIONE

L'antibiotico resistenza (*Antimicrobial Resistance*, AMR) rappresenta una delle principali minacce emergenti per la salute pubblica globale, in particolare in neonati e bambini. La crescente prevalenza di infezioni causate da batteri multi-resistenti in queste fasce d'età richiede attenzione e interventi mirati (1-3). Questo articolo vuole riassumere questa crescente e centrale problematica di salute globale, offrendo alcune riflessioni e risvolti pratici sull'argomento.

EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO CLINICO

Gli antibiotici rappresentano una delle categorie di farmaci più frequentemente prescritti in età pediatrica e secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici provocano 700.000 decessi all'anno, di cui circa 200.000 sono neonati (4,5). Questo fenomeno è principalmente dovuto all'alta incidenza di malattie infettive soprattutto a carico delle alte e basse vie aeree in questa fascia di età. Il 90% delle prescrizioni di antibiotici avviene in regime ambulatoriale e in questi contesti di assistenza sanitaria primaria, è spesso difficile effettuare una diagnosi eziologica precisa dell'infezione. Considerate anche la potenziale ridotta *compliance* per somministrazioni giornaliere multiple e la pressione talvolta esercitata dai genitori, i medici sono talvolta spinti a prescrivere antibiotici anche quando non necessari. Si stima infatti che circa la metà di tutti gli antibiotici utilizzati sia inappropriata perché prescritti quando non sarebbe indicato per una probabile origine virale dell'infezione, o perché viene scelta una molecola a spettro inutilmente ampio o perché viene somministrata una dose errata, per un tempo incongruo o con una formulazione non adatta all'età del bambino (6).

Recentemente è stato pubblicato da AIFA il rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia – 2022" da cui è emerso che, rispetto al periodo pandemico, nel 2022 la prescrizione di antibiotici sia in aumento per tutte le fasce d'età e che, nello specifico, il 33,7% dei bambini sotto i 13 anni ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici ad uso sistemico, con una media di 2,3 confezioni per ogni bambino trattato. Il maggior livello di esposizione ad antibiotici si è rilevato nella fascia compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa un bambino

su due riceve almeno una prescrizione. Viene infine confermata la tendenza a preferire antibiotici ad ampio spettro anche in presenza di alternative efficaci e meno impattanti sulle resistenze (associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi, macrolidi e cefalosporine) (7).

Questo utilizzo inappropriato di antibiotici ha comportato una serie di conseguenze, tra cui un incremento di ceppi batterici resistenti alle più comuni terapie antibiotiche.

L'AMR nei bambini è una realtà allarmante a livello globale. Nei neonati e nei bambini, le infezioni da patogeni multi-resistenti possono portare a esiti clinici sfavorevoli, tra cui aumento della morbilità, prolungamento dei ricoveri ospedalieri e, soprattutto nei bambini che richiedono cure intensive, l'aumento della mortalità (1,2). Le infezioni causate da batteri multiresistenti sono infatti più difficili da trattare e comportano un prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumenti della mortalità, secondo dati dagli U.S.A., fino al 40% nei casi di infezioni nosocomiali (5).

Le infezioni neonatali e pediatriche da batteri resistenti possono rappresentare fino al 30% dei casi totali e in alcune regioni, come il Medio Oriente, quasi il 90% dei casi di sepsi neonatale sono associati a batteri resistenti (1,9). In Africa sub-sahariana, la resistenza ai β -lattamici raccomandati dall'OMS è stata osservata in circa il 70% dei casi di infezioni neonatali (1,9). Inoltre, i soggetti più piccoli (per esempio nei primi mesi di vita) sono particolarmente vulnerabili a causa del loro sistema immunitario non completamente maturo e quando i cicli vaccinali non sono stati ancora completati, rendendo questi pazienti più suscettibili a infezioni come polmonite e meningite (10,11). In Italia, come in altri Paesi Europei, risultano in forte aumento i casi di bambini con infezione delle vie urinarie da *Escherichia Coli* resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico (12). Attualmente in Italia, sono sotto sorveglianza 8 patogeni: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*. La Tabella 1 riporta i dati dell'Istituto superiore di sanità relativi alle resistenze alle principali classi di antibiotici in Italia, aggiornato al 2022 (7).

Leading article

MECCANISMI DI RESISTENZA

La resistenza antimicrobica si sviluppa attraverso vari meccanismi, tra cui mutazioni genetiche e acquisizione di geni di resistenza tramite plasmidi. Nei bambini, patogeni come lo *Streptococcus pneumoniae* hanno mostrato alti tassi di resistenza ai macrolidi e alla clindamicina (13,14). La prevalenza di *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi è anch'essa potenzialmente rilevante e con impatto clinico signifi-

ficativo in alcune categorie di bambini come quelli con necessità di ricovero in terapia intensiva (15,16). Nelle Tabelle 2A e 2B sono schematizzati i principali meccanismi di resistenza dei batteri (17,18). Oltre a questo, la complessità della farmacocinetica e della farmacodinamica nei bambini e la possibile mancanza di studi specifici, rende talvolta difficile determinare dosi appropriate, contribuendo ulteriormente alla resistenza. La problematica è resa ancora più ri-

Resistenze antibiotiche delle 8 specie di batteri sottoposti a sorveglianza aggiornato al 2022

Gruppo Gram	Specie	Antibiotico	Percentuale
GRAM +	<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillina	29,9%
		Clindamicina	32,4%
		Vancomicina	0,4%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillina	12,8%
		Macrolidi	24,9%
		Clindamicina	22,1%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminoglicosidi	38,1%
		Vancomicina	2%
	<i>Enterococcus faecium</i>	Aminoglicosidi	67,9%
		Vancomicina	30,7%
GRAM -	<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporine III generazione	24,2%
		Aminoglicosidi	13,2%
		Fluorochinoloni	31,6%
		Carbapenemi	0,4%
		Multi-R (cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni)	8,2%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporine III generazione	53,3%
		Aminoglicosidi	31,6%
		Fluorochinoloni	48,7%
		Carbapenemi	24,9%
		Multi-R (cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni)	29,3%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilline (piperacillina/tazobactam)	24,1%
		Cefalosporine (Ceftazidime)	19%
		Aminoglicosidi	4%
		Fluorochinoloni	18,5%
		Carbapenemi	16,4%
	<i>Acinetobacter species</i>	Multi- R (piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni)	11,4%
		Aminoglicosidi	86,5%
		Fluorochinoloni	89,1%
		Carbapenemi	88,5%
			Multi-R (fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi)

Modificata da ref. (8)

Tabella 1

Meccanismi di resistenza agli antibiotici ed alcuni esempi di tali meccanismi

PRINCIPALI MECCANISMI DI RESISTENZA	ESEMPIO
Produzione di enzimi che degradano gli antibiotici	I beta-lattamici sono potenzialmente inattivati da batteri produttori beta-lattamasi
Modifiche nei bersagli degli antibiotici	Glicopeptidi (ad esempio, vancomicina), polimixine (ad esempio, colistina) e antibiotici che mirano ai ribosomi (ad esempio, eritromicina, linezolid) sono potenzialmente soggetti a resistenza tramite modificazione del bersaglio
Ridotta concentrazione intracellulare degli antibiotici	Alcuni batteri sono in grado di espellere gli antibiotici fuori le cellule tramite pompe d'efflusso (come alcuni <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Streptococcus pneumoniae</i>) o una ridotta permeabilità della membrana (come alcuni <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>)

Tabella 2 - A

Meccanismi di resistenza agli antibiotici ed alcuni esempi di tali meccanismi

GRAM +		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistenza alla meticillina (MRSA)	Gene Mec A che codifica per una penicillin-binding protein alterata detta PBP2 ¹ con una scarsa o nulla affinità per gli antibiotici b-lattamici.
	Resistenza alla vancomicina (VRSA)	Gene van A acquisito mediante un trasposone da enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE).
	Resistenza intermedia alla vancomicina (VISA)	Aumento delle catene laterali della d-alanil-d-alanina che legano la vancomicina al di fuori della parete cellulare rendendola meno disponibile per le molecole bersaglio intracellulari.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistenza alla penicillina	Penicillin-binding protein a ridotta affinità.
	Resistenza ai macrolidi	Gene mef che codifica per una pompa di efflusso che determina la fuoriuscita del farmaco. Gene erm (B) che codifica per una mutilasi che modifica il sito di legame dei macrolidi sul ribosoma batterico.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Resistenza intrinseca a cefalosporine, penicilline, monobattami.	
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi	Enzimi modificanti i cui geni si trovano su plasmidi o trasposoni.
	Resistenza a vancomicina	Quattro differenti fenotipi di vancomicina-resistenza: A, B, C e D, i cui geni sono localizzati su trasposoni. La van A è la più frequente ed è un tipo di resistenza inducibile ad alto livello sia a vancomicina sia a teicoplanina. I restanti sono resistenti moderate o intermedie alla sola vancomicina.
GRAM -		
Beta-lattamasi (classificazione di Ambler):		
A (residuo di serina nel sito attivo)	Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) → Enzimi (TEM, SHV, CTX-M e GES) che conferiscono ridotta sensibilità o resistenza a penicilline, cefalosporine e monobattami (aztreonam).	
	Carbapenemasi di <i>Klebsiella pneumoniae</i> → Enzimi (KPC, SME) idrolizzano penicilline, cefalosporine, monobattami e carbapenemi.	
B (residuo di zinco nel sito attivo: metallo-beta-lattamasi)	Enzimi NDM, Imp e VIM che idrolizzano penicilline, cefalosporine, carbapenemi ma non monobattami.	
C (residuo di serina nel sito attivo)	Enzimi AmpC che idrolizzano la maggior parte delle cefalosporine (eccetto il cefepime), monobattami (aztreonam) e penicilline.	
D (residuo di serina nel sito attivo)	Enzimi OXA idrolizzano principalmente le penicilline a spettro ristretto, ma alcune varianti come l'OXA 48 codificato da plasmide possono idrolizzare i carbapenemi.	

Tabella 2 - B

Leading article

levante nei casi di infezioni croniche o nel caso di pazienti con dispositivi medici come cateteri venosi centrali o shunt ventricolo-peritoneali che possono predisporre a infezioni a lungo termine che a volte possono essere trattate definitivamente solo attraverso la rimozione e la sostituzione del dispositivo, oltre che con un cambio di terapia.

STRATEGIA DI CONTROLLO E PREVENZIONE

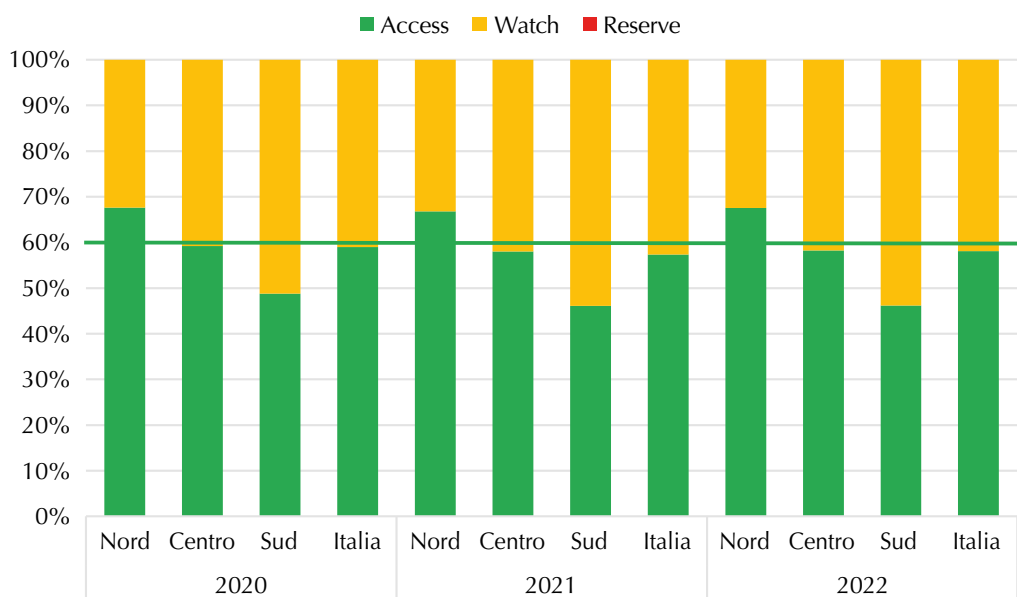
Per incrementare la consapevolezza della resistenza antimicrobica, implementare azioni di miglioramento in ambito nazionale e contrastare il fenomeno crescente di infezioni sostenute da batteri resistenti è stato pubblicato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Oltre a promuovere la formazione e le pratiche di stewardship antibiotica, che comprende l'insieme di interventi coordinati progettati per migliorare e misurare l'uso corretto degli agenti antibiotici al fine di aumentare il livello di appropriatezza prescrittiva in termini qualitativi, viene data indicazione a seguire delle linee guida, in particolare quelle proposte

dall'organizzazione mondiale della sanità (OMS) racchiuse nel volume "The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book", che affrontano le più comuni infezioni fornendo informazioni *evidence-based* sulla necessità del trattamento antibiotico, sulla scelta dell'antibiotico stesso, dose, via di somministrazione e durata. Gli antibiotici vengono suddivisi in tre gruppi:

- **Access** - antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti quali ad esempio le infezioni delle vie aeree superiori;
- **Watch** - antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche;
- **Reserve** - antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti.

Nel corso del 2022 in Italia, per l'età pediatrica, oltre il 42% delle confezioni di antibiotici erogate appartengono alla categoria *Watch* (Figura 1) (7,19).

Distribuzione per area geografica del consumo (confezioni) di antibiotici per uso sistemico nella popolazione pediatrica in base alla classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020, 2021 e 2022



Modificata da ref. (7)

Figura 1

Le strategie per ridurre l'AMR comprendono:

- 1. Sviluppo di nuovi antibiotici:** Vi è una necessità urgente di sviluppare antibiotici pediatrici specifici e di condurre studi clinici su bambini per determinare dosaggi appropriati. La mancanza di formulazioni pediatriche adeguate costringe talvolta i medici a utilizzare trattamenti a largo spettro, aumentando il rischio di resistenza come, per esempio, nel caso di soggetti con colonizzazioni batteriche croniche resistenti alle principali molecole antimicrobiche (9).
- 2. Stewardship Antimicrobica:** Programmi di *stewardship* antimicrobica possono essere molto utili per migliorare l'uso degli antibiotici nei bambini. Questi programmi dovrebbero includere la formazione del personale sanitario, l'uso di linee guida basate sull'evidenza, e la sorveglianza continua dell'uso degli antibiotici e delle resistenze emergenti (20). Vi sono diversi studi che mostrano come, anche in Italia, l'aderenza alle linee guida relativamente alla prescrizione antibiotica sia talvolta bassa sia sul territorio che nei centri ospedalieri (21-23). Nella Tabella 3 sono riportati alcuni dei comuni errori prescrittivi in età pediatrica.
- 3. Utilizzo di antibiotici per più breve durata:** Sono stati condotti recentemente diversi studi che hanno testato l'adeguatezza di trattamenti antibiotici per durate inferiori rispetto agli standard nei bambini. Questi studi hanno dato risultati in parte positivi

e in parte negativi (24). È tuttavia emerso come in condizioni quali le polmoniti o le infezioni delle vie urinarie, cicli antibiotici di minor durata possono risultare efficaci (25,26).

- 4. Vaccinazioni:** L'aumento della copertura vaccinale può ridurre l'uso di antibiotici e, di conseguenza, la pressione selettiva che favorisce l'emergere di organismi resistenti. Campagne globali per migliorare la copertura vaccinale sono essenziali per la prevenzione delle infezioni (9).
- 5. Miglioramento delle performance diagnostiche:** La diagnosi tempestiva delle infezioni e l'identificazione dell'agente patogeno attraverso la coltura e l'uso di metodologie molecolari possono prevenire l'uso inappropriato degli antibiotici. Questo approccio richiede un miglioramento delle capacità diagnostiche nei contesti pediatrici come l'implementazione di test rapidi accurati e l'utilizzo di tecnologie diagnostiche che diano risultati in breve tempo con una spesa contenuta per il sistema sanitario (27).
- 6. Riduzione della prescrizione antibiotica quando non indicata:** È noto che la maggior parte delle infezioni in età pediatrica sia di origine virale e pertanto non necessiti di prescrizioni antibiotiche (Tabella 3). Tuttavia, la prescrizione di questi farmaci anche quando non indicata è descritta in vari studi (19,22). La corretta gestione sintomatica di queste infezioni con farmaci, quali ibuprofene (con attività sia antipiretica che antidolorifica

Attitudini prescrittive che possono favorire l'insorgere di antibiotico resistenza

PATOLOGIA	ERRORI PRESCRITTIVI PIÙ COMUNI
Faringite da Streptococco beta-emolitico di gruppo A	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo dell'associazione di amoxicillina + acido clavulanico e utilizzo amoxicillina a dosaggi di 80-90 mg/kg • Utilizzo di macrolidi
Polmoniti acquisiti in comunità	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo dell'associazione di amoxicillina + acido clavulanico in bambini ben vaccinati • Utilizzo routinario della combinazione di amoxicillina (o amoxicillina + acido clavulanico) più un'ulteriore classe di antibiotici (per esempio macrolidi)
Infezione delle vie urinarie	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo di sola amoxicillina
Infezioni virali	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo routinario di antibiotici per "prevenire" sovrainfezioni batteriche • Continuare ad utilizzare l'antibiotico quando è stata accertata l'origine virale dell'infezione • Utilizzo di antibiotici quando sufficiente un adeguato approccio sintomatico (per esempio con trattamento del discomfort del paziente e riduzione di sintomi, quali febbre, dolore e infiammazione, con ibuprofene o paracetamolo)

Tabella 3

Leading article

- e proprietà antinfiammatorie) e paracetamolo (con attività antipiretica e antidolorifica), possono favorire il comfort del bambino e ridurre l'impatto della sintomatologia migliorandone quindi le condizioni generali ed essere sufficienti nella gestione della maggior parte delle infezioni (19,22) (Box 1).
7. **Riduzione degli effetti avversi e aumento della compliance alla prescrizione antibiotica:** È noto che una inadeguata aderenza terapeutica in caso di prescrizione antibiotica possa favorire la selezione di germi resistenti. In questo senso, un'aumentata sensibilità fra i pazienti a una corretta assunzione della terapia insieme all'utilizzo di strategie per ridurre gli effetti avversi che spesso portano all'interruzione volontaria degli antibiotici, potrebbero ridurre il rischio di sviluppo di AMR (28).
 8. **Utilizzo di sistemi alternativi per combattere le in-**

fezioni batteriche: sono ad oggi in studio approcci alternativi per il trattamento delle infezioni batteriche basate su strategie alternative agli antibiotici, come per esempio le terapie con fagi, anticorpi selettivi, peptidi, l'utilizzo di biomateriali antibatterici oppure lo sviluppo di molecole in grado di bloccare i meccanismi di resistenza dei batteri (29,30).

9. **Legislazione e Controllo delle Prescrizioni:** È fondamentale che sia disponibile ovunque una legislazione rigorosa riguardo la disponibilità di antibiotici senza prescrizione. L'acquisizione non prescritta di antibiotici è un fenomeno presente in vari Paesi del mondo che necessita di una regolamentazione per prevenire l'uso inappropriato e l'automedicazione (9). Infine, alcuni dati suggeriscono che la medicina difensiva possa contribuire al rischio di prescrizione antibiotica inappropriata (31).

GESTIONE DELLA FEBBRE E DEL DOLORE IN PEDIATRIA

Febbre e dolore sono sintomi comuni nelle infezioni pediatriche e spesso possono anche causare paura e ansia sia nei genitori che negli operatori sanitari, influenzando le decisioni cliniche e talvolta portando a una gestione inappropriata. In molte infezioni comuni in età pediatrica ad eziologia virale, l'uso di antibiotici non offrirebbe alcun beneficio (19). Questi casi possono essere invece gestiti in modo sintomatico con l'uso di farmaci come ibuprofene o paracetamolo (19). L'utilizzo razionale di questi farmaci offre un'efficace riduzione della febbre e del dolore, migliorando il comfort generale del bambino (32).

L'ibuprofene, disponibile in diverse formulazioni è efficace per il controllo del dolore e della febbre nei bambini, con un dosaggio terapeutico di 20-30 mg/kg da dividere in 2 o 3 volte al giorno (ogni 8 o 12 ore). Grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, l'ibuprofene può essere particolarmente utile quando si manifestano sintomi di infiammazione (19).

Il paracetamolo, disponibile anch'esso in diverse formulazioni, viene comunemente utilizzato per ridurre febbre e dolore con un dosaggio di 10-15 mg/kg ogni 6 ore. A differenza dell'ibuprofene, non ha dimostrato spiccate proprietà antinfiammatorie (19).

Entrambi i farmaci, a dosaggi terapeutici, sono ben tollerati, con un ottimo profilo di sicurezza, e con importanti potenziali effetti positivi, sebbene presentino controindicazioni in alcuni casi. Per tale ragione una terapia antidolorifica e/o antipiretica va sempre scelta con attenzione di caso in caso. Nei pazienti più grandi (come per esempio gli adolescenti) è sempre bene controllare che il dosaggio prescritto non sia superiore a quello che verrebbe prescritto a un adulto.

In conclusione, l'uso di ibuprofene e paracetamolo rappresenta un'opzione sicura ed efficace per migliorare il discomfort dei bambini con infezioni, riducendo febbre e dolore e favorendo la ripresa delle attività quotidiane del bambino.

Box 1

L'International Pediatric Association ha recentemente formulato diverse raccomandazioni per combattere l'AMR in pediatria che sono sintetizzate nella Tabella 4 (9).

L'ANTIBIOTICO RESISTENZA PUÒ DIMINUIRE?

Sì, l'antibiotico resistenza può diminuire con interventi mirati e sostenuti, almeno in alcuni casi. Sebbene l'andamento dell'AMR sia in parte non prevedibile e alcuni dei fattori che lo determinano siano ancora sconosciuti, è stato documentato per alcuni antibiotici che l'utilizzo più razionale degli antibiotici possa associarsi a un cambiamento del trend dell'AMR. Sebbene non sia valido per tutti i batteri, lo sviluppo di resistenze porta talvolta ad una ridotta velocità riproduttiva dei batteri. Per questo l'eliminazione di un fattore selettivo come l'esposizione antibiotica, può associarsi a una riduzione dell'AMR nella comunità batterica (33).

CONCLUSIONE

L'antibiotico resistenza rappresenta una minaccia significativa per la salute pediatrica globale. È essenziale un approccio multidisciplinare e coordinato che coinvolga medici, ricercatori, industrie farmaceutiche e istituzioni governative per sviluppare e implementare strategie efficaci per prevenire e controllare la diffusione della resistenza agli antibiotici nei bambini. Un primo passo necessario per il controllo dell'AMR

è l'implementazione di una strategia di *stewardship* antibiotica nei contesti ospedalieri e di cure territoriali, grazie a un insieme di interventi educativi coordinati per migliorare e misurare un uso appropriato, promuovendo la selezione del regime terapeutico ottimale, inclusi dosaggio, durata della terapia e via di somministrazione. Insieme a questa, la formazione continua e la ricerca clinica pediatrica mirata sono oggi sempre più cruciali per proteggere la salute dei bambini.

Bibliografia

1. (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399:629-655
2. Mave V, Chandanwale A, Kagal A, Khadse S, Kadam D, Bharadwaj R, Dohe V, Robinson ML, Kinikar A, Joshi S, Raichur P, McIntire K, Kanade S, Sachs J, Valvi C, Balasubramanian U, Kulkarni V, Milstone AM, Marbaniang I, Zenilman J, Gupta A (2017) High Burden of Antimicrobial Resistance and Mortality Among Adults and Children With Community-Onset Bacterial Infections in India. *J Infect Dis* 215:1312-1320
3. Solomon S, Akeju O, Odumade OA, Ambachew R, Gebreyohannes Z, Van Wickle K, Abayneh M,

Raccomandazioni per combattere antibiotico resistenza in pediatria

AZIONE	DESCRIZIONE
Utilizzo degli Indicatori di Qualità	Promuovere la sospensione tempestiva o la de-escalation degli antibiotici in base ai risultati delle colture microbiche e passare da una terapia empirica a largo spettro a una terapia più mirata non appena possibile
Azioni nei confronti delle case farmaceutiche	Incentivare l'industria farmaceutica a sviluppare nuovi agenti antimicrobici efficaci e a fornire quantità sufficienti di antibiotici appropriati per le formulazioni pediatriche
Miglioramento della pratica clinica	Garantire una documentazione completa delle prescrizioni antibiotiche nelle cartelle Maggior allineamento alle linee guida e raccomandazioni internazionali
Iniziative nei confronti della comunità	Aumentare la consapevolezza e le conoscenze della popolazione generale e degli operatori sanitari, dando priorità alla necessità di sensibilizzare i governi locali, nazionali e internazionali per una legislazione che riduca l'uso di antibiotici da banco. Inoltre, sostegno ad iniziative che tengano conto delle realtà locali e delle sue caratteristiche
Sostegno comunità scientifica	Supporto e promozione di attività di ricerca nell'ambito dell'AMR in pediatria e miglioramento della capacità diagnostica

Modificata da ref. (9)

Tabella 4

Leading article

- Metaferia G, Carvalho MJ, Thomson K, Sands K, Walsh TR, Milton R, Goddard FGB, Bekele D, Chan GJ (2021) Prevalence and risk factors for antimicrobial resistance among newborns with gram-negative sepsis. *PLoS One* 16:e0255410
4. Fight Antimicrobial Resistance: Protect Mothers and Newborns. In 4th Global Conference of Women Deliver; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2016.
 5. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F (2021) Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics* (Basel) 10
 6. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, Jr., Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA (2016) Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *Jama* 315:1864-1873
 7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024.
 8. Istituto Superiore di Sanità. Antibiotico-resistenza. 14 novembre 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>. Ultimo accesso: 22/07/2024.
 9. Pana ZD, El-Shabrawi M, Sultan MA, Murray T, Alam A, Yewale V, Dharmapalan D, Klein JD, Haddad J, Thacker N, Pulungan AB, Hadjipanayis A (2023) Fighting the hidden pandemic of antimicrobial resistance in paediatrics: recommendations from the International Pediatric Association. *BMJ Paediatr Open* 7
 10. Gil-Gil T, Laborda P, Sanz-García F, Hernando-Amado S, Blanco P, Martínez JL (2019) Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen* 8:e945
 11. Yu D, Zheng Y, Shen A, Wu F, Dmitriev AV, Kilian M, Yang Y (2023) Editorial: Antimicrobial resistance in pediatric infectious diseases: antimicrobial resistance, resistance mechanisms and antimicrobial use. *Front Cell Infect Microbiol* 13:1287051
 12. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E (2016) Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr* 175:1219-1225
 13. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA (2017) Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther* 24:e361-e369
 14. Schroeder MR, Stephens DS (2016) Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 6:98
 15. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, Zaoutis T, Han JH (2017) Multicenter Study of the Risk Factors for Colonization or Infection with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Antimicrob Agents Chemother* 61
 16. Yen CS, Hsiao HL, Lee CC, Tsai TC, Chen HY, Chen CL, Chiu CH (2023) Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in children less than one year old in an Asian medical center. *Pediatr Neonatol* 64:168-175
 17. Schaenzer AJ, Wright GD (2020) Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets. *Trends Mol Med* 26:768-782
 18. Reygaert WC (2018) An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol* 4:482-501
 19. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Manuale antibiotici AWARe (Access, Watch, Reserve) - Edizione italiana del "The WHO AWARe Antibiotic Book". Gennaio 2023. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWARe.pdf. Ultimo accesso: 22/07/2024.
 20. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, Sharland M (2020) Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control* 9:3
 21. Cenzato F, Milani GP, Amigoni A, Sperotto F, Bianchetti MG, Agostoni C, Montini G (2022) Diagnosis and management of urinary tract infections in children aged 2 months to 3 years in the Italian emergency units: the ItaUTI study. *Eur J Pediatr* 181:2663-2671

22. Picca M, Carrozzo R, Milani GP, Corsello A, Macchi M, Buzzetti R, Marchisio P, Mameli C (2023) Leading reasons for antibiotic prescriptions in pediatric respiratory infections: influence of fever in a primary care setting. *Ital J Pediatr* 49:131
23. Milani GP, Rosa C, Tuzger N, Alberti I, Ghizzi C, Zampogna S, Amigoni A, Agostoni C, Peroni D, Marchisio P, Chiappini E (2023) Nationwide survey on the management of pediatric pharyngitis in Italian emergency units. *Ital J Pediatr* 49:114
24. Tanti DC, Spellberg B, McMullan BJ (2024) Challenging Dogma in the Treatment of Childhood Infections: Oral Antibiotics and Shorter Durations. *Pediatr Infect Dis J* 43:e235-e239
25. Principi N, Autore G, Argentiero A, Esposito S (2023) Short-term antibiotic therapy for the most common bacterial respiratory infections in infants and children. *Front Pharmacol* 14:1174146
26. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, Coffin SE, Bhatnagar S, Downes KJ, Gerber JS, Shope TR, Martin JM, Muniz GB, Green M, Nagg JP, Myers SR, Mistry RD, O'Connor S, Faig W, Black S, Rowley E, Liston K, Hoberman A (2023) Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 177:782-789
27. Ku TSN, Al Mohajer M, Newton JA, Wilson MH, Monsees E, Hayden MK, Messacar K, Kisgen JJ, Diekema DJ, Morgan DJ, Sifri CD, Vaughn VM (2023) Improving antimicrobial use through better diagnosis: The relationship between diagnostic stewardship and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 44:1901-1908
28. Patel DV, Acharya UK, Shinde MK, Nimbalkar SM (2022) Compliance to antibiotic therapy at paediatric out-patient clinic. *J Family Med Prim Care* 11:1012-1018
29. Casadevall A (2017) Crisis in Infectious Diseases: 2 Decades Later. *Clin Infect Dis* 64:823-828
30. Fernebro J (2011) Fighting bacterial infections-future treatment options. *Drug Resist Updat* 14:125-139
31. Messano GA, Cancrini F, Marsella LT (2014) Antibiotic resistance and defensive medicine, a modern challenge for an old problem: the case of *Ureaplasma urealyticum*. *Ig Sanita Pubbl* 70:295-304
32. NICE Fever in under 5s: Assessment and Initial Management. Available online <http://www.nice.org.uk/guidance/cg160/chapter/1-recommendations> (Last updated: 26 November 2021)
33. European Food Safety Authority (EFSA). Multi-agency report highlights importance of reducing antibiotic use. 21 February 2024. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/multi-agency-report-highlights-importance-reducing-antibiotic-use>. Ultimo accesso: 22/07/2024.

Anafilassi in età pediatrica

L'anafilassi costituisce una grave reazione di ipersensibilità sistemica, a rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita. I criteri diagnostici non sono universalmente stabiliti, ma un pronto riconoscimento dei sintomi è fondamentale per attuare tempestivamente il trattamento con adrenalina.

Maria De Filippo^{1,2}, Gian Luigi Marseglia^{1,3}

¹ Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

² Department of Maternal Infantile and Urological Sciences, AOU Policlinico Umberto I, Roma, Italy

³ Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe systemic allergic reaction that can have a rapid onset and may be fatal. Clinical manifestations often include prodromal symptoms followed by symptoms affecting the skin or mucous membranes, respiratory system, gastrointestinal system, cardiovascular system, and neurological system. Diagnosis is primarily based on clinical criteria. Treatment involves prompt recognition of the signs and symptoms of an anaphylactic reaction, followed by the immediate administration of intramuscular adrenaline, which is the absolute first drug of choice due to its rapid action. Despite its importance, intramuscular adrenaline remains underutilized. Novel delivery devices like nasal sprays offer a promising alternative and may help address this gap.

ABSTRACT

L'anafilassi è la più grave tra le reazioni allergiche, definita come una reazione sistemica acuta, potenzialmente fatale, caratterizzata da una rapida insorgenza di sintomi che possono coinvolgere più organi e si-

stemi. Le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili e possono coinvolgere la cute e/o le mucose (orticaria, angioedema), l'apparato respiratorio (dispnea, broncospasmo), il sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia), il tratto gastrointestinale (nausea, vomito) e il sistema nervoso. La diagnosi si basa principalmente sulla storia clinica e sull'osservazione dei sintomi. Il trattamento d'emergenza prevede l'immediata somministrazione di adrenalina per via intramuscolare (IM), il farmaco di scelta per contrastare la vasodilatazione e la broncocostrizione, seguita da terapia di supporto e monitoraggio ospedaliero. Ancora oggi l'adrenalina per via IM è sottoutilizzata e i nuovi dispositivi per la somministrazione di adrenalina (spray nasale) ne costituiscono una valida alternativa, e si spera possano aiutare a superare questo gap.

INTRODUZIONE

L'anafilassi è una reazione da ipersensibilità grave, a carattere sistemico, pericolosa per la vita e potenzialmente fatale. Ad oggi non vi è accordo univoco sulla definizione di anafilassi e nel tempo sono state proposte numerose definizioni (Tabella 1) (1-3).

Definizione di anafilassi in accordo con recenti Linee Guida/ Position Paper

WAO (2020)¹	Una grave reazione di ipersensibilità sistemica che di solito è di rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita.
ASCIA Guideline (2020)²	Qualunque malattia a esordio acuto con manifestazioni cutanee tipiche (orticaria, eritema/flushing, angioedema) più coinvolgimento respiratorio e/o cardiovascolare e/o persistenti e gravi sintomi gastrointestinali. Ogni esordio acuto di ipotensione o broncospasmo o ostruzione delle alte vie respiratorie se l'anafilassi è considerata possibile anche se non sono presenti manifestazioni cutanee
EAACI Guidelines (2021)³	L'anafilassi è una reazione pericolosa per la vita, caratterizzata dall'insorgenza acuta di sintomi che coinvolgono diversi organi e che richiedono un intervento medico immediata.

Tabella 1

Tutto ciò non solo ha portato a diversi approcci diagnostici e terapeutici, ma ha anche ostacolato l'acquisizione di dati circa la sua reale diffusione epidemiologica. Secondo la nuova definizione della *World Allergy Organization* (WAO), più inclusiva tra quelle presenti in letteratura, l'anafilassi è definita: "una grave reazione di ipersensibilità sistemica che di solito è di rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita" (1).

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza delle malattie allergiche negli ultimi decenni sembra essere in aumento, ma vi è incertezza sul fatto che ciò rifletta variazioni reali nell'incidenza di tali manifestazioni oppure sia solamente conseguenza di una migliore capacità di riconoscimento e/o una diversa codifica della malattia. L'anafilassi è una causa emergente di accesso in Pronto Soccorso ed è stato descritto un incremento esponenziale pari al +147% negli ultimi anni (4). In ambito pediatrico, l'incidenza risulta particolarmente variabile, con stime che vanno da 1 a 761 casi per 100.000 bambini all'anno. I dati europei evidenziano che oltre il 25% dei casi di anafilassi si manifesta in età pediatrica, con un picco d'incidenza nella fascia 0-4 anni, sebbene la mortalità sia statisticamente più elevata nell'adolescenza. Nonostante l'incremento dei ricoveri ospedalieri correlati all'anafilassi, il tasso di mortalità a livello globale si mantiene stabile, oscillando tra 0,33 e 0,80 decessi per milione di adulti annualmente. Complessivamente, i decessi attribuibili all'anafilassi rappresentano circa l'1% dei ricoveri

ospedalieri e lo 0,1% degli accessi al pronto soccorso per questa patologia. In ambito pediatrico, i dati relativi all'anafilassi fatale sono limitati e presentano una notevole variabilità geografica (5-7). In una recente revisione sull'anafilassi fatale indotta da alimenti, Novembre et al. descrivono 9 casi di anafilassi fatale in età pediatrica nel nostro paese pubblicati dai media italiani tra il 2010 e il 2023 (8). L'analisi dei fattori di rischio associati all'anafilassi fatale indotta da alimenti ha rivelato che l'età adolescenziale, una precedente storia di reazioni allergiche, la dermatite atopica grave, l'allergia a latte, nocciole, arachidi e anacardio, la presenza di asma bronchiale, il ritardo nella somministrazione di adrenalina per via intramuscolare e l'assenza di manifestazioni cutanee sono significativamente correlati ad un maggior rischio di esito fatale.

EZIOLOGIA

In età pediatrica, secondo i dati raccolti dal registro europeo dal 2011 al 2014, il 27% delle reazioni si sono manifestate in pazienti con età inferiori ai 18 anni. I principali *trigger* in questa fascia di età sono: gli alimenti, seguiti dal veleno di imenotteri e dai farmaci (di solito beta-lattamici e FANS) (9). Secondo i dati italiani di De Filippo et al, gli alimenti coinvolti nello sviluppo dell'anafilassi sembrano avere un andamento età dipendente, che variano nei diversi paesi europei in base alle abitudini alimentari: latte, uova, pesci e grano nei primi anni di vita, crostacei e legumi nell'età scolare, arachidi, noci, nocciole e altra frutta a guscio in generale in tutta l'età pediatrica (10-11).

Una rara forma di anafilassi è l'anafilassi da sforzo, tipica soprattutto dell'adolescente e del giovane adulto, in cui i sintomi sono scatenati dall'attività fisica o in modo isolato (*exercise-induced anaphylaxis*, EIA) o in combinazione con l'assunzione di un pasto (*food-dependent exercise-induced anaphylaxis*, FDEIA). Nell'ambito di quest'ultima, il paziente a distanza di un periodo di tempo variabile dal pasto, dai 30 minuti alle 5 ore circa, sviluppa i sintomi conseguentemente allo svolgimento di uno sforzo fisico intenso. Qualunque alimento può essere potenzialmente responsabile di queste forme, inclusa la frutta, i semi e le carni, ma l'alimento più frequentemente correlato è il grano (*wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*, WDEIA). Solitamente questi pazienti presentano una sensibilizzazione IgE-mediata di grado medio-basso verso l'alimento scatenante; nelle forme da grano oltre il 90% dei pazienti ha un aumento delle IgE specifiche verso il glutine e, in particolare, verso la omega-5

gliadina. Vi è poi l'anafilassi da fattori fisici, come nelle forme di orticaria solare e acquagenica. Sono state poi identificate forme di anafilassi da allergia a residui di galattosio-alfa-1,3-galattosio (α -gal): si tratta di un oligosaccaride che può determinare l'insorgenza di reazioni peculiari solitamente a distanza di 3-6 ore dall'ingestione di carni rosse, ma può essere provocata, oltre che dai muscoli di mammiferi, anche da altri alimenti animali quali insaccati, frattaglie e gelatine. Nella maggior parte dei pazienti interessati, si è dimostrata una storia di puntura di zecche nelle settimane precedenti la reazione. Infine, le forme da ingestione di acari, definite come anafilassi orale da acari, sono considerate molto rare e meritevoli di studi e approfondimenti ulteriori (12).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

In corso di anafilassi il coinvolgimento dei vari organi è variabile e dipende da una serie di fattori, risultando in quadri clinici molto diversi tra i vari pazienti ma anche nello stesso paziente in reazioni differenti (Tabella 2).

I dati relativi alla popolazione pediatrica e riportati sul Registro Europeo delle anafilassi confermano come la cute sia spesso coinvolta, con manifestazioni quali angioedema, orticaria, prurito, eritema e rossore. I sintomi gastrointestinali accompagnano quasi la metà delle anafilassi, con il vomito come sintomo preponderante in età prescolare e la nausea che aumenta con l'avanzare dell'età; altri sintomi gastrointestinali, quali dolore addominale e diarrea, sono registrati indipendentemente dall'età. Le vie respiratorie sono colpite nell'80% dei pazienti, prevalentemente con comparsa di dispnea e wheezing, fino ad arrivare all'arresto respiratorio nei casi estremamente gravi. Il prurito alla gola e il senso di oppressione toracica sono segnalati maggiormente all'aumentare dell'età, mentre la tosse si manifesta soprattutto prima dei 10 anni. I sintomi cardiaci e circolatori sono meno frequenti (41%) con una predominanza di vertigini, ipotensione

Coinvolgimento dei vari organi e apparati in corso di anafilassi

SINTOMI E SEGNI DELL'ANAFILASSI

Tessuto cutaneo e mucose

- *Flushing*, prurito, orticaria, eruzione cutanea, angioedema
- Prurito, iperemia congiuntivale, lacrimazione, eritema ed edema oculare
- Prurito alle labbra, lingua, palato, angioedema labiale, della lingua e dell'ugola
- Prurito dei genitali, del palmo delle mani e della pianta dei piedi

Apparato respiratorio

- Prurito e congestione nasale, rinorrea, starnutazioni
- Prurito alla gola, sensazione di gonfiore alla gola, raucedine, tosse abbaiante, difficoltà a deglutire
- Dispnea, tachipnea, senso di costrizione toracica, broncospasmo, cianosi
- Arresto respiratorio

Apparato gastrointestinale

- Dolore addominale, nausea, vomito (con emissione di muco), vomito ripetuto, diarrea, disfagia, incontinenza sfinteriale

Apparato cardiovascolare

- Tachicardia, bradicardia, aritmie, palpitazioni
- Dolore toracico
- Ipotensione, astenia, shock
- Arresto cardiocircolatorio

Sistema nervoso centrale

- Senso di morte imminente, improvvisi cambiamenti comportamentali, irritabilità, alterazioni dello stato di coscienza, confusione

Tabella 2

e collasso nell'adolescenza. Altri sistemi d'organo, in particolar modo il sistema nervoso centrale, sono coinvolti nel 26% dei pazienti (9). Maggiore attenzione richiede il riconoscimento dell'anafilassi nel lattante e nel bambino al di sotto dei due anni: in questo

sottogruppo di pazienti i sintomi premonitori possono essere aspecifici e, pertanto, sottovalutati. Inoltre, nei bambini più piccoli l'anafilassi può esordire con sintomi prodromici generici, ad esempio irritabilità, pianto immotivato o scarso contatto con l'ambiente

esterno, prima del manifestarsi di sintomi più caratteristici della reazione anafilattica (13). La presentazione dei sintomi nel tempo permette di classificare l'anafilassi in monofasica, bifasica e protratta (Tabella 3).

La diagnosi di anafilassi è clinica, i criteri per la diagnosi non sono universalmente stabiliti; hanno ottenuto il consenso maggiore quelli del simposio del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Food Allergy and Anaphylaxis Network* del 2006, e quelli redatti più recentemente dalla *World Allergy Organization* (WAO), che costituiscono una rielaborazione e semplificazione dei precedenti, e sono riassunti graficamente nella figura sottostante (Figura 1) (1).

Alcuni esami di laboratorio, raccolti

Presentazione dei sintomi nel tempo che permette di classificare l'anafilassi in monofasica, bifasica e protratta	
CLASSIFICAZIONE ANAFILASSI	CARATTERISTICHE
Forma monofasica	Forma più frequente I sintomi si presentano contemporaneamente e una volta soltanto, risolvendosi da soli o dopo terapia.
Forma bifasica	5-10% di tutti i casi I sintomi dopo un intervallo della durata di media di 8-10 ore (anche se ne sono descritti casi da 1 a 72 ore), recidivano con una intensità variabile e senza che vi sia una nuova esposizione all'allergene; la ritardata somministrazione di adrenalina è dimostrata essere un fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni bifasiche.
Forma protratta	1-2% di tutti i casi Ha un decorso particolarmente lungo, con una compromissione cardio-respiratoria che può durare da alcune ore a più giorni.

Tabella 3



Figura 1

durante o a breve distanza dall'evento acuto (indicativamente tra 15 minuti e 3 ore dall'insorgenza dell'evento), possono supportare la diagnosi clinica di anafilassi. Inoltre, gli esami di laboratorio possono essere di ausilio nella diagnosi differenziale e possono infine confermare la diagnosi di anafilassi in caso di esito fatale (Tabella 4) (3).

TRATTAMENTO

La corretta gestione prevede l'utilizzo immediato di adrenalina come unico farmaco salvavita. In ambiente ospedaliero, l'adrenalina va somministrata al dosaggio di 0.01 mg/kg di una soluzione acquosa di adrenalina 1:1000 (dose max 0.5 mg) per via intramuscolare (IM) profonda, preferibilmente nel muscolo vasto laterale della coscia (1-3). La via IM è quella di scelta per la rapidità con il quale il farmaco viene assorbito e per il minor rischio di effetti avversi rispetto alla somministrazione per via endovenosa. In ambiente extraospedaliero la corretta gestione di un episodio acuto deve prevedere – oltre all'immediato utilizzo di adrenalina – ulteriori interventi terapeutici quali: la rimozione dell'allergene scatenante

(laddove è possibile), l'allerta dei servizi di emergenza, il corretto posizionamento del paziente (supino con gli arti sollevati per garantire un adeguato ritorno venoso, posizione seduta con gambe sollevate o piegate per ottimizzare lo sforzo respiratorio in caso di sintomi respiratori, in decubito laterale sinistro in caso di vomito). È sempre importante non dimenticare le altre terapie di supporto come la somministrazione di fluidi per via endovenosa (indipendentemente dal coinvolgimento del circolo) per garantire un volume circolatorio adeguato e una corretta diffusione dell'adrenalina, ma anche la supplementazione di ossigeno e la nebulizzazione di farmaci quali i beta 2 agonisti e l'adrenalina. In assenza di miglioramento clinico, dopo 5-10 minuti dalla prima dose di adrenalina IM è possibile ripetere la somministrazione. In generale purtroppo l'adrenalina viene spesso sottoutilizzata e questo è un dato che ritroviamo in letteratura in modo uniforme. Gli antistaminici non risultano efficaci nel trattamento in acuto dell'anafilassi e sono considerati farmaci di seconda-terza linea poiché iniziano ad agire 30 minuti dopo la somministrazione con un picco dopo 1-2 ore e non sono in grado di stabilizzare o prevenire la degranolazione dei mastociti. Non prevenono, inoltre, la comparsa di sintomi respiratori e/o cardiovascolari o di una reazione bifasica e pertanto possono risultare utili solo nel trattamento dei sintomi cutanei (orticaria e prurito in particolare). Esistono inoltre in letteratura sempre maggiori evidenze su come i corticosteroidi non debbano essere considerati farmaci di prima linea a causa della latenza d'azione di 4-6 ore dalla loro somministrazione e, secondariamente, anche per la loro scarsa efficacia nella prevenzione delle reazioni bifasiche e dei sintomi prolungati e nella riduzione della severità della reazione. La somministrazione di corticosteroidi è invece raccomandata come seconda linea nel trattamento dell'anafilassi in caso di shock, anafilassi refrattaria a 2 dosi di adrenalina e asma non controllato (1,3).

Recentemente la *Food and Drug administration* ha autorizzato Neffy, il primo dispositivo per la somministrazione nasale di adrenalina per il trattamento delle reazioni allergiche di tipo I inclusa l'anafilassi. Questo nuovo dispositivo si è dimostrato essere: sicuro, efficace, facile da usare e l'assenza dell'ago garantisce meno esitazione da parte del personale sanitario e del paziente alla somministrazione. Neffy spray nasale ha un profilo farmacocinetico che rientra nell'intervallo dei prodotti iniettabili

Esami di laboratorio che possono aiutare nella diagnosi differenziale e infine confermare la diagnosi di anafilassi in caso di esito fatale

	LIVELLO DI TRIPTASI TOTALE (NG/ML)
Normale	1-11,4 ng/ml
Anafilassi	>20% triptasi basale + 2
Mastocitosi sistemica	>20 ng/ml
Alfa-triptasemia eridataria	≥8 ng/ml

I livelli sierici di triptasi iniziano ad aumentare dopo 5 minuti dalla comparsa dei sintomi di anafilassi, raggiungono un picco tra 30 e 90 minuti, per poi mantenersi elevati per alcune ore in caso di aumenti consistenti data l'emivita di circa 2 ore. I valori normali di triptasi totale sono compresi tra 1 e 11,4 ng/ml. Ai fini diagnostici, pertanto, si raccomanda di misurare i livelli della triptasi da mezz'ora a 2 ore dopo l'inizio della reazione (sebbene valori elevati possano persistere anche più a lungo) e di metterli a confronto con i livelli riscontrati almeno 24 ore dopo la risoluzione della sintomatologia, anche quando i livelli in fase acuta risultano nei limiti della norma. Il livello sierico acuto di triptasi totale per essere indicativo di sindrome di attivazione mastocitaria e quindi di anafilassi, dovrebbe essere maggiore di almeno il 20% del valore basale di triptasi + 2 ng/ml.

Modificato da ref. (3)

Tabella 4

di adrenalina attualmente approvati e un profilo farmacodinamico paragonabile o migliore rispetto ai prodotti iniettabili, inoltre è stato dimostrato che la presenza di infezione delle vie respiratorie ha un impatto minimo sull'assorbimento del farmaco (14-15).

Bibliografia

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472
2. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI). Guideline for the acute management of anaphylaxis. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>
3. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357-77
4. Michelson KA, Hudgins JD, Burke LG, Lyons TW, Monuteaux MC, Bachur RG, Finkelstein JA. Trends in Severe Pediatric Emergency Conditions in a National Cohort, 2008 to 2014. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Nov;36(11):e620-e621.
5. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: epidemiology and differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022;42:13-25.
6. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1027-1039.
7. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-1404.
8. Novembre E, Gelsomino M, Liotti L, Barni S, Mori F, Giovannini M, Mastroilli C, Pecoraro L, Saretta F, Castagnoli R, Arasi S, Caminiti L, Klain A, Del Giudice MM. Fatal food anaphylaxis in adults and children. *Ital J Pediatr.* 2024 Mar 5;50(1):40.
9. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128-37.e1
10. De Filippo M, Fasola S, Tanno LK, Brambilla I, Votto M, Grutta S, Marseglia GL, Licari A. Optimizing understanding of food-induced anaphylaxis phenotypes through clustering analysis. *Clin Exp Allergy.* 2023 Oct;53(10):1050-1054.
11. De Filippo M, Votto M, Albini M, Castagnoli R, De Amici M, Marseglia A, Pizzo A, Marseglia GL, Licari A. Pediatric Anaphylaxis: A 20-Year Retrospective Analysis. *J Clin Med.* 2022 Sep 7;11(18):5285.
12. Ugazio AG, Marseglia GL. *Immunologia e allergologia pediatrica.* Pisa: Pacini editore medicina; 2019
13. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, Pistiner M, Spergel JM, Camargo CA, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1148-56.e5
14. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis>
15. Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, Oppenheimer J, Spergel JM, Fleischer DM, Bernstein D, Camargo CA Jr, Lowenthal R, Tanimoto S. Development of *neffy*, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics.* 2024 Jun 14;16(6):811.

Nutrizione e obesità: gli alert da non sottovalutare

L'obesità e il sovrappeso in età infantile costituiscono una malattia cronica complessa e rientrano tra i principali problemi di salute pubblica, con possibili complicanze a livello fisico e psico-sociale. Fattori genetici, nutrizionali, comportamentali, sociali ed ambientali possono essere coinvolti nella patogenesi. La strategia più importante per combattere questo fenomeno è la prevenzione.

Noemi Salerno, Sabrina Di Vito, Jacopo Pagani, Mariangela Bernabucci
Sapienza Università di Roma – Facoltà di Medicina e Psicologia, UOC Pediatria - AOU Sant'Andrea

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), obesity and overweight in childhood are among the main public health problems. Overweight is just the tip of the iceberg of a much more complex issue, leading to complications not only on a physical level but also on a psycho-social level. Diet and physical activity are the cornerstones in the treatment of such a complex condition. The presence of excess weight in childhood results in obesity problems even in adulthood, as well as a deterioration in the quality of life of the child. The aim of this article is to provide pediatricians with a comprehensive overview of obesity, paying particular attention to the factors that predispose to the onset of this insidious disease, from the prenatal period to adolescence. The most important strategy is prevention, because only by acting on it can we combat this epidemic.

ABSTRACT

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'obesità e il sovrappeso in età infantile rientrano tra i principali problemi di salute pubblica. Il sovrappeso rappresenta solo la punta dell'iceberg di una problematica ben più complessa da cui derivano complicanze non

solo a livello fisico ma anche a livello psico-sociale. Dieta e attività fisica sono i punti cardine nel trattamento di una patologia così complessa. La presenza di un eccesso ponderale in età infantile comporta un problema di obesità anche in età adulta, oltre che un peggioramento della qualità della vita del bambino. L'obiettivo di questo articolo è quello di fornire al pediatra un inquadramento completo sull'obesità, ponendo particolare attenzione ai fattori che predispongono l'insorgenza di questa malattia insidiosa, dal periodo prenatale fino all'adolescenza. La strategia più importante è la prevenzione perché solo agendo su di essa possiamo contrastare questa epidemia.

INTRODUZIONE

L'obesità infantile è una delle principali sfide della società globalizzata. Il sovrappeso e l'obesità derivano da un disequilibrio tra spesa energetica ed introito calorico a favore di quest'ultimo (1). L'obesità pediatrica rappresenta un fenomeno in crescita esponenziale, pertanto negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza delle conseguenze a breve e lungo termine ad esso correlate, le quali impattano profondamente sia sulla salute globale dell'individuo sia sulle spese sanitarie pubbliche (2). Le complicanze sono sia di natura fisica sia psicosociale.

Spesso sono presenti già in età pediatrica e tendono a persistere e ad aggravarsi in età adulta con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita (1,3). Esse agiscono a livello sistemico e possono essere di tipo metabolico (diabete mellito e dislipidemia), cardiovascolari (ipertensione arteriosa), gastroenterologiche (steatosi epatica non alcolica, litiasi biliare, reflusso gastroesofageo), endocrinologiche (iperandrogenismo, sindrome dell'ovaio policistico, pubertà precoce ed ipogonadismo), respiratorie (asma bronchiale, disturbi respiratori del sonno, sindrome da obesità-ipoventilazione), ortopediche (epifisiolisi, tibia vara, ginocchio valgo, piede piatto e fratture), ma anche renali (glomerulosclerosi focale segmentale associata all'obesità) e neurologiche (*pseudotumor cerebri*, emicrania e cefalea cronica) (2).

Da non sottovalutare, inoltre, gli aspetti psicosociali, che possono portare alla comparsa di disturbi del tono dell'umore, disturbi alimentari e l'isolamento sociale (2). L'obesità, pertanto, deve essere considerata una malattia cronica complessa (1). Essa è influenzata da fattori gene-

tici, nutrizionali, comportamentali, sociali ed ambientali. Solo nel 10% dei casi l'obesità può essere secondaria a patologie genetiche, endocrine, ipotalamiche, iatrogene; nella restante parte dei casi i fattori ambientali e psicologici rivestono un ruolo fondamentale nella sua eziologia (1). Ad oggi le possibilità terapeutiche farmacologiche e chirurgiche sono limitate in età pediatrica. È quindi fondamentale agire sulla prevenzione e sul riconoscimento precoce del problema al fine di intervenire sullo stile di vita del paziente all'interno della sua famiglia.

OBESITÀ SECONDARIE

In circa il 10% dei casi l'obesità può essere secondaria ad una causa sottostante (genetica, endocrina, ipotalamica, iatrogena) (1,2) (Tabella 1). È importante che il pediatra tenga in considerazione questa possibilità e orienti la sua visita su un'attenta valutazione anamnestica, antropometrica e clinica al fine di individuare segni e/o sintomi specifici della patologia di base (1). Gli alert che possono orientare verso un'obesità secondaria sono l'e-

Principali cause endocrine, genetiche, ipotalamiche e iatrogene di obesità in età pediatrica

CAUSE ENDOCRINE	CAUSE GENETICHE	CAUSE IPOTALAMICHE	CAUSE IATROGENE
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome o malattia di Cushing • Deficit di GH • Ipotiroidismo • Pseudoipoparatiroidismo 	<p>Forme monogeniche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difetto del recettore della leptina (LEP) • Deficit del recettore della leptina (LEPR) • Deficit della Pro-opiomelanocortina (POMC) • Deficit del recettore della melanocortina (MC4-R) • Deficit della Pro-ormone Convertasi 1 (PCSK1) <p>Forme sindromiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Prader-Willi • Sindrome di Bardet-Biedl • Sindrome di Alström • Sindrome di Cohen • Sindrome di Carpenter • Sindrome di Borjeson-Forsman <p>Disordini cromosomici associati a obesità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trisomia 21 • Sindrome di Klinefelter • Sindrome di Turner 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia • Ischemia • Infezione • Causa iatrogena 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroidi • Valproato di sodio • Risperidone • Fenotiazine • Ciproeptadina

Modificata da ref. (1)

Tabella 1

sordio precoce (al di sotto dei 5 anni), una progressione rapida e l'associazione con un rallentamento o arresto della velocità di crescita staturale e/o bassa statura, sebbene alcune forme monogeniche siano associate a statura alta o normale (2). Inoltre, è importante valutare lo sviluppo cognitivo del bambino, potendo alcune forme sindromiche e alcune forme endocrine precoci associarsi ad una sua compromissione (2). È importante osservare anche l'eventuale presenza di dismorfismi che possono essere caratteristici di una singola forma genetica o sindromica e possono pertanto orientare nella diagnosi differenziale (2). Infine, non bisogna dimenticare che anche l'assunzione di alcuni farmaci spesso utilizzati nella pratica clinica può indurre un incremento ponderale: tra essi in particolare i corticosteroidi, l'acido valproico, il risperidone, le fenotiazine e la ciproeptadina (1,2).

EPIDEMIOLOGIA

Negli ultimi 30 anni è emerso un preoccupante aumento della prevalenza dell'obesità in età pediatrica in tutto il mondo (2,3). In Italia, in particolare, secondo l'ultimo report del 2023 del sistema di sorveglianza nazionale

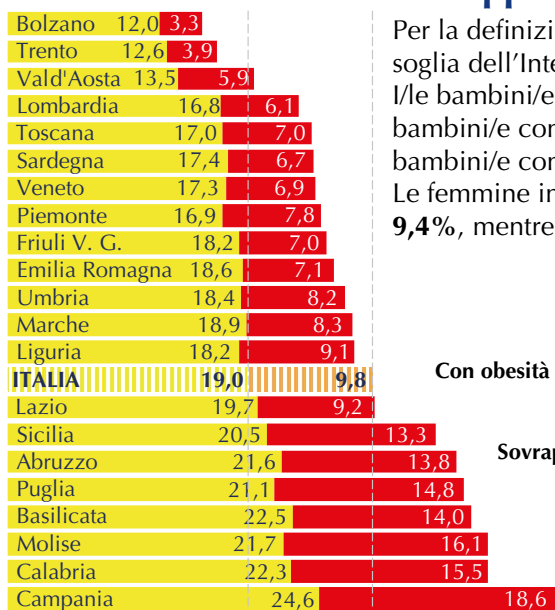
“Okkio alla SALUTE” sul sovrappeso e l'obesità e i fattori di rischio correlati nei bambini italiani di 8-9 anni, i bambini in sovrappeso sono il 19%, quelli obesi sono il 9,8% e di questi il 2,6% sono affetti da obesità grave (4). Le femmine in sovrappeso e con obesità sono rispettivamente il 19,8% e il 9,4%, mentre i maschi sono il 18,3% e il 10,3% (Figura 1) (4).

Questo fenomeno certamente ha trovato terreno fertile durante il biennio pandemico del 2020-2021, in cui la chiusura forzata ha portato con sé una riduzione del tempo dedicato al gioco attivo, un aumento della sedentarietà e del tempo trascorso davanti ai dispositivi elettronici con conseguente peggioramento della qualità del sonno (4,5). Ha favorito, inoltre, il diffondersi di comportamenti alimentari disfunzionali, quali un maggior consumo di snack salati, cibi dolci e una riduzione del consumo di pesce, frutta e verdura (5).

Inoltre, si osserva un significativo gradiente territoriale con prevalenze più alte nelle regioni del Sud Italia, in particolare in Campania (37,6%), Calabria (35,9%), Basilicata (34,4%), Puglia (31,5%) e Sicilia (31,2%) (3,5). In ambito europeo la *Childhood Obesity Surveillance*

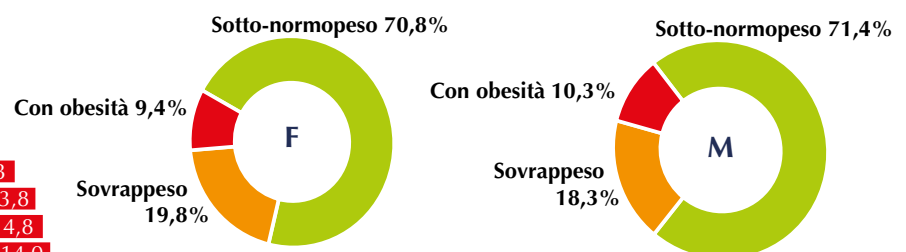
Sovrappeso e obesità nelle bambine e nei bambini (2023)

■ sovrappeso ■ obesità



Sovrappeso e obesità nelle bambine e nei bambini

Per la definizione dello stato ponderale, OKkio alla SALUTE utilizza i valori soglia dell'International Obesity Task Force (IOTF). I/le bambini/e in sovrappeso sono il **19,0%** [IC 95%: 18,6%-19,5%] e i/le bambini/e con obesità sono il **9,8%** [IC 95% 9,5%-10,2%] compresi i/le bambini/e con obesità grave che rappresentano il **2,6%** [IC 95% 2,4%-2,8%]. Le femmine in sovrappeso e con obesità sono rispettivamente il **19,8%** e il **9,4%**, mentre i maschi sono il **18,3%** e il **10,3%**.



Modificata da ref. (4)

Figura 1

Initiative (COSI) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/ Regione Europea, che dal 2008 monitora con misure standardizzate il sovrappeso e l'obesità in età scolare, ha mostrato come l'Italia sia tra le nazioni con i valori più elevati di sovrappeso e obesità infantile insieme ad altri Paesi del Mediterraneo (4).

Infine, è stata dimostrata un'associazione significativa tra eccesso ponderale e basso livello di istruzione dei genitori o presenza di obesità in famiglia (3).

CRITERI DIAGNOSTICI E VALUTAZIONE CLINICA DEL BAMBINO E ADOLESCENTE OBESO

L'obesità è definita dall'OMS come "una condizione clinica caratterizzata da un accumulo di grasso anomalo o eccessivo che presenta un rischio per la salute". Tuttavia, misurare il grasso corporeo può presentare notevoli difficoltà tecniche.

In età pediatrica per definire l'eccesso ponderale è necessario ricorrere a misure standardizzate per età e sesso. L'indice di massa corporea (BMI), ovvero il rapporto tra il peso del bambino espresso in kg e il quadrato dell'altezza espressa in metri, correla in maniera adeguata con il livello di grasso corporeo in bambini e ragazzi, sebbene presenti dei limiti nella distinzione tra massa grassa e massa magra (2,6).

In età infantile, inoltre, il BMI varia al variare dell'età e del sesso, pertanto è opportuno utilizzare degli strumenti che tengano conto anche di questi parametri (2).

Pertanto, in accordo con la Consensus della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e la Società Italiana di Pediatria (SIP) fino ai 2 anni di età la diagnosi di sovrappeso e obesità si basa sul rapporto peso/lunghezza ed è opportuno utilizzare le curve di riferimento OMS 2006 (2,7). Dai 2 anni in poi, si ricorre

all'utilizzo del BMI, utilizzando le curve OMS 2006 fino ai 5 anni e 2007 dai 5 ai 18 anni (2,8). Nella Tabella 2 sono riportati i criteri diagnostici per obesità e sovrappeso in età pediatrica.

Oltre alla misurazione del peso e dell'altezza e del relativo BMI, importante è anche la misurazione della circonferenza vita; è utile calcolare il rapporto fra circonferenza addominale espressa in cm e statura del paziente espressa anch'essa in cm, poiché un valore $> 0,5$ correla con un aumentato rischio cardiovascolare che non ha bisogno di tabelle di riferimento per età e sesso (9,10).

Le pliche sottocutanee, invece, non sono più utilizzate nella pratica clinica in quanto possono dare informazioni sulla quantità di grasso cutaneo ma non su quello viscerale che è quello maggiormente correlato alle complicanze metaboliche (9).

Infine, nella valutazione del paziente affetto da sovrappeso e obesità, di fondamentale importanza è l'esame obiettivo in quanto permette di individuare segni e sintomi di eventuali complicanze associate.

Spesso i bambini e adolescenti obesi presentano *acanthosis nigricans*, ovvero zone cutanee iperpigmentate a livello di collo, ascelle, ombelico e inguine che sono correlate alla presenza di iperinsulinismo (9).

Inoltre, è possibile che il carico eccessivo determini problematiche di natura osteoarticolare, quindi importante valutare l'eventuale presenza di ginocchia valghe, piedi piatti o scoliosi (2,9).

Essendo l'ipertensione arteriosa una frequente complicanza dovuta all'obesità, un esame obiettivo completo prevede anche la misurazione della pressione arteriosa, che è raccomandata in tutti i bambini con sovrappeso e obesità a partire dai 3 anni di età (2). A questo proposito, è opportuno utilizzare un bracciale adeguato, di altezza

Criteri diagnostici per obesità e sovrappeso in età pediatrica

FASCIA DI ETÀ	0-2 ANNI	2-5 ANNI	5-18 ANNI
Indicatore di riferimento	Rapporto peso/lunghezza	BMI	BMI
Curve di riferimento	OMS 2006	OMS 2006	OMS 2006
>85° percentile	Rischio sovrappeso	Rischio sovrappeso	Sovrappeso
>97° percentile	Sovrappeso	Sovrappeso	Obesità
>99° percentile	Obesità	Obesità	Obesità grave

Modificata da ref. (2)

Tabella 2

za pari a circa il 40% della circonferenza del braccio e con una lunghezza che copra almeno l'80% (2). Per la definizione dei livelli pressori in età pediatrica bisogna fare riferimento a tabelle che esprimono i percentili di pressione arteriosa in funzione dei percentili dell'altezza distinti per sesso ed età del bambino (2).

Per quanto riguarda le complicanze metaboliche, invece, dai 6 anni di età è raccomandato eseguire il dosaggio della glicemia a digiuno, dell'assetto lipemico (colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL e trigliceridi), delle transaminasi ed una ecografia dell'addome in tutti i soggetti affetti da sovrappeso o obesità (2,9).

Non è invece raccomandato lo screening delle complicanze renali in bambini e adolescenti obesi non diabetici e non ipertesi, poiché non vi sono sufficienti evidenze (2). Nelle adolescenti obese a 2 anni dal menarca è necessario approfondire la presenza di segni e/o sintomi della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) che è caratterizzata da iperandrogenismo, disfunzione ovarica, diabete mellito tipo II (DM2), sindrome metabolica e malattia cardiovascolare (2). I criteri diagnostici sono rappresentati dalla presenza di oligo-ovulazione e/o anovulazione, di segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo e dalla presenza di ovaio policistico. Per porre diagnosi di PCOS è richiesta la presenza di almeno 2 criteri diagnostici tra quelli enunciati ed aver escluso altre eziologie, ma si suggerisce di trattare le singole componenti della sindrome anche senza aver formulato una diagnosi definitiva al fine di evitare ritardi nel trattamento (2).

Nella raccolta anamnestica, tenendo conto di tutte le possibili complicanze correlate, è opportuno indagare anche l'eventuale presenza di sintomi di reflusso gastroesofageo, di sintomi respiratori e/o disturbi respiratori

del sonno ed è importante indagare l'eventuale presenza di cefalea, emicrania cronica, episodi di vomito o disturbi della visione, che possono orientare verso il sospetto di ipertensione endocranica idiopatica (2).

Infine, non bisogna dimenticare i risvolti psicosociali correlati all'obesità e fondamentale è il riconoscimento precoce da parte del pediatra di sintomi depressivi e/o ansiosi, tratti dimorfofobici, rischio suicidario e disturbi della condotta alimentare ed invio tempestivo presso lo specialista Neuropsichiatra Infantile e/o lo psicologo clinico (2).

PREVENZIONE

La prevenzione è il principale fattore sui cui agire per contrastare il fenomeno dell'obesità pediatrica. Essa si basa fin dall'età prenatale sull'educazione alimentare, l'implementazione dell'attività fisica, la lotta alla sedentarietà e la modifica dei comportamenti disfunzionali che alterando l'equilibrio energetico determinano eccesso ponderale.

Per quanto riguarda il periodo pre- e peri-natale, durante la gravidanza è raccomandato mantenere un peso adeguato e che l'aumento di peso si mantenga nei limiti consigliati. L'eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza si associa spesso a macrosomia fetale e aumentato rischio di sviluppo di obesità in età evolutiva (2,11,12). È stato dimostrato, infatti, un'associazione positiva tra peso neonatale e rapidità di incremento del peso nei primi mesi di vita (2,13).

Secondo le linee guida internazionali redatte dall'*Institute of Medicine* (IOM), l'aumento di peso fisiologico in gravidanza sarebbe pari a circa 16 kg per le donne normopeso e tra i 5 e i 9 kg per quelle affette da obesità in epoca pregravidica (Tabella 3) (14).

Linee guida per l'aumento di peso in gravidanza

PESO IN EPOCA PRE-GRAVIDICA	BMI	AUMENTO TOTALE DI PESO	AUMENTO APPROSSIMATIVO DI PESO DURANTE IL 2° E 3° TRIMESTRE
Sottopeso	< 18,5	12,5-18 kg	0,4 kg/settimana
Normopeso	18,5-24,9	11,5-16 kg	0,4 kg/settimana
Sovrappeso	25,0-29,9	6,8-11,3 kg	0,27 kg/settimana
Obesità	≥30,0	5-9 kg	0,23 kg/settimana

* Le raccomandazioni per l'aumento di peso sono basate sull'indice di massa corporea della pre-gravidanza.

Modificata da ref. (14)

Tabella 3

Tuttavia, uno studio recente condotto dai ricercatori del Karolinska Institute di Stoccolma afferma che le raccomandazioni delle linee guida internazionali dell'*Institute of Medicine* andrebbero riconsiderate (15). Sostengono infatti che le gestanti affette da obesità grave trarrebbero addirittura beneficio dalla perdita di peso durante la gravidanza (15). Lo studio ha infatti evidenziato come un aumento di peso inferiore rispetto ai valori indicati dalle linee guida durante la gravidanza non determina un rischio più alto per la salute a carico della madre o del feto per le donne con BMI di 30-34,9 e di 35-39,9, mentre per le donne affette da obesità grave, con BMI \geq 40, un aumento al di sotto delle attuali linee guida può essere addirittura benefico (15).

Inoltre, è fortemente raccomandato evitare il fumo di tabacco in gravidanza e nel periodo post-natale, poiché l'esposizione al fumo materno aumenta il rischio di sovrappeso nel bambino anche indipendentemente dal peso alla nascita (2). È stato dimostrato, infatti, che il rischio di obesità è maggiore per l'esposizione al fumo materno rispetto al fumo passivo proveniente da altri abitanti della casa (2).

Estremamente importante ai fini della prevenzione del sovrappeso e dell'obesità è poi l'allattamento materno esclusivo preferibilmente fino ai 6 mesi di vita, così come raccomandato dall'OMS, e non introdurre alimenti diversi dal latte materno o dalle formule per lattanti prima dei 4 mesi e non oltre i 6 mesi di vita (2,16). L'introduzione di alimenti diversi dal latte prima dei 4 mesi è stato dimostrato essere un fattore di rischio per l'eccesso ponderale (2,17).

Al momento del passaggio all'alimentazione complementare che dovrebbe avvenire tra i 4 e i 6 mesi di vita è opportuno rispettare la corretta distribuzione dei macronutrienti in funzione dell'età del bambino (16).

Nei primi 2 anni di vita l'apporto di proteine deve essere al di sotto del 15% dell'energia giornaliera, mentre l'apporto lipidico, avendo i grassi un ruolo fondamentale nello sviluppo cerebrale dei bambini, deve essere almeno del 40% nel primo anno di vita, tra il 35-40% fino ai 3 anni, per poi ridursi al 30% dell'energia giornaliera dai 3 anni fino alla vita adulta (2,18).

Dopo i primi 2 anni, si raccomanda di seguire le indicazioni della dieta mediterranea, che prevede una bassa densità calorica e la suddivisione in cinque pasti giornalieri con una corretta distribuzione delle calorie: 20%

colazione, 10% spuntino del mattino e del pomeriggio, 40% pranzo e 30% cena (19), garantendo durante la giornata almeno 5 porzioni quotidiane di frutta, verdura o ortaggi e prediligendo fonti vegetali di proteine e carni bianche (1,2). È raccomandato evitare l'utilizzo di bevande zuccherate e limitare l'assunzione di junk food, questi ultimi particolarmente presenti nell'alimentazione delle famiglie di basso livello socioeconomico (2).

L'educazione alimentare del bambino si fonda sul comportamento alimentare dei genitori, che diventa per il bambino un modello da imitare. Pertanto, è fondamentale che un programma di prevenzione dell'obesità infantile preveda anche l'educazione alimentare e la correzione dei comportamenti alimentari disfunzionali presenti in famiglia, in modo tale da garantire che i pasti, i quali dovrebbero per la maggior parte essere consumati in famiglia, siano per il bambino un momento di crescita e formazione dello stile alimentare (1,2,19).

Per favorire l'entusiasmo dei bambini nel seguire una corretta alimentazione è importante alimentare la loro curiosità e quindi coinvolgerli nella sperimentazione di nuovi cibi e sapori, tramite attività divertenti come la creazione di un orto o la preparazione di alcuni piatti (19). Inoltre, è importante creare un clima sereno durante il pasto e far sì che diventi un rituale per tutta la famiglia, in cui ci si prende cura di sé e si coltivano i rapporti, spegnendo il televisore e rimanendo seduti (19). Infine, non solo la qualità degli alimenti, ma anche la loro quantità deve essere considerata, proponendo porzioni diverse e adeguate in base all'età dei commensali (19).

In Figura 2 la piramide alimentare transculturale della Società Italiana di Pediatria.

Altro punto cardine della prevenzione dell'obesità infantile è rappresentato dalla promozione dell'attività fisica e la lotta alla sedentarietà. Una corretta attività fisica, insieme ad un'alimentazione adeguata, garantisce il corretto sviluppo psico-fisico del bambino (19).

Nel bambino piccolo l'attività di gioco libero promuove la socialità, il rispetto delle regole e l'accettazione dei confini e delle sconfitte (19). Per questo i bambini tra i 3 e i 5 anni dovrebbero impiegare almeno 3 ore al giorno in attività fisica di varia intensità, di cui almeno 1 ora di attività moderata/intensa (20). In questa fascia di età, inoltre, l'esposizione ai dispositivi elettronici non dovrebbe superare l'ora giornaliera (21).

Nel bambino più grande praticare attività fisica favorisce

La piramide alimentare transculturale della Società Italiana di Pediatria (SIP)

PIRAMIDE ALIMENTARE TRANSCULTURALE

Uno strumento di educazione alimentare per tutti i bambini sin dall'età prescolare.

Come orientarsi nella scelta degli alimenti

LATTE: parzialmente scremato. **YOGURT:** parzialmente scremato bianco o alla frutta. **CEREALI:** preferire cereali integrali e riso parboiled (quest'ultimo massimo 2 volte alla settimana). Si raccomanda la cottura al dente. **PANE:** 1 panino al giorno, preferire quello preparato con farine integrali o con farina tipo 1. **CARNE:** pollo, coniglio, tacchino, vitello, manzo magro, maiale magro. **PESCE:** fresco o surgelato, preferire il pesce azzurro (sarde, alici). Merluzzo, nasello, sgombrò, spigola o pesce persico meglio non più di 1 volta alla settimana. Cefalopodi (calamari, polpo) non più di 1 volta a settimana. Crostacei e molluschi bivalvi saltuariamente. Da evitare pesce di grossa taglia (pesce spada e tonno). **LEGUMI:** freschi, secchi o surgelati vanno sempre associati nello stesso pasto ai cereali (pasta, riso, orzo). Non sono verdure, ma una alternativa a carne, pesce, uova e formaggi. **FRUTTA:** 2 - 3 volte al giorno. Da preferire quella di stagione. Non frullata o passata. Da assumere non più di 2 o 3 volte alla settimana: kiwi o uva o banana o ananas o papaya o jackfruit. Da limitare (<1 volta alla settimana): plantano o datteri o avocado o tamarindo. **VERDURA:** fresca o surgelata, non frullata o passata, 2 volte al giorno. Da preferire verdura di stagione. **CONDIMENTI:** olio extra vergine di oliva. **SALE:** da limitare. **COTTURA:** in umido, al vapore, al forno, al cartoccio.

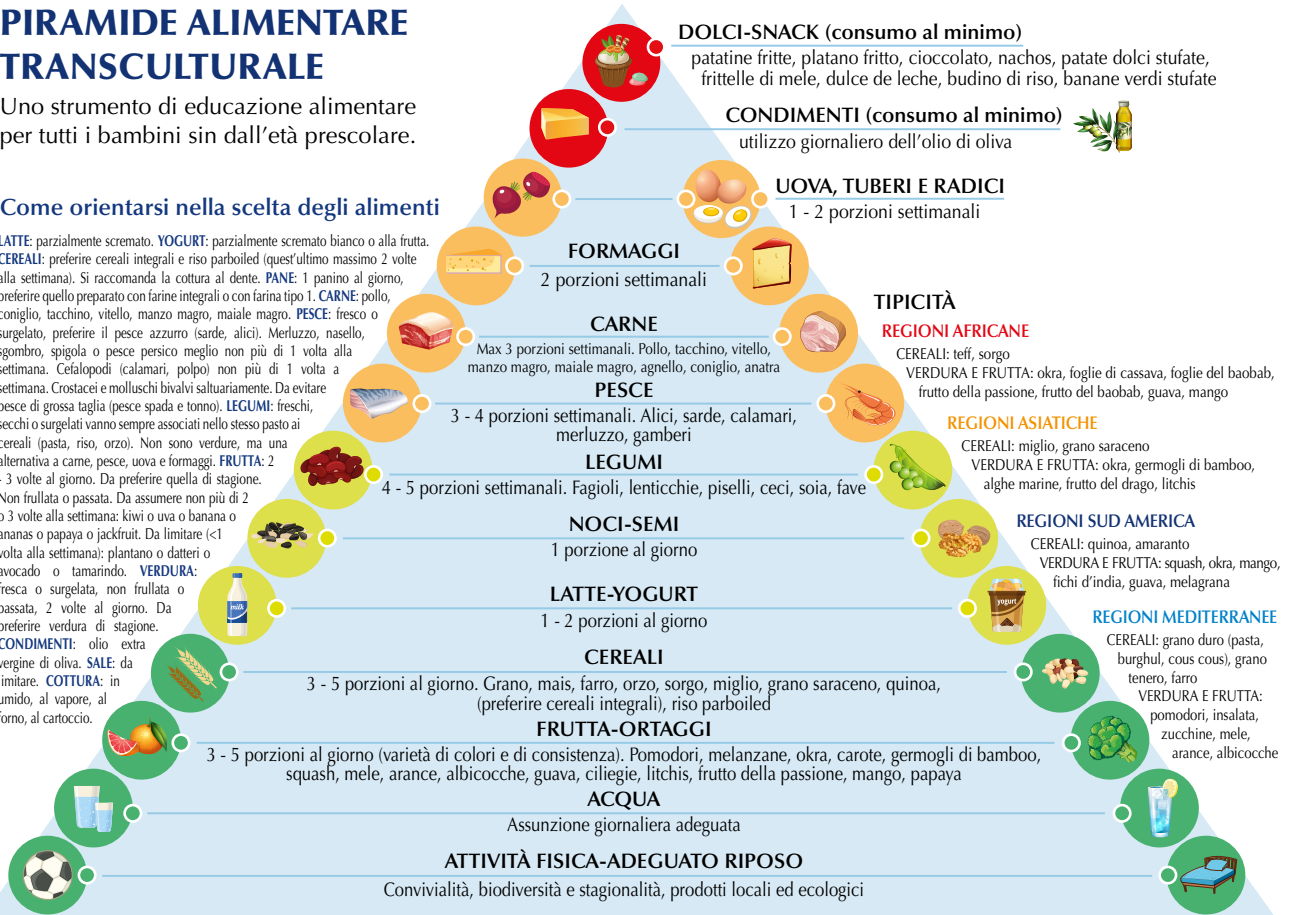


Figura 2

lo sviluppo dell'organizzazione, della cooperazione e dello spirito di squadra (19). Bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni, infatti, dovrebbero svolgere almeno 1 ora al giorno di attività fisica moderata/intensa e limitare l'esposizione ai dispositivi elettronici a massimo 2 ore al giorno (20,22).

Per svolgere attività fisica non è necessario praticare uno sport agonistico, ma si può proporre il movimento in diversi momenti della giornata sotto forma di gioco, lasciando che i piccoli esplorino l'ambiente e raggiungano i loro obiettivi, senza che i genitori si sostituiscano a loro e lasciando sì che i più grandi corrano, saltino e si arrampichino, sempre sorvegliati da un adulto affinché non si mettano in pericolo (19). Certamente, il miglior modo per promuovere il movimento agli occhi dei bambini è

dare l'esempio e quindi è fondamentale che anche i genitori si mostrino energici e dedichino parte della loro giornata all'attività motoria (19).

A questo proposito, la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha presentato la piramide dell'attività motoria che si riporta in Figura 3.

Limitare l'esposizione ai dispositivi elettronici è un elemento importante della prevenzione dell'eccesso ponderale poiché un abuso nel loro utilizzo può ostacolare una buona qualità e durata del sonno, con conseguenti alterazioni a livello neuroendocrino che favoriscono l'aumento dell'introito calorico e modifiche a livello metabolico nella regolazione insulinica della glicemia (2). Pertanto, si suggerisce di promuovere una corretta igiene del sonno spegnendo tutti gli schermi 30 minuti

prima di andare a letto e rimuovendo tutti i dispositivi elettronici dalla stanza dei bambini (2). Nella Tabella 4 sono riportate le raccomandazioni dell'*American Academy of Sleep Medicine* relative alla quantità di ore di sonno che bisognerebbe garantire in base all'età del bambino.

Nella Tabella 5 si riassumono le principali strategie di prevenzione dell'obesità pediatrica e in Figura 4 si mostra il decalogo antiobesità presentato dalla Società Italiana di Pediatria (SIP).

PROGRAMMI DI INTERVENTO

Come definito dal percorso terapeutico assistenziale elaborato dalla SIEDP, si possono identificare tre differenti livelli di prevenzione: un livello di prevenzione universale rivolto alla totalità della popolazione e finalizzato a ridurre l'incidenza dell'obesità, un livello di prevenzione selettiva indirizzata alla popolazione a rischio, quindi figli di genitori obesi, bambini con basso peso alla nascita o macrosomici, bambini con *early adiposity rebound* (un aumento del BMI prima dei 5-6 anni), anch'esso finalizzato a ridurre l'incidenza dell'obesità e infine, un livello di prevenzione indirizzata a bambini e adolescenti obesi e in sovrappeso con comorbidità associate con l'obiettivo di prevenire e le complicanze obesità correlate (3).

Allo stesso modo la presa in carico del bambino obeso prevede tre differenti piani di intervento assistenziale. Un primo piano che compete al Pediatra di Famiglia o Medico di Medicina Generale, i quali hanno il compito di individuare i bambini a rischio e iniziare tempestivamente il trattamento inviando ai percorsi successivi i casi specifici (3). Un secondo piano che compete al Servizio Ambulatoriale Distrettuale o Ospedaliero dedicato all'obesità e prevede un intervento terapeutico multidisciplinare finalizzato all'educazione alimentare e motoria e alle modifiche dello stile di vita dei pazienti selezionati dal Pediatra di Famiglia o dal Medico di Medicina Generale. Infine, un terzo piano di intervento che compete al Centro Specializzato in obesità pediatrica, il quale accoglie i pazienti inviati dal Medico di Medicina Generale o Pediatra di famiglia o dal Pediatra del secondo livello e che completa, se necessario, l'iter diagnostico con eventuali esami di laboratorio e strumentali e visite specialistiche (3). Quest'ultimo livello si occupa inoltre di selezionare i soggetti candidati alla terapia farmacologica e alla chirurgia bariatrica e di seguirne il follow-up post-operatorio (3). In Figura 5 si mostra la flow-chart di sintesi del percorso diagnostico terapeutico assistenziale dell'o-

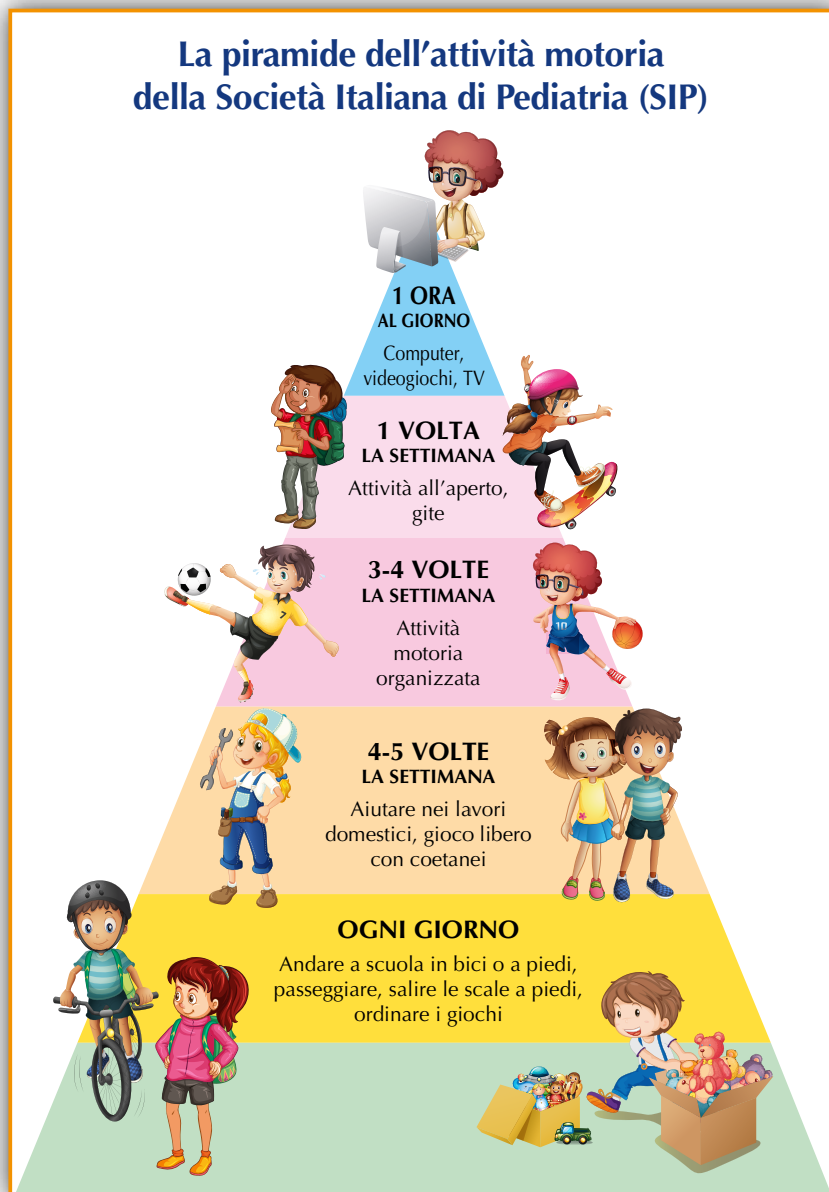


Figura 3

Ore di sonno raccomandate secondo l'American Sleep Academy in base all'età

FASCIA DI ETÀ	ORE DI SONNO GIORNALIERE (SONNELLINI INCLUSI)
< 1 anno	12-16 ore
1-2 anni	11-14 ore
3-5 anni	10-13 ore
6-12 anni	9-12 ore
13-18 anni	8-10 ore

Modificata da ref. (2)

Tabella 4

Principali strategie di prevenzione

Pre-natale e primi 2 anni
<ul style="list-style-type: none"> • Limitare l'incremento di peso in gravidanza (incremento raccomandato 11,5-16kg in donne normopeso, 7-11,5kg in donne sovrappeso e 5-9kg in donne obese). • Evitare il fumo di tabacco in gravidanza e nel periodo postnatale. • Evitare eccessivo incremento ponderale fin dai primi mesi di vita. • Incoraggiare l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita. • Iniziare l'alimentazione complementare tra i 4 e i 6 mesi di vita. • Limitare l'apporto proteico a meno del 15% delle calorie totali nei primi 2 anni di vita. • Evitare riduzione dell'apporto lipidico alle percentuali indicate per l'età adulta. • Evitare l'uso di dispositivi elettronici sotto i 2 anni di vita.
Dopo i primi 2 anni
<ul style="list-style-type: none"> • Limitare il consumo di cibi fast-food a elevata densità calorica. • Promuovere consumo dei pasti in famiglia e ridurre la frequenza di locali a base di cibi fast-food. • Seguire un'alimentazione a bassa densità calorica, basata sui principi della dieta mediterranea. • Evitare il consumo di bevande zuccherate, energy drink o bevande alcoliche. • Limitare nel tempo libero l'esposizione a dispositivi elettronici a meno di 2h al giorno. • Praticare almeno 1 ora di attività moderata/intensa al giorno, praticando prevalentemente attività aerobica, ma anche di resistenza (fino a 5 anni consigliati cammino, triciclo e bicicletta; dopo i 5 anni attività fisica strutturata 3 volte a settimana). • Promuovere una corretta igiene del sonno.

Modificata da ref. (15)

Tabella 5

besità pediatrica elaborato dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

CONCLUSIONI

In conclusione, l'obesità è una patologia multifattoriale complessa e contro di essa l'arma più efficace è la prevenzione, la quale deve essere messa in atto fin dall'epoca pre-concepimento mediante l'adozione di uno stile di vita sano da parte di entrambi i genitori, al fine di apprendere quei modelli comportamentali che saranno da esempio per il bambino durante la sua crescita e ne favoriranno il corretto sviluppo psico-fisico.

Gli operatori sanitari devono avere consapevolezza del-

la portata di questa problematica, che ha conseguenze importanti a breve e lungo termine, e devono focalizzarsi sul riconoscimento precoce dei comportamenti disfunzionali che possono predisporre ad un aumento di peso e all'instaurarsi di complicanze ad esso correlate, spendendo il loro tempo e le loro risorse in prima istanza sull'educazione del nucleo familiare.

L'incoraggiamento a uno stile di vita sano di tutta la famiglia, garantito da un'alimentazione equilibrata basata sulla dieta mediterranea con un'adeguata suddivisione dei pasti e delle calorie in base all'età, da una buona qualità del sonno che garantisca il corretto funzionamento neuroendocrino, dall'attività fisica regolare fin da

Decalogo antiobesità della Società Italiana di Pediatria (SIP)

IL DECALOGO ANTIOBESITÀ dal concepimento e per l'intera vita

epoca prenatale



1

Attenzione al peso e no al fumo in gravidanza

Troppi chili in gravidanza si associano ad aumentato rischio di sviluppare obesità in età evolutiva. L'incremento del peso totale dovrebbe essere di 11,5-16 Kg nelle donne normopeso, 7-11,5 nelle donne sovrappeso e 5-9 Kg nelle donne obese in epoca pregravidica. Non fumare: oltre ai tanti danni alla salute, il fumo materno nel periodo perinatale aumenta il rischio di sovrappeso nel bambino.

i primi due anni



2

Allattamento esclusivo al seno fino a 6 mesi

Riduce tra il 12 e il 26% il rischio obesità nelle età successive.

3

Evitare un eccessivo aumento di peso sin dai primi mesi di vita

Un rapido incremento di peso nei primi mesi di vita è un fattore di rischio per l'obesità. Attenzione al tipo, quantità e periodo di introduzione degli alimenti. Seguire sempre i consigli del pediatra.

4

Non introdurre prima dei 4 mesi alimenti solidi

Le raccomandazioni nutrizionali internazionali e nazionali suggeriscono di iniziare l'alimentazione complementare quanto più possibile vicino ai 6 mesi di vita. No anche a bevande zuccherate

bambini in età scolare (6-10) e adolescenti



5

Limitare l'uso di fast food

La frequenza di locali fast food da parte di bambini e adolescenti si associa a un aumento di assunzione di cibo spazzatura e a una ridotta assunzione di vegetali freschi.

6

Evitare bevande zuccherate, alcoliche ed energy drink

L'uso di bevande zuccherate può produrre un aumento di peso dovuto al contenuto in zucchero e quindi all'apporto calorico e al ridotto senso di sazietà che inducono. Inoltre il fruttosio presente in molte bevande zuccherate favorisce l'aumento del grasso viscerale.

7

Trascorrere meno di 2 ore al giorno davanti a uno schermo

Passare troppe ore davanti a uno schermo (TV, videogiochi, computer, cellulare, ecc.), oltre a sottrarre tempo all'attività fisica, può associarsi a un'alimentazione eccessiva e scorretta. Sconsigliato l'uso di tv e tablet sotto i due anni perché è stato dimostrato un effetto negativo della video-esposizione sulla regolarità del sonno.

8

Attenzione alle ore di sonno

Dormire poco è un potenziale fattore di rischio per il sovrappeso e l'obesità in età pediatrica. Le quantità di ore di sonno ottimali nei bambini e negli adolescenti sono:
- 4-12 mesi: 12-16 ore (sonnellini inclusi)
- 1-2 anni: 11-14 ore (sonnellini inclusi)
- 3-5 anni: 10-13 ore (sonnellini inclusi)
- 6-12 anni: 9-12 ore
- 13-18 anni: 8-10 ore
Si suggerisce di spegnere tutti gli "schermi" 30 minuti prima di andare a letto, evitare che ci siano televisori e computer nella stanza da letto dei bambini.

per tutta la vita



9

Seguire i principi della dieta mediterranea

Seguire un'alimentazione a bassa densità calorica, con almeno 5 porzioni tra frutta, verdura e ortaggi, privilegiando le fonti vegetali di proteine e ripartita in circa 5 pasti giornalieri. Un'alimentazione ricca di prodotti vegetali e a moderato apporto di proteine animali e grassi saturi favorisce un sano metabolismo e riduce l'infiammazione dell'organismo.

10

Dedicare almeno un'ora al giorno all'attività fisica (moderata/intensa)

È documentato che l'attività fisica previene sovrappeso e obesità e migliora il metabolismo a tutte le età. Occorre promuovere uno stile di vita attivo (camminare a piedi, andare sul triciclo o in bicicletta, giocare all'aperto, fare le scale ecc.) in tutti i bambini a partire dai 2-3 anni di età e, a partire dai 5-6 anni, impegnarli anche in un'attività motoria organizzata con una frequenza di 2/3 volte a settimana.

Con la collaborazione di Acp, Adi, Fimp, Sicupp, Sigenp, Sima, Sinupe, Sio, Sipps

Figura 4

Flow-chart di sintesi del percorso diagnostico terapeutico assistenziale dell'obesità pediatrica.
Gruppo di studio SIEDP "Obesità infantile".
Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in obesità pediatrica. Feb 2018.

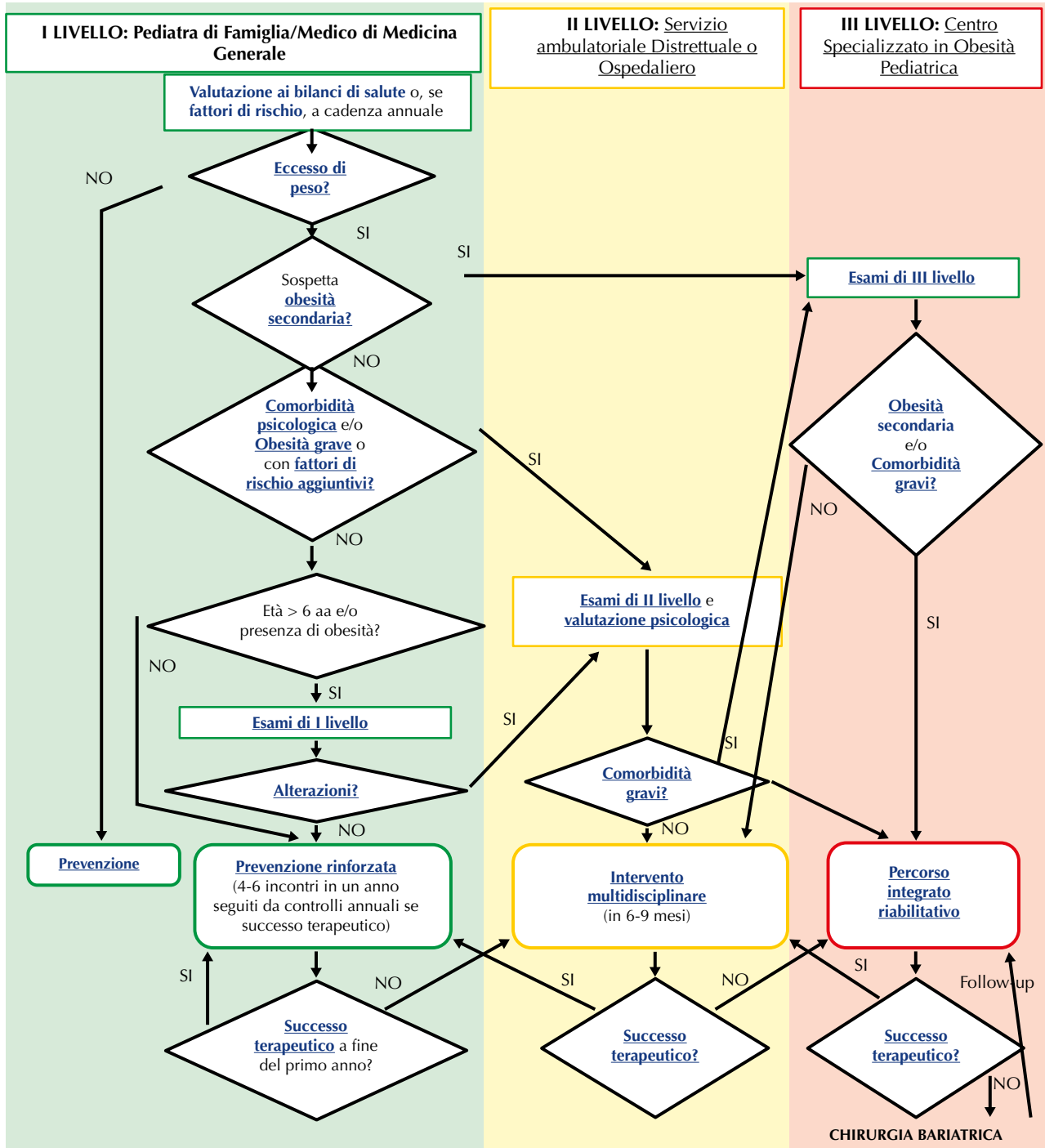


Figura 5

piccoli tramite la promozione del gioco attivo e del movimento e il contrasto alla sedentarietà e all'abuso dei dispositivi elettronici sono i cardini della prevenzione.

Qualora essa non sia efficace e si instauri un quadro di eccesso ponderale, la presa in carico deve essere tempestiva e multidisciplinare. Dieta, attività fisica e supporto psicologico rimangono comunque le basi del trattamento volto a invertire il trend di crescita ponderale e a prevenire le molteplici complicanze correlate all'obesità.

Infine, lì dove la modifica dello stile di vita non abbia prodotto un risultato soddisfacente, anche in età adolescenziale, in casi specifici, è possibile ricorrere alla terapia farmacologica e/o alla chirurgia bariatrica.

L'obesità pediatrica è un fenomeno in costante aumento e sempre più precoci e gravi sono le complicanze fisiche, psichiche e sociali. È importante, pertanto, che Pediatri e famiglie comprendano l'importanza della prevenzione e siano uniti nella lotta contro questa epidemia.

Bibliografia

1. Licenziati MR, Improda N, et al. Obesità in età pediatrica: dalla prevenzione alla terapia. SIEDP. Dic 2023.
2. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44:88.
3. Gruppo di studio SIEDP "Obesità infantile". Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in obesità pediatrica. Feb 2018.
4. <https://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/indagine-2023-nazionale>.
5. Sbraccia P, Crialesi R, Corsaro L, Nicolucci A, Serra F. L'obesità in Italia: è tempo di agire. 4th Italian Obesity Barometer Report 2022. IBDO Foundation; ISTAT; CORESEARCH; BHAVE.
6. Daniels SR. The use of BMI in the clinical settings. *Paediatrics* 2009; 124:S35-S41.
7. WHO Multicenter Growth References Study Group. WHO child growth standards based on length/weight, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76-85.
8. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth references for school-aged children and adolescents. *Bull WHO* 2007; 85:660-67.
9. Nobili V, Iasevoli S. Obesità Pediatrica. Manuale per i pediatri. Cuzzolin Editore. 2017.
10. McCarthy H.D., Jarret K.V. and Crawley H.F. Original communication. The development of waist circumferences percentiles in British children aged 5.0±16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 55:902-907.
11. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003; 11:496-506.
12. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the healthy start study *Am J Clin Nutr* 2015;101:302-9.
13. Baidal WJA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lam TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50: 761-79.
14. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
15. Kari J, Bodnar L, Abrams B, et al. Safety of low weight gain or weight loss in pregnancies with class 1, 2, and 3 obesity: a population-based cohort study. *The Lancet*. March 2024.
16. Frassinetti A, Gussoni MT. Consensus primi 1000 giorni. Alimentazione complementare dai 6 ai 24 mesi. 2016 Dic.
17. Weng ST, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and metanalysis of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012; 97: 1019-26.
18. D'Alessandro A, De Pergola G. Mediterranean diet pyramid: a proposal for Italian people. *Nutrients* 2014; 6: 4302-16.
19. Stagi S, Belli F. Guida pratica per la prevenzione dell'obesità in età pediatrica. Meyer. Pacini Editore Medicina. Luglio 2020.
20. World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. WHO 2019.
21. Wyszynska J, Ring-Dimitrou S, Thivel D, et al. Physical activity in the prevention of childhood obesity: the position of the European childhood obesity group and the European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* 2020; 8: 535705.
22. Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes Rev* 2016;9:281-310.

L'attività fisica e lo sport nel bambino con patologie respiratorie croniche

L'attività fisica, se praticata in modo regolare, non solo favorisce una migliore funzionalità di organi e apparati, ma incide in modo significativo sulla qualità di vita. Nei soggetti con patologie respiratorie croniche, come fibrosi cistica o asma, l'attività fisica è di comprovata efficacia, con le dovute accortezze, nel miglioramento della funzionalità respiratoria.

Gianni Bona

Primario Emerito, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara

ABSTRACT

Physical activity (PA) has an important role in developmental age as it significantly affects the global health and well-being of children and adolescents. PA should be understood as a spontaneous movement activity repeated over time, sports activity (SA) includes structured and regulated competitive situations. PA and FA are considered by the WHO to be therapeutic areas of fundamental importance in chronic respiratory diseases with particular reference to cystic fibrosis and asthma.

ABSTRACT

L'attività fisica (AF) ha un ruolo importante in età evolutiva, poiché incide in modo significativo sulla salute e sul benessere globale di bambini e adolescenti. L'AF va intesa come attività di movimento spontanea ripetuta nel tempo, l'attività sportiva (AS) comprende si-

tuazioni competitive strutturate e regolamentate. L'AF e l'AS sono considerate dall'OMS aree terapeutiche di fondamentale importanza nelle patologie croniche dell'apparato respiratorio con particolare riferimento alla fibrosi cistica e all'asma.

INTRODUZIONE

L'attività fisica (AF) ha da sempre uno spazio importante in età evolutiva, con la consapevolezza storica e scientifica che tale attività, se praticata in modo regolare, non solo favorisce la migliore funzionalità di organi e apparati, ma incide in modo significativo sulla qualità della vita, sullo stato di salute e sul benessere globale di bambini e adolescenti. Di contro, la sedentarietà è considerata come un rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di patologie croniche e per la conseguente incidenza sui livelli di morbilità e mortalità (1).

Per attività fisica (AF) non si deve intendere necessariamente la pratica di uno sport o l'effettuazione di faticosi allenamenti, ma anche, più semplicemente, cosa alla portata di tutti, una moderata attività ripetuta nel tempo (Tabella 1) (2).

L'azione del camminare può corrispondere a questa esigenza di attività fisica minima giornaliera in quanto conciliabile con le esigenze quotidiane di tutti, anche di chi è affetto da patologia cronica. In questo contesto, l'azione educativa della famiglia e della scuola dovrebbe puntare su questo tipo di AF quotidiana per strutturare nei bambini e negli adolescenti l'abitudine al movimento. L'AF e lo sport possono essere una risorsa strategica per favorire il benessere psicosociale anche nella popolazione con malattie respiratorie croniche in età pediatrica.

ATTIVITÀ FISICA E SPORT NELLE PATOLOGIE CRONICHE RESPIRATORIE IN ETÀ PEDIATRICA

Per migliorare la propria qualità di vita il paziente con patologia respiratoria, soprattutto cronica, deve affrontare problematiche complesse. Garantire una buona qualità di vita diventa ancora più difficile quando la malattia polmonare cronica è evolutiva, e compromette nel tempo la capacità di respirare e quindi di muoversi (1).

L'AF è stata identificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un'area di fondamentale importanza nella cura di pazienti con malattie croniche (3). Interessante è il suo utilizzo nella riabilitazione polmonare di persone con malattie respiratorie croniche, che si ripercuotono negativamente sulla tolleranza all'attività fisica e causano dispnea e *fatigue*, incidendo negativamente sulle attività di vita quotidiana

(4) (la *fatigue* è una condizione di esaurimento opprimente e un'incapacità di svolgere un lavoro fisico o mentale continuo che non diminuisce nemmeno con il riposo) (5). Vi sono diversi approcci che prevedono attività di tipologie, intensità e durata diverse che vengono adattate alla gravità della malattia, alle limitazioni dell'individuo, alle possibili comorbidità, con speciali indicazioni per pazienti con malattie respiratorie croniche come l'utilizzo di broncodilatatori prima dello sforzo fisico in caso di asma, l'adeguamento dell'ossigenoterapia ed un periodo di riscaldamento adeguato. Nel caso del bambino con **fibrosi cistica** particolare attenzione deve venir posta all'igiene durante l'AF e sarebbe opportuno praticarla in un luogo poco affollato per evitare la contaminazione di patogeni che potrebbero essere resistenti agli antibiotici; inoltre è fondamentale mantenere un elevato apporto di proteine, calorie, sali minerali e liquidi per bilanciare le perdite dovute allo sforzo (4). Negli ultimi anni l'esercizio fisico è diventato un importante elemento nella terapia di questa malattia e dovrebbe venir integrato nelle cure; l'interesse per quest'argomento è in aumento poiché è stato dimostrato che può portare diversi benefici e le capacità fisiche sono anche un importante parametro di valutazione della gravità della patologia (6).

Le raccomandazioni dell'OMS per bambini e adolescenti da 5 a 17 anni sono al minimo 60 minuti di AF al giorno di moderata-forte intensità che includano tre volte alla settimana attività che rafforzino muscoli e ossa. Anche nel caso specifico dei bambini con fibrosi cistica lo sviluppo dell'aderenza terapeutica all'AF già in giovane età porta a risultati migliori sia precocemente che nelle fasi successive della vita, anche se ciò comporta difficoltà (6). Infatti, lo stato di salute, le infe-

Definizione di attività fisica e di attività sportiva	
ATTIVITÀ	DEFINIZIONE
Attività fisica	Comprende quel complesso di movimenti del corpo spontanei o volontari che l'uomo compie e che determini un dispendio energetico rispetto alla condizione di riposo. Camminare, salire le scale, passeggiare con il cane, ma anche svolgere attività di routine come le faccende domestiche, la spesa, il lavoro, rappresentano attività fisica.
Attività sportiva	Comprende situazioni competitive strutturate e sottoposte a regole ben precise. È un gioco istituzionalizzato, codificato in modo tale da essere riconosciuto e riconoscibile da tutti per regole e meccanismi, ai quali si fa riferimento per la sua pratica in contesti ufficiali o non ufficiali.

Tabella 1

zioni, le carenze nutrizionali e il peso psicologico della malattia diventano una barriera; i periodi di acutizzazione, i trattamenti intensivi, i ricoveri ospedalieri e le comorbidità, influiscono sull'esercizio fisico svolto (3). Dopo un programma supervisionato di 4-6 settimane, in cui giovani pazienti con fibrosi cistica hanno svolto 45 minuti di AF alla settimana, vi è stato un significativo miglioramento dei parametri misurati con la spirometria e quindi un netto miglioramento nella funzione polmonare (7).

Grazie ad un programma di esercizio fisico aerobico della durata di 6 settimane, svolto tre volte alla settimana si è notato un miglioramento della resistenza cardiovascolare; sono stati notati miglioramenti della pressione arteriosa, del battito cardiaco e del tracciato ECG, con l'utilizzo del *tapis roulant* abbinato a tecniche di fisioterapia respiratoria (8).

In definitiva, l'AF contribuisce al consumo energetico, ma certamente, anche nei soggetti con fibrosi cistica, i suoi benefici effetti vanno ben oltre, perché si riflettono su tutte le funzioni dell'organismo e sulle capacità di adattamento. Infatti, nei sedentari la pressione arteriosa è più alta, mentre nei soggetti che svolgono movimento quotidiano vi è una tendenza alla bradicardia con pressione arteriosa più bassa; inoltre, nei sedentari il respiro è più corto e frequente, con facile tendenza alla polidispnea anche a sollecitazioni fisiche molto basse, laddove nei ragazzi che svolgono attività regolare si nota bradipnea per via di un miglior utilizzo dei volumi polmonari, con un recupero più rapido dopo sforzo.

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree ed è la malattia cronica più frequente in età pediatrica. I rapporti intercorrenti tra AF/AS e asma sono complessi e conflittuali. L'AF rappresenta, infatti, uno stimolo in grado di scatenare il broncospasmo nel bambino asmatico, indipendentemente dal livello di gravità della malattia (9).

L'asma indotta da esercizio (*exercise induced asthma*, EIA) rappresenta la principale causa di allontanamento del soggetto asmatico dall'attività sportiva, talvolta favorito dalla mancanza di incoraggiamento da parte dei famigliari, con ripercussioni negative sulla salute fisica e sull'autostima. Non bisogna, tuttavia, dimenticare che l'asma da sforzo è spesso indice di scarso

controllo della malattia e che una migliore gestione dell'asma determina in molti casi la riduzione dell'EIA (10).

In realtà, una regolare AF è in grado di migliorare la funzionalità polmonare e cardiovascolare, la qualità di vita, la capacità di lavoro e il trofismo muscolare e favorisce una riduzione della massa grassa, utile soprattutto per bambini in sovrappeso o obesi che possono avere forme di asma più grave. Il bambino asmatico, quindi, non deve rinunciare all'AF e all'AS, in quanto l'allenamento può diventare uno strumento efficace di riabilitazione respiratoria, modificando nel tempo la soglia per lo scatenamento dell'EIA. I principali fattori di rischio per asma da sforzo possono essere legati all'AF stessa (tipo e durata dello sforzo, mancanza di allenamento e riscaldamento), oppure legati all'ambiente (basse temperature, concentrazione di allergeni e di inquinanti). Esistono, quindi, sport più "asmogeni" e altri meno "asmogeni". Il nuoto risulta essere lo sport meglio tollerato dai pazienti asmatici, in quanto la maggiore pressione idrostatica sul torace riduce lo sforzo e il lavoro espiratorio, l'ipoventilazione dovuta a un pattern respiratorio controllato e la vasocostrizione periferica aumenta il flusso sanguigno centrale. Inoltre, il nuoto consente di svolgere l'AF in un ambiente a elevata temperatura e umidità, riducendo al minimo l'evaporazione bronchiale. Altri sport a basso rischio per i soggetti asmatici sono la lotta, la scherma e il sollevamento pesi in quanto comportano sforzi intensi ma di breve durata e con scarso incremento della ventilazione. Il bambino asmatico può praticare quasi tutti gli sport basati sull'uso della palla (pallavolo, pallacanestro, calcio, ecc.), caratterizzati dall'alternarsi di brevi periodi di attività a intensità elevata ed altri di relativo recupero. La corsa e il ciclismo sono gli sport che più frequentemente causano crisi asmatiche, anche se un buon controllo della patologia e un adeguato allenamento consentono anche ai bambini asmatici di praticare tali attività in sicurezza. Sono da evitare le attività subacquee e le attività ad alta quota per via delle basse temperature dell'acqua e della respirazione di aria poco umidificata. Prima di far intraprendere a un bambino asmatico l'attività sportiva può essere utile valutare la sua risposta all'esercizio fisico mediante test da sforzo. Un test da sforzo positivo in un bambino asmatico è indice di uno scarso

controllo dell'asma e indica la necessità di una revisione del piano terapeutico. L'AS fa parte delle strategie non farmacologiche delle linee guida *Global Initiative for Asthma* (GINA), per cui è necessario, nei soggetti a rischio, istituire una prevenzione farmacologica e non dell'EIA. La protezione farmacologica è generalmente possibile utilizzando i Beta2 agonisti per via inalatoria, come ad esempio il salbutamolo al dosaggio di 200 mcg 5-10 minuti prima di intraprendere l'esercizio. Anche i farmaci inibitori dei leucotrieni si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dell'EIA, in quanto mantengono la loro azione protettiva nel tempo, considerando la frequenza e la non prevedibilità dell'esercizio fisico nei bambini (10). La profilassi non farmacologica dell'EIA prevede un periodo di almeno 15-20 minuti di riscaldamento, prima di intraprendere l'AF, durante il quale siano eseguiti esercizi di intensità progressivamente crescente con frequenti periodi di recupero ed è importante che il bambino si abitui a respirare con il naso per umidificare e riscaldare l'aria inspirata. L'AS va praticata in ambienti poco inquinati, con bassi livelli di concentrazione allergenica (acari, pollini), preferibilmente caldo-umidi.

CONCLUSIONE

In conclusione, le informazioni scientifiche mostrano in maniera chiara come un'adeguata attività fisica e sportiva in età pediatrica/adolescenziale rappresentino uno strumento fondamentale per la promozione della salute e dello sviluppo cognitivo e comportamentale anche nei soggetti con patologie respiratorie croniche. I pediatri, le famiglie, la scuola e le istituzioni devono rafforzare le politiche sociali, scolastiche e gli incentivi volti a sostenere l'educazione fisica e l'avvio della pratica sportiva a partire dai più piccoli. È indispensabile creare sul territorio condizioni che incentivino bambini e adolescenti anche con malattie croniche respiratorie a svolgere una moderata, ma costante, attività fisica quotidiana, ricordando sempre le parole di tanti anni fa di Ippocrate: se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute.

Bibliografia

1. Miraglia del Giudice M. et Al. Sport e patologie croniche respiratorie, Consensus Intersocietaria SIPPS-FIMP. Il bambino e l'adolescente che praticano sport. 2024
2. Talarico V., Ceravolo M., Roppa K., Raiola G. Attività fisica e sportiva, *Pediatria Pratica XI Edizione*, Editors G. Bona, R. Miniero Edizioni Minerva Medica, 2024
3. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Wells GD et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2009, 10(3), 105-109
4. Nici L, Donner C, Wouters Troosters T et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 173(12), 1390-1413
5. Carpenito-Moyet LJ. Diagnosi infermieristiche. Applicazione alla pratica clinica, V Ed. Casa Editrice Ambrosiana, 2010
6. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiotherapy Theory and Practice*, 2011, 27(8), 548-556
7. Gruber, W., Orenstein, D. m., Braumann, K. m., & Hüls, G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 2008, 43(10), 953-964
8. Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozcelik U Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. *Italian journal of pediatrics*, 2012, 38(1), 2
9. Baldini G, Pifferi M, Iasevoli S, Miraglia del Giudice M. Importanza della attività fisica nello sviluppo del bambino. *Riv Ital Pediatr* 1996; 22:255-60
10. Peroni D, Di Cicco ME, Miraglia del Giudice M, Salzano R. Lo sport nel bambino con asma. *Area Pediatrica* 2019; 20 (3); 118-123

Intelligenza artificiale e specializzandi del domani: un rischio formativo o una risorsa?

L'incorporazione dell'Intelligenza Artificiale nei sistemi sanitari rappresenta un processo trasformativo con potenziali impatti benefici, ma anche molte sfide, sia per l'educazione medica sia per la pratica clinica.

Antonio Corsello
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

ABSTRACT

The incorporation of Artificial Intelligence (AI) and Large Language Models (LLMs) into healthcare systems represents a transformative process with potential impact and challenges for both medical residency education and clinical practice. LLMs, such as ChatGPT, are poised to revolutionize the lives of medical residents and health systems over the next decade. AI can assist with the extensive documentation required, automate routine tasks, streamline initial diagnostic assessments, and offer evidence-based recommendations thereby allowing residents to focus on patient care and hands-on learning. The anticipated improvements are expected to enhance diagnostic and treatment processes, while minimizing errors, ensuring efficient clinical reviews at optimized costs. Offloading repetitive tasks to the AI may also improve residents' well-being and mitigate the rising burnout rates among

medical professionals. balancing these benefits against concerns and bias, accuracy, and ethical challenges presents a significant challenge. The integration of AI in healthcare is already underway in several centers, made possible by substantial investments from technology companies and healthcare institutions. These advancements aim to provide more efficient and equitable patient-centered care. The impact of LLMs on medical doctors' responsibilities, lifestyle, and clinical practice remains a hot topic, warranting thorough discussion and exploration.

ABSTRACT

L'incorporazione dell'Intelligenza Artificiale (IA) e dei Large Language Model (LLM) nei sistemi sanitari rappresenta un processo trasformativo con potenziali impatti e sfide sia per l'educazione medica sia per la pratica clinica. Gli LLM, come ChatGPT, sono desti-

nati a rivoluzionare la vita dei medici specializzandi e dei sistemi sanitari nel prossimo decennio. L'IA può assistere con la vasta documentazione raccolta della documentazione precedente, nell'automatizzare compiti di routine o burocratici, nel semplificare le valutazioni diagnostiche iniziali e offrendo raccomandazioni basate su evidenze, consentendo così agli specializzandi di concentrarsi sulla cura dei pazienti e sull'apprendimento pratico. I miglioramenti previsti dovrebbero potenziare i processi diagnostici e terapeutici, riducendo al minimo gli errori e garantendo revisioni cliniche efficienti a costi ottimizzati. Affidare i compiti ripetitivi all'IA potrebbe anche migliorare il benessere degli specializzandi e mitigare i crescenti tassi di burnout tra i professionisti sanitari. Bilanciare questi benefici con le preoccupazioni riguardo a bias, accuratezza e problematiche di natura etica rappresenta una sfida significativa. L'integrazione dell'IA nella sanità è già in corso in diversi centri nazionali e internazionali, resa possibile dai consistenti investimenti delle aziende tecnologiche e delle istituzioni sanitarie. Questi progressi mirano a fornire cure più efficienti ed eque, centrate sul paziente. L'impatto degli LLM sulle responsabilità, lo stile di vita e la pratica clinica dei medici rimane un hot topic, che richiede una discussione e un'esplorazione approfondite.

INTRODUZIONE

Nel contesto dell'evoluzione tecnologica, l'intelligenza artificiale (IA) sta acquisendo un ruolo sempre più rilevante in tutti i settori del mondo tecnico/scientifico. La potenzialità degli strumenti di IA, in particolare dei *Large Language Model* (LLM), come ChatGPT, è ampiamente discussa per la loro capacità di rivoluzionare l'educazione a tutti i livelli (dalla scuola all'università), incluso il suo possibile impatto sulla pratica clinica dei medici specializzandi (1-3). Su come l'IA possa migliorare la qualità della vita dei medici in formazione senza compromettere la qualità dell'assistenza sanitaria ci sono ancora molti dubbi, sebbene siano innegabili le possibili opportunità di formazione e applicazioni nella pratica clinica.

OPPORTUNITÀ DELL'IA NELLA FORMAZIONE

Uno dei vantaggi più immediati per la formazione medica sarà senz'altro rappresentato nei prossimi

anni dall'automazione delle attività amministrative e documentali, che permetterà ai medici di dedicare più tempo alla cura dei pazienti e all'apprendimento, alleviando il peso dei numerosi "tasks" burocratici che spesso gravano sui giovani medici in formazione, contribuendo così a ridurre i sintomi di "burnout" (4,5). ChatGPT e altri LLMs, infatti, sono già in grado di analizzare rapidamente grandi volumi di dati, inclusa la letteratura medica e informazioni specifiche di natura clinica, offrendo raccomandazioni basate su evidenze che supportano le decisioni cliniche e migliorano l'accuratezza delle diagnosi. Il loro uso per la redazione delle cartelle cliniche e per la ricerca bibliografica potrà ridurre significativamente il carico di lavoro nei reparti ospedalieri e nella ricerca, consentendo una maggiore concentrazione sulle attività cliniche più delicate o anche più semplicemente una qualità della vita più elevata e consona.

L'IA del futuro potrà ad esempio supportare i medici specializzandi nella diagnosi differenziale e nella scelta delle terapie e dei dosaggi. Gli algoritmi avanzati di analisi dei dati possono già ad oggi elaborare enormi quantità di informazioni, fornendo suggerimenti che potrebbero migliorare la precisione diagnostica e terapeutica. In un futuro non troppo lontano, questo aspetto potrebbe rivelarsi particolarmente utile in situazioni dove il rischio di errore è purtroppo spesso elevato, con sistemi di "doppio controllo" automatizzati.

Inoltre, attraverso un approccio adattativo, le nuove tecnologie al servizio della formazione consentiranno di preparare meglio i medici specializzandi alla pratica clinica, grazie a simulazioni cliniche avanzate e dinamiche, che consentiranno agli specializzandi e ai medici specialisti di esercitarsi in ambienti sicuri e controllati. Queste simulazioni potranno coprire una vasta gamma (pressoché infinita) di scenari clinici, migliorando le competenze pratiche e la prontezza operativa. Le simulazioni AI-guidate saranno infatti in grado di adattarsi in tempo reale alle azioni e alle risposte offerte, offrendo un feedback immediato e contribuendo a un apprendimento interattivo e più efficace (6-8).

SFIDE E RISCHI

Nonostante i possibili benefici (Tabella 1), l'adozione dell'IA nella pratica medica presenta anche delle diffi-

Impatto delle IA sui giovani medici del futuro		
	VANTAGGI	SFIDE
Automazione delle attività	Riduzione del carico di lavoro amministrativo	Necessità di garantire l'accuratezza e l'affidabilità dei dati
Supporto alla diagnosi	Miglioramento dell'accuratezza diagnostica	Rischio di eccessiva dipendenza dalla tecnologia
Educazione personalizzata	Apprendimento adattivo e individualizzato	Garantire un aggiornamento dinamico e una formazione adeguata alle conoscenze del singolo
Efficienza nei processi clinici	Maggiore efficienza e sicurezza nelle operazioni cliniche quotidiane	Integrazione con i sistemi esistenti e formazione del personale
Supporto emotivo e psicologico	Riduzione del burnout e miglioramento del benessere dei medici	Gestione delle preoccupazioni etiche e garanzia delle normative sulla privacy
Ricerca e sviluppo	Accelerazione di tutti i processi della ricerca, dalla raccolta all'elaborazione di dati	Necessità di supervisione e regolamentazione costanti e multidisciplinari

Tabella 1

coltà, principalmente legate a possibili “bias” nei dati raccolti dagli algoritmi, che possono comunque portare a decisioni cliniche inesatte, rendendo necessario un controllo “umano” di conferma e verifica, almeno fino a quando non saranno raggiunti livelli tecnologici ancora più avanzati. Gli algoritmi sono infatti tanto affidabili quanto corretti sono i dati con cui vengono addestrati, ed eventuali dati distorti o incompleti possono perpetuare errori in misura anche significativa. Alcune discipline, dalla radiologia all'anatomia patologica, basate in larga misura sul riconoscimento visivo e sulla raccolta massiva di dati, potrebbero essere le prime a garantire set di dati diversificati e rappresentativi, prevenendo così disparità nell'erogazione delle cure. Questo potrebbe richiedere molto più tempo, e ciò che sarà fondamentale per guadagnare la fiducia sia dei professionisti sanitari che dei pazienti sarà rendere il processo decisionale dell'IA sempre più sicuro e trasparente.

Un'altra preoccupazione riguarda la sicurezza e la privacy dei dati (7). L'affidamento a sistemi di IA per la gestione delle informazioni cliniche solleva questioni di vulnerabilità informatica e protezione di dati sensibili. Inoltre, un'eccessiva dipendenza dalla tecnologia potrebbe portare a una diminuzione delle competenze cliniche dei medici, riducendo la loro capacità di prendere decisioni autonome in situazioni complesse, di formarsi e di dipendere quindi sempre da un assistente virtuale, sia nella diagnosi che nella cura. Sarà

essenziale garantire trasparenza nei processi decisionali degli algoritmi e promuovere la formazione dei medici sull'uso critico di queste tecnologie, con future regolamentazioni specifiche. La collaborazione tra sviluppatori, professionisti sanitari e policymaker sarà cruciale per massimizzare i benefici e minimizzare i rischi, garantendo un'evoluzione tecnologica che sia al servizio della salute pubblica.

CONCLUSIONI

L'IA rappresenta una risorsa concreta per i medici specializzandi (e non solo) del presente e del futuro. Automazione, maggiore precisione e rapidità nelle diagnosi differenziali, con una personalizzazione della formazione simulata/interattiva sono solo alcune delle aree in cui l'IA può fare la differenza, insieme a infinite opportunità nell'elaborazione di dati a fine di ricerca e smaltimento della burocrazia. Tuttavia, sarà essenziale affrontare in modo responsabile e moderno le sfide etiche che ne deriveranno. Con un approccio multidisciplinare che rivoluzionerà la medicina ospedaliera, domiciliare territoriale dei prossimi 20 anni, l'IA ha già da oggi il potenziale per innovare la formazione degli specializzandi e migliorare significativamente la loro qualità della vita e, di conseguenza, la qualità e l'ambiente del sistema sanitario, evitando un possibile cammino verso un mondo distopico in cui la dipendenza dalla tecnologia sostituirà il confronto tra umani, e la formazione farà solo

Visione futuristica (distopica?) della sanità del futuro creata dall'intelligenza artificiale (IA)



Figura 1

da contorno a un processo decisionale sempre meno arbitrario, guidato da algoritmi sempre più complessi e informatizzati (Figura 1).

Bibliografia

1. Krive J, Isola M, Chang L, Patel T, Anderson M, Sreedhar R. Grounded in reality: artificial intelligence in medical education. *JAMIA Open* 2023;6(2):ooad037.
2. Corsello A, Santangelo A. May Artificial Intelligence Influence Future Pediatric Research?-The Case of ChatGPT. *Children (Basel)* 2023;10(4):757.
3. Xu Y, Jiang Z, Ting DSW, et al. Medical education and physician training in the era of artificial intelligence. *Singapore Med J* 2024;65(3):159-66.
4. IsHak WW, Lederer S, Mandili C, et al. Burnout During Residency Training: A Literature Review. *J Grad Med Educ* 2009;1(2):236-42.
5. Thomas NK. Resident burnout. *JAMA* 2004;292(23):2880-9.
6. Pedersen M, Verspoor K, Jenkinson M, Law M, Abbott DF, Jackson GD. Artificial intelligence for clinical decision support in neurology. *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa096.
7. Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, et al. Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who Takes Responsibility? *Front Surg* 2022;9:862322.
8. Muntean GA, Groza A, Marginean A, et al. Artificial Intelligence for Personalised Ophthalmology Residency Training. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12(5):1825.

Polmonite: diagnosi e gestione nell'ambulatorio del pediatra

La polmonite rappresenta ancora oggi un'importante causa di mortalità nei bambini a livello mondiale. Nel contesto dell'ambulatorio pediatrico, la valutazione delle caratteristiche cliniche, epidemiologiche e di eventuali fattori di rischio è importante per guidare la scelta terapeutica e giudicare l'eventuale necessità di ospedalizzazione.

Marco Bianchi, Benedetta Bovolenta, Valentina Pucinischi, Pasquale Parisi
Università La Sapienza di Roma, AOU Sant'Andrea UOC Pediatria

ABSTRACT

Pneumonia is an important and common cause of infection in pediatric patients. Most of these infections can be managed in an outpatient setting and don't require specific diagnostic tests. Considering that viral infections are the most common cause of pneumonia, antibiotic therapies can be considered in light of the epidemiology and clinical presentation.

ABSTRACT

La polmonite rappresenta una causa importante e comune di infezione nel paziente pediatrico. La maggior parte di queste infezioni possono essere gestite in un setting ambulatoriale senza ricorrere a particolari accertamenti diagnostici. Considerando che le infezioni virali sono la causa più comune di polmonite, la terapia antibiotica deve essere presa in considerazione in relazione all'epidemiologia e alla presentazione clinica.

INTRODUZIONE

La polmonite rappresenta ancora oggi un'importante causa di mortalità nei bambini a livello mondiale, causando il 3,8% dei decessi in età neonatale e il 10% dei decessi in età pediatrica (1). Si calcola che ogni anno la polmonite causi il decesso di circa 1,8 milioni di bambini, rappresentando la prima causa di mortalità sotto i 5 anni, specialmente nei paesi in via di sviluppo (2). Risulta quindi di fondamentale importanza la sua corretta diagnosi e l'identificazione dei pazienti che necessitano di ospedalizzazione.

EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

Si stima che l'incidenza annuale di polmonite acquisita in comunità (CAP) in età pediatrica in Italia si attesti intorno a 2,5 casi per 1.000 abitanti, con un picco nel primo anno di vita. Tale incidenza, inoltre, potrebbe essere sottostimata, dal momento che la maggior parte dei casi di CAP lieve ad andamento

favorevole permette una gestione ambulatoriale (3). Tra i più importanti fattori di rischio per polmonite si annovera l'esposizione al fumo di sigaretta, l'appartenenza a nuclei familiari numerosi, la frequenza di comunità infantili, nonché la presenza di patologie di base predisponenti come cardiopatie congenite, fibrosi cistica, asma, anemia falciforme, brocodisplasia polmonare, oltre che disordini neuromuscolari ed immunodeficienze (4,5).

L'eziologia delle CAP nei bambini varia con l'età. I virus sono la causa più frequente di CAP, rappresentando fino all'80% dei casi nei bambini di età < 2 anni e fino al 50% dei casi nei bambini di età < 5 anni (6). Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è il patogeno virale più comune in questa fascia d'età (7), e a seguire i virus Influenza A e B, il metapneumovirus umano, adenovirus, virus parainfluenzali e il rhinovirus, anche se con un ruolo eziologico dubbio (6).

Tra le forme batteriche lo Streptococcus Pneumoniae è la causa più frequente nei bambini di tutte le età, con possibile evoluzione in quadri clinici gravi definiti malattie invasive pneumococciche (MIP). Tuttavia, l'infezione da questo patogeno risulta attualmente in riduzione grazie all'incremento della vaccinazione antipneumococcica (copertura media della popola-

zione italiana 91,25% nel 2021, + 0,35% rispetto al 2017; con picco di copertura del 94,5% in regioni quali Umbria e Molise) (8).

Nella fascia di età > 5 anni, un ruolo sempre più importante è svolto da Mycoplasma pneumoniae, batterio intracellulare responsabile di polmoniti atipiche. La sua prevalenza varia tra 5-40%. Le caratteristiche cliniche associate all'infezione sono febbre, faringite, tosse non produttiva, cefalea e manifestazioni cutanee (9). Le polmoniti da altri patogeni oggi sono molto meno frequenti anche grazie alle vaccinazioni disponibili, come quella per H. Influenzae tipo b, obbligatoria nel primo anno di vita (Tabella 1) (6).

DIAGNOSI

La diagnosi di polmonite è soprattutto clinica: deve essere sempre sospettata in caso di febbre associata a tosse, espettorazione, dolore toracico o inappetenza, ed almeno un segno compatibile con infezione delle basse vie respiratorie, quali tachipnea, dispnea, sibili, crepitii, in assenza di altre diagnosi compatibili (10). All'auscultazione, la presenza di crepitii diffusi ad entrambi i lobi polmonari, soprattutto sotto i 5 anni di età, è indice di interessamento interstiziale e dovrebbe far sospettare una probabile origine virale.

La presenza di crepitii e ipofonesi localizzata ad uno specifico lobo polmonare in un bambino in condizioni generali discrete, sono suggestivi della presenza di addensamento nonché di eziologia batterica (11).

Nelle forme lievi-moderate non è necessaria la conferma radiologica e possono essere gestite sul territorio senza necessità di ricovero ospedaliero (10).

Eventuali indagini strumentali, quali ecografia polmonare e radiografia del torace, possono essere richieste nei casi gravi, con un decorso protratto, non responsivi alla terapia antibiotica o nel sospetto di complicanze come ad esempio un versamento pleurico. Numerosi studi hanno dimostrato che le indagini radiologiche non permettono di distinguere tra infezioni batteriche e virali (12), tuttavia la presenza di un'area di consolidamen-

Principali patogeni responsabili di CAP

ETÀ	VIRUS	BATTERI
< 5 anni	<ul style="list-style-type: none"> • VRS* • Influenza A e B* • Metapneumovirus • Adenovirus • Parainfluenza • Coronavirus • Rinovirus • Bocavirus • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • S. Pneumoniae* • H. Influenzae tipo b • H. Influenzae non tipizzabili • M. Catarrhalis • S. Aureus (polmonite necrotizzante) • S. Pyogenes (polmonite necrotizzante) • M. Pneumoniae • C. Pneumoniae • B. Pertussis (non vaccinati)
> 5 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza A e B • VRS • Rinovirus • Metapneumovirus • Parainfluenza • Coronavirus • Adenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • S. Pneumoniae* • M. Pneumoniae* • C. Pneumoniae • S. Aureus • S. Pyogenes

* Patogeni più frequenti per fascia di età

Modificato da ref. (6)

Tabella 1

to lobare (Figura 1A) è maggiormente suggestiva di infezione batterica, mentre la presenza di un interessamento interstiziale (Figura 1B) è caratteristico delle polmoniti virali o da *M. Pneumoniae* (13).

In caso di completa risposta alla terapia la ripetizione dell'esame radiologico, per seguire il decorso della patologia, non è necessario e deve limitarsi ai casi che abbiano presentato uno scarso miglioramento o un peggioramento dopo 48-72h dall'inizio della terapia antibiotica. Nel sospetto di anomalie anatomiche sottostanti, corpi estranei, in pazienti con polmoniti ricorrenti, la radiografia va ripetuta non prima di 4-6 settimane dall'evento acuto (10).

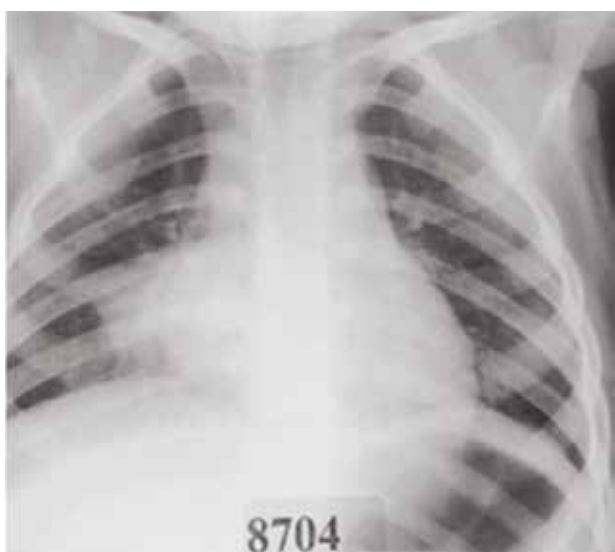
La prescrizione di esami ematici (emocromo ed indici di flogosi) è indicata solo nelle forme ospedalizzate o moderate/gravi, essendo poco sensibili nel suggerire l'eziologia virale o batterica, richiedendo ripetizioni frequenti e non fornendo particolari indicazioni ai fini del trattamento (14).

L'esecuzione di accertamenti microbiologici specifici non è raccomandata nelle forme di CAP gestite a domicilio in quanto, fornendo risultati tardivi, non risultano utili per la pianificazione iniziale della terapia (3). Per i principali agenti batterici (*S. Pneumoniae* e *M.*

Pneumoniae), la diagnosi eziologica risulta complessa. Infatti, per accertare l'infezione da *Mycoplasma Pneumoniae* sarebbe necessario dimostrare l'aumento del titolo anticorpale IgM di almeno 4 volte in > 2 settimane oppure isolare il patogeno mediante metodica PCR da tampone nasale, ricordando però che dal 3-56% dei bambini può essere portatore (15). Risulta altresì difficile isolare lo *S. Pneumoniae*, e l'utilizzo dell'antigene urinario pneumococcico non è raccomandato risultando positivo anche nei bambini semplicemente colonizzati (16).

La principale indicazione all'ospedalizzazione è rappresentata dalla presenza di segni di insufficienza respiratoria, quali tachicardia (valori patologici per età: 0-2 mesi > 60 atti/min, 2-12 mesi > 50 atti/min, 1-5 anni: 40 atti/min, sopra 5 anni > 20 atti/min), segni di distress respiratorio e ipossiemia (3). In particolare, una saturazione di O₂ nel sangue < 90% secondo la *Pediatric Infectious Diseases Society* (10) e < 92% per la *British Thoracic Society* è considerata un indice di gravità (16). Ulteriori indicazioni sono rappresentate dal peggioramento clinico dopo 48 ore dall'avvio della terapia antibiotica di prima linea, difficile gestione domiciliare da parte del caregiver e

Rx torace che mostra A) addensamento lobare destro e B) infiltrato interstiziale



Modificata da ref. (13)

Figura 1

sospetta o documentata CAP da patogeno ad elevata virulenza (10).

TERAPIA

La terapia antibiotica deve essere avviata solo nel caso di sospetta infezione di origine batterica. In assenza di una diagnosi eziologica, la scelta della terapia antibiotica è effettuata in modo empirico e deve essere guidata dall'età del paziente e dalle vaccinazioni effettuate. In caso di bambino di età < 5 anni con vaccinazione completa (> 2 dosi per H. influenzae e > 2 dosi per S. Pneumoniae) la terapia di prima linea è rappresentata da Amoxicillina 80-90 mg/kg/die per 5 giorni, con successiva rivalutazione a 72h per verificare la necessità di un proseguimento della terapia fino a 7 giorni. Per i bambini di età > 5 anni e con vaccinazione completa, l'approccio di prima linea è il medesimo con la possibilità, in considerazione dell'aumentata prevalenza di infezioni da M. Pneumoniae in questa fascia

di età, di associare un macrolide in caso di mancato miglioramento dopo 48h ma persistenza delle buone condizioni cliniche generali. In caso di bambino con ciclo vaccinale incompleto, in particolare < 2 dosi di vaccino per H. influenzae, la terapia di prima linea, indipendentemente dall'età, è rappresentata dall'Amoxicillina-Ac. Clavulanico o da una Cefalosporina di II o III generazione. Nel caso il bambino presentasse una sospetta allergia ai farmaci di prima linea, e non avesse effettuato una valutazione allergologica, è importante effettuare una corretta stratificazione del rischio. In presenza di precedenti reazioni lievi (rash isolato) e di storia allergologica che indica un basso rischio, la prima scelta è rappresentata da Cefalosporine di III generazione (i.e. Cefuroxima, Cefpodoxima proxetil) per 5 giorni. In caso di precedenti reazioni gravi o forte sospetto di allergia, i farmaci di scelta sono i macrolidi (i.e. Claritromicina o Azitromicina), la clindamicina, o la levofloxacina nei bambini più grandi (Figura 2) (11).

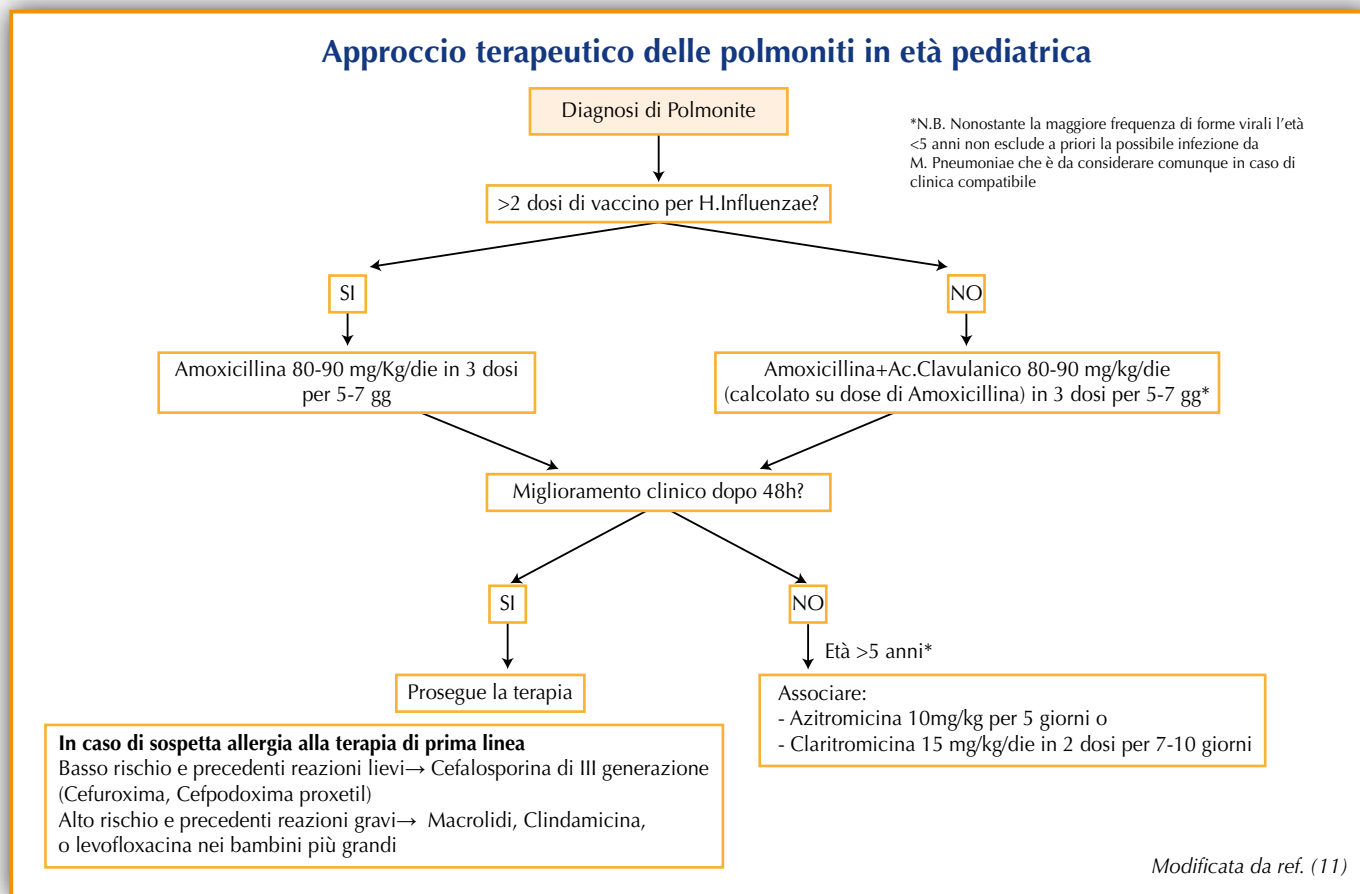


Figura 2

PREVENZIONE

Le misure igieniche, come lavarsi spesso le mani e coprirsi naso e bocca quando si tossisce, costituiscono una grande risorsa per la prevenzione della polmonite, ma altrettanto importanti risultano le vaccinazioni ad oggi disponibili (3). I vaccini d'obbligo di legge, quali vaccino per l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) e per la B. Pertussis, parte dell'esavalente, sono sicuri ed efficaci ed hanno contribuito alla riduzione della mortalità per polmonite. Oltre ad essi, attualmente in Italia, secondo quanto disposto dalla Legge 119/2017, è fortemente consigliata e offerta gratuitamente la vaccinazione antipneumococcica per l'età pediatrica, con la disponibilità di tre vaccini: vaccino coniugato pneumococcico (PVC) 10-valente, PVC13-valente e da ottobre 2022 anche il PVC 15-valente, con un'uguale efficacia di PVC10 e PVC13 nel ridurre le MIP (OMS). La vaccinazione è indicata per la prevenzione delle MIP, della polmonite e dell'otite media acuta, causate da *S. pneumoniae* in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane di vita e 17 anni. In ultimo, è fortemente consigliato, in categorie di pazienti a rischio, il vaccino antinfluenzale per ridurre l'incidenza della polmonite causata dal virus Influenza A e B (8).

CONCLUSIONE

Le infezioni del tratto respiratorio sono sicuramente tra le cause più frequenti che portano alla richiesta valutazione del bambino nel contesto dell'ambulatorio pediatrico. La diagnosi e l'eventuale terapia antibiotica della polmonite, oltre che la scelta dell'antibiotico più adeguato, rimangono a giudizio del pediatra, sulla base delle caratteristiche cliniche, epidemiologiche e sulla presenza di eventuali fattori di rischio.

Bibliografia

1. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Feb;6(2):106-115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4. Epub 2021 Nov
2. "Piano di azione globale per la prevenzione e il controllo della polmonite"; epicentro.iss.it; 19 Novembre 2009; <https://www.epicentro.iss.it/globale/gapp09>
3. "La Polmonite"; sip.it, 10 gennaio 2020; <https://sip.it/2020/01/10/la-polmonite/>
4. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, Kurki S, Rönnerberg PR, Seppä A, Soimakallio S, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 137, 977-88 (1993).
5. Principi N, E. S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 66, 815-22 (2011).
6. Barson W. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on January 28, 2018)
7. Posten S, Reed J. Pediatric community acquired pneumonia. *S D Med* 2017; 70(12): 557-61.
8. The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment. *J Prev Med Hyg*. 2023
9. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, Nikolic D, Lukac M, Djukic S. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: Clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 104.
10. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/

- cir531. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880587; PMCID: PMC7107838.
11. CONSENSUS INTERSOCIETARIA IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA; Estratto dagli Atti del XXXV Congresso Nazionale SIPPS Pediatria 5P: Predittiva, Preventiva, Partecipata, Proattiva Bologna, 23-25 novembre 2023
 12. Meyer Sauteur PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2024 Mar;183(3):1129-1136. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112800; PMCID: PMC10950989.
 13. O'Grady KF, Torzillo PJ, Frawley K, Chang AB. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia (Nathan).* 2014 Dec 1;5(Suppl 1):38-51. doi: 10.15172/pneu.2014.5/482. PMID: 31641573; PMCID: PMC5922330.
 14. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-144. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821. PMID: 29932038.
 15. Meyer Sauteur PM, Unger WWJ, van Rossum AMC, Berger C. The Art and Science of Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Nov;37(11):1192-1195. doi: 10.1097/INF.0000000000002171. PMID: 30169485.
 16. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598. PMID: 21903691.

Analisi legale sull'impiego dei farmaci "off label"

L'impiego di farmaci in modi non previsti dalla scheda tecnica del prodotto può coinvolgere sia farmaci già autorizzati per altre indicazioni, sia medicinali ancora in fase di sperimentazione. La responsabilità del medico prescrittore implica un'attenta valutazione costo/beneficio e uno stretto monitoraggio dei pazienti interessati.

Cristiana Mei
Avvocato Cassazionista del Foro di Roma

ABSTRACT

There is a significant category of medications frequently used in daily practice by healthcare professionals known as "off-label", meaning they are employed outside the approved indications for which they were originally marketed. This article aims to review the existing regulations, delineate the boundaries, and facilitate, where possible, the actions of physicians to enhance patient care. This care should always be guided by what, "according to the best science and experience, offers the highest therapeutic suitability".

ABSTRACT

Esiste una sfera di farmaci molto importanti nella pratica quotidiana del professionista sanitario che sono di uso "off label" ovvero al di fuori dell'autorizzazione per la quale vengono immessi sul mercato. Il presente contributo intende passare in rassegna la normativa prevista, delimitando i limiti e agevolando, ove possibile, l'agire del medico, per favorirne la cura del pa-

ziente, che dovrebbe avvenire sempre attraverso ciò che, "secondo la migliore scienza ed esperienza, presenta la maggiore idoneità terapeutica".

USO OFF-LABEL DEI FARMACI

Gli usi *off label* riguardano l'impiego di farmaci in modi non previsti dalla scheda tecnica del prodotto, come in specifiche popolazioni di pazienti (ad esempio nei bambini), dosaggi, frequenze di somministrazione o vie di somministrazione diverse da quelle autorizzate.

Questa pratica può coinvolgere sia farmaci già autorizzati per altre indicazioni, sia medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica.

LEGISLAZIONE ITALIANA SULL'USO OFF-LABEL

La normativa vigente vieta l'uso di farmaci per indicazioni non autorizzate, a meno che non ci siano sperimentazioni almeno di fase II e solo rispettando alcune norme.

In particolare, la Legge 23 dicembre 1996, n. 648, comma 4, all'art.1 permette l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di medicinali innovativi non ancora commercializzati in Italia, medicinali in sperimentazione clinica e farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, inseriti in un elenco aggiornato dall'AIFA. I medici devono rispettare le condizioni dell'elenco, assumersi la responsabilità del trattamento e ottenere il consenso informato del paziente. Nel processo di inclusione ed erogazione, dunque, l'AIFA è responsabile dell'inclusione dei farmaci in questo elenco su richiesta documentata da parte di associazioni dei malati, società scientifiche o organismi sanitari. La documentazione deve riportare informazioni dettagliate sulla patologia, l'assenza di alternative terapeutiche valide, il numero di pazienti da trattare, i risultati degli studi clinici di fase I e II e l'ammontare previsto della spesa. I farmaci rimangono nell'elenco fino a quando persistono le necessità che ne hanno giustificato l'inserimento.

La prescrizione deve essere basata su un piano terapeutico definito da strutture specializzate, e il medico deve ottenere il consenso informato scritto del paziente.

La Legge n. 648/1996 consente, dunque, di erogare un farmaco a carico del SSN, previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE) di AIFA, quando non esiste un'alternativa terapeutica valida.

Come detto, in tutti questi casi è necessaria l'esisten-

za di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

I medicinali, che acquisiscono parere favorevole dalla CSE, vengono inseriti in un apposito elenco e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento.

Accanto a tale legge, altro fondamento normativo dell'impiego dei farmaci *off label* è il D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 e la sua Legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, comma 2, articolo 3 (c.d. "Legge Di Bella"), che consente ai medici, sotto propria responsabilità e previo consenso informato del paziente, di utilizzare farmaci industriali per indicazioni diverse, se documentato che il paziente non può essere trattato efficacemente con farmaci autorizzati. Questo impiego deve essere noto e conforme a pubblicazioni scientifiche accreditate. Questo decreto stabilisce che i medici possono prescrivere farmaci per usi non conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) solo se ritengono, basandosi su dati documentabili, che il paziente non possa essere adeguatamente trattato con i medicinali approvati. Tale impiego deve essere noto e supportato da pubblicazioni scientifiche accreditate internazionalmente. Anche in tali casi, il medico deve inoltre informare il paziente e ottenere il suo consenso informato.

Importante ancora sul tema è il DM 08/05/2003, che regola l'"uso compassionevole" ovvero un uso speciale dei farmaci in sperimentazione, che possono essere richiesti direttamente alle imprese produttrici e forniti gratuitamente, se non esistono valide alternative terapeutiche per patologie gravi o malattie rare. L'autorizzazione richiede studi clinici di fase III o, in casi particolari, di fase II, con sufficiente evidenza di efficacia e tollerabilità.

Sul tema è intervenuta ancora la Legge 296/2006 - "Legge Finanziaria 2007" - Art. 1, Comma 796, che proibisce l'uso sistematico di farmaci per indicazioni non autorizzate a carico del SSN, se esistono farmaci con specifica indicazione terapeutica disponibile in commercio.



Figura 1

Ancora la Legge 244/2007 all'art. 2, comma 348 specifica che i medici possono prescrivere farmaci non autorizzati per una patologia, solo se esistono dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II. Questo garantisce la plausibilità, sicurezza ed efficacia del farmaco.

IL PUNTO ATTUALE

Da ultimo, la Legge 16 maggio 2014, n. 79 di conversione con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, ha inserito il comma 4-bis all'art. 1 della Legge 648/1996 ed ha previsto l'impiego *off label* di un medicinale, anche qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA e purché l'indicazione terapeutica diversa da quella utilizzata sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medica.

Si tratta, dunque, del caso di medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, pure in presenza di un'alternativa terapeutica, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

La nuova disposizione favorisce l'inserimento dei farmaci *off label* nella lista della Legge 648/96 sulla base di evidenze scientifiche, economicità ed appropriatezza.

COSA DICONO I GIUDICI

Tra la norma e la pratica, si collocano sempre i Giudici e l'interpretazione, in termini di responsabilità, che questi danno alle norme. La giurisprudenza si è, fortunatamente, pronunciata di rado sul tema.

In particolare, in tema di reati contro la persona, integra il reato di lesioni personali colpose la somministrazione di farmaci *off label*, cioè utilizzati per scopi diversi da quelli consigliati, **senza alcuna valutazione del rapporto tra costi e benefici, senza adeguata valutazione clinica**, senza ricetta, al di fuori dei canoni previsti dalla L. n. 94/98 (c.d. Legge Di Bella) e del Codice deontologico ove l'impiego degli stessi da parte del paziente determini l'insorgenza di una malattia

ricollegabile causalmente al farmaco somministrato. Il medico che prescriva medicinali *off label* (cioè per finalità terapeutiche diverse da quelle che gli sono riconosciute) e che non agisca in via del tutto sperimentale, risponde a titolo di colpa e non di dolo delle lesioni riportate dal paziente a causa della loro somministrazione, qualora non abbia compiuto un'**attenta valutazione comparativa tra i benefici perseguiti ed i rischi connessi alla particolare utilizzazione del farmaco** che era possibile prevedere sulla base della situazione clinica del paziente medesimo. In quest'ultimo caso si trattava di una fattispecie relativa alla prescrizione di un medicinale antiepilettico nell'ambito di una terapia relativa alla cura dell'obesità, in cui il medico, nell'aumentare il dosaggio del farmaco, aveva ommesso di procedere ad adeguata **attività di monitoraggio** del paziente e di valutare le ragioni della mancanza di una reazione positiva ai dosaggi inferiori. Le sentenze reperibili, dunque, pongono, ancora una volta, l'accento sul tema dell'importanza della valutazione costi/benefici, del monitoraggio del paziente a cui è stato somministrato il farmaco *off label* e, quindi, della responsabilità ultima del medico prescrittore.

LA BUSSOLA PER I MEDICI

Dalla disamina normativa appena effettuata, emerge un quadro vario e variegato rispetto a un tema estremamente delicato per il professionista medico che si trova, molto spesso, a dover fronteggiare nella sua pratica clinica quotidiana.

Vi sono, ad esempio, **specializzazioni** molto sensibili al tema dell'impiego del farmaco *off label* per effettiva assenza di studi rispetto alla categoria trattata. In questo senso, il caso più emblematico è proprio quello dei medici pediatri rispetto ai quali un farmaco sicurissimo per l'adulto non ha o non presenta dati autorizzativi specifici, per la mancata sperimentazione sui bambini.

Alcuni dati, però, possono essere ricondotti ad uniformità per orientare il medico: per l'impiego e l'utilizzo del farmaco *off label* è essenziale la presenza di **studi accreditati** sull'impiego del farmaco e, quindi, un livello molto alto di sicurezza; l'assunzione diretta di responsabilità da parte del medico e un'informativa e quindi "una raccolta del consenso rafforzata", fornita al paziente e alla sua famiglia. Infatti, tutte la normativa di riferimento, anche nel caso

dei medicinali autorizzati nell'elenco AIFA con rimborso a carico del SSN e i relativi percorsi di accesso precoce al farmaco non autorizzato per un determinato trattamento, si svolgono sempre e comunque sotto la responsabilità del medico prescrittore, cui spetta la valutazione costi/benefici, il monitoraggio del paziente e la somministrazione di un consenso informato penetrante a carico dei pazienti e/o della famiglia, nel caso di minori.

CONCLUSIONI

L'uso *off label* dei farmaci è regolato da una complessa rete di normative volte a garantire la sicurezza e l'efficacia delle terapie, proteggendo al contempo i diritti dei pazienti. È fondamentale che i medici seguano rigorosamente le linee guida e le normative vigenti, documentando accuratamente ogni decisione e assicurando il consenso informato dei pazienti. Questo approccio bilancia la necessità di trattamenti efficaci con la tutela della sicurezza dei pazienti, specialmente nella delicata popolazione pediatrica. La continua evoluzione delle normative e delle pratiche cliniche richiede un aggiornamento costante da parte dei professionisti della salute, per garantire che le decisioni terapeutiche siano sempre basate sulle migliori evidenze disponibili.

La normativa mira a garantire un uso trasparente e appropriato dei farmaci *off label*, basato su evidenze

scientifiche e parametri di sicurezza, evitando abusi e promuovendo la tutela della salute dei pazienti.

Bibliografia

- Mantovani, Libertà della cura e responsabilità del medico, in Toscana medica
- Cass. penale 10658 del 2024
- Legge 244/2007
- Legge 296/2006
- Francesco Cascini, Uso off-label dei farmaci e responsabilità del medico, 2018
- Maria Bianca di Giovanni, La responsabilità civile del medico per la prescrizione di farmaci off-label, 2017
- Andrea Di Martino, Farmaci off-label: responsabilità e profili giuridici, 2019
- Paolo Cendon, Il diritto dei farmaci e la prescrizione off-label: tra normativa e pratica clinica, 2016
- Luigi Viola, La regolamentazione giuridica dei farmaci off-label, 2020
- Legge 23 dicembre 1996, n. 648
- Legge 8 aprile 1998, n. 94, comma 2, articolo 3 c.d. "Legge Di Bella"
- DM 08/05/2003
- Cass. pen., Sez. IV, Sentenza, 24/06/2008, n. 37077



NUROFEN

IBUPROFENE

SOLLIEVO DA FEBBRE E DOLORE¹



Per ogni fascia d'età¹

dai 3 mesi^{2,3}



**EFFETTO
FINO A 8 ORE⁴**

**Nurofen Febbre e Dolore
Bambini 100 mg/5 ml**
sospensione orale
SOP, classe C*



60 mg Supposte Prima infanzia
SOP, classe C*



**Anche in caso di febbre
POST-VACCINAZIONE²**

dai 2 anni^{2,5}



**EFFETTO
FINO A 8 ORE⁴**

**Nurofen Febbre e Dolore
200 mg/5 ml**
sospensione orale
OTC, classe C-bis*



125 mg Supposte Bambini
SOP, classe C*

dai 7 anni ai 12 anni⁶

dai 12 anni⁷



100 mg Capsule molli masticabili
SOP, classe C*



200 mg Compresse orodispersibili
OTC, classe C*

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

BIBLIOGRAFIA 1. Chiappini E et al. Riflessioni Universo Pediatria - Anno XI - Suppl. 1 al n° 2 - Luglio 2016 ISSN2039-8344 2. Nurofen Febbre e Dolore Bambini 100mg/5ml. Nurofen Febbre e Dolore 200mg/5ml. RCP 3. Nurofenbaby 60 mg supposte prima infanzia. RCP 4. Kelley MT et al. Clin Pharmacol Ther 1992; 52 (2): 181-89. 5. Nurofenjunior 125 mg supposte bambini. RCP 6. NurofenKid Febbre e Dolore. RCP 7. NurofenTeen. RCP



RCP inclusi in
formato QR Code

reckitt