

Quaderniacp

www.quaderniacp.it

Bimestrale di informazione politico-culturale e di ausili didattici della Associazione Culturale Pediatri

www.acp.it



Rivista indicizzata in Google Scholar e in SciVerse Scopus

ISSN 2039-1374

La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia

[Formazione a distanza, pag. 50](#)

Ragazzi guariti da tumore pediatrico:
una realtà in continua crescita

[Aggiornamento avanzato, pag. 67](#)

Fibrosi cistica: i nuovi orizzonti terapeutici

[Il punto su, pag. 77](#)

Editorial

49 Obesity: what effective actions to promote

*Paolo Siani***Distance learning**

50 Dysmenorrhea in adolescents: management and therapy

*Gabriele Tridenti, Cristina Vezzani***Info parents**

58 A cyclical story...

*Stefania Manetti, Costantino Panza, Antonella Brunelli***Research letter**59 Oral communications presented by the paediatric trainees at the 30th National Congress of the Italian Cultural Association of Paediatricians

63 The perception of the problem of over-medicalisation by Italian doctors: results of a survey

*Ernesto Mola, Vittorio Caimi, Patrizia Elli, Giulia Cusmano***A close up on progress**

67 Subjects cured from childhood cancer: a new ongoing reality

*Momcilo Jankovic, Donatella Fraschini, Greta Nova***Learning from a case**

74 A child with severe pain in the lower limbs and gingival micro-bleeding

*M.S. Sabbatino, D. De Brasi, E. Acampora, F. de Seta, C. Santoro, P. Siani***Appraisals**

77 Cystic Fibrosis: new therapeutic horizons

*Nicole Caporelli, Valentino Bezzzerri, Marco Cipolli***A window on the world**

82 Health system emergency in Venezuela

*Enrico Valletta***Forum**

84 Guidelines on allergen-specific immunotherapy: the recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

Off side

88 Claudia and Tolentino

*Giuseppe Masera***89 Books****91 Movies****92 Info****94 Letters****Meeting synopsis**

96 Focus on palliative care

*Marcello Orzalesi***Direttore**

Michele Gangemi

Direttore responsabile

Franco Dessi

Direttore editoriale

Giancarlo Biasini

Presidente ACP

Federica Zanetto

Comitato editoriale

Antonella Brunelli

Sergio Conti Nibali

Daniele De Brasi

Luciano de Seta

Martina Fornaro

Stefania Manetti

Costantino Panza

Laura Reali

Paolo Siani

Maria Francesca Siracusano

Maria Luisa Tortorella

Enrico Valletta

Federica Zanetto

Comitato editoriale**pagine elettroniche**

Costantino Panza (coordinatore)

Laura Brusadin

Claudia Mandato

Maddalena Marchesi

Laura Reali

Patrizia Rogari

Giacomo Toffol

Collaboratori

Fabio Capello

Rosario Cavallo

Francesco Ciotti

Giuseppe Cirillo

Antonio Clavenna

Franco Giovanetti

Italo Spada

Angelo Spataro

Augusta Tognoni

Progetto grafico ed editing

Studio Oltrepagina, Verona

Programmazione web

Gianni Piras

Indirizzi

AMMINISTRAZIONE:

tel./fax 0783 57024

DIREZIONE:

direttore@quaderniacp.it

UFFICIO SOCI:

ufficiosoci@acp.it

STAMPA: Cierre Grafica

www.cierrenet.it

Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita online della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo:

www.quaderniacp.it**Redazione**

redazione@quaderniacp.it

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I testi vanno inviati alla redazione via e-mail (redazione@quaderniacp.it) con la dichiarazione che il lavoro non è stato inviato contemporaneamente ad altra rivista. Per il testo, utilizzare carta non intestata e carattere Times New Roman corpo 12 senza corsivo; il grassetto solo per i titoli. Le pagine vanno numerate. Il titolo (italiano e inglese) deve essere coerente rispetto al contenuto del testo, informativo e sintetico. Può essere modificato dalla redazione. Vanno indicati l'Istituto/Ente di appartenenza e un indirizzo e-mail per la corrispondenza. Gli articoli vanno corredati da un riassunto in italiano e in inglese, ciascuno di non più di 1000 caratteri, spazi inclusi. La traduzione di titolo e riassunto può essere fatta, se richiesta, dalla redazione. Non devono essere indicate parole chiave.

- Negli articoli di ricerca, testo e riassunto vanno strutturati in Obiettivi, Metodi, Risultati, Conclusioni.
- I casi clinici per la rubrica "Il caso che insegna" vanno strutturati in: La storia, Il percorso diagnostico, La diagnosi, Il decorso, Commento, Cosa abbiamo imparato.
- Tabelle e figure vanno poste in pagine separate, una per pagina. Vanno numerate, titolate e richiamate nel testo in parentesi tonde, secondo l'ordine di citazione.
- Scenari secondo Sakett, casi clinici ed esperienze non devono superare i 12.000 caratteri, spazi inclusi, riassunti compresi, tabelle e figure escluse. Gli altri contributi non devono superare i 18.000 caratteri, spazi inclusi, compresi abstract e bibliografia. Casi particolari vanno discussi con la redazione. Le lettere non devono superare i 2500 caratteri, spazi inclusi; se di lunghezza superiore, possono essere ridotte dalla redazione.
- Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 12, vanno indicate nel testo fra parentesi quadre e numerate seguendo l'ordine di citazione. Negli articoli della FAD la bibliografia va elencata in ordine alfabetico, senza numerazione. Esempio: Corchia C, Scarpelli G. La mortalità infantile nel 1997. Quaderni acp 2000;5:10-4. Nel caso di un numero di autori superiore a tre, dopo il terzo va inserita la dicitura et al. Per i libri vanno citati gli autori secondo l'indicazione di cui sopra, il titolo, l'editore, l'anno di edizione.
- Gli articoli vengono sottoposti in maniera anonima alla valutazione di due o più revisori. La redazione trasmetterà agli autori il risultato della valutazione. In caso di non accettazione del parere dei revisori, gli autori possono controdedurre.
- È obbligatorio dichiarare l'esistenza di un conflitto d'interesse. La sua eventuale esistenza non comporta necessariamente il rifiuto alla pubblicazione dell'articolo.

IN COPERTINA*Le due bambole, Lina Di Maio, Pediatra - Napoli*

Publicazione iscritta nel registro nazionale della stampa n. 8949
© Associazione Culturale Pediatri ACP
Edizioni No Profit



Obesità: quali azioni efficaci promuovere



Paolo Siani

Pediatra e Parlamentare

La Commissione Affari Sociali della Camera dei deputati che si occupa anche di sanità ha approvato una risoluzione sull'obesità. La risoluzione è uno degli atti con cui il Parlamento può dare delle indicazioni al Governo che è obbligato a tenerne conto. In Commissione la risoluzione ha carattere autonomo e consente di definire indirizzi settoriali sugli argomenti di competenza di ciascuna Commissione permanente.

È noto ormai che l'obesità rappresenta una vera emergenza per il nostro Paese e, da pediatra, spesso mi ero interessato al fenomeno anche istituendo quasi 15 anni fa in ospedale un ambulatorio dedicato a questi bambini.

È noto soprattutto ai pediatri che l'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per la salute, così come è noto che numerosi fattori ambientali e socioeconomici incidono sulle abitudini alimentari e gli stili di vita di un'intera popolazione.

L'obesità e l'eccesso ponderale sono prevenibili. Per questo motivo sono state intraprese a livello internazionale iniziative volte sia a promuovere stili alimentari adeguati, spostando i consumi da alimenti ricchi di zuccheri e grassi verso un maggiore consumo di frutta e verdura, sia a sensibilizzare le industrie alimentari verso la produzione di alimenti più sani ed equilibrati.

È inoltre ampiamente documentato che la prevalenza di obesità è fortemente associata a condizioni di svantaggio socioeconomico. Durante le audizioni svolte in Commissione l'ISTAT ha riportato i dati relativi alle disuguaglianze sociali nell'alimentazione e nell'attività fisica che concorrono a indicare che la maggiore parte delle abitudini insalubri sono inversamente correlate con il livello di istruzione e la classe sociale. I determinanti sociali rimangono una delle più importanti spiegazioni delle variazioni di salute nella popolazione italiana e pertanto rappresentano un bersaglio importante anche nelle iniziative di contrasto all'obesità.

Tutto ciò era noto ma attualmente da deputato mi sono impegnato a realizzare con gli altri miei colleghi della Commissione una risoluzione per chiedere al Governo di promuovere una serie di azioni per realizzare atti concreti che possano provare a ridurre l'incidenza di questa condizione fisica.

Si tratta di interventi nel campo della prevenzione con il coinvolgimento attivo di settori della società esterni al sistema sanitario, sia istituzionali che della società civile. Vengono auspicati interventi che siano in grado di ridurre l'impatto della pubblicità

anche nei luoghi dove i bambini si riuniscono, come scuole, parco giochi e asili nido.

Si chiede che l'industria realizzi prodotti alimentari per bambini con ridotta percentuale di grassi saturi, acidi grassi, zuccheri e sali liberi e anche che il Governo metta in atto una serie di norme che regolino il marketing alimentare rivolto ai bambini, con la possibilità di prevedere un sistema di monitoraggio e di notifica di eventuali reclami e di stabilire anche delle sanzioni per comportamenti lesivi della salute dei cittadini e in particolare dei bambini. Si invita il Governo ad assumere iniziative per stimolare l'industria alimentare a studiare una adeguata porzionatura dei prodotti per l'infanzia e l'adolescenza, tenuto conto che è il contenuto calorico globale quello che può indurre all'obesità.

Si ricorda, infine, che è necessario favorire in ogni modo lo svolgimento di attività fisica anche nelle scuole dell'infanzia e delle scuole primarie (per esempio attraverso l'esperienza pedi-bus per i trasferimenti casa-scuola).

Si chiede inoltre di intervenire affinché si diffonda un utilizzo costruttivo e positivo dei personaggi dei cartoon e delle trasmissioni televisive per promuovere una corretta alimentazione e incentivare la pratica sportiva, scoraggiando, così, il consumo di cibi ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale.

Si chiede che vengano promosse misure finalizzate a ridurre, anche sul web, l'esposizione di bambini e adolescenti a pubblicità e operazioni di marketing inappropriate, compresi i videogiochi realizzati per veicolare messaggi pubblicitari.

Infine, viene suggerito di sostenere e incoraggiare, presso le scuole e gli istituti di formazione, progetti didattici legati all'educazione alimentare, intesa tra l'altro anche come conoscenza dei prodotti, delle etichette, della provenienza degli alimenti, nonché a definire l'importanza di prodotti tipici, biologici, a chilometro zero, per accrescere negli studenti il senso di responsabilità sociale, verso la propria salute e l'ambiente, nonché il rispetto della biodiversità, in quanto conoscenze imprescindibili. Tutto questo lavoro e queste raccomandazioni saranno utili? Che ricadute avranno nella pratica clinica? Chi leggerà questo lavoro arriverà ai medici di famiglia e ai pediatri? Ma soprattutto il Governo darà seguito a queste raccomandazioni?

Siamo qui a vigilare.

✉ siani_p@camera.it

La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia



Gabriele Tridenti*, Cristina Vezzani**

*SC di Ostetricia e Ginecologia, Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS, Reggio Emilia; Past President Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza – SIGIA

**SC di Ostetricia e Ginecologia, Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS, Reggio Emilia

Elenco delle abbreviazioni

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists

CPP = chronic pelvic pain = dolore pelvico cronico

COX = ciclossigenasi

EP = estrogeni

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

FDA = Food and Drug Administration

GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone

IUD = intra uterine device

IUS = intra uterine system

LARC = long acting reversible contraception

LT = leucotrieni

MPA = medrossiprogesterone acetato

MTS = malattie a trasmissione sessuale

OTC = over the counter = farmaci da banco

OHVIRA = obstructed hemi vagina ipsilateral renal agenesis

OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

PCR = proteina C reattiva

PG = prostaglandine

PID = pelvic inflammatory disease = malattia infiammatoria pelvica

SIGO = Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

TENS = stimolazione elettrica transcutanea

WHO = World Health Organization = OMS

Definizione ed epidemiologia

La dismenorrea (dal greco antico δύσ- = difficile, μην = mese, ἄγω = scorrere), cioè flusso mestruale difficoltoso, è un quadro clinico caratterizzato da dolori crampiformi al basso addome che:

- richiedono l'utilizzo di farmaci o limitano le normali attività;
- insorgono con la mestruazione o poche ore prima o dopo;
- durano 24-48 ore;
- sono legati a ovulazione, durata ed entità del flusso.

Secondo l'OMS la dismenorrea è colpita fino all'81% delle donne ed è stata rilevata

TABELLA 1. Cause di dismenorrea secondaria

Endometriosi	Cistite interstiziale
Anomalie mülleriane ostruttive	Adenomiosi
PID	Miomi pedunculati sottosierosi
MTS	Polipi endometriali
Complicanze ostetriche	Sindrome aderenziale pelvica
Stenosi cervicale	Malattie infiammatorie intestinali
Cisti ovariche e dermoidi	Storia di abuso sessuale
Mutilazioni genitali	Psicopatologie

nel 67-90% delle 17-24enni. Nelle ragazze dismenorriche è stata inoltre dimostrata una più elevata incidenza, correlata con la severità del quadro algico, di sindrome premestruale e di disturbo disforico premestruale, e anche un aumentato rischio di sindromi ansioso-depressive.

Si descrivono due quadri clinici principali:

- **dismenorrea primaria:** dolori mestruali non legati a una patologia pelvica definibile;
- **dismenorrea secondaria:** dolori mestruali associati a una patologia pelvica, che può essere di varia natura e origine, come riportato nella **Tabella 1**.

A livello di diagnosi differenziale è bene ricordare che si definisce invece **dolore pelvico cronico (CPP)** un quadro algico nel distretto pelvico che dura 6 mesi o più. Può essere costante, intermittente, ciclico o aciclico e nelle adolescenti può presentare caratteristiche così variabili e confondenti da meritarsi l'appellativo di "Sindrome di Monna Lisa".

La dismenorrea primaria è il più comune disturbo ginecologico in età adolescenziale ed è la prima causa di assenze brevi da scuola e dal lavoro. Rara nei primi anni dopo il menarca, quando i cicli sono per lo più anovulatori, diventa più frequente nella media e tarda adolescenza con l'instaurarsi di cicli ovulatori. Si manifesta in genere non prima di 6-12 mesi dal menarca ed è spesso non diagnosticata, non trattata o trattata impropriamente, anche per il ritardo nell'accesso alle cure che è proprio delle adolescenti.

Quanto all'incidenza del fenomeno il 60-70% delle adolescenti riferisce flussi dolorosi e il 15% di loro deve interrompere le normali attività quotidiane, con assenze da scuola imputabili a dismenorrea dal 14 al 52% delle ragazze a seconda delle varie casistiche. In questa fascia d'età nel 90% dei casi si tratta di dismenorrea primaria e nel 10% di dismenorrea secondaria, specie endometriosi. Non sono state riscontrate differenze significative tra le ragazze di etnia bianca o nera.

TABELLA 2. La dismenorrea nelle adolescenti: fattori di rischio

Giovane età	Frequenti cambiamenti d'ambiente
Menarca precoce	Scarso supporto sociale
Flussi mestruali intensi e prolungati	Difficoltà nell'ambiente familiare
Familiarità	Basso livello socio-economico
Nulliparità	Periodi di stress
Fumo attivo o passivo	Insufficiente apporto di grassi polinsaturi
Sedentarietà	Elevato consumo di caffeina e derivati
Sottopeso	Presenza di altre sindromi dolorose
Obesità	Marcata retroversione uterina

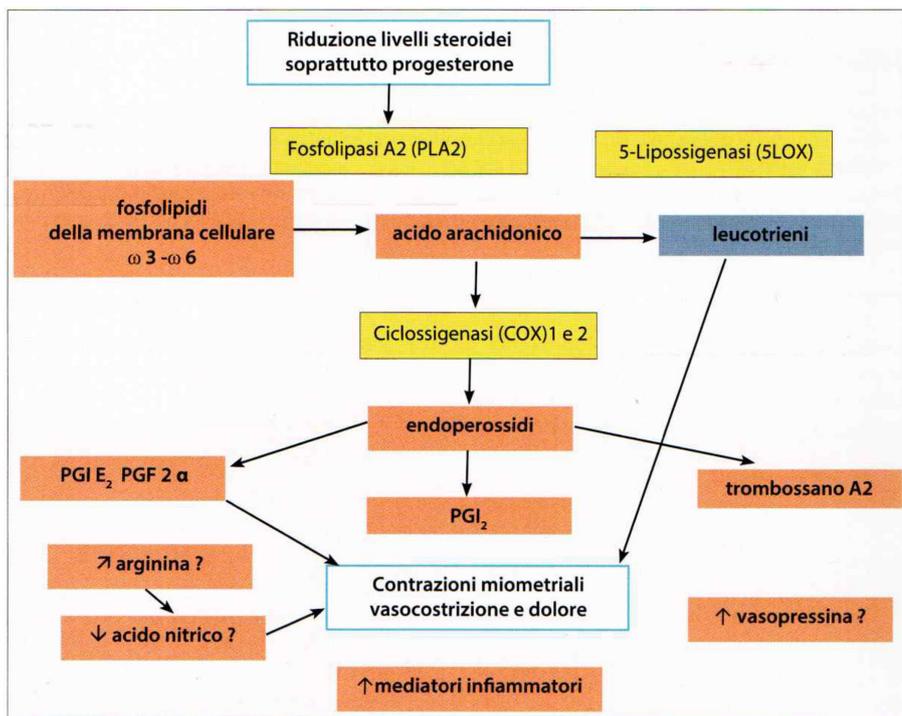


Figura 1. Sinossi fisiopatologica (da: Dei M, Bruni V. Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, 2016).

I fattori di rischio sono molteplici e di varia natura: familiari e personali, biologici e socio-ambientali. I principali sono elencati nella **Tabella 2**.

Fisiopatologia

Per Ippocrate di Kos (470-360 a.C.) la causa dei dolori mestruali era un'ostruzione cervicale con ristagno di sangue mestruale. Al giorno d'oggi si è focalizzata l'attenzione sugli acidi grassi ω-6, specie l'acido arachidonico, che aumentano nella membrana cellulare delle cellule endometriali dopo l'ovulazione e vengono rilasciati alla caduta premestruale del progesterone, con attivazione nell'utero della cascata delle prostaglandine (PG) e dei leucotrieni (LT). Dal processo infiammatorio così innescato derivano i crampi e i sintomi sistemici. L'aumento delle PGF2a determina vasocostrizione dei vasi miometriali con conseguente contrazione dei fasci muscolari, ischemia e dolore. Sempre l'incremento delle PGF2a, associato a quello dei LT, è alla base dei sintomi sistemici. Rispetto alle ragazze eumenorriche, nel sangue mestruale di ragazze dismenorriche si sono rilevate concentrazioni doppie di PGF2a e anche livelli più elevati di LT urinari. La fisiopatologia della dismenorrea è riassunta nella **Figura 1**.

Se si considerano altre ipotesi fisiopatogenetiche, possono dare vasocostrizione e contrazioni miometriali:

- elevate concentrazioni di vasopressina;
- bassi livelli di ossido nitrico;
- aumentati angoli di flessione dell'utero.

Per Cagnacci infatti, che in un certo modo ricalca Ippocrate nella sua visione fisiopatogenetica della dismenorrea, l'angolo di flessione tra corpo e collo dell'utero ha un'azione regolatrice della valvola tra corpo e cervice. La condizione ottimale è avere corpo e cervice sullo stesso asse, con un angolo di 180° + 30°. Angoli maggiori o minori ostacolano il flusso mestruale e possono essere alla base di contrazioni miometriali più forti e di dolori più intensi. Così marcate antiflessione e retroflessione possono dare aumento del dolore. Un angolo <150° è proprio delle nullipare mentre un angolo > 210° può dare il massimo del dolore, come rappresentato nella **Figura 2**.

Diagnosi

La diagnosi della dismenorrea si basa su:

- *anamnesi*;
- *esame obiettivo*;
- *ecografia*: non essenziale nella diagnosi di dismenorrea primaria, è invece molto utile nel workup della dismenorrea secondaria;

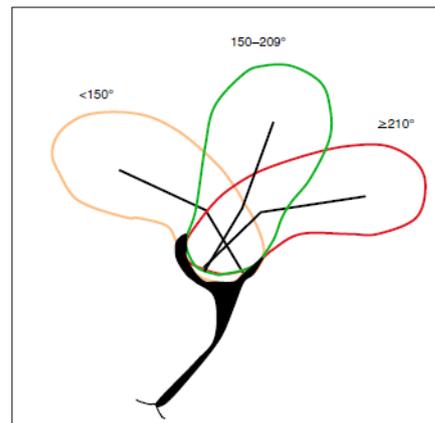


Figura 2. Angoli di flessione dell'utero (da Cagnacci A et al. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014).

- *esami di laboratorio*: non sono risolutivi, anche se emocromo, PCR e tamponi vaginali sono proponibili se si sospetta una PID, che può essere alla base di un quadro di dismenorrea secondaria.

L'anamnesi è fondamentale per la diagnosi, e deve incentrarsi sulla mestruazione e sulle sue caratteristiche per poter differenziare la dismenorrea primaria da quella secondaria. In particolare l'indagine deve focalizzarsi su quanto riportato nella **Tabella 3**.

Caratteristiche del dolore

Il dolore è il sintomo cardine della dismenorrea e a livello anamnestico deve essere indagato con particolare attenzione, valutandone accuratamente i vari aspetti:

- tipo, intensità, localizzazione, irradiazione;
- se presente al menarca;
- se insorto improvvisamente dopo cicli non particolarmente dolorosi;
- se stabile nel tempo o ingravescente.

L'anamnesi deve inoltre indagare:

- l'**attività sessuale** e, se iniziata, la presenza di **dispareunia**;
- la **contraccezione**, con utilizzo o meno di contraccettivi di barriera; la presenza di un nuovo partner;
- la **storia ostetrico-ginecologica**, indagando soprattutto algie pelviche, malattie a trasmissione sessuale (MTS), presenza di anomalie genitali, renali o in altri distretti, pregressa chirurgia

TABELLA 3. L'anamnesi

Età del menarca	Sintomi associati
Lunghezza dei cicli	Cronologia dei sintomi associati in base ai flussi
Regolarità dei cicli	Severità e durata dei sintomi associati
Date delle ultime due mestruazioni	Progressione dei sintomi associati nel tempo
Durata ed entità del flusso	Tempo trascorso tra menarca e sintomi
Dolore	Grado di disabilità della ragazza

TABELLA 4. Dismenorrea primaria: sintomi associati

Crampi	Diarrea
Nausea	Chiazze in viso
Vomito	Addominalgie
Gonfiori	Rossori
Inappetenza	Insonnia (specie nella dismenorrea grave)
Cefalea	Algie generalizzate
Dorsalgie	Depressione
Mal di gambe	Irritabilità
Debolezza	Nervosismo
Vertigini	

pelvica e sterilità, quest'ultima nelle fasce d'età più elevate;

- la **funzionalità intestinale o urinaria**;
- **altre problematiche mediche**, quali malattie infiammatorie intestinali;
- le **precedenti terapie**, focalizzandone le vie di somministrazione e l'efficacia;
- **altri trattamenti farmacologici** in atto;
- lo **stile di vita**, indagando l'attività fisica, l'alimentazione, il fumo;
- la presenza di **dismenorrea o endometriosi** nella madre e in parenti di 1°.

Bisogna anche tenere conto delle differenze culturali che vi possono essere nei riguardi della mestruazione e di come il modello parentale possa influenzare la percezione del dolore mestruale in un'adolescente.

Nella dismenorrea primaria, tipicamente altri **segni e sintomi** possono associarsi al dolore mestruale, elencati nella **Tabella 4**. Oltre al dolore mestruale, la dismenorrea secondaria può presentare segni e sintomi che le sono propri, che vengono riportati nella **Tabella 5**.

La **diagnosi di dismenorrea primaria è quindi essenzialmente anamnestica**, e incentrata su:

- dolori sovrapubici crampiformi oppure dolori sordi al basso addome;
- che si manifestano con l'instaurarsi di cicli ovulatori;
- che insorgono subito prima o subito dopo l'inizio del flusso;
- di intensità massima al picco del flusso;
- con frequenti sintomi associati;
- che durano 1 o 2 giorni;

TABELLA 5. Dismenorrea secondaria: segni e sintomi caratteristici

Algie pelviche croniche
Dispareunia
Dolori intermestruali
Perdite ematiche genitali anomale

- che si manifestano in modo simile in ogni ciclo.

La **scala analogica visuale**, ormai entrata nell'uso comune e di cui esistono varie versioni, permette un'agevole quantificazione soggettiva dell'intensità del dolore.

La **scala di Andersch e Milsom** (**Figura 3**) permette una stadiazione della dismenorrea, correlando l'intensità del dolore con la presenza di sintomi sistemici, limitazione delle attività quotidiane e utilizzo o meno di analgesici.

Considerando che la dismenorrea primaria insorge con l'instaurarsi di cicli ovulatori e non è di tipica comparsa postmenarcale, particolare attenzione deve essere posta al **timing dei sintomi algici**, per quanto riguarda soprattutto:

- **dismenorrea a insorgenza precoce e rapidamente ingravescente**, che compare subito dopo il menarca in una paziente ancora anovulatoria. Rimanda a un possibile quadro ostruttivo, in

primo luogo alla sindrome di Wunderlich (la sindrome OHVIRA degli anglosassoni), riportata nella **Figura 4**, di cui esistono più varietà. In questa un utero didelfo si accompagna a una vagina doppia, di cui una occlusa con agenesia renale ipsilaterale al lato ostruito, in cui si raccolgono i muco cervico-vaginali e il sangue mestruale, dando origine a raccolte fluide (emimucocolpo, emiematocolpo), spesso confuse con neoformazioni. Più raro, in rapporto 1:4 con la sindrome di Wunderlich, è l'utero setto con emivagina ostruita e agenesia renale ipsilaterale (**Figura 5**), che si manifesta con gli stessi sintomi. Anche la presenza di corni uterini rudimentali cavitati non comunicanti con la vagina può essere causa di dismenorrea secondaria. Il riscontro di un rene solitario, sempre presente nella sindrome di Wunderlich/OHVIRA e nel 30% di tutte le anomalie genitali femminili, impone un'attenta valutazione dei genitali interni, da eseguire alla diagnosi e, soprattutto, da ripetere e approfondire in età perimenarcale. È anche da tenere presente come spesso le anomalie ostruttive si accompagnino a endometriosi pelvica, secondaria al reflusso di sangue mestruale in peritoneo;

- **dismenorrea a insorgenza tardiva**, dopo anni di flussi asintomatici, che pone il sospetto di un quadro di dismenorrea secondaria legata all'endometriosi;
- **dismenorrea a insorgenza improvvisa**, in ragazze asintomatiche o con lievi sintomi, che deve far pensare alla ma-

Scala di Andersch & Milsom*J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017*

GRADO	CAPACITA' LAVORATIVA	SINTOMI SISTEMICI	ANALGESICI
Grado 0: flussi non dolorosi quotidianità integra	Integra	Nessuno	Non richiesti
Grado 1: flussi dolorosi, dolore lieve rari limiti quotidianità rara richiesta analgesici	Raramente limitata	Nessuno	Raramente richiesti
Grado 2: quotidianità limitata dolore moderato analgesici richiesti e efficaci rare assenze da scuola	Moderatamente limitata	Pochi	Moderatamente richiesti
Grado 3: attività molto limitate dolore severo analgesici poco efficaci	Molto limitata	Manifesti	Scarsamente efficaci

Figura 3. Scala di Andersch & Milsom, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1982.



Figura 4. Sindrome di Wunderlich / OHVIRA.

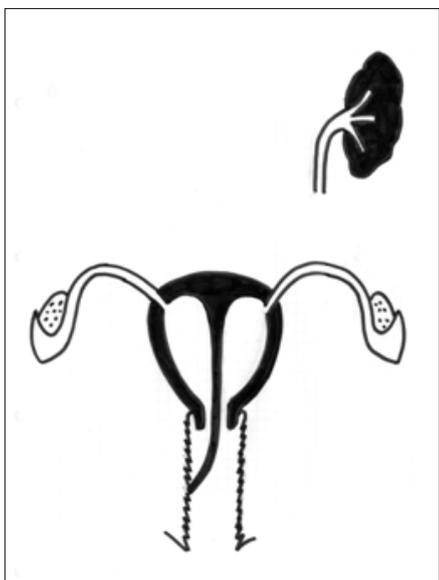


Figura 5. Utero setto con emivagina ostruita (G. Tridenti, immagini personali).

lattia infiammatoria pelvica o a complicanze della gravidanza iniziale (gravanza ectopica, aborto spontaneo).

L'esame obiettivo, da eseguire sempre, come raccomanda la buona pratica medica, deve prevedere:

- **palpazione dell'addome**, per escludere la presenza di masse che potrebbero sottendere patologie congenite ostruttive dell'apparato genitale;
- **ispezione dei genitali esterni**, per verificare la morfologia dell'imene ed escludere imeni anomali che potrebbero favorire il ristagno del sangue mestruale e la formazione di raccolte (ematocolpo o mucocolpo);
- **esame pelvico**, vaginale o rettale, da non eseguirsi necessariamente in tutte le pazienti:
 - non è indicato nelle ragazze vergini con dismenorrea da lieve a moderata;
 - è indicato:
 - se si sospetta una patologia organica o un'anomalia congenita;

- in assenza di risposta alle terapie mediche;
- nelle ragazze sessualmente attive.

Bisogna tenere ben presente che nella dismenorrea primaria l'esame obiettivo è negativo e che un'anamnesi significativa associata a un'obiettività negativa sono sufficienti per fare diagnosi.

Gli esami di laboratorio e le tecniche di imaging:

- non sono richiesti per la diagnosi di dismenorrea primaria;
- sono raccomandati quando si sospetti una dismenorrea secondaria.

Quanto all'ecografia pelvica (transaddominale, transvaginale, transrettale o transperineale) non vi sono evidenze a favore di un suo utilizzo routinario nella diagnosi di dismenorrea primaria, mentre è l'imaging di elezione nel workup della dismenorrea secondaria. È infatti in grado di identificare anomalie mülleriane ostruttive, miomi, endometriosi ma non le lesioni endometriose non ovariche. Nelle ragazze dismenorriche l'esame ecografico deve essere sempre eseguito quando vi sia il ragionevole sospetto di una patologia organica sottesa, cioè quando:

- le terapie di prima linea siano inefficaci;
- l'esame pelvico sia anomalo;
- l'esame pelvico sia impossibile o insoddisfacente.

Quanto alle altre tecniche di diagnostica strumentale, sono opportune le seguenti considerazioni.

La risonanza magnetica nucleare non è assolutamente indicata nella dismenorrea primaria mentre può essere utile se si sospettano adenomiosi, anomalie mülleriane, lesioni vescicali, e resta comunque un'indagine di secondo livello da proporre ed eseguire solo in casi selezionati.

L'isteroscopia e la sonoisterografia (tecnica ecografica che delinea il profilo della cavità uterina e dei canali tubarici con l'introduzione in utero di un mezzo di contrasto per via transvaginale) sono utili per la diagnosi di polipi endometriali e di miomi sottomucosi (patologie non frequenti in età giovanile), ma sono possibili solo in ragazze sessualmente attive. Entrambe le metodiche sono raramente indicate nella fascia adolescenziale, e solo nelle ragazze più grandi.

La laparoscopia è il gold standard per la diagnosi di endometriosi, malattia infiammatoria pelvica e sindrome aderenziale pelvica. Esame di secondo livello, deve essere presa in considerazione quando le terapie di prima linea sono inefficaci e vi è il fondato sospetto di patologia organica. Non deve essere rimandata nelle ragazze che non rispondono alla terapia perché l'endometriosi, prima causa di dismenor-

rea secondaria, è presente in circa 1/3 delle ragazze affette da algie pelviche croniche e nei 2/3 di quelle che si sono sottoposte a laparoscopia per questo motivo. L'esitazione a eseguire questa indagine invasiva nelle giovani ha contribuito a ritardare la diagnosi in media a dopo i 20 anni.

Terapia

La terapia della dismenorrea si propone di:

- ridurre l'intensità del dolore e degli altri sintomi associati;
- migliorare la qualità della vita quotidiana durante i flussi.

La terapia deve essere iniziata ogni volta che la storia clinica suggerisca una dismenorrea primaria.

Esistono varie opzioni terapeutiche, raggruppabili nelle categorie elencate nella Tabella 6.

TABELLA 6. Dismenorrea: classi terapeutiche
Terapie non farmacologiche
Terapie farmacologiche non ormonali
Terapie farmacologiche ormonali
Terapie complementari e alternative
Chirurgia

Modificare lo stile di vita è la prima e più importante terapia non farmacologica, che prevede:

- **incremento dell'attività fisica**, con esercizi di stretching, rilassamento muscolare. È stato dimostrato infatti come l'esercizio fisico migliori l'irrorazione pelvica e contribuisca al rilascio di β -endorfine;
- **variazioni nella dieta**, riducendo l'apporto di grassi animali e aumentando quello di acidi grassi ω -3, presenti nel pesce. La supplementazione con sali di magnesio, vitamina B6 e acidi grassi ω -3 è in grado infatti di favorire la produzione di PG e LT meno potenti con attenuazione del quadro clinico. Anche una dieta vegetariana povera di grassi comporta una diminuzione dei sintomi;
- **ridurre/eliminare il fumo e l'apporto di caffeina**;
- **tenere la pelvi al caldo durante il periodo mestruale** porta a un miglioramento dei sintomi anche se con scarse evidenze. Il calore locale può essere applicato con varie modalità: bende calde o la classica boule con acqua calda, ma esistono anche bende adesive che generano "calore chimico". Secondo alcune esperienze il calore topico è più efficace del paracetamolo e assimilabile all'ibuprofene.

Pur con scarse evidenze, migliora la dismenorrea anche:

- la **stimolazione elettrica transcutanea (TENS)**, che può essere a bassa o ad alta frequenza, con risultati superiori al placebo per quest'ultima. Autoregolata dal paziente, questa metodologia non prevede l'assunzione di farmaci e non comporta rischi. Agisce su fibre nervose cutanee A propriocettive, senza attivare le fibre C del dolore. Eleva la soglia del dolore e previene l'arrivo al midollo spinale degli stimoli algici pelvici. Favorisce inoltre la liberazione di β -endorfine e migliora l'irrorazione uterina;
- l'**agopuntura**: ben tollerata, senza effetti collaterali, approvata dalla FDA, può portare a un significativo miglioramento nella dismenorrea moderata o severa, con un effetto che perdura nel tempo anche se la sua applicazione nella dismenorrea necessita di ulteriori studi. Più costosa dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e dei contraccettivi orali, può essere indicata in pazienti che rifiutano queste terapie o che presentano controindicazioni.

Sono state utilizzati anche:

- **apparecchiature magnetiche**, costituite da magneti statici da applicare sotto la biancheria, sono state utilizzate nel trattamento della dismenorrea, ma le evidenze sono scarse;
- **interventi comportamentali**, mirati a un controllo centrale del dolore, includono: esercizi di rilassamento, biofeedback, counselling sulla gestione del dolore. La loro efficacia è limitata, vi sono pochi dati e l'evidenza è scarsa; non sono raccomandati dalla Cochrane Library;

- **manipolazioni del rachide**, che considerano la stretta associazione tra le vie simpatiche e parasimpatiche che innervano la pelvi e i tratti vertebrali T10-2L e S2-S4. Presuppongono che una disfunzione meccanica delle vertebre porti a ridotta mobilità del rachide con un'alterazione delle vie simpatiche che regolano l'irrorazione degli organi pelvici, che determina vasocostrizione da cui dismenorrea. La manipolazione di queste vertebre aumenterebbe la mobilità del rachide con conseguente aumento dell'apporto ematico alla pelvi per azione sull'innervazione dei vasi, da cui deriverebbe un miglioramento della dismenorrea, di cui la Cochrane non porta alcuna evidenza;
- **reflessoterapia**, senza evidenze certe e citata solo a livello aneddotico, si basa sul presupposto che orecchie, mani e piedi abbiano aree riflesse collegate con altre parti del corpo. L'orecchio, in particolare, avrebbe punti correlati a ogni parte del corpo. La pressione su punti specifici di questi organi attiverebbe energia che determinerebbe la guarigione. Si attua applicando un seme all'orecchio con un cerotto o stimolando le mani o, ancora meglio, i piedi. Tra le **terapie farmacologiche non ormonali** si trovano i farmaci da banco, i cosiddetti "over the counter" (OTC) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Il **paracetamolo**, principale e più diffuso farmaco da banco, è molto autoprescritto per i dolori mestruali ma non è raccomandato dalle principali linee guida perché la sua efficacia nel trattamento della dismenorrea non è conclusiva.

- I **FANS** sono invece considerati di prima scelta nel trattamento della dismenorrea primaria. Agiscono attraverso l'inibizione delle ciclossigenasi COX-1 e COX-2, riducendo così la produzione di prostaglandine. Devono essere assunti dall'inizio del flusso e/o dalla comparsa di altri sintomi associati, o anche da 1-2 giorni prima, e continuati per un periodo di 2-3 giorni o fino alla fine dei dolori. Il dosaggio deve essere il massimo raccomandato, con carico iniziale pari a 2 volte la dose standard, poi con dosi suddivise durante il giorno. Devono essere assunti preferibilmente dopo i pasti per evitare possibili risentimenti gastrici, aumentando anche l'apporto di liquidi. Bisogna ricordare come alcuni preparati possano variare l'intensità del flusso mestruale. Secondo la Cochrane Library non vi sono sufficienti evidenze per stabilire se un FANS sia più efficace di altri e nella prescrizione si devono considerare preferenze ed efficacia individuali. Data l'alta incidenza di automedicazione e di trattamenti impropri, particolarmente importante per le più giovani è un supporto educativo sulla mestruazione. Se un preparato è inefficace, è giustificato provare un altro FANS prima di passare a un'altra categoria farmacologica.
- Gli **inibitori selettivi della ciclossigenasi COX-2 (Colecxib)** non sono raccomandati per i possibili effetti collaterali cardiaci (aumentata incidenza di infarto miocardico) e trovano indicazione solo in presenza di ulcera o di intolleranza agli altri FANS. Il loro utilizzo nelle adolescenti è approvato dalla FDA solo nelle over 18.

Le caratteristiche dei FANS di più comune impiego nella dismenorrea, con i loro effetti sul flusso, sono riportati nella **Figura 6**.

Per il rischio di indurre dipendenza e di scatenare fenomeni di ipersensibilità al dolore, gli oppioidi, tramadolo incluso, sono controindicati nel trattamento della dismenorrea nelle adolescenti.

Le **terapie farmacologiche ormonali** prevedono principalmente l'utilizzo di derivati degli ormoni sessuali femminili, in varie combinazioni e vie di somministrazione, e possono essere utilizzati in associazione con i FANS, se necessario.

- I **contraccettivi orali combinati**, che nella maggior parte dei prodotti associano l'etinilestradiolo a un progestinico (solo due preparati utilizzano l'estrogeno naturale β -estradiolo), sono farmaci efficaci e sicuri nelle adolescenti. All'azione sulla dismenorrea associano altri effetti utili nell'età giovanile, quali la contraccezione e l'azione miglio-

Gruppo	Principi attivi	Picco concentrazione plasmatica	Emivita	Altri effetti
Acidi carbossilici	Acido acetilsalicilico	1 ora	2-3 ore	Aumento di flusso
	Ibuprofene	40 min	2-4 ore	Non modifica flusso
Acidi propionici	Ketoprofene	1-2 ore	2 ore	Fotosensibilizzante; aumenta il sanguinamento
	Naprossene	1 ore	14 ore	Aumenta il sanguinamento
Derivati acido acetico	Indometacina	2 ore	2.5 ore	Maggiori effetti gastrici
	Sulindac	2 ore	1 ore	
	Diclofenac	2-3 ore	1-2 ore	Aumentano il sanguinamento
	Etodolac	1 ore	7 ore	
Fenamati	Acido mefenamico	2-4 ore	3-4 ore	Effetto inibitorio anche su leucotrieni e su PG già formate.
	Meclofenamato	1-2 ore	2 ore	Riduzione del flusso
Acidi enolico	Piroxicam	2-4 ore	45-50 ore	Maggiori effetti gastrici
	Piroxicam + beta ciclodestrina	30 -60 minuti	45-50 ore	
Derivato solfoanilidico	Nimesulide	2 ore	3 ore	Riduce il sanguinamento Maggiore epatotossicità

Figura 6. Caratteristiche dei principali FANS utilizzati nella dismenorrea (da: Dei M, Bruni V. Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, 2016).

rativa sull'acne. Agiscono limitando la crescita e lo spessore dell'endometrio e inibendo ovulazione e produzione di progesterone, effetti questi che si traducono in una minore produzione di PG e LT. Considerando il classico ciclo di assunzione di 21 giorni + 7 giorni di pausa, se i sintomi persistono nella settimana di sospensione si devono prescrivere cicli estesi (cioè senza pause) di 3 mesi. I trattamenti continui sono da preferirsi anche per la migliore compliance rispetto agli schemi che prevedono una sospensione ciclica.

- La **pillola a solo progestinico** è in grado di ridurre l'intensità del flusso mestruale e i crampi, associando anche il vantaggio di un'assunzione in continua, ma il suo utilizzo routinario nella dismenorrea necessita di ulteriori studi.
- Anche l'**estroprogestinico transdermico** può essere utile nella dismenorrea, ma come la pillola a solo progestinico necessita di ulteriori evidenze.
- L'**anello estroprogestinico vaginale** è stato verificato essere più efficace dei preparati transdermici e può essere utilizzato in regime esteso per 84 giorni.
- Gli **agonisti del GnRH** sono indicati nel trattamento della dismenorrea e dell'endometriosi ma il loro impiego nelle adolescenti è limitato dal rischio di demineralizzazione ossea che si verifica in trattamenti che si prolungano per oltre 6 mesi e che richiederebbero un trattamento estroprogestinico di supporto, la cosiddetta "add back therapy". Non devono essere prescritti in adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Sempre tra i trattamenti ormonali utilizzabili nella dismenorrea troviamo i **contraccettivi a lunga durata d'azione**, i cosiddetti **LARC** (long-acting reversible contraception), che annoverano i dispositivi intrauterini (IUS) al Levonorgestrel, oggi utilizzabili anche nelle adolescenti e nelle nullipare, e l'impianto sottocutaneo all'Etonorgestrel, nonché il Medrossiprogesterone Acetato Depot per via i.m.

- **IUS al Levonorgestrel (Mirena)**: è in grado di ridurre l'entità del flusso e il dolore mestruale sia nella dismenorrea primaria che in quella secondaria. Il suo utilizzo nelle adolescenti è stato approvato dal WHO e dalle principali società scientifiche, tra cui l'americana ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) e l'italiana SIGO (Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia). Lo Jaydess e il Kyleena, entrambi IUS al Levonorgestrel di più recente fabbricazione, possono essere un'ulteriore opportunità ma necessitano di ulteriori studi.

- **Impianto sottocutaneo all'Etonorgestrel (Nexplanon)**: è di verificata efficacia nella dismenorrea.
- **Medrossiprogesterone Acetato Depot, 150 mg i.m. ogni 11-13 settimane**. È un contraccettivo molto efficace, capace di ridurre l'entità del flusso e del dolore mestruale, ma nelle adolescenti comporta un rischio di demineralizzazione ossea e di aumento di peso. Non è disponibile in Italia.

Le **terapie complementari e alternative** sono state proposte come una soluzione "naturale" per la dismenorrea, senza notevoli evidenze secondo la Chocrane Library. Sono stati suggeriti vari trattamenti, in primo luogo supplementazioni vitaminiche, partendo dal presupposto che nelle pazienti affette da dismenorrea primaria vi sia un minor consumo di frutta, uova e pesce. Tra le varie proposte troviamo:

- **Vitamina B1**, 100 mg/die per 60 giorni, con un effetto documentato, meccanismo d'azione ignoto ed evidenze di qualità "moderata. Probabilmente agisce invertendo sintomi legati al suo deficit (diminuita soglia dolore, crampi) e ne andrebbe verificato anche l'adeguato apporto alimentare.
- **Vitamina B6**, alla dose di 200 mg/die, darebbe un effetto positivo ma necessita di ulteriori studi.
- **Vitamina E**, 500 mg/die, da 2 giorni prima a 3 giorni dopo l'inizio dei flussi. Sarebbe in grado di inibire la protein chinasi C, che rilascia l'acido arachidonico di membrana, portando a un significativo miglioramento dei sintomi, ma le evidenze sono di qualità "bassa".
- **Olio di pesce**, da salmone, tonno, halibut. Contiene acidi grassi polinsaturi ω-3 (linolenico, eicosapentenoico, docosaesaenoico), il cui aumentato apporto alimentare sarebbe in grado di ridurre la dismenorrea per competizione con gli acidi grassi ω-6 rilasciati dalla membrana alla mestruazione e poi metabolizzati a PG. 2,5 g/die possono essere utili a ridurre i sintomi, ma i dati disponibili non

sono conclusivi. Sono possibili effetti collaterali quali nausea, acne, dispepsia, sapore di pesce. Secondo Cochrane l'efficacia non è significativa.

- **Magnesio**, al dosaggio di 500 mg/die, è più efficace del placebo, ma necessita di ulteriori studi. Il suo meccanismo d'azione è ignoto, sembra diminuire la sintesi di PG. Sono possibili effetti collaterali quali diarrea e voltastomaco. Non è indicato in presenza di insufficienza renale per il rischio di ipermagnesemia.

Le terapie complementari e alternative annoverano anche prodotti dell'**erboristica orientale**, tra cui:

- **Toki-shakuyaku-san**: giapponese, composto da varie piante quali angelica, radici di peonia, rizomi di ginger. 7.5 mg/die, in dosi suddivise, avrebbe un effetto positivo, ma l'evidenza è "bassa".
- **Erboristica iraniana**, a base di zafferano, semi di sedano, anice, la cui evidenza varia da "bassa" a "molto bassa".
- **Erboristica cinese**: di cui si ricorda un decotto di 4 erbe, tra cui peonia e angelica. Preparato secondo una ricetta tradizionale, dalla sua estrazione acquosa si ricavano granuli incapsulati: 15 capsule/die per 5 giorni dall'inizio del flusso o del dolore porterebbero dopo 3 cicli a un miglioramento che persiste nel tempo, ma le evidenze sono limitate.

I principali trattamenti della dismenorrea, di efficacia certa o probabile, sono riassunti nella **Tabella 7**. La **terapia chirurgica**, in primo luogo la **laparoscopia**, è indicata con finalità diagnostiche e terapeutiche quando vi sia un fondato sospetto di dismenorrea secondaria, specie di endometriosi, e va proposta se le terapie di primo approccio sono inefficaci, in particolare dopo 6 mesi di estroprogestinici senza effetto.

Endometriosi e anomalie mülleriane ostruttive sono le principali cause di dismenorrea secondaria, meritevoli di un approccio chirurgico.

L'**endometriosi**, presente nel 10% delle donne in età riproduttiva, è stata riscon-

TABELLA 7. Trattamenti della dismenorrea: sinossi

Efficacia certa	Efficacia probabile
Di primo impiego: - FANS - estroprogestinici orali Soppressione dei flussi: - EP a regime esteso - IUS al Levonorgestrel - MPA i.m. (no in Italia)	Metodiche fisiche: - calore topico - agopuntura - magneti topici - TENS Erboristica e integratori: - tiamina - tocoferolo - olio di pesce

TABELLA 8. Endometriosi: marcatori di rischio nelle adolescenti

Algie pelviche croniche, cicliche o non cicliche
Dismenorrea severa
Utilizzo non contraccettivo degli EP orali per dismenorrea
Dismenorrea resistente ai FANS o agli EP orali
Interferenze con la quotidianità durante i flussi (assenze scolastiche)
Dispareunia o dischezia durante le mestruazioni
Storia di cisti ovariche benigne
Menarca precoce (≤ 12 anni ma non oltre 14 anni)
Storia familiare di endometriosi

trata nel 62% delle adolescenti sottoposte a laparoscopia per dismenorrea grave o algie pelviche croniche. Anche se in questa fascia d'età sono per lo più lesioni minime o lievi, sono state riscontrate anche lesioni di 3° o 4° grado, da trattare nella stessa seduta laparoscopica, che deve essere diagnostica e terapeutica. Il tempo medio riportato in Letteratura tra comparsa dei sintomi e trattamento dell'endometriosi è 10 anni. Considerando che diagnosi e terapia precoci prevengono le sequele, la giovane età non deve essere un freno all'approfondimento diagnostico di una dismenorrea resistente alla terapia. Uno stretto follow-up postchirurgico è poi mandatorio per la prevenzione delle ricorrenze. I marcatori di rischio che devono far sospettare l'endometriosi nelle adolescenti sono elencati nella Tabella 8.

Per la diagnosi precoce dell'endometriosi nelle adolescenti, le 5 regole pratiche sono:

1 mai sottostimare il dolore;

- 2 tenere sempre presente la possibilità dell'endometriosi e dell'adenomiosi;
- 3 fare anamnesi accurata prima dell'esame obiettivo e della ecografia;
- 4 trattare il dolore (paracetamolo, FANS, EP orali, pillola progestinica...);
- 5 programmare frequenti visite di follow-up (dapprima ogni 3-6 mesi, poi una volta all'anno).

Nelle ragazze che si sottopongono a una laparoscopia diagnostica per dismenorrea o algie pelviche l'ACOG consiglia di considerare l'inserzione di un IUD al Levonorgestrel durante l'intervento.

Se le malformazioni genitali, di varia gravità, sono presenti nel 7% della popolazione femminile, le **anomalie ostruttive** sono la causa del 12-16% delle dismenorree gravi, in particolare di quelle a insorgenza precoce e insensibili alla terapia. Qualunque anomalia ostruttiva del tratto genitale, sia imenale, vaginale, o mülleriana, può

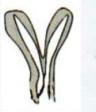
QUADRO CLINICO	CARATTERISTICHE	SCHEMA
Corno rudimentario con endometrio funzionante (comunicante o meno)	Utero unicorne e corno accessorio	
Ematocolpo/ematometra per ostruzione vaginale	Utero doppio (didelfo o setto) con emivagina (raramente emicervice) ostruita	
Massa uterina accessoria cavitata (ACUM)	Miniutero all'interno del miometrio	
Adenomioma cistico	Adenomioma con cavità riempita di fluido e sangue	

Figura 7. Quadri malformativi ostruttivi (da: Dei M, Bruni V. Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, 2016).

essere causa di dismenorrea secondaria. Anche se sono descritti quadri ostruttivi più rari (Figura 7), l'utero didelfo/setto con emivagina ostruita e agenesia renale ipsilaterale e il corno uterino rudimentale cavitato non comunicante sono le malformazioni di più frequente riscontro nella dismenorrea secondaria. Se per quest'ultimo il trattamento è la rimozione del corno ostruito per via laparoscopica, i quadri con ostruzione vaginale richiedono la ricanalizzazione del tratto genitale mediante rimozione transvaginale del setto ostruente. Altri possibili approcci chirurgici proposti nella dismenorrea, ma attualmente con insufficienti evidenze da renderli raccomandabili, sono:

- **neurectomia presacrale**, che consiste nella sezione totale dei nervi presacrali, con buona efficacia sul dolore ma con possibili complicazioni;
- **ablazione laparoscopica dei nervi utero-sacrali**, che si è visto però non migliorare la dismenorrea, con rischio di complicazioni;
- **ablazione endometriale e isterectomia**: interventi definitivi, sono assolutamente non proponibile nelle adolescenti ma possibili in donne con figli e patologie uterine concomitanti.

Concludendo, la dismenorrea colpisce fino al 70-90% delle adolescenti, con dismenorrea primaria nel 90% dei casi e dismenorrea secondaria nel 10%. I FANS sono il trattamento di prima scelta, specie nelle virgo, e vanno somministrati in modo corretto e a dosi piene. Se inefficaci, provare con un secondo preparato. Gli EP orali, di prima scelta nelle dismenorroe sessuali

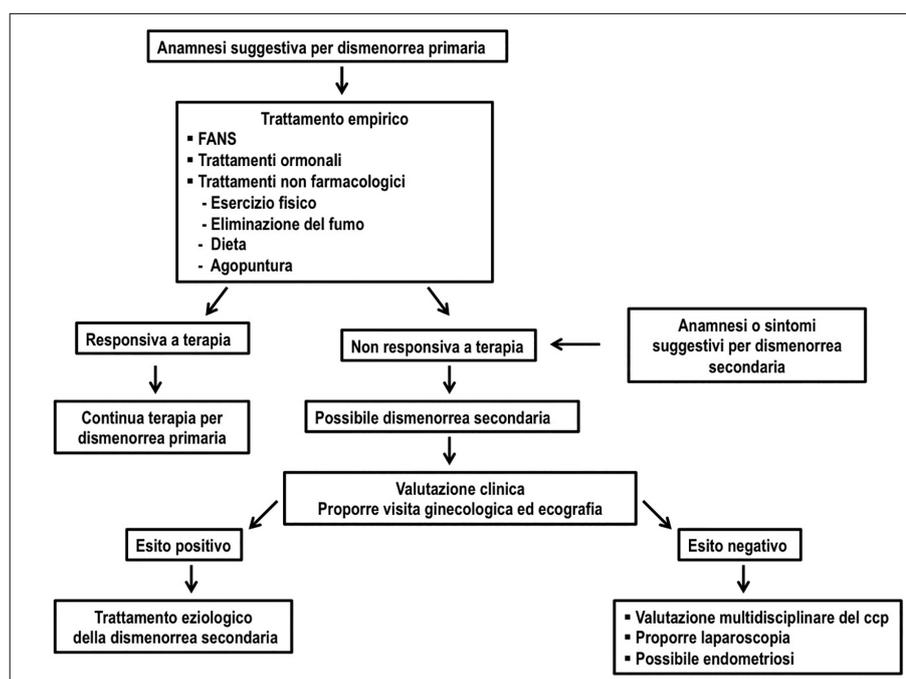


Figura 8. L'approccio all'adolescente con dismenorrea secondo l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion N.760 Obstet Gynecol 2018;132(6):e249-e258).

mente attive, vanno prescritti dopo 3-6 mesi di terapia con FANS senza esito. In casi particolarmente difficili considerare i regimi estesi. Efficacia dei LARC nella dismenorrea. Indipendentemente dalla terapia scelta, bisogna monitorare l'efficacia del trattamento nelle ragazze con presunta dismenorrea primaria. La risposta al trattamento conferma la diagnosi. Dopo 3-6 mesi senza risposta alla terapia, è necessario:

- verificare l'aderenza alla terapia, che può essere scarsa nelle adolescenti per dimenticanza, imbarazzo con i pari, conflitti con i genitori, e deve essere supportata;
- proporre accertamenti per un'eventuale dismenorrea secondaria.

La laparoscopia è proponibile dopo 3-6 mesi di terapia con EP senza esito, nel sospetto di una dismenorrea secondaria di cui la prima causa è l'endometriosi. Questa va diagnosticata e trattata nella stessa seduta chirurgica, cui deve seguire un accurato follow-up per prevenire le recidive. Le anomalie ostruttive sono causa del 12-16% delle dismenorree gravi, da trattare ricanalizzando il tratto genitale.

✉ gabrieletridenti@gmail.com

ACOG Committee Opinion. Number 760, December 2018. Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol* 2018;132:e249-e258.

Akerlund M. Modern treatment of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:563-4.

Andersch B, Milsom I. An epidemiological study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:655-60.

Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2011;84(2):155-9. doi: 10.1016/j.contraception.2010.11.002. Epub 2010 Dec 23.

Benagiano G, Bianchi P, Brosens I. Ovarian endometriomas in adolescents often represent active angiogenic disease requiring early diagnosis and careful management. *Minerva Ginecol* 2017;69:100-7. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03919-8. Epub 2016 May 13.

Bettendorf B, Shay S, Tu F. Dysmenorrhea: contemporary perspectives. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:597-603. doi: 10.1097/OGX.0b013e31817f15ff.

Cagnacci A, Grandi G, Cannoletta M, Xholli A, Piacenti I, Volpe A. Intensity of menstrual pain and estimated angle of uterine flexion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:58-63. doi: 10.1111/aogs.12266. Epub 2013 Dec 3.

Cameron IT, Campbell S. Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod Update*. 1998;4:565-9.

Dei M, Bruni V. Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Officina Editoriale Oltrarno Ed., Firenze, 2016.

French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2008;10:1-7.

Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2157-70. doi: 10.1517/14656566.2012.725045.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD001751. doi: 10.1002/14651858.CD001751.pub3. Review.

Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2014;89:341-6.

Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG* 2010;117:185-92. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02407.x.

Ryan SA. The Treatment of Dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:331-42. doi: 10.1016/j.pcl.2016.11.004.

Sanfilippo J, Erb T. Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:257-67. doi: 10.1097/GRF.0b013e31816d2307.

Stuparich MA, Donnellan NM, Sanfilippo JS. Endometriosis in the adolescent patient. *Semin Reprod Med* 2017;35:102-9.

Tomás-Rodríguez MI, Palazón-Bru A, Martínez-St John DR, Navarro-Cremades F, Toledo-Marhuenda JV, Gil-Guillén V. Factors Associated with Increased Pain in Primary Dysmenorrhea: Analysis Using a Multivariate Ordered Logistic Regression Model. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:199-202. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.007. Epub 2016 Sep 29.

Tridenti G, Vezzani C. Dysmenorrhea. In: *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology*, 77-97. Fulghesu AM Ed, Springer, Cham, 2018.

Valentin L, Sladkevicius P, Kindahl H, Broeders A, Marsal K, Melin P. Effects of a vasopressin antagonist in women with dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:170-7.

Zannoni L, Forno SD, Paradisi R, Seracchioli R. Endometriosis in Adolescence: Practical Rules for an Earlier Diagnosis. *Pediatr Ann* 2016;45:e332-5. doi: 10.3928/19382359-20160727-03.



Ricordiamoci del tummy time

Il bambino sovrappeso all'età di 2 anni ha una probabilità 5 volte di più di esserlo a 12 anni rispetto a un normopeso (WHO 2016); i fattori che aiutano a generare questo eccesso di peso sono l'obesità materna, l'aumento di peso o il fumo della madre in gravidanza, l'eccessiva velocità di crescita ponderale durante la prima infanzia, la scarsità di sonno e lo scarso movimento (NEJM 2013;369:2173-5; Am J Prev Med 2016;50:761-79). Il raggiungimento delle principali tappe dello sviluppo neuromotorio (la stazione seduta, il gattonamento, il camminare) è spesso rallentato nei bambini sovrappeso. E se stimolassimo una vivace attività fisica già nei primi mesi di vita potremmo migliorare la curva di crescita nel primo anno di vita? Questa interessante domanda è l'oggetto di uno studio che ha osservato le tappe dello sviluppo e l'attività motoria di 119 lattanti nordamericani. A fare la differenza è stato il tummy time: i bambini che già all'età di due mesi erano posti a pancia in giù durante i momenti di gioco avevano un BMIz score a quattro mesi migliore rispetto a quelli che rimangono più spesso incarcerati nelle sdraiette o seggioline. Inoltre, un tummy time > 20'/die a due mesi era associato a un migliore sviluppo neuromotorio a quattro mesi (J Pediatr Health Care 2019;33:80-91). Lo studio è esplorativo e quindi non possiamo trarre conclusioni definitive, però possiamo incoraggiare i genitori a far muovere di più i loro bambini, considerando anche che la stazione supina prolungata favorisce la plagiocefalia, innocua deformità associata tuttavia a un lieve ritardo dello sviluppo (Pediatrics 2019;143:e20182373).

Costantino Panza

Una storia ciclica...



Stefania Manetti*, Costantino Panza**, Antonella Brunelli***

*Pediatria di famiglia, Piano di Sorrento (Napoli); **Pediatria di famiglia, Sant'Ilario d'Enza (Reggio Emilia)

***UO di Pediatria e Consultorio Familiare, Cesena-AUSL della Romagna

*“E stiamo davanti alla luce del fuoco
che abbiamo ereditato
dall'inizio della storia
come fecero le nostre madri e nonne
e le madri loro”.*

ISHIGAKI RIN

Le donne nascono con due ovaie, piccole come acini d'uva, localizzate ai lati dell'utero. Le ovaie sono ripiene di migliaia di cellule chiamate ovociti. Con la pubertà le ovaie cominciano a produrre degli ormoni, in particolare gli estrogeni, che provocano dei grandi cambiamenti: cominciano a crescere i seni, compaiono i primi peli e poi il primo ciclo mestruale. Dalle migliaia di ovociti solo circa 400 arriveranno però a una completa maturazione dopo la pubertà. Tutto questo trambusto nasce sotto il controllo del nostro cervello, che al momento giusto, e in tempi diversi da ragazza a ragazza, comincia ad attivare una piccola ghiandola, la ghiandola pituitaria, che invia due “messaggeri chimici”, FSH e LH, chiamati gonadotropine. Questi “emissari” partono per arrivare alle ovaie con l’ordine” di produrre ormoni e di rilasciare una volta al mese un piccolo ovocita maturo. Questo ovocita viaggerà poi verso l'utero e, arrivato a destinazione, se non trova spermatozoi pronti a fertilizzarlo, dopo circa due settimane sarà eliminato e il rivestimento dell'utero, l'endometrio, ricco di sangue, si ispessirà e si sfalderà. Questo flusso di sangue è chiamato mestruazione. L'intero processo è definito ciclo mestruale.

Cosa si avverte con il ciclo mestruale?

Un liquido che defluisce lentamente, con pause e riprese, dalla vagina, a volte anche con piccoli coaguli. Anche se può sembrare che esca molto sangue, in realtà non è così.

Cosa succede se il primo ciclo ritarda?

Il primo ciclo mestruale può comparire dai 9 fino ai 15 anni di età. È un intervallo ampio che dipende da tanti fattori, per esempio, le ragazze che praticano molto sport o una importante perdita di peso non possono ritardare la comparsa.

Il ciclo mestruale è mensile, in media ogni 28 giorni, ma può essere anche più breve o più lungo, dai 21 ai 35 giorni. Normalmente la mestruazione ha una durata me-

dia di 3-7 giorni e non sempre con la stessa intensità. Generalmente il flusso di sangue è maggiore nei primi giorni, per poi ridursi verso la fine; ma con i primi cicli mestruali è anche normale l'alternarsi di cicli intensi e cicli brevi.

Cosa succede se il ciclo non è regolare?

Nei primi due anni il ciclo può essere irregolare, questo perché gli ormoni che regolano questa speciale funzione non sono ancora completamente funzionanti; anche altre condizioni, come le variazioni di peso, le diete, lo stress, l'esercizio fisico, le malattie o semplicemente i cambiamenti in generale, come per esempio uno trasferimento, possono causare un ritardo.

Tuttavia, con l'inizio di una attività sessuale, una mancanza del ciclo può essere indizio di gravidanza. Se l'irregolarità persiste e in presenza di un qualsiasi dubbio è bene rivolgersi al proprio pediatra per ulteriori consigli.

Allo stesso modo se i cicli sono molto ravvicinati e si manifestano 2-3 volte nel mese, è bene rivolgersi a un medico per verificare se la perdita di sangue possa aver causato un'anemia da carenza di ferro.

Un buon modo per capire se il ciclo è regolare è di annotare i cicli mensilmente su un piccolo diario.

Che cosa è il menarca?

Per menarca si intende la comparsa del primo ciclo mestruale. Il menarca non significa che lo sviluppo è completato, infatti le ragazze possono continuare a crescere e a svilupparsi. È un cambiamento importante, e da quel momento in poi la convivenza mensile con le mestruazioni può essere facile per alcune e meno per altre, quando è preceduta o accompagnata da dolori anche intensi. Questi dolori crampiformi possono rendere la vita difficile, causare assenze scolastiche e da pratiche sportive e compromettere la vita di relazione e sociale.

Che cosa è la dismenorrea?

La parola dismenorrea deriva dal greco e significa ciclo doloroso e difficile. Circa il 60% delle ragazze ne soffrono.

Cosa provoca i crampi?

I crampi sono causati dall'utero che si contrae e si rilascia per fare in modo che

il sangue presente nella sua cavità possa uscire. L'utero è un organo rivestito internamente da un tessuto, l'endometrio, che produce delle sostanze, le prostaglandine. Sono queste sostanze che aumentano l'intensità delle contrazioni.

I crampi possono comparire da 1 a 2 giorni prima del ciclo e accompagnarli anche durante la sua durata.

È normale avere dei crampi durante il ciclo mestruale?

Sì, è del tutto normale, proprio perché l'utero ha bisogno di contrarsi per espellere il sangue. A volte il dolore può essere molto intenso e non facilmente governabile con i farmaci consigliati dal proprio medico. È sempre bene non sottovalutare i segnali che il nostro corpo ci invia e interpellare il pediatra per ulteriori consigli.

Con il primo ciclo mestruale e con quelli successivi è normale che ci sia una irregolarità, questo perché i primi cicli possono verificarsi senza una ovulazione, e questo può succedere anche per diversi mesi o a anche qualche anno dal menarca. Per avere i crampi è necessaria l'ovulazione, per questo motivo i dolori crampiformi mestruali possono manifestarsi anche dopo i primi due anni dal menarca.

Quali altri sintomi si possono associare?

I sintomi che spesso si associano al ciclo mestruale sono diversi:

- nausea o vomito;
- diarrea;
- stipsi;
- movimenti intestinali frequenti e intensi;
- mal di testa;
- sensazione di “testa leggera”.

Ci sono farmaci da assumere?

È sempre buona norma parlarne con il proprio pediatra; spesso si usano i farmaci detti da banco, ossia acquistabili senza ricetta medica, ma il consiglio medico è sempre preferibile. Ci sono anche dei rimedi naturali, come il calore a contatto con la parte bassa dell'addome o un bagno caldo. Anche l'attività fisica regolare durante il ciclo può essere di aiuto nel ridurre i crampi.

✉ doc.manetti@gmail.com

Comunicazioni orali presentate dagli specializzandi al 30° Congresso Nazionale dell'Associazione Culturale Pediatri



**Un bambino vittima di abuso,
una donna spettatrice silenziosa
e il gravoso compito del pediatra**

Silvia Ciancia*, Anna Rita Di Biase**,
Lorenzo Iughetti**

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

XY, 4 mesi, veniva condotto presso il nostro PS per edema dei piedi e alvo diarroico. La stessa mattina era stato visitato presso un ospedale periferico e dimesso con diagnosi di "coliche addominali". La madre riferiva di essersi rivolta al curante 5 giorni prima per la comparsa di alvo scomposto, che la sintomatologia risultava peggiorata e che in quella stessa giornata il bambino aveva presentato accessi di pianto inconsolabile. In anamnesi: un rico-

vero per sepsi late-onset e uno successivo per riscontro, da parte del curante, di peccchie congiuntivali ed ematomi a livello delle ginocchia e dell'avambraccio destro. Lo studio della coagulazione, la conta piastrinica, gli esami sierologici per escludere una eventuale causa infettiva erano risultati nella norma, e il quadro si era autorisolto. All'EO XY presentava pianto consolabile, edema duro e dolente dei piedi (dx>sx), alcune ecchimosi al piede destro. ECG, esame urine, esami ematici (emocromo, esami biochimici, coagulazione) nella norma. Il bambino veniva quindi ricoverato. Il giorno seguente si notava un edema localizzato alla radice della coscia destra, alla palpazione erano apprezzabili alcune crepitazioni, e il bambino manteneva l'arto in atteggiamento di extrarotazione. Si richiedevano quindi ecografia per lo studio dei tessuti molli e Rx dell'arto inferiore destro. Il referto riportava: frattura scomposta, angolata, del III diafisario prossimale del femore dx; frattura composta del III dia-

fisario medio del perone; frattura spiroide del III diafisario medio della tibia (Figura 1). Il padre negava traumatismi, la madre ripeteva di averlo perso di vista per qualche momento in occasione del battesimo (una settimana prima) mentre il bambino veniva preso in braccio dai parenti. Come da protocollo, nel sospetto di abuso, si eseguiva Rx total body (fratture a carico di III, IV e V costa bilateralmente, con discreto callo osseo riparativo; verosimili esiti di frattura clavicola dx; esiti frattura diafisaria di tibia e metafisaria di perone e tibia dell'arto sinistro). L'esame del fundus oculi non mostrava alterazioni. L'ecografia cerebrale evidenziava soffiusioni emorragiche pericerebrali bilaterali. L'RMN encefalo mostrava la presenza di sanguinamenti avvenuti in tempi diversi e localizzati sia in sede frontale che in sede retrocerebellare. Nonostante fosse ormai chiara la natura del caso che stavamo affrontando e tempestiva segnalazione fosse stata fatta alle autorità competenti, si procedeva allo studio dell'assetto fosfo-calcico e alle indagini genetiche per ricercare mutazioni causali di osteogenesi imperfetta. Tali indagini, come ipotizzato, sono risultate negative. Il bambino è stato assegnato a due genitori affidatari.

✉ silvia.ciancia.18@gmail.com

**Esordio di MERS con sintomi visivi:
due casi clinici**

Margherita Guarnieri*, Francesca Lucca*,
Vanessa Cecchin*, Sarah Dal Ben*, Silvia
Perlini**, Claudia Banzato***, Paolo Bi-
ban**, Giorgio Piacentini***

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona

**UOC Pediatria a Indirizzo Critico e Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

***Clinica Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Presentiamo di seguito i casi di M, maschio di 12 anni, e S, femmina di 7 anni,

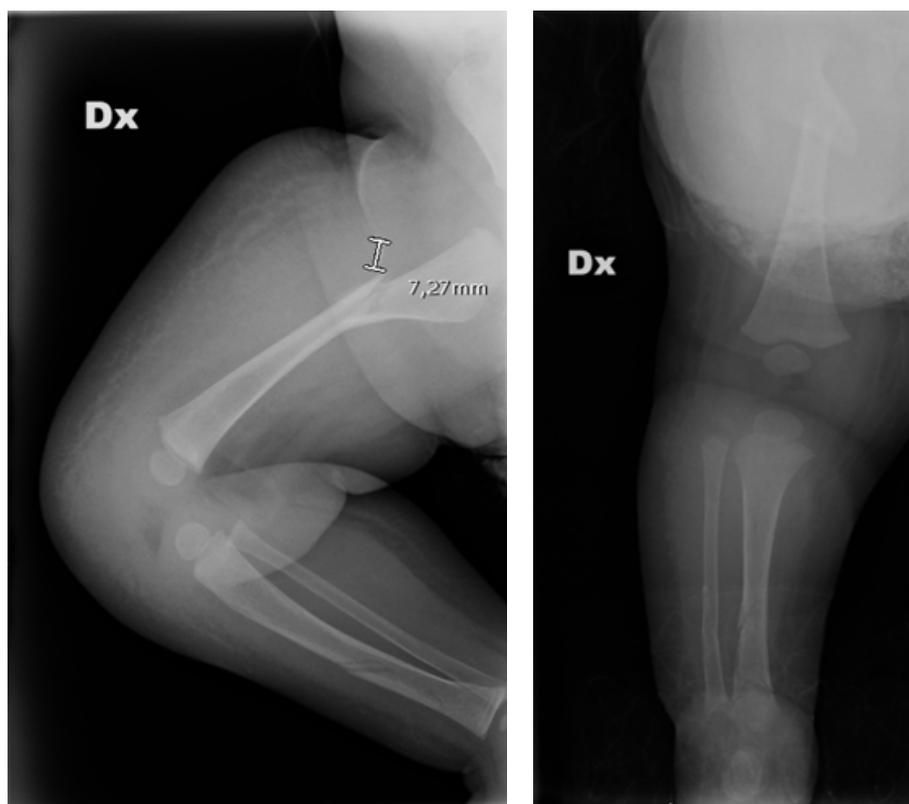


Figura 1. Immagini Rx dell'arto inferiore destro.

precedentemente in buona salute, ricoverati presso la Pediatria di Verona a gennaio 2018 per MERS (Mild Encephalopathy with Reversible Splenic Lesion).

M viene ricoverato per comparsa da quattro giorni di dispercezioni visive con crisi di pianto/agitazione associate a febbre, cefalea e faringodinia. All'obiettività riscontro di flogosi delle alte vie respiratorie. Sierologie virali negative. Visita oculistica negativa. All'EEG eccesso di attività theta e irregolarità del ritmo posteriore.

S viene ricoverata per riferito calo del visus, dispercezioni visive e crisi di agitazione associate a cefalea, febbre e faringodinia. All'obiettività obnubilamento della coscienza e mutacismo. TC encefalo e visita oculistica negative. All'EEG quadro di sofferenza cerebrale diffusa, maggiore a destra. Ricerche di virus e batteri su liquor e sangue negative, aspirato nasofaringeo positivo per virus influenzale B.

La RMN encefalo ha evidenziato in entrambi i casi alterazione dello splenio del corpo calloso con iperintensità T2, restrizione del segnale in diffusione, assente enhancement post-contrastografico.

Dopo alcuni giorni si è assistito a normalizzazione dell'EEG, mentre la sintomatologia è regredita gradualmente entro il primo mese dall'esordio dei sintomi. La RMN encefalo a 3 mesi è risultata negativa in entrambi i pazienti.

MERS è una condizione clinico-radiologica rara, descritta prevalentemente in età pediatrica, caratterizzata da encefalopatia con lesione reversibile dello splenio del corpo calloso, scatenata da trigger infettivi e più raramente di tipo farmacologico e infiammatorio (farmaci antiepilettici, vaccinazioni, M. di Kawasaki). I patogeni più descritti sono virus influenzali, Morbillo, Adenovirus, Rotavirus, più raramente gli agenti batterici; nel 41% dei casi il patogeno rimane sconosciuto. La patogenesi resta tuttora sconosciuta. All'esordio sono presenti sintomi neurologici, prevalentemente delirio (54%), alterazioni della coscienza (35%), convulsioni (33%), alterazioni EEG (50%). Le allucinazioni sono descritte nel 7% dei pazienti. La RMN encefalo evidenzia tipicamente ridotta diffusione, iperintensità T2, assente enhancement post-contrastografico allo splenio del corpo calloso (tipo 1), o coinvolgente anche la sostanza bianca del parenchima adiacente (tipo 2). È descritta autorisoluzione clinica e radiologica, ed è indicata solo terapia di supporto.

Nei nostri due casi è interessante l'esordio con sintomi visivi (allucinazioni, dispercezioni) e stato di agitazione, in corso di flogosi respiratoria febbrile.

Concludendo, in caso di alterazioni neurologiche in corso di febbre, in assenza di segni e sintomi focali, qualora un chiaro quadro di encefalite non sia evidente alla RMN, lo studio approfondito della regione del corpo calloso può consentire la diagnosi di questa condizione rara.

✉ guarnierimargherita@gmail.com

Sindrome di Goldbloom: cosa non aspettarsi da uno streptococco

Lucia Martini*, Luca Pecoraro*, Elisa Tadiotto*, Maria Clemente*, Daniela Degani**, Giorgio Piacentini***

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona

**Pediatria, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

***Clinica Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

V, bambina di 7 anni, con anamnesi positiva per episodio di faringite nelle due settimane precedenti l'esordio dei sintomi, giunge alla nostra osservazione per febbre intermittente (TC max 38 °C), associata ad artralgia alle caviglie di intensità tale da disturbare il sonno notturno. Si riscontrano agli accertamenti di primo livello: tampone faringeo positivo per SBEGA, TAS 1010 UI/ml, Ab antiDNasi 1210 U/ml, PCR 150 mg/l, VES 85 mmh, emocromo nella norma, ANA 1:80. Sierologie virali, ecografia addome e Rx arti inferiori nella norma. La terapia antibiotica (ceftriaxone) e antidolorifica ottiene miglioramento clinico e calo degli indici di flogosi. Dimessa con terapia con ibuprofene 10 mg/kg e benzatilpenicilina im ogni 21 giorni nel sospetto di artrite post-streptococcica. Data la persistenza a domicilio di episodi di dolore a livello di caviglia, ginocchia e gomiti (ogni tre giorni circa) con risveglio notturno e febbre, si programmano ulteriori accertamenti di secondo livello: aspirato midollare, striscio periferico, tipizzazione linfocitaria, tampone faringeo, SOF, Rx torace, Ab anticardiolipina e visita oculistica nella norma. Eseguita RMN con mdc si evidenzia un interessamento infiammatorio, bilaterale a carico di diafisi femorali, tibie, peroni, scafoide. Si riscontrano inoltre anemia ipocromica microcitica, rialzo degli indici di flogosi e protidogramma patologico (calo dell'albumina, innalzamento di α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ). Il quadro clinico presentato dalla bambina è compatibile con la sindrome di Goldbloom (SG), una forma clinica con decorso

autolimitante, caratterizzata da periostite diffusa, anemia, febbre, calo ponderale, ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia. L'eziologia è sconosciuta: nei casi conosciuti la SG è preceduta da virus delle alte vie respiratorie, otite, scarlattina o faringotonsillite da SBEGA, come nel caso di V. La bambina, oltre ad anamnesi positiva per episodio infettivo recente, presenta periostite diffusa, disprotidemia, febbre e anemia, tutte caratteristiche compatibili con la sindrome di Goldbloom. Non completamente in linea con tale patologia è il tipo di anemia: nei casi citati in letteratura l'anemia è solitamente normocitica normocromica, in questo caso microcitica ipocromica.

La SG è un'entità clinica rara, probabilmente sottodiagnosticata, da considerare in caso di dolore osseo diffuso e prolungato, una volta escluse le principali cause di dolore osteoarticolare che rientrano in diagnosi differenziale: malattie linfoproliferative, tumori ossei, osteomielite o artriti reattive, patologie reumatologiche, malattia di Caffey, intossicazione cronica da vitamina A, pachidermoperiostosi. Il trattamento è sintomatico e la prognosi buona: scomparsa delle anomalie radiologiche e di laboratorio rispettivamente dopo 4 e 10 mesi.

✉ lucia.martini.2@gmail.com

Un accesso tra capo e collo

Francesco Baldo*, Egidio Barbi**

*Università degli Studi di Trieste, Scuola di Specializzazione in Pediatria

**IRCCS Burlo Garofolo di Trieste

Marco è un bambino di 5 anni che giunge in Pronto Soccorso per la comparsa di febbre alta e dolore al collo. Il suo arrivo è anticipato dalla telefonata del suo pediatra, molto preoccupato, che ha appena visitato il bimbo e l'ha visto molto sofferente: l'associazione di questi due sintomi, febbre e dolore al collo, gli ha inevitabilmente evocato lo spettro di una meningite all'esordio. Quando lo vediamo di persona il bimbo è febbrile (T 40 °C) e visibilmente sofferente ma anche perfettamente lucido e orientato, ed entra in ambulatorio sulle sue gambe. Lamenta un dolore al collo diffuso, aspecifico, che ne limita parzialmente i movimenti su tutti i piani dello spazio. Non c'è quindi un vero e proprio rigor, così come sono negativi i segni meningei. Anche il circolo è valido, con un tempo di refill minore di due secondi e una pressione nella norma per l'età. La cute è indenne. All'esame obiettivo l'unica cosa che

notiamo è una lieve iperemia faringea, in assenza di asimmetria o ipertrofia tonsillare, associata a una lieve linfadenopatia laterocervicale. La mamma aggiunge che, in effetti, da due giorni il figlio lamenta un po' di mal di gola, associato a febbre, che prima della mattina non aveva mai raggiunto i 38 gradi. Già alla visita quindi l'allarme meningite sembra essere rientrato: il sensorio integro, i segni meningei negativi, la tempistica non esplosiva (semai lentamente ingravescente) della febbre e dei sintomi sono tutti fattori contro questa condizione. Richiediamo un emocromo che mostra una leucocitosi neutrofila accompagnata da un rialzo della PCR e della PCT, ed eseguiamo un tampone per *Streptococcus pyogenes*, che risulta negativo. In virtù della clinica e degli esami, indicativi di una verosimile infezione batterica e dopo aver inviato un'emocoltura, decidiamo di avviare una terapia antibiotica con ceftriaxone. Associamo una terapia antidolorifica con paracetamolo a orario fisso e manteniamo il bimbo in osservazione. Già a poche ore di distanza le condizioni di Marco sembrano migliorare molto: la temperatura si abbassa, il collo sembra quasi libero e il bimbo è più sereno e gioca tranquillo sul letto. Ma è solo un'impressione fugace perché nelle 12 ore successive il bambino presenta altri 4 picchi febbrili con $T > 39^\circ\text{C}$ e assume un atteggiamento viziato del capo, che appare flesso e ruotato verso destra. In sostanza, quello che fino a poche ore prima era un dolore aspecifico al collo ora è diventato un torcicollo vero e proprio. Questa evoluzione clinica cambia le carte in tavola e ci aiuta a fare chiarezza sull'ipotesi diagnostica. Infatti il binomio febbre e torcicollo in un bambino di età prescolare, a maggior ragione se supportato da una storia recente di infezione delle alte vie respiratorie, deve sempre far pensare in prima battuta a un ascesso retrofaringeo. Decidiamo pertanto di modificare la terapia, sostituendo il ceftriaxone con la clindamicina, farmaco di riferimento per questa condizione. L'effetto è subito tangibile: dall'avvio del nuovo antibiotico il bimbo rimane stabilmente afebrile e il dolore al collo si riduce fino a svanire nell'arco di un paio di giorni. Marco continua la sua terapia antibiotica endovenosa che, una volta negativizzati gli indici di flogosi, verrà sostituita dalla terapia orale con amoxicillina-clavulanato, per un totale di 14 giorni complessivi. A ricovero ormai ultimato però, in apparente benessere, il bimbo lamenta per la prima volta dolore alla palpazione del rachide cervicale all'altezza di C6-C7. Questo induce il sospetto clinico di una spondilodiscite cervicale, un'altra potenziale (seppur mol-

to rara) causa di torcicollo febbrile. Questa condizione necessita, oltre alla terapia antibiotica, anche di un congiunto approccio ortopedico, data la necessità di portare un tutore ortopedico di tipo Minerva per circa un mese. Viene pertanto programmata una risonanza magnetica, che esclude un coinvolgimento osseo e allo stesso tempo mostra solo una minima linfadenomegalia cervicale, confermando ancora di più la risoluzione del quadro. Marco ha quindi continuato la terapia antibiotica per os come accordato e all'appuntamento di controllo 7 giorni dopo si presenta in ottime condizioni generali, completamente guarito.

Commento

L'ascesso retrofaringeo (ARF) è una patologia acuta potenzialmente pericolosa, tipica del bambino sotto i 5 anni di età. Se non diagnosticata per tempo, si associa a complicanze settiche gravissime, legate alla diffusione del processo infettivo in senso caudale (mediastinite) o craniale (coinvolgimento infettivo e trombotico dei grandi vasi del collo). Storicamente l'ARF veniva considerato come una patologia rara, a bassa incidenza. I dati epidemiologici raccolti negli ultimi 20 anni invece affermano tutto il contrario, tanto che ormai si parla dell'ARF come dell'epiglottite del nuovo millennio [1,2]. La probabilità di vederne uno nella vita è quindi aumentata esponenzialmente e il trucco del mestiere per non farsi scappare la diagnosi è pensarci sempre davanti al binomio febbre e torcicollo. Insomma, un torcicollo febbrile è un ascesso retrofaringeo fino a prova contraria. Un aiuto nella diagnosi è dato dalla presenza in anamnesi di un episodio recente di flogosi delle alte vie respiratorie e dal riscontro clinico, per quanto molto aspecifico, di una linfadenopatia laterocervicale palpabile consensuale [3]. Esiste un falso mito per il quale la scialorrea e la dispnea, ossia i segni di ostruzione faringea e respiratoria, sarebbero caratteristici di ARF. La letteratura invece ci dice il contrario, cioè che si tratta di segni rari (presenti in meno del 5% dei casi) e presenti solo nel lattante, per evidenti ragioni anatomiche, o nel bambino più grande in caso di diagnosi tardiva [4]. Non bisogna quindi aspettarsi di vederli ma soprattutto non bisogna aspettare per vederli: la terapia antibiotica dovrà essere avviata ben prima della loro comparsa. Un'altra cosa da sapere è che raramente l'esame del cavo orale ci sarà d'aiuto. A differenza dell'ascesso parafaringeo, che produce una deviazione mediale ben visibile delle tonsille, l'ascesso retrofaringeo causa solo di rado un bulging della parete faringea posteriore, che risulterà peraltro

difficile da osservare per l'interposizione di altre strutture anatomiche (ugola, base della lingua). Per quanto riguarda le indagini diagnostiche, il gold standard è rappresentato dalla risonanza magnetica, di valido aiuto in caso di dubbio clinico. Va però precisato che la sensibilità e la specificità dell'esame non sono ottimali e che queste tendono a diminuire ulteriormente lontano dalla fase di acuzie. Non è quindi fondamentale avere un imaging positivo per fare diagnosi della patologia.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, l'altra condizione molto grave che causa febbre e dolore al collo è ovviamente la meningite, come peraltro ipotizzato all'esordio del caso clinico sopra descritto. In presenza di un coinvolgimento meningeo però sarà rilevabile obiettivamente, oltre al dolore al collo, anche la presenza di segni meningei e del rigor nuchalis, che è ben diverso dall'aspecifico dolore o dal torcicollo che caratterizza l'ARF. Saranno poi presenti anche alterazioni dello stato di coscienza ed eventualmente un coinvolgimento cutaneo, con la presenza di petecchie diffuse. Ma soprattutto l'andamento clinico sarà ben diverso: la meningite è un quadro esplosivo, con un'evoluzione rapidissima nell'arco di poche ore. L'ascesso invece, per definizione, necessita di tempo per formarsi e la clinica di norma è lentamente ingravescente. Per quanto riguarda la spondilodiscite cervicale, il quadro clinico caratteristico è ancora più sfumato. Si tratta di solito di bambini piccoli (lattanti in sostanza) che presentano un torcicollo con febbre di lunga durata o addirittura senza febbre, tanto che a volte il quadro ricorda più una neoplasia cerebrale all'esordio che un ARF.

Altre entità più lievi in diagnosi differenziale sono la banale linfadenite laterocervicale, consensuale spesso a un'infiammazione del cavo orale, e la sindrome di Grisel, una sublussazione dell'articolazione atlanto-occipitale che si manifesta con un torcicollo in seguito a un evento infettivo. Infine non va mai dimenticato che anche la malattia Kawasaki può dare un quadro di pseudo-ascesso retrofaringeo, che sarà scarsamente responsivo alla terapia antibiotica [5].

Per quanto riguarda il trattamento, la terapia dell'ascesso retrofaringeo è antibiotica, per via endovenosa. I farmaci di riferimento sono la clindamicina o l'ampicillina-sulbactam, vista la loro eccellente diffusibilità nei tessuti molli. Una volta negativizzati gli indici di flogosi sarà opportuno passare alla terapia per os, di norma con amoxicillina-clavulanato, per un totale di due settimane complessive. Il drenaggio chirurgico dell'ascesso retrofaringeo è ormai una ra-

rità e viene riservato solo ai pochi casi che non rispondono entro 36-48 ore alla terapia antibiotica o ai pochissimi casi che si presentano con un quadro ostruttivo importante, fatto di dispnea severa e scialorrea. Un tempo esisteva un cut-off chirurgico, pari a 2 cm, oltre il quale si procedeva di routine con il drenaggio chirurgico. Oggi sappiamo che più del 90% degli ARF un tempo destinati alla sala operatoria rispondono bene e senza complicanze alla sola terapia antibiotica [6].

1. Woods CR, et al. Retropharyngeal and parapharyngeal abscesses among children and adolescents in the United States: epidemiology and management trends, 2003-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:259-68.
2. Lee SS, et al. Retropharyngeal abscess: epiglottitis of the new millennium. *J Pediatr* 2001;138:435-7.
3. Grisaru-Soen G, et al. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children – Epidemiology, clinical features and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1016-20
4. Favret A, et al. Retropharyngeal Abscess. *Medico e Bambino* 2013;32:159-66.
5. Puhakka L, et al. Retropharyngeal involvement in Kawasaki disease: a report of four patients with retropharyngeal edema verified by magnetic resonance imaging. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1774-8.
6. Khudan A, et al. The effectiveness of conservative management for retropharyngeal abscesses greater than 2 cm. *Ann Med Surg (Lond)* 2016;11:62-5.

✉ francescobaldo11@yahoo.it

Un caso di torcicollo persistente

Francesca Lucca*, Virginia Murri*, Daniela Degani**, Maria Neri*, Simone Cesaro***, Attilio Luigi Boner**

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Verona

**Pediatria, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

***Ematologia Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

S, bambina di 6 anni, anamnesi fisiologica e patologica negative. Giunge in Pronto Soccorso Pediatrico per persistenza di torcicollo da circa 2 mesi, scarsamente responsivo alla somministrazione di terapia antidolorifica e antinfiammatoria per os, con importante limitazione alla motilità attiva e passiva, in assenza di traumi pregressi. Eseguiti esami ematochimici risultati nella norma, eccetto che per rialzo delle transaminasi (ALT 149 U/l), indici di flogosi negativi. Alla luce della sintomatologia si ricovera e si eseguono: Rx rachide cervicale negativa eccetto che per una "lieve rettilineizzazione della fisiologica lordosi" e RMN con riscontro di "rimaneggiamento osseo a carico del dente dell'epistrotrofeo con estensione al massiccio articolare e in sede paravertebrale e intracanalare fino a C4 sostituiti da tessuto solido infiltrativo", confermato alla TAC. Viene eseguita scin-

tigrafia ossea per stadiazione che esclude altre localizzazioni scheletriche. Dopo valutazione ORL, si esegue per via transorale endoscopica la biopsia della lesione con diagnosi istologica di istiocitosi a cellule di Langerhans (proteina S100, CD 207+ e CD1a+) a localizzazione singola, inquadrabile come granuloma eosinofilo. A completamento diagnostico eseguiti Quantiferon e sierologie per *Bartonella*, *Brucella*, risultati negativi. Dosaggio di LDH, ferritina, enolasi neuronospecifica, alfafetoproteina, gonadotropina corionica e catecolamine urinarie: negativi. Lieve rialzo della fosfatasi alcalina ossea (45 µg/l; vn<16).

Preso in carico dall'Oncoematologia Pediatrica, dopo posizionamento di CVC viene avviato trattamento chemioterapico: dose di attacco con prednisone 40 mg/m² per 4 settimane associato a Vinblastina 6 mg/m² per 6 settimane (come da protocollo LCH IV).

L'istiocitosi a cellule di Langerhans è un gruppo di disordini, caratterizzati da anomala proliferazione di macrofagi o cellule simil-istiocitiche con un ampio spettro di presentazione clinica, inclusa la lesione solitaria a carico dell'osso, nota come granuloma eosinofilo. La localizzazione a livello delle vertebre cervicali è rara (2%). Nel bambino con torcicollo, che si protrae nel tempo e che non recede con terapia antinfiammatoria, andrebbe sempre esclusa una causa organica sottostante.

✉ ilfasciodellaluce@gmail.com



La Sindrome di Munchausen by Proxy compie 40 anni

Questo Blister è un invito a leggere la prima parte di un lavoro in due puntate (e a tenere d'occhio l'uscita della parte II) (Arch Dis Child 2019;104:110-4) che celebra i 40 anni della prima descrizione della Sindrome di Munchausen by Proxy (SMP), fatta dal britannico Sir Roy Meadow (Lancet 1977;2:343-5). Da allora, la denominazione che identifica questa condizione è cambiata molte volte, assumendo sfumature e accezioni diverse: fabricated or induced illness by carers, pediatric condition falsification, medical child abuse, caregiver-fabricated illness in a child, fino alla più recente factitious disorder imposed on another con la quale il DSM-5 focalizza l'attenzione sulla patologia dell'adulto che agisce il fatto. L'epidemiologia del fenomeno non è del tutto nota (0.4-2/100.000) e certamente sottostimata, considerando che in letteratura le segnalazioni vanno riducendosi (la condizione è stata ormai ampiamente descritta), concentrandosi sui casi più eclatanti, spesso a sfondo giudiziario. Tra questi, è sufficiente ricordare i casi di avvelenamento volontario (insulina, warfarin, mercurio, sale, ipecacuana), inserimento di corpi estranei nell'uretra o attraverso la fontanella, l'applicazione locale di acido cloridrico. La responsabile è quasi sempre la madre, molto più raramente il padre o i nonni, per lo più utilizzati dalla madre come supporto in un rapporto collusivo che spesso coinvolge anche il pediatra. Le motivazioni per le quali l'adulto agisce sono di due tipi: 1) il bambino è utilizzato per ottenere un vantaggio psicologico, economico o sociale, e questo implica un certo grado di volontarietà-inganno nell'agire; 2) l'adulto è realmente e abnormemente preoccupato per la salute del bambino e, pur senza mettere in atto un vero e proprio inganno, finisce con il danneggiarlo.

E poi c'è il ruolo del pediatra il cui comportamento collusivo porta alla ripetizione indefinita di accertamenti, alla prescrizione di altrettanti trattamenti e alla certificazione di presunti stati di malattia. Accade questo per il timore di lasciarsi sfuggire qualcosa di importante o di perdere la fiducia e la collaborazione dei genitori e, in ogni caso, il sospetto di una SMP è spesso impegnativo da sostanziare e da sostenere anche nei confronti dei servizi di tutela dell'infanzia. L'articolo si chiude con un invito ai medici a non accettare "l'offerta" di malattia che viene da chi accompagna il bambino e ad alzare il livello di guardia in tutte quelle situazioni che compongono il variegato spettro della SMP.

Enrico Valletta

La percezione del problema della sovramedicalizzazione da parte dei medici italiani: risultati di un sondaggio

Ernesto Mola*, Vittorio Caimi**, Patrizia Elli***, Giulia Cusmano****

*Medico di Medicina Generale (Lecce); **Medico di Medicina Generale (Monza); *** Pediatra (Milano)

**** Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale (Lecce)

La consapevolezza generale relativa ai concetti di sovramedicalizzazione, sovradiagnosi, sovratrattamento e di prevenzione quaternaria appare molto bassa nella popolazione generale, anche per le oggettive difficoltà di trasferire termini complessi di natura epidemiologica. Il sondaggio condotto dal Coordinamento WONCA Italia intende valutare la consapevolezza dei medici italiani in merito ai concetti sopra nominati e cercare di comprendere come siano percepiti in relazione all'attività professionale quotidiana. I risultati dell'indagine indicano una scarsa conoscenza di tali termini, oltre che una scarsa consapevolezza dell'incidenza di sovradiagnosi per molte patologie per le quali la letteratura scientifica ha mostrato evidenze in tal senso.

The general awareness of the concepts of overmedicalisation, overdiagnosis, overtreatment and quaternary prevention appears very low in the general population. This is also due to the objective difficulties of transferring complex terms of an epidemiological nature. The survey conducted by the WONCA Italy Coordination aims to assess the awareness of Italian doctors about the above mentioned concepts and to try to understand how they are perceived in their daily professional activity. The results of the survey show a lack of knowledge of these terms, as well as a lack of awareness of the incidence of overdiagnosis for many diseases for which scientific literature has shown evidences.

Introduzione

Negli anni più recenti molta attenzione si sta ponendo in campo internazionale al problema della sovramedicalizzazione, sovradiagnosi, sovratrattamento e, a protezione di ciò, è stato coniato anche il termine di "prevenzione quaternaria". Un effetto collaterale dei numerosi successi della medicina moderna è l'infondata convinzione culturale che più medicina è inevitabilmente meglio, senza badare al contesto. Proprio da questa considerazione è nato nel 2012 il movimento americano di Choosing Wisely (www.choosingwisely.org). È stata lanciata una campagna internazionale di sensibilizzazione, sostenuta dalle maggiori società scientifiche di medicina generale e specialistica statunitensi ed europee, che ha portato alla stesura di una lista di 45 indagini, trattamenti o servizi alla salute che andrebbero ripensati perché a forte rischio di inappropriately. Come emanazione del movimento americano, in Italia sempre nel 2012 Slow medicine (www.slowmedicine.it) ha lanciato il progetto "Fare di più non significa fare meglio" (www.choosingwiselyitaly.it) per promuovere il dialogo tra professionisti della salute, pazienti e cittadini su esami, trattamenti e procedure a rischio di inappropriately. L'Associazione Cultu-

rale Pediatri (ACP) fa parte delle società scientifiche che hanno aderito al progetto e ha prodotto una scheda indicante le 5 pratiche più diffuse a rischio di inappropriately in ambito pediatrico [1]. Il Council di WONCA Europe, l'associazione scientifica internazionale dei medici di famiglia, nel corso dell'ultimo Congresso europeo del maggio 2018 ha prodotto una Position Paper che evidenzia i numerosi fattori causa di sovramedicalizzazione e sovradiagnosi. In essa si sottolineano alcune specifiche tipologie di sovradiagnosi:

- 1 la sovradiagnosi evitabile;
- 2 la sovradiagnosi inevitabile;
- 3 il disease mongering;
- 4 la sovradiagnosi guidata da "conflitti di interesse";
- 5 la sovradiagnosi strategica e confondente;
- 6 la sovradiagnosi basata sulla paura.

Per un approfondimento dei concetti citati si rimanda al documento di WONCA [2]. La sovramedicalizzazione (overmedicalization) ha molte definizioni, quella maggiormente utilizzata la definisce come "eccessiva o non necessaria utilizzazione dei servizi sanitari da parte dei pazienti o dei medici". Nell'ambito della sovramedicalizzazione rientrano i concetti di sovradiagnosi (overdiagnosis) e sovra-

trattamento (overtreatment). La sovradiagnosi si verifica quando viene effettuata, in persone asintomatiche, la diagnosi di una malattia che non avrebbe causato sintomi o morte precoce [3]. Il sovratrattamento in senso stretto si riferisce a interventi medici non necessari, includendo il trattamento di condizioni patologiche che si autolimitano o il trattamento estensivo di una condizione che richiede soltanto cure limitate [4]. È stata invece definita come prevenzione quaternaria un'azione tesa a identificare un paziente a rischio di sovramedicalizzazione, per proteggerlo/la da una nuova aggressione medica e per suggerire interventi che sono accettabili eticamente [5]. Sebbene gli studi riguardanti il fenomeno della sovramedicalizzazione siano più numerosi nell'ambito del paziente adulto, anche il mondo scientifico pediatrico ha evidenziato il problema, confermando che un eccesso di medicalizzazione, oltre ad assorbire una parte importante delle risorse disponibili, rischia di creare danno a larghe fasce di popolazione sana o con patologie lievi [6]. Coon et al., in una analisi della letteratura pediatrica pubblicata nel 2015 sull'argomento, evidenziano le implicazioni negative per il paziente di pratiche come la rilevazione di ipossiemia nelle bronchioliti, l'uso della Rx del cranio nei traumi lievi, l'uso eccessivo di antibiotico e ricorso all'ospedalizzazione secondari all'esecuzione di una lastra eseguita per polmonite. Le pratiche pediatriche prese in esame in questo lavoro sono numerose e suddivise in tre categorie: sovradiagnosi, sovratrattamento ed eccessivo uso [7].

Obiettivi

Obiettivi dello studio sono:

- Valutare il grado di conoscenza dei medici italiani dei termini sovramedicalizzazione, sovradiagnosi, sovratrattamento e prevenzione quaternaria.
- Valutare il grado di percezione del problema della sovramedicalizzazione in rapporto alle principali patologie per le quali la letteratura scientifica ha mo-

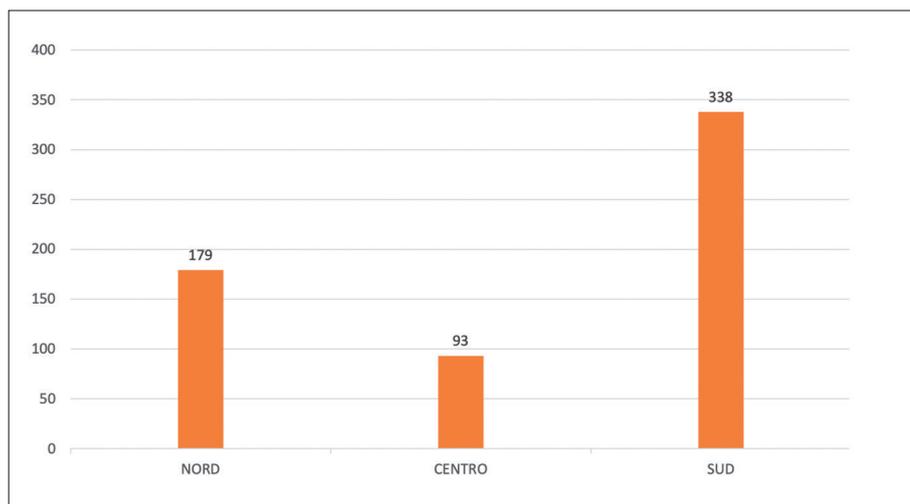


Grafico 1. Regione di attività (Nord, Centro, Sud): 610 risposte.

strato evidenze di sovradiagnosi o sovratrattamento.

- Valutare il grado di percezione del problema della sovramedicalizzazione in rapporto alla propria attività professionale.

Metodologia dello studio

È stato predisposto un questionario da somministrare a medici di diverse discipline e con diversa collocazione professionale (medicina generale, pediatria di libera scelta, ospedale, specialistica ambulatoriale, ecc.). Il questionario, anonimo, constava di 21 item suddivisi in 4 sezioni: 1) dati anagrafici e professionali; 2) Terminologia; 3) Sovramedicalizzazione in relazione alle patologie; 4) Sovramedicalizzazione in relazione alla propria attività professionale. In occasione di eventi di formazione medica continua (ECM), prima dell'inizio del corso, previa autorizzazione da parte degli organizzatori, è stato proposto ai partecipanti di compilare il questionario. Ai rispondenti è stato raccomandato di non consultare la letteratura tramite smartphone o computer, trattandosi di un questionario anonimo che intendeva fotografare una situazione. I questionari sono stati raccolti in un periodo compreso tra il 1° marzo e il 30 aprile 2017. Sono stati dunque spediti a un centro di raccolta o inseriti direttamente dall'intervistatore in un form predisposto su Google Drive. I risultati del questionario sono stati quindi elaborati e presentati al Convegno di WONCA Italia, che si è svolto a Lecce dal 28 al 30 settembre 2017 e al Congresso di WONCA Europe, svoltosi a Cracovia (Polonia) nel maggio 2018.

Risultati

Sezione A. Dati anagrafici e professionali

I rispondenti sono stati 625, di diverse regioni italiane del Nord, Centro e Sud Ita-

lia (Grafico 1), 267 uomini e 348 donne (in 10 non hanno indicato il sesso), con un'età media di 51 anni (mediana 56). Il 66,23% ha una specializzazione universitaria. Il 30,3% sono medici di medicina generale (MMG), il 22,5% pediatri di libera scelta (PDF), il 18,5% medici del corso di formazione specifica in medicina generale e specializzandi, il 18,0% medici di branche specialistiche ospedaliere o di specialistica ambulatoriale, il 5,2% medici della continuità assistenziale o dell'emergenza territoriale, il 5,5% appartengono ad altre categorie o sono liberi professionisti.

Sezione B. Terminologia

Alla prima domanda in cui si chiedeva se il rispondente conoscesse il termine "Sovramedicalizzazione" l'84,41% (il 90,8% dei PDF) risponde di conoscerlo.

Alla successiva domanda, che indicava 3 definizioni del termine sovramedicalizzazione, tutte valide perché presenti in letteratura, soltanto il 51,7% riconosce che

le 3 definizioni indicate nel questionario erano coerenti (il 56,7% dei PDF), mentre il 40% indica come appropriata soltanto la prima definizione (il 38,8% dei PDF).

Al fine di verificare la conoscenza del significato dei termini, alla domanda successiva si chiedeva se i termini "sovramedicalizzazione", "sovradiagnosi" e "sovratrattamento" fossero sinonimi. Il 38,3% (quasi 2 medici su 5) risponde affermativamente (nel caso dei PDF la risposta affermativa riguarda il 44,2%). Per quanto riguarda l'espressione "prevenzione quaternaria" soltanto il 33,6% (il 16,2% dei PDF) dichiara di conoscerla, anche se alla successiva domanda in cui si chiedeva di scegliere tra 4 possibili definizioni il 62,0% risponde correttamente (nel caso dei PDF, la risposta corretta riguarda il 62,5%, ma ben il 42% non ha risposto).

Sezione C. Sovramedicalizzazione in relazione alle patologie

In questa sezione si intendeva investigare le conoscenze della sovramedicalizzazione in rapporto alle diverse classi di patologie e alle malattie per le quali la letteratura scientifica mostra evidenze di sovramedicalizzazione e sovradiagnosi.

La domanda iniziale della sezione, indicando le categorie: malattie croniche, cancro e malattie acute, chiedeva per quale delle tre il rispondente ritenesse che fosse presente il problema della sovramedicalizzazione. Solo il 38,3% (il 31,3% dei PDF) risponde correttamente che per tutte e tre le classi esistono evidenze di sovramedicalizzazione, mentre il 3,6% (il 5,3% dei PDF) nega evidenze di sovramedicalizzazione per tutte e tre le classi e l'11,7% (16,8% dei PDF) dichiara di non sapere. Il 46,3% (il 31,9% dei PDF) indica soltanto una delle tre classi generali indicate.

TABELLA 1. Di seguito sono indicate alcune patologie.

A tuo parere per quali di queste patologie ci sono evidenze di sovradiagnosi? (sono possibili più risposte)

Patologia	Numero di risposte	Percentuale
Numero dei rispondenti	584	
Indica almeno 1 patologia	309	52,91%
Tumore prostatico	236	40,41%
Demenza	214	36,64%
ADHD sindrome	184	31,51%
Tumore della mammella	170	29,11%
Tumore della tiroide	165	28,25%
Insufficienza renale cronica	127	21,75%
Diabete gestazionale	122	20,89%
Tutte le patologie indicate	86	14,73%
Nessuna delle patologie indicate	49	8,39%
Non saprei	140	23,97%

La domanda successiva si riferiva a sette specifiche patologie, per le quali sono state dimostrate in letteratura evidenze di sovradiagnosi, chiedendo di indicare per quali il rispondente fosse a conoscenza di evidenze di sovradiagnosi (erano possibili più risposte). Il 52,9% (il 54,9% dei PDF) indica almeno una patologia mentre solo il 14,7% (l'8,3% dei PDF) indica correttamente che per tutte e sette esistono evidenze di sovradiagnosi. Quasi un rispondente su quattro (23,97%) dichiara di non sapere (l'8,3% dei PDF) e l'8,39% (il 4,5% dei PDF) ritiene che non ci siano evidenze di sovradiagnosi per nessuna delle patologie indicate (Tabella 1).

Riguardo alle possibili cause di sovramedicalizzazione, per le quali erano anche possibili risposte multiple, i risultati sono indicati in Tabella 2.

Da notare come, dopo la medicina difensiva che viene indicata da 2 rispondenti su 3 (il 59,2% dei PDF), la seconda causa di sovramedicalizzazione risulta la mancanza di coordinamento tra medici di famiglia e specialisti, con il 56,06% (il 42,4% dei PDF), e la terza l'inappropriatezza prescrittiva (48,48%, il 44,8% dei PDF), così come si può osservare che in molti casi (47,14%) è determinante la pressione del paziente (il 43,2% dei PDF).

Sezione D. Sovramedicalizzazione in relazione alla propria attività professionale

Scopo di questa sezione, alla quale sono dedicati ben 9 item su 21, era quello di verificare se, oltre a possibili conoscenze teoriche della terminologia e della letteratura, gli intervistati ne avessero contezza nella loro pratica professionale, ponessero cioè attenzione con spirito critico alla propria attività in rapporto alla sovramedicalizzazione e alla sovradiagnosi.

Alla domanda se il rispondente avesse mai sospettato episodi di sovramedicalizzazione durante la sua pratica quotidiana più di 1/3 (37,52%) risponde negativamente (il 34,5% nel caso dei PDF). Appare significativa la differenza tra medici di famiglia (comprendenti sia i medici di medicina generale che i pediatri di libera scelta) e medici che svolgono attività specialistica di branca (comprendenti ospedalieri e specialisti ambulatoriali). Il 67,29% dei medici di famiglia infatti risponde affermativamente, percentuale che scende al 53,26% per i medici specialisti. Riguardo agli esempi di casi di sospetta sovramedicalizzazione vedi Tabella 3.

Anche per la domanda successiva (Nell'ultimo mese di lavoro ti è capitato di sconsigliare a un paziente di eseguire un test che ritenevi inutile perché poteva avere come conseguenza una sovradiagnosi?), a cui risponde

TABELLA 2. Quali sono a tuo parere le cause principali di sovramedicalizzazione (sono possibili più risposte)?

Indicano almeno 1 causa	594	
f) Medicina difensiva	393	66,16%
b) Mancanza di coordinamento tra MMG e specialisti	333	56,06%
a) Inappropriatezza prescrittiva	288	48,48%
e) Accondiscendenza verso le pressanti richieste dei pazienti	280	47,14%
d) Pressione dei mass media	210	35,35%
c) Ragioni economiche	126	21,21%

TABELLA 3. Puoi indicare uno o più casi in cui hai sospettato la sovramedicalizzazione di problemi di un tuo paziente?

Esami ematochimici	39	Marcatori tumorali, prescrizioni frequenti, lipidi nelle donne e grandi anziani
Diagnostica radiologica	38	RMN arti e colonna, TAC in lombalgia e cefalea, Rx scheletro ripetuti in assenza di esame clinico accurato
Antibioticoterapia	29	In patologie virali, autoprescrizione, prescrizione troppo precoce
Patologia prostatica	27	PSA in pazienti anziani, in controlli ripetuti, biopsia prostatica in grandi anziani e ripetute anche quando negative
Problemi ortopedici	21	Gestione artrosi, osteoporosi, dolori articolari nell'anziano, lombosciatalgie
Pressione dei parenti	14	Richiesta di esami e visite specialistiche per motivi d'ansia
Gastroprotettori (PPI)	13	Prescrizione di specialisti come copertura di terapia con FANS, PPI nella dispepsia, nei pazienti geriatrici, nel RGE
Problemi cardiologici	12	Screening in assenza di clinica, ecocardio in pazienti non a rischio, coronarografie in dolore atipico
Problemi ginecologici	11	Gestione menopausa, esami extra protocollo in gravidanza, esami inappropriati
Patologie psichiatriche	11	Esami nei disturbi psicosomatici, eccesso di diagnosi psichiatriche, prescrizione inappropriata di benzodiazepine e antipsicotici
Medicina specialistica	11	Eccessivo ricorso allo specialista con conseguente eccesso di prescrizione di esami e terapie non appropriate
Iperensione arteriosa	9	Politerapie in pazienti borderline e geriatrici
Statine	9	In grandi anziani, in assenza di fattori di rischio, senza intervento sugli stili di vita
Patologia respiratoria	6	Cortisone in infezioni alte vie, gestione patologia respiratoria acuta
Medicina difensiva	6	Prescrizione esami e terapie inutili
Malattie allergiche	6	Sovradiagnosi allergia e intolleranze alimentari

affermativamente il 63,7% degli intervistati, ci sono differenze significative tra medici di famiglia (72,6%) e specialisti (46,1%). Il 24,04% dichiara inoltre di aver sconsigliato un test nell'ultimo mese più di 5 volte.

I test più frequentemente sconsigliati sono riportati nella Tabella 4. Anche riguardo all'evenienza di aver sconsigliato nell'ultimo mese una terapia medica o chirurgica, sul totale di 59,2% di risposte affermative, permane la differenza tra medici di famiglia (69,1%) e specialisti (35,9%). I trattamenti sconsigliati più frequentemente sono riportati nella Tabella 5. All'ultima domanda che aveva lo scopo di indagare se veniva comunicata alla paziente l'eventualità di sovradiagnosi con l'esecuzione del-

TABELLA 4. Qual è stato il test che più frequentemente hai sconsigliato nell'ultimo mese di lavoro?

Esami ematochimici	161
RM	73
TAC	43
Rx	30
Ecografie	17
Test allergici	16

lo screening mammografico solo il 14,1% rispondeva affermativamente mentre il 45,9% lo fa solo se la donna ha meno di 50 anni e il 40% non lo fa mai.

TABELLA 5. Quale è stato il trattamento che più frequentemente hai sconsigliato nell'ultimo mese di lavoro?

Antibiotico	50
Trattamento chirurgico	23
PPI	21
FANS	21
Dislipidemie	15

Discussione

I risultati del sondaggio mostrano con chiarezza una generale scarsa consapevolezza del problema della sovramedicalizzazione, della sovradiagnosi e del sovratattamento tra i medici italiani per quanto concerne la conoscenza dei termini, dei dati di letteratura in proposito e della sua incidenza nella pratica quotidiana. Ad esempio, se guardiamo alle patologie per le quali i medici sono a conoscenza di evidenze di sovradiagnosi, appare impressionante il numero limitato di medici che ne conoscono l'incidenza per il tumore prostatico (il 40%) o per il tumore della tiroide (il 28,25%), nonostante in molti articoli scientifici e in molti contesti si sia sottolineato come per queste patologie sia stata dimostrata la maggiore incidenza di sovradiagnosi, anche in Italia [8].

Va segnalato che le patologie per le quali veniva richiesta la conoscenza di evidenze di sovradiagnosi sono prevalentemente di pertinenza della medicina dell'adulto, se si eccettua l'ADHD, e questo potrebbe spiegare la percentuale significativamente più bassa di risposte da parte dei pediatri.

Altro dato significativo è l'indicazione delle cause di sovramedicalizzazione. I rispondenti indicano più cause, la maggior parte indica la medicina difensiva (60,2%) e la mancanza di coordinamento tra medico di famiglia e specialista (58,1%).

Inoltre appare una significativa differenza nelle risposte dei medici di famiglia rispetto a quelle dei medici specialisti di branca, soprattutto nella sezione relativa

alla sovramedicalizzazione in rapporto alla propria attività professionale. Per quanto riguarda le motivazioni di tale differenza, dai risultati del questionario non è possibile evincerne, per cui possono soltanto essere fatte alcune ipotesi. Una di queste è senz'altro riferibile all'evenienza che spesso ai medici di famiglia venga richiesto di trascrivere esami prescritti da medici specialisti in regime di libera professione (ma anche impropriamente in regime di convenzione), per cui è più frequente una discordanza di pareri dovuta forse anche alla maggiore e migliore conoscenza della storia del paziente da parte del suo medico di famiglia che, grazie a questa visione più ampia, ne percepisce l'aspetto di sovradiagnosi e/o sovratattamento con maggiore frequenza. Altra possibile causa risiede nella diversa epidemiologia di contesto e di predisposizione culturale di fronte alla manifestazione del sintomo, più "attendista" nel caso dei MMG, più "interventista" nel caso dei medici specialisti di branca. Si segnala inoltre come possibile criticità la non omogenea distribuzione tra Nord, Centro e Sud dei medici che hanno risposto al questionario.

Le risposte a questa stessa domanda da parte dei pediatri, pur ricalcando quelle dei medici di famiglia, indicano con minore frequenza la mancanza di coordinamento tra medici di famiglia e specialisti come causa di sovramedicalizzazione, e questo è forse imputabile al fatto che in pediatria l'invio allo specialista è meno frequente e più spesso gestito dal medico in accordo con il genitore.

All'ultima domanda che aveva lo scopo di indagare se venisse comunicata alla paziente l'eventualità di sovradiagnosi con l'esecuzione dello screening mammografico, molti pediatri non hanno risposto in quanto l'argomento non fa parte della loro pratica quotidiana

Conclusioni

In estrema sintesi, il sondaggio dimostra che:

- la conoscenza dei medici italiani dei termini sovramedicalizzazione, sovradiagnosi, sovratattamento e prevenzione quaternaria è inadeguata;
- i medici non hanno consapevolezza dell'incidenza di sovradiagnosi per molte patologie per la quali la letteratura scientifica ha mostrato evidenze;
- quasi 2 medici su 5 dichiarano di non aver mai sospettato episodi di sovramedicalizzazione nella loro attività professionale.

È possibile concludere che la consapevolezza dei medici italiani in merito alla sovramedicalizzazione è nel complesso bassa e appare necessario che queste problematiche rientrino nella formazione dei medici, sia universitaria che specialistica, e nell'educazione medica continua (ECM).

✉ ernestomola.mola@gmail.com

1. Falasconi AM. Le 5 pratiche a rischio di inappropriata di cui medici e pazienti dovrebbero parlare *Quaderni acp* 2015;22(3): 152-54.
2. WONCA Europe, Position Paper on Overdiagnosis and Action to Be Taken, <http://www.woncaeurope.org/content/overdiagnosis-position-paper>.
3. Welch HG. Overdiagnosis in cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2010, Volume 102, Issue 9, 605-13.
4. Emanuel EJ, Fuchs VR. The perfect storm of overutilization (PDF). *The Journal of the American Medical Association* 2009;299(23): 2789-91.
5. Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *International Journal of Health Policy and Management* 2015;4(2):61-4.
6. Valletta E, La Fauci G. Quando fare tanto è troppo fare meno è meglio. *Quaderni acp* 2013;20(1):29-33.
7. Coon ER, Young PC, Quinonez RA, et al. Update on Pediatric overuse. *Pediatrics* 2017;139(2):e20162797.
8. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy. *Eur J Cancer* 2018 May;94:6-15.

ERRATA CORRIGE

Nell'articolo "Vaccinazione antipneumococcica: quale criterio di scelta?" pubblicato sul precedente numero della rivista (2019;26(1):36) a pagina 36, terza colonna, secondo capoverso, manca la specifica di alcuni acronimi. Ci scusiamo con i lettori e riportiamo di seguito il paragrafo interessato.

- diversi enti e agenzie tipo IVAC (International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg school of public health), SAGE (Strategic Advisory Group of Expert della Organizzazione Mondiale della Sanità), TAG del PAHO [Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases of the Pan American Health Organization (PAHO)], in base alla valutazione di molti lavori di efficacia sul campo, concludono dicendo che non è possibile determinare la superiorità di un vaccino rispetto all'altro, visto che mostrano un impatto del tutto comparabile sulla riduzione del carico dovuto alla malattia pneumococcica valutato nel suo complesso.

Ragazzi guariti da tumore pediatrico: una realtà in continua crescita



Momcilo Jankovic*, Donatella Frascini*, Greta Nova**

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca / Fondazione MBBM, ASST-Monza

**Scuola di Specialità in Ginecologia, Università degli Studi di Milano

Grazie ai miglioramenti delle terapie e delle cure assistenziali per i tumori dell'infanzia negli ultimi decenni, la popolazione di lungo sopravvissuti è in continuo aumento e, a oggi, ha raggiunto cifre tra i 300.000 e i 500.000 in Europa, ovvero una persona ogni 650-1000 tra la popolazione generale. La leucemia è la neoplasia più comune in età pediatrica e rappresenta il 25-30% di tutti i casi registrati annualmente. L'elevato tasso di sopravvivenza è accompagnato, tuttavia, da un rischio significativo di eventi avversi tardivi, incidendo notevolmente sulla qualità della vita, su morbilità e mortalità: il 60% di lungo sopravvissuti presenta una o più malattie croniche dovute alle cure, mentre il 30% è affetto da patologie gravi o mortali. Gli eventi cardiologici tardivi, in particolare da antracicline e radioterapia, sono tra i più frequenti, e la mortalità cumulativa a 30 anni dalla diagnosi è dovuta più ad altre cause che al tumore primitivo e si avvicina al 20%, rispetto all'8% della popolazione generale, senza raggiungere un plateau con il passare degli anni. Questi dati dimostrano l'importanza del fenomeno e della reale necessità di impostare un valido programma di Long-Term Follow-Up (LTFU) per lo screening e la diagnosi precoce dei Late Effects (LE).

Si rafforza la necessità dell'adesione al "Passport For Care" come strategia per ottenere un FU il più possibile personalizzato, aggiornato secondo le conoscenze scientifiche e inserito nella base solida del contesto europeo, che lo ha approvato e ha dimostrato come possa contribuire a migliorare la qualità di vita dei lungo sopravvissuti, oltre ad aiutare a non perdere la compliance dei pazienti durante la fase di "transizione" verso l'età adulta. Un ulteriore strumento che abbiamo potuto dimostrare essere molto efficace è quello di ricontattare periodicamente la popolazione in carico grazie a vari strumenti (contatti telefonici, mail), per fornire indicazioni in merito alle ultime linee guida per un FU cardiologico e di altri organi sempre aggiornato.

Progress in the treatment of childhood cancer greatly expanded the population of long-term cancer survivors. In Europe, the number of childhood cancer survivors is between 300,000 and 500,000, or 1 in 650-1000 people among the general population. Leukemia is the most common paediatric neoplasia and represents 25-30% of all cases. A high survival rate for leukemia is accompanied nonetheless by a significant risk of adverse late events, greatly affecting the quality of life, health status, morbidity and mortality of patients. 60% of childhood cancer survivors develop signs of one or more disorders due to cancer treatment. 30% develop serious or deadly diseases. Late cardiac events are among the most frequent and best defined, both in terms of pathogenesis and surveillance protocol. Among those, are anthracycline and radiation-therapy cardiotoxicity, in particular. The cumulative mortality, at 30 years after diagnosis, is due more to other causes than to the primary tumor and it is close to 20%, compared to 8% among general population. This trend does not reach a plateau over time. Data show the prevalence of this phenomenon and the need of a Long-Term Follow Up (LTFU) program for the screening and early diagnosis of Late Effects (LE).

Now it is important to have a 'Passport for Care' protocol as a follow-up strategy. The goal is to develop a customized follow-up plan, updated to the latest scientific evidence and within the solid framework of the European healthcare system. The protocol has been approved and has shown to improve the quality of life in long-term survivors and to be a useful tool in maintaining compliance with the follow-up schedule during the transition to adulthood. Periodically contacting patients, by phone or email, has also shown to be an effective tool to communicate updated cardiologic and other follow-up guidelines.

Epidemiologia

I tumori pediatrici rappresentano un'interessante storia di successo in medicina. Sebbene i tumori infantili rimangano la principale causa di morte legata a malattia tra i pazienti pediatrici in USA e nelle altre nazioni sviluppate, il tasso di so-

pravvivenza continua a migliorare. Grazie ai continui miglioramenti dei protocolli di trattamento, la percentuale di sopravvivenza a lungo termine (>5 anni) infatti è aumentata notevolmente, migliorando dal 25% per i bambini con una diagnosi negli anni 1960 all'80% di oggi [1]. Nel

2010 sono stati registrati nella popolazione americana circa 380.000 sopravvissuti a tumore pediatrico, con la previsione che la prevalenza possa aumentare a 0,5 milioni nel 2020 [2] (Figura 1).

Con l'accrescersi dei tassi di sopravvivenza, quindi, è aumentato il numero di bambini e adolescenti che raggiungono l'età adulta dopo essere stati sottoposti a terapia oncologica.

Recenti analisi effettuate in diversi Paesi occidentali hanno stimato la proporzione di sopravvissuti a lungo termine a tumore pediatrico (CCS: Childhood Cancer Survivors) fra lo 0,1% e lo 0,15% della popolazione generale, ovvero una persona ogni 650-1.000 [3].

In particolare la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è il tumore più comune in età pediatrica, interessa il 25-30% di tutti i casi registrati annualmente tra i bambini di età compresa tra 0 e 14 anni in UK e USA, con un'incidenza annuale di circa 3.9 ogni 100.000 bambini [4] (Figura 2).

Per quanto riguarda la situazione italiana, ogni anno il numero di CCS cresce di 1150 unità. Nel 1980 l'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha messo a punto un registro che raccoglie i dati di tutti i bambini di età 0-14 anni con tumore, trattati nei centri AIEOP e che sono giunti alla fine elettiva del ciclo di cure per loro previsto (ROT: Registro Off Therapy). Questa coorte è monitorata dalle istituzioni curanti e/o tramite gli uffici anagrafe per raccogliere informazioni sul loro stato in vita e sulle condizioni cliniche significative. All'ultimo aggiornamento sono stati registrati più di 14.000 soggetti; più dell'80% di questi si era certi che fossero in vita; l'età media è di 23 anni, con un minimo di 5 anni e un massimo di 57 anni. Tali dati si avvicinano a quelli di altri registri tumori internazionali, che riportano come età media 25 anni, con casi oltre i 50 anni e il 20% dei soggetti che sono già sopravvissuti a più di 30 anni dalla diagnosi di tumore [5].

Secondo quanto considerato, appare evidente come questi dati siano rappresentativi dell'importanza del fenomeno, giustificando quindi l'interesse della comunità

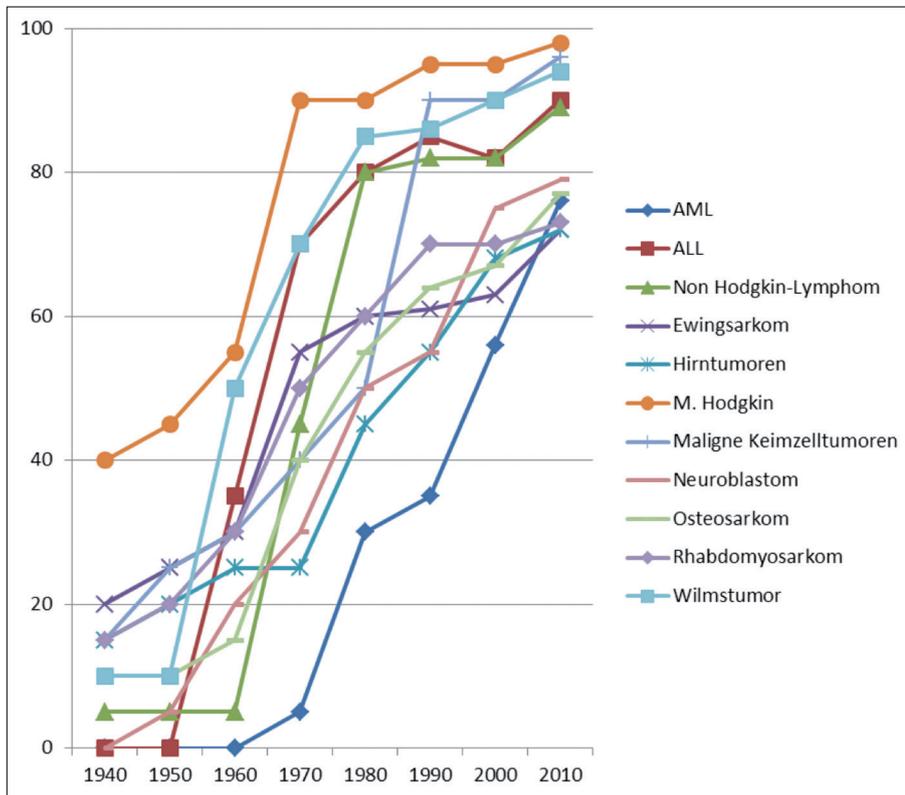


Figura 1. Miglioramento degli indici di sopravvivenza a tumore pediatrico.

scientifico per questa popolazione e la reale necessità che anche i medici degli adulti si interessino alla cura dei CCS.

Pazienti guariti o lungo sopravvissuti?

Considerata la difficoltà nel fornire una definizione esatta di cura da applicare a tutti i tumori in età pediatrica e poiché la strategia di follow-up a lungo termine (LTFU: Long-Term Follow-Up) è comune per le patologie oncologiche ed ematologiche, si rende necessario fare un'analisi più approfondita dei soggetti considerati guariti o "lungo sopravvissuti" da patologia neoplastica.

Il concetto di guarigione è ambiguo se si pensa a un soggetto affetto da una patologia emato-oncologica, per rischio di recidiva e di complicanze a lungo termine. Per fare chiarezza l'ELTEC (Early and Late Toxicity Educational Committee), gruppo europeo che lavora nell'ambito dell'International BFM Study Group, ha redatto a Erice nel 2006 la "Dichiarazione di Erice" [6], grazie a una commissione composta da genitori, ex-pazienti, infermieri, psicologi e oncologi pediatrici che si sono posti come obiettivi:

- definire come e quando si può utilizzare la parola "guarigione" nell'ambito delle patologie emato-oncologiche pediatriche;
- definire come e quando è necessario istituire un programma strutturato di controlli clinici.

Il documento si articola in 10 punti che riflettono ciò che la commissione considera essenziale nella cura e nell'interesse dei lungo sopravvissuti (punti revisionati 10 anni dopo in una consensus conference) [7].

- 1 Guarigione è un termine che deve essere riferito solo alla patologia primitiva; non si deve far riferimento alle conseguenze o menomazioni correlate alle cure. Il termine "guarito" si deve differenziare dal termine "lungo sopravvissuto", essendo il primo utilizzato direttamente con il paziente e la sua famiglia, il secondo usato, invece, nella

comunità scientifica che non deve invece abbassare il livello di attenzione sui possibili Late Effects (LE). Nonostante questa definizione, rimane comunque ambiguo il concetto di guarigione, non potendo essere definito in maniera univoca per tutti i tipi di malattia. In generale tuttavia è razionale considerare "guariti" i bambini che:

- hanno una probabilità di morire pari a quella dei loro coetanei o comunque non maggiore;
- non sono andati incontro a recidiva a 5 e 10 anni dalla diagnosi, anche se questo tempo non è univoco tra le diverse patologie.

- 2 Il bambino e la sua famiglia, con particolare attenzione ai genitori e ai fratelli, dovrebbero essere adeguatamente informati circa la propria diagnosi, il programma terapeutico da attuare e la possibilità di guarigione; le comunicazioni devono essere svolte in modo adatto all'età e al livello culturale del bambino e della sua famiglia.

- 3 Particolare attenzione e delicatezza deve essere utilizzata durante la comunicazione dei potenziali rischi e delle complicanze legate alle terapie, sottolineando l'importanza di un controllo frequente anche a distanza di tempo. Sarebbe auspicabile che il paziente, una volta entrato nell'età adulta, fosse inserito in un programma di follow-up multidisciplinare e che il centro, dove il paziente è stato trattato da bambino, fosse sempre aggiornato sulla condizione clinica dei suoi ex-pazienti, per poter valutare la diffusione epidemiologica degli effetti tardivi e poter migliorare le strategie di long term follow-up per pazienti progressi e per quelli di recente diagnosi.

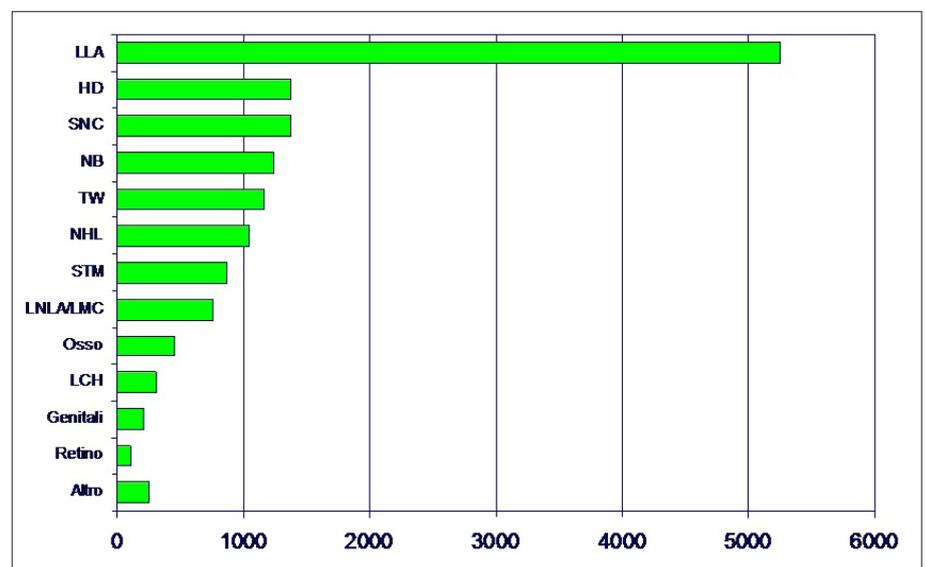


Figura 2. Distribuzione per tipologia di tumore dei 14.000 casi registrati al ROT.

- 4 Si dovrebbe organizzare un programma di controllo per gestire il “guarito” e gli eventuali effetti a distanza, istituendo un ambulatorio specifico e specializzato.
- 5 Si dovrebbe istituire una collaborazione tra il personale sanitario del centro di cure e gli ex-pazienti lungo sopravvivenuti e le loro famiglie, per valutare quali possono essere le problematiche e le esigenze di questi soggetti, in modo da poter indirizzare meglio gli studi scientifici sui “guariti” e poter definire nuovi programmi di sorveglianza in maniera più appropriata e disegnata sulle necessità reali della popolazione intervistata.
- 6 Le informazioni e il supporto che i bambini e le loro famiglie ricevono dal centro di cura dovrebbero essere improntate a sviluppare la resilienza, cioè la capacità di poter affrontare situazioni difficili, sviluppando tecniche adeguate di adattamento; tali strategie vengono applicate dai soggetti anche nelle fasi di transizione dall’età pediatrica all’età adulta, nel momento della dimissione definitiva dal centro e nell’entrata nel programma di follow-up.
- 7 Il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) dovrebbe soddisfare la richiesta di supporto medico, psicologico o sociale nelle situazioni cliniche che possono insorgere come complicanze con una frequenza maggiore in questa popolazione rispetto a quella generale.
- 8 I soggetti che meglio conoscono la situazione di malattia e i problemi a essa connessi sono i pazienti stessi e le loro famiglie; per questo motivo il loro apporto al team multidisciplinare che si dovrebbe occupare dei pazienti nel long-term follow-up è di fondamentale importanza, potendo far leva sull’esperienza passata per supportare al meglio i nuovi pazienti.
- 9 Le informazioni relative alla guarigione, alla possibilità di una vita normale dopo la malattia, alla ripresa degli studi scolastici e all’inserimento nel mondo del lavoro come membri attivi di una società dovrebbero raggiungere tutta l’opinione pubblica. L’istruzione, il lavoro e l’assistenza sanitaria devono essere garantiti a questi soggetti al pari dei loro coetanei.
- 10 Il problema della distribuzione delle risorse e delle disuguaglianze socioeconomiche nei diversi Paesi rimane tuttora aperto; è un tema che deve muovere la Comunità Internazionale poiché si trova alla base delle differenze di trattamento, di percentuali di guarigione e di qualità di vita post-malattia nelle diverse nazioni.

Qualità di vita (QoL)

I concetti finora espressi sono decisamente complessi e lo sono ancora di più se, oltre ai problemi fisici, si prendono in considerazione anche quelli che interessano la vita sociale e lo sviluppo psicologico di una persona con diagnosi di tumore dell’infanzia e che incidono sulla qualità di vita (QoL: Quality of Life), intesa come salute psicofisica, funzionale e sociale. Adolescenti e giovani adulti sopravvissuti al tumore possono vivere emozioni contrastanti. L’esperienza della malattia li porta ad apprezzare di più la vita (crescita post-traumatica), favorendo maturità e resilienza, si sentono più forti, mostrano un grande senso di attaccamento alla vita e una grande fiducia nella scienza; allo stesso tempo, tuttavia, aumenta la loro vulnerabilità, sviluppano disturbi psicologici ed emotivi che includono ansia, depressione, paura della ripresa di malattia e, a causa del loro vissuto di malati di tumore o della presenza di malattie croniche, possono sperimentare addirittura effetti simili a quelli vissuti dai veterani di ritorno dalla guerra (stress post-traumatico).

Tutte queste condizioni si ripercuotono sulla qualità della vita secondo diversi aspetti: in alcuni casi allontanano i pazienti dai medici e dagli ospedali, diminuendo la possibilità di identificare per tempo gli effetti collaterali tardivi, mentre in altri casi sono alla base di un isolamento sociale e psicologico che non permette di godere della vita dopo la malattia.

Il termine “sindrome di Damocle” viene usato per descrivere la situazione psicologica di chi cerca di raggiungere la piena integrazione come membro attivo della società mentre convive con la paura che possibili complicanze dovute alle cure possano interferire con le sue aspirazioni [5].

La qualità di vita è certamente condizionata anche dal livello d’integrazione nella società, valutato come la probabilità dei “guariti” di ottenere un posto di lavoro, di avere un’assicurazione sanitaria e di sposarsi, rispetto ai coetanei di uguale età e genere nella popolazione generale. Risulta perciò importante che la realtà attuale delle notevoli possibilità di guarigione da tumore pediatrico venga riconosciuta e accettata a livello globale e che ci si assicuri che i sopravvissuti abbiano pari possibilità di accesso a istruzione, lavoro, assicurazione sanitaria e cure mediche.

Importanza del monitoraggio a lungo termine (LTFU)

In base a quanto fino ad ora descritto e in particolare, considerando il successo delle terapie degli ultimi decenni, l’aumento

significativo del numero di pazienti lungo sopravvissuti a tumore dell’infanzia e con esso anche il numero di possibili LE causati dalle terapie, risulta evidente la reale necessità di stabilire un chiaro e ben definito programma di LTFU. La sopravvivenza a complicanze tardive, infatti, dipende dalla diagnosi e dal trattamento precoce che questi pazienti possono ricevere. Tale necessità è determinata non solo da richieste mediche per una sorveglianza ottimale nel tempo, ma anche da motivazioni personali, fisiche ed emotive, che riguardano la qualità di vita e che sono spesso espresse dalle famiglie e dai pazienti stessi, tra cui:

- ansia al momento dello stop terapia a causa dell’idea che non ci sia più niente che “sconfigga” fisicamente la malattia pregressa. Indirizzare positivamente queste emozioni costituisce un grande passo verso la futura creazione di una forte stabilità emotiva;
- ritorno alla normalità: è fondamentale cercare di costruire una “nuova normalità” dopo il lungo periodo della terapia;
- condizioni fisiche e abilità: subito dopo le terapie i genitori dovrebbero essere informati riguardo a cosa aspettarsi dal loro figlio in termine di abilità fisiche; essi devono essere consapevoli dei possibili effetti collaterali a breve termine;
- disordine post-traumatico da stress (PTSD): i sopravvissuti e le loro famiglie devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi del PTSD;
- paura delle complicazioni a lungo termine: la paura di sviluppare una nuova patologia a lungo termine a volte può portare i pazienti a non presentarsi ai controlli; è perciò importante far capire al paziente che aderire al LTFU non causa complicazioni e che uno screening costante permette invece di individuarle precocemente, quando sono ancora curabili;
- paura della recidiva, a volte molto intensa e debilitante: è importante indirizzare positivamente questa paura durante i colloqui di follow-up;
- relazioni sociali: aver vissuto una patologia che ha messo a rischio la propria vita influisce inevitabilmente sui rapporti sociali. I sopravvissuti si pongono numerose domande, tra cui: «Devo dire agli altri che sono un “guarito” da tumore dell’infanzia? Che cosa penseranno gli altri? I miei genitori mi permetteranno di essere un adolescente/adulto normale?»;
- educazione scolastica: i trattamenti causano numerose assenze da scuola, con una inevitabile difficoltà a reinserirsi nell’ambito scolastico;

- questioni lavorative: per alcuni sopravvissuti la patologia pregressa influisce sulla scelta del lavoro e della propria carriera, ad esempio evitando occupazioni che implicano rapporti con nuove persone, che aumentino i livelli di stress, depressione o rabbia oppure lavorare in luoghi affollati. Per altri sopravvissuti che invece convivono con numerosi LE che hanno un notevole impatto sulle possibilità di carriera, sono disponibili dei servizi di supporto;
- assicurazione sanitaria: è importante per tutti, ma in particolar modo per i lungo sopravvissuti a causa dei loro specifici bisogni di FU legati alla terapia.

Alla luce di quanto appena elencato, per rispondere adeguatamente alle reali necessità dei pazienti e delle loro famiglie, è importante impostare un programma di LTFU, tenendo conto non solo delle valutazioni cliniche, ma anche del punto di vista dei pazienti "guariti", la cui esperienza può risultare una fonte preziosa di informazioni. In questo modo, dopo un'attenta revisione della letteratura secondo il modello dell'Evidence Based Medicine, è possibile stilare delle linee guida con lo scopo di:

- abbattere morbilità e mortalità;
- incrementare la qualità di vita;
- ottimizzare le risorse del SSN.

Per far sì che venga creata una strategia di sorveglianza efficace, è necessario comprendere a fondo i seguenti punti:

- a chi deve essere applicato il programma di sorveglianza;
- in che modo deve essere effettuata;
- quanto deve durare (inizio-fine);
- con quale frequenza devono essere effettuati i controlli;
- come comportarsi di fronte a un reperto anomalo.

I punti chiave di un programma di LTFU possono essere elencati sinteticamente come segue:

- monitorare e trattare i Late Effects;
- educare il paziente alla propria malattia, al suo trattamento e alle complicanze tardive;
- indirizzare il bambino a specialisti competenti;
- promuovere la salute;
- fornire un supporto psicologico al bambino e alla sua famiglia qualora richiesto;
- agevolare gli studi e la partecipazione ad attività conformi alle inclinazioni del soggetto;
- fornire un supporto nelle questioni assicurative e finanziarie;
- seguire il bambino nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta e dalla fase di trattamento della malattia acuta a quella della sorveglianza nel tempo;

educare il paziente a prendersi cura di se stesso, a riconoscere le modificazioni dello stato di salute e chiedere l'aiuto di un medico di fiducia;

- promuovere la ricerca scientifica in questo ambito.

Inoltre ogni centro che voglia iniziare un percorso di LTFU, nella scelta della strategia deve considerare:

- la numerosità dei soggetti che partecipano al LTFU;
- la vastità geografica che fa riferimento a un centro specifico;
- la comodità o la possibilità del paziente di essere seguito da quel centro;
- la diversità dei tipi di patologia e trattamento effettuato;
- la stratificazione dei pazienti sulla base del rischio di sviluppare effetti tardivi;
- le risorse economiche, personali e fisiche del paziente e del centro.

Modelli di LTFU

I modelli di LTFU definiti nel tempo grazie a numerosi studi basati sull'evidenza, si possono dividere in cinque gruppi, in base al tipo di assistenza medica che viene garantita al paziente guarito [8]. L'Appendice 1 "Modelli di follow up" riassume i vantaggi e gli svantaggi di ciascun modello.

1 Cancer Center Models:

- Primary Oncology Care: il centro oncologico di riferimento, a cui il paziente si è rivolto per il trattamento della patologia primaria, si fa carico della sorveglianza dei propri pazienti anche a lungo termine;
- Specialized LTFU Clinic: il medico che ha seguito il trattamento della malattia primaria, invia il paziente al team LTFU che lavora nello stesso centro. Di solito si verifica dopo due anni dalla sospensione della terapia. Il team è specializzato in questo tipo di complicanze e ha come obiettivo la sorveglianza sanitaria e la promozione della salute. A volte il soggetto viene seguito in quel centro per tutta la vita, altre volte dopo un certo intervallo di tempo viene indirizzato verso uno specialista dell'adulto. In questo modello c'è il coinvolgimento del medico di famiglia, con il quale è fondamentale un rapporto di fiducia per potersi riferire a lui per i comuni bisogni di salute;
- Shared Care: il medico del centro invia il paziente a un medico specializzato in LTFU che lavora in un programma specifico e diversificato per patologia e che coordina i diversi tipi di programmi.

2 Young Adult Transition Models:

- Formalized Transition Programs: spesso il centro che ha preso in carico il paziente in età pediatrica non può continuare il programma di sorveglianza anche nell'età adulta, avendo un'età soglia oltre la quale non si reputa appropriato che i soggetti, ormai non più bambini, vengano seguiti in un centro pediatrico. Vengono così affidati a centri di riferimento per adulti, una volta raggiunta l'età limite;
- Adult Oncology-Directed Care: l'oncologo adulto prende in carico direttamente il paziente per il programma di LTFU.

3 Community-Based Models:

- Community-Based Care: è il medico di medicina generale o il pediatra di famiglia che, approfondita la conoscenza sugli effetti tardivi, si prendono completamente carico del programma di LTFU, aggiornando il centro di cura sullo stato di salute del paziente.

4 Combined Approach: è un tipo di modello che concentra le caratteristiche degli altri. In una prima fase il paziente viene seguito nel centro di cura, poi viene riaffidato al curante che segue il paziente in collaborazione con l'oncologo pediatra.

5 Need-Based Care: la decisione della scelta del LTFU viene guidata dalle necessità del paziente valutate in base ai tipi di trattamento che vengono classificati in tre livelli in base all'intensità.

Problema della "transizione"

Per ottimizzare i livelli di salute e di qualità di vita dei lungo sopravvissuti e per evitare che l'aderenza ai programmi di FU venga meno nel periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta, è fondamentale sviluppare un programma di sorveglianza che continui anche oltre la maggiore età.

Due fasi di transizione rappresentano i due passaggi chiave da tenere bene in considerazione per non perdere l'aderenza al FU; uno di essi è il momento del passaggio dallo stop terapia al LTFU, l'altro è la transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

In quest'ultima fase si realizza il passaggio dal familiare ambiente pediatrico, in cui la responsabilità per le cure e il FU è dei genitori, a un ambiente per adulti sconosciuto, in cui è il lungo sopravvissuto stesso che si deve prendere la responsabilità primaria del proprio stato di salute. In questa fascia di età la sovrapposizione di competenze di specialisti pediatrici e medici dell'adulto rende ulteriormente difficile una pianificazione di LTFU, in quanto non c'è un

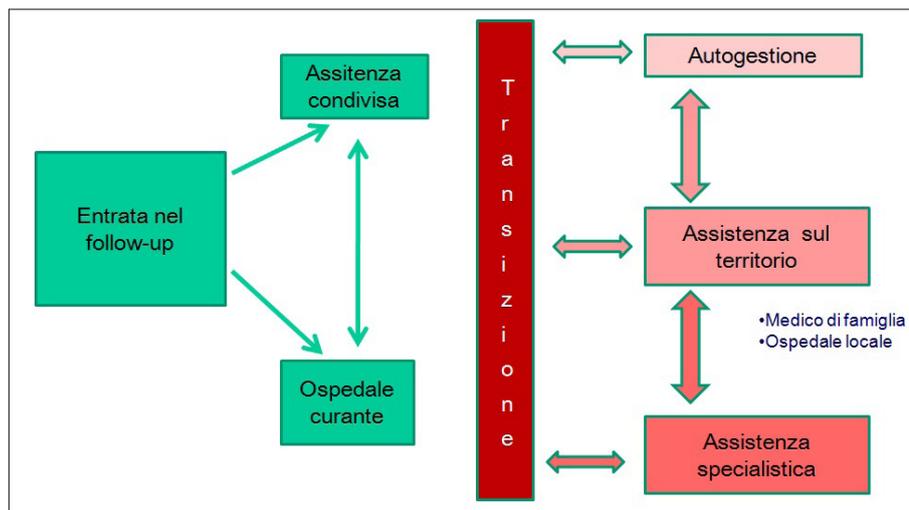


Figura 3. Strategia di follow-up per la fase di transizione.

accordo chiaro su chi debba gestire questi pazienti. Per questi motivi spesso si assiste all'abbandono del programma di sorveglianza da parte dei pazienti e alla perdita del follow-up, rendendo sempre più meno frequenti con l'avanzare dell'età i controlli presso i centri [9] (Figura 3).

Il Children's Cancer Survivors Study Group ha condotto un'analisi sulla frequenza con cui i 18-19enni si recano al centro di riferimento ed è emerso che solo il 31% di essi e il 17% dei pazienti oltre i 35 anni hanno effettuato i controlli nei due anni precedenti.

Il problema evidente in questa fascia di età è che risulta essere la meno sorvegliata nonostante sia anche il periodo in cui si assiste maggiormente alla comparsa di effetti tardivi anche gravi a causa dell'aumento di patologie solitamente tipiche dell'età avanzata che in questa popolazione di "guariti" si manifestano precocemente, più velocemente e aggressivamente rispetto alla popolazione dei loro coetanei.

Le motivazioni di una mancata adesione al programma di LTFU si possono quindi ricondurre a due punti fondamentali: da una parte la mancanza di un programma di riferimento e di centri dedicati all'adolescente, dall'altra il rifiuto da parte del paziente alla malattia ormai passata e quindi alla necessità di continui controlli anche in pieno benessere. È stato studiato, infatti, come il programma del LTFU venga visto dagli adolescenti lungo sopravviventi come un ostacolo verso la ricostruzione propositiva della propria vita. Lontano dall'ambiente della malattia e dal vissuto che è ad essa correlato, il paziente si sente davvero sano come i suoi coetanei e può condurre una vita normale lontano da tutto ciò che riguarda il vissuto precedente, non però dai controlli del programma di sorveglianza [10].

Idealmente la fase di transizione dovrebbe incorporare anche un periodo di sovrapposizione tra il pediatra e il medico dell'adulto, così da rendere più graduale il passaggio e permettere ai genitori e al giovane adulto di diventare familiari con il nuovo ambiente.

PanCare e Passport For Care

Come sostenuto finora con il nostro studio e come è ben dimostrato anche dalla letteratura, il tema dell'aderenza ai programmi di screening dopo leucemia dell'infanzia è un argomento complicato ed è largamente influenzato da molteplici fattori. Le caratteristiche del paziente, le modalità utilizzate da ciascun centro di riferimento, le conoscenze dei medici e dei pediatri di base hanno un notevole impatto sull'aderenza al FU. L'età, l'etnia, il livello di educa-

zione, la percezione di salute e del rischio futuro richiedono un approccio personalizzato per ogni paziente sulla base di molteplici fattori.

L'Europa è un'ottima risorsa per fare fronte a queste necessità e per valutare nuove strategie di FU, grazie al suo cospicuo registro di tumori pediatrici che risale al 1940. In ogni nazione europea il numero di sopravvissuti a lungo termine che hanno oltre 40 anni non è sufficiente per stimare i rischi e studiare le svariate caratteristiche del LTFU ma, combinando i dati di tutta l'Europa, si è in grado di fornire risultati significativi e nuove strategie per migliorare l'aderenza ai programmi di screening [11].

Lo studio delle interazioni tra i diversi fattori di rischio e dello sviluppo di nuove linee guida ha subito un'accelerazione fondamentale nel 2008 con la nascita del PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescence Cancer), network europeo di professionisti, di lungo sopravvissuti e delle loro famiglie, istituito per assicurare che ogni paziente "guarito" in Europa riceva una sorveglianza a lungo termine adeguata. Grazie ai numerosi anni di lavoro sugli effetti collaterali a lungo termine e grazie alle molteplici cooperazioni istituite tra le nazioni partecipanti, PanCare ha contribuito e tuttora coopera per fornire elementi indispensabili per lo studio del LTFU. Purtroppo, nonostante alcune associazioni europee abbiano elaborato delle linee guida pratiche per il LTFU o abbiano adattato quelle scritte da altri, ad oggi non ci sono delle linee guida europee adottate in modo uniforme in tutti gli stati. Molti



PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-up Studies



PanCare
Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer

HEALTH.2010.2.4.1-7: Previsione degli effetti tardivi a lungo termine (5 anni) dopo terapia anti-tumorale

- WP*1 – Raccolta dati e armonizzazione
- WP2 – Dosimetria delle radiazioni
- WP3 – Patologia cardiaca
- WP4 – Secondi tumori maligni
- WP5 – Mortalità tardiva
- WP6 – Linee-guida, transizione e monitoraggio nel tempo
- WP7 – Disseminazione e formazione
- WP8 – Coordinamento e gestione dei dati

www.pancaresurfup.eu

Figura 4. Obiettivi di lavoro del PanCareSurFup.

Grado di Raccomandazione	I Raccomandazione forte	Ila Raccomandazione moderata	Ilb Raccomandazione debole	III Nessuna raccomandazione
Conclusioni di evidenza (basate sul GRADO)	Benefici >>> rischi e oneri	Benefici >> rischi e oneri	Benefici >= rischi e oneri	Nessun beneficio / Danno potenziale
A. Alto livello di evidenza Consistente evidenza da studi ben condotti e di alta qualità o revisioni sistematiche (a basso rischio di bias, diretti, consistenti, precisi).	Forte raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Moderata raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Debole raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Raccomandazione basata su un alto livello di evidenza
B. Moderato/Basso livello di evidenza Evidenza da studi o revisioni sistematiche con pochi limiti importanti.	Forte raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Moderata raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Debole raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza
C. Molto basso livello di evidenza Evidenza da studi con gravi difetti. Solo opinioni di esperti o standard delle cure.	Forte raccomandazione basata su opinione di esperti	Moderata raccomandazione basata su livello di evidenza molto basso. Divergenti opinioni di esperti	Debole raccomandazione basata su un livello di evidenza molto basso. Divergenti opinioni di esperti	Raccomandazione basata su un livello di evidenza molto basso. Opinione di esperto

Figura 5. Sistema di gradazione per la formulazione delle raccomandazioni – Il sistema del semaforo.

lungo sopravvissuti in Europa non hanno accesso a un adeguato LTFU, mentre, anche quando è accessibile, la natura e la frequenza del FU variano notevolmente tra i vari pazienti a causa di fattori come l'età, il luogo di residenza, i servizi accessibili presso il centro di riferimento e l'interesse del team clinico. Tale natura frammentaria della sorveglianza a lungo termine e le diverse relazioni tra medico e paziente/genitori in Europa probabilmente contribuiscono alle notevoli differenze degli indici di sopravvivenza nei vari Paesi europei. Esiste, quindi, un'evidente necessità di aumentare la cooperazione tra le varie nazioni, così da ridurre le disparità e migliorare la qualità di vita di bambini e adolescenti con pregressa diagnosi di tumore in Europa. Una revisione delle linee guida LTFU esistenti e attualmente in uso nei diversi Paesi europei potrà fornire dei programmi standardizzati che possono essere usati in tutta Europa, compresi

gli stati e le regioni in cui al momento non esistono.

A tal proposito, PanCare ha dato un notevole contributo con la nascita del PanCare SurFup, PanCare Survivor Follow-up, che è stato un progetto di ricerca della durata di 5 anni (2011-2016) finanziato dall'Unione Europea per determinare il rischio di cardiopatia, secondi tumori e cause di morte tra i guariti da tumore dell'infanzia e dell'adolescenza. I risultati hanno avuto esattamente lo scopo di produrre linee guida basate sull'evidenza e fornire indicazioni per un follow-up a lungo termine ottimale [12] (Figura 4).

Per indirizzare i bisogni dei sopravvissuti e dei medici e per rispondere alla necessità di avere delle linee guida internazionali, i ricercatori del Baylor College of Medicine, Texas Children's Cancer Center (TCCC) e The Children's Oncology Group (COG) hanno unito iniziative parallele per sviluppare il Passport For Ca-

re (PFC) e un sistema per la sua applicazione. Il Passaporto è uno strumento di supporto elettronico per il paziente e per il medico che, grazie a un algoritmo, fornisce delle raccomandazioni personalizzate, accurate e aggiornate in base al rischio individuale, al fine di impostare un follow-up ottimale. Il Passaporto è traducibile in diverse lingue, è gratuito e contiene, oltre ai dati anagrafici, anche quelli relativi alla patologia primitiva, alla terapia (con relativi dosaggi), agli interventi e agli esami eseguiti. Inserendo alcuni dati fondamentali come il tipo di tumore, l'età al trattamento, il tipo e la dose di terapia ricevuta ecc., il passaporto è in grado di suggerire quali siano gli organi a rischio più importanti, i potenziali LE, i fattori di rischio associati e, in base al rischio del singolo paziente, fornisce anche un programma personalizzato di FU con le raccomandazioni (quali esami e con che frequenza) di screening secondo le linee guida approvate a livello internazionale. Tutte le raccomandazioni del SurPass (Survivor Passport) sono accompagnate da un codice "semaforico", dove il verde indica una forte raccomandazione a eseguire un determinato esame, il rosso indica una forte controindicazione a causa della prevalenza dei rischi rispetto ai benefici, mentre il giallo e l'arancione indicano situazioni intermedie da valutare in base al paziente e alle circostanze in cui si trova (Figura 5).

Le linee guida possono variare nel tempo sulla base di eventuali nuove evidenze, perciò vengono automaticamente aggiornate anche nel Passaporto, così che le informazioni giungano in automatico ai pazienti interessati, tramite un semplice collegamento via web o un messaggio sul telefono cellulare.

Con tali premesse risulta perciò evidente come il SurPass abbia notevoli vantaggi, non solo come supporto per i medici, ma anche per i pazienti e le loro famiglie.

Qui di seguito vengono elencate alcune tra le varie opportunità che il PFC offre.

- È un programma di FU a lungo termine su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche generali, alla patologia e alla terapia ricevuta.
- Aumenta la responsabilità dei pazienti e delle loro famiglie rendendoli consapevoli dei possibili rischi e dei programmi di screening da seguire.
- Fornisce informazioni per facilitare il passaggio dallo "stop terapia" e dalla cura del tumore al LTFU.
- Facilita la "transizione" dall'età pediatrica all'età adulta, consentendo il passaggio di informazioni al nuovo caregiver.

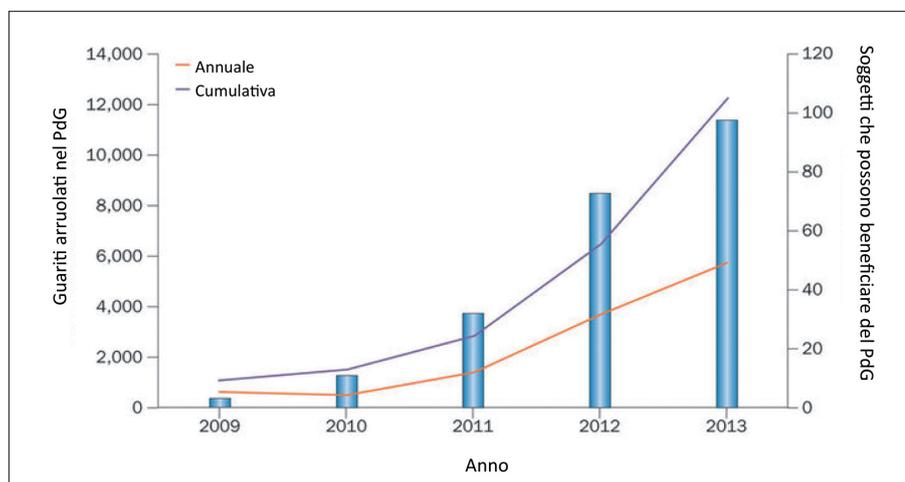


Figura 6. Crescita degli indici di arruolamento al Passport For Care (PFC).

- È uno strumento disegnato anche per rispondere ai bisogni dei medici con diversi livelli di familiarità per tutto ciò che concerne i lungo sopravvissuti, siano essi pediatri di base, medici di famiglia o qualsiasi altro medico che entra in contatto con il paziente.
- Permette di evitare l'eccessiva medicalizzazione, evitando esami e controlli superflui al paziente, oltre a evitare costi inutili.
- Poiché prendere coscienza dei rischi potrebbe aumentare l'ansia, fornire informazioni adeguate e un programma di FU è uno dei metodi che serve per ridurre l'ansia e mantenere l'aderenza ai controlli.

La **Figura 6** illustra il numero annuale e cumulativo dei lungo sopravvissuti che vengono arruolati nel PFC e mostra come tale numero stia aumentando di anno in anno, raggiungendo quota 12.000 nel 2013. Allo stesso modo, anche il numero di centri che ha iniziato a utilizzare il PFC continua ad aumentare ogni anno, al 2013 circa 100 centri in USA usavano quotidianamente questo strumento di LTFU [1].

È stato dimostrato, quindi, come il Passaporto migliori l'aderenza ai protocolli di FU e la qualità della vita dei lungo sopravvissuti, grazie a uno schema preciso e chiaro con cui i pazienti riescono a trova-

re un nuovo equilibrio nella loro vita dopo il tumore, tanto che, come emerge da un sondaggio condotto sui lungo sopravvissuti che utilizzano il PFC, il 90% dei pazienti mostra alti livelli di soddisfazione per questo strumento.

Ricordiamoci infatti quello che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sancito: il soggetto si considera guarito da tumore se ha raggiunto un pieno recupero non solo delle sue capacità fisiche, ma anche di quelle psicologiche e della sua reintegrazione sociale.

✉ m.jankovic@hsgerardo.org

1. Poplack DG, Fordis M, Landier W, et al. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014;11(12):740-50.

2. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2013;14(1):61-70.

3. Rossig C, Juergens H, Schrappe M, et al. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1574-81.

4. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, et al. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4(2):185-97.

5. Pivetta E, Maule MM, Pisani P, et al; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica* 2011;96(5):744-51.

6. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, et al. Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The Erice Statement. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1778-80.

7. Jankovic M, Haupt R, Spinetta JJ, et al; participants in PanCare. Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016). *J Cancer Surviv* 2018;12(5):647-50.

8. Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Program RESOURCE GUIDE. Cure Search. Landier W (Ed), 2007.

9. Cerne D, Torracco C, Petean M, et al. La transizione di ruolo dall'assistenza all'adulto all'assistenza al bambino: studio fenomenologico descrittivo. *The Italian Journal of Pediatric Nursing Sciences* 2015;4:136-39.

10. Christen S, Vetsch J, Mader L, et al. Preferences for the organization of long-term follow-up in adolescent and young adult cancer survivors. *Support Care Cancer* 2016;8:3425-36.

11. Byrne J, Alessi D, Allodji RS, et al. The PanCareSurFup Consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *In press*.

12. Mulder RL, van der Pal HJH, Levitt GA, et al. Transition guidelines: An important step in the future care for childhood cancer survivors. A comprehensive definition as groundwork. *Eur J Cancer* 2016;54:64-8.

CORSO CLINICO

International Guide On Monitoring Child Development

Il GMCD è uno strumento internazionalmente validato (su un'ampia e diversificata popolazione di bambini tra il primo e il 42° mese) per la promozione e la valutazione dello sviluppo del bambino (Medico e Bambino, febbraio 2019). Si basa sulla filosofia della Classificazione Internazionale delle Funzioni (ICF), della cura centrata sulla famiglia e dei Touchpoints.

Richiede una formazione di 2 giorni, sulla base di moduli già sperimentati in 12 Paesi, di cui il primo prevede le sessioni per familiarizzarsi con lo strumento e l'approccio consigliato per il dialogo con i caregiver, il secondo di esperienza pratica. Tutto il materiale didattico è stato tradotto in italiano.

Il primo corso proposto in Italia è organizzato da: Centro per la Salute del Bambino onlus in collaborazione con la Divisione di Pediatria dello Sviluppo del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Ankara (Turchia), e l'International Developmental Paediatrics Association.

Destinatari: operatori delle cure primarie pediatriche

Struttura del corso: sessioni interattive, utilizzo di video di casi clinici, componente pratica con genitori di bimbi con sviluppo sia tipico che atipico.

Sede: Verona

Data: 21 e 22 giugno

Per informazioni: andruena.alushaj@csbonlus.org

Termine iscrizioni: 8 maggio 2019

Un bambino con violenti dolori agli arti inferiori e microemorragie gengivali

Maria Simona Sabbatino*, Daniele De Brasi*, Emma Acampora*, Federica de Seta**, Claudio Santoro*, Paolo Siani*

*Unità Operativa Complessa di Pediatria Sistemica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; **Pediatria

È descritto il caso di un bambino di due anni con disabilità cognitiva ricoverato per la comparsa di violenti dolori agli arti inferiori con impossibilità alla deambulazione, ipotonia e ipotrofia delle masse muscolari degli arti inferiori, microemorragie gengivali, alcune delle quali ulcerate. Da circa sei mesi rifiuta alimenti solidi ed è alimentato esclusivamente con latte e biscotti. È discussa la diagnostica differenziale dei sintomi principali: le emorragie gengivali e i violenti dolori agli arti inferiori ed è evidenziato un caratteristico quadro radiologico agli arti inferiori che porta alla diagnosi di una malattia carenziale molto rara, ma, sembra, non eccezionale anche oggi, come si potrebbe immaginare.

The case of a two-year-old child with cognitive disability hospitalized for the appearance of severe pain in the lower limbs with impossibility to walk, hypotonia and hypotrophy of lower limbs, gingival micro-bleeding, some of which ulcerated, is described. For about six months he had refused solid food and was fed exclusively with milk and biscuits. The differential diagnosis of the main symptoms is discussed. A characteristic radiological picture of the lower limbs leads to the diagnosis of a very rare deficiency disease, although not exceptional even nowadays.

La storia

Angelo è un bambino di due anni ricoverato per una persistente stomatite necrotica emorragica e una grave sintomatologia dolorosa agli arti inferiori, con impossibilità alla deambulazione. Il piccolo era stato trasferito da un altro ospedale per un più approfondito inquadramento. Angelo è affetto da ritardo psicomotorio e presenta una netta avversione al cibo che ha costretto i genitori ad alimentarlo quasi esclusivamente con latte vaccino e biscotti da più di sei mesi. Per la sintomatologia dolorosa agli arti inferiori è stato trattato al domicilio con ibuprofene per circa un mese senza trarne che uno scarsissimo giovamento. All'esame obiettivo presentava una posizione obbligata sul fianco sinistro e cosce flesse sull'addome. Le condizioni generali erano molto compromesse. Nel complesso il bambino appariva pallido e sofferente per il dolore agli arti inferiori. Le indagini di laboratorio, eseguite presso l'ospedale dal quale era stato trasferito, mostravano: Hb 9,5 mg, MCV 54 fl, GR 6.000.000/mmc, GB 16.000/mmc (Neutrofili 49%, Linfociti 38%), indici infiammatori elevati (PCR 17,44 mg%, procalcitonina 0,56 ng/ml), D-dimero 2177 U/l, sideremia 10 mcg/dl). La sideremia, la ferritinemia e la transferrinemia erano nei livelli normali così come le immunoglobuline G, A e

M, il complemento e le sue frazioni. Lo striscio di sangue periferico aveva rivelato anisocitosi con microcitosi ipocromica e rari linfociti attivati. Il quadro clinico era quello di un bambino con un ritardo psicomotorio di grado medio, che non camminava, anche se sorretto, per il dolore agli arti inferiori. A questo si aggiungevano delle microemorragie gengivali che impedivano al piccolo di mangiare cibi solidi. Gli esami fin qui praticati dimostravano anche un'anemia microcitica che l'aumento dei valori dell'HBA2 indicavano come portatore del tratto talassemico.

La diagnosi e il decorso

Il quadro clinico si prestava a diverse interpretazioni, la prima delle quali e anche la più preoccupante era una malattia linfoproliferativa soprattutto in relazione all'anemia e all'artrite senza versamento. Per questo fu eseguito un aspirato midollare che rivelò un pattern di cellule midollari normali e in adeguato stato di maturazione. Esclusa la malattia linfoproliferativa, era necessario spiegare le cause dei due segni clinici principali: i dolori agli arti inferiori che erano tenuti in flessione e le microemorragie gengivali che con il passare dei giorni aumentavano d'intensità, anch'esse dolorose perché in parte ulcerate. Per le emorragie gengivali venivano

escluse una piastrinopenia autoimmune e una piastrinopatia, perché le piastrine erano di numero e funzionalità normale. La coagulazione del sangue è stata valutata con il tempo di protrombina (PT), di tromboplastina (PTT) e INR. Nonostante i valori fossero di poco alterati, soprattutto il PTT che era di poco allungato, per escludere con certezza un'emofilia sono stati dosati il fattore VIII, causa dell'emofilia A, il fattore IX, responsabile dell'emofilia B, e il fattore X, responsabile della rarissima emofilia C, tutti risultati normali. Quindi Angelo non era affetto da una malattia emorragica congenita o acquisita perché gli esami del profilo emocoagulativo erano normali.

Rimanevano da approfondire la natura dei dolori agli arti inferiori che erano diventati più intensi tanto da richiedere l'uso di antidolorifici in modo continuo nelle ventiquattro ore. Un esame radiografico del bacino e comparativo degli arti superiori e inferiori ha escluso un'osteomielite o un'artrite settica che potevano dar conto del dolore e della ipomotilità degli arti inferiori. La radiografia del bacino evidenziava una posizione in valgo dei femori prossimalmente su entrambi i lati, mentre le radiografie degli arti superiori e inferiori mostravano una demineralizzazione ossea diffusa con aspetto irregolare del fronte di crescita delle metafisi e con aspetto sclerotico dei margini subcondrale, particolarmente evidente a sinistra sulla metafisi tibiale. Inoltre un'area di radiotrasparenza relativa, più evidente alle metafisi distali del femore, era presente nella zona sclerotica metafisaria adiacente; le metafisi apparivano accese con assottigliamento dei bordi con un'apparizione "appuntita" dei contorni metafisari, con evidenza di micro-fratture simile al cosiddetto "segno di Pelkan".

Da segnalare anche una elevata reazione periostale (da probabile microemorragia subperiostea), in particolare sulla superficie tibiale prossimale. Durante il ricovero il bambino ha sviluppato edemi generaliz-

zati associati a un aumento dei livelli di creatinina (2,21 mg/dl). Un consulto nefrologico diagnosticava una nefrite interstiziale con insufficienza renale dovuta ad abuso d'ibuprofene. A causa dell'anemia progressiva (Hb 7,9 mg/dl, quindi 6,9 e fino a 5,3 mg/dl) il bambino è stato sottoposto a un'ematofusione e, per i violenti dolori agli arti inferiori, a una terapia antalgica con tramadolo e paracetamolo in infusione sub-continua per quindici giorni. Il test tossicologico sulle urine è risultato negativo per i farmaci di uso più frequente. Ha anche eseguito una scansione TC del cranio che non mostrava anomalie significative, e la valutazione cardiaca con ecocardiografia è risultata normale. La TAC del torace, dell'addome e del bacino, eseguita per escludere tumori solidi o linfomi, ha evidenziato la presenza di una piccola quantità di liquido pleurico parietale-basale destro senza altri cambiamenti significativi. La risonanza magnetica cervicale e dorsale mostrava il normale segnale del midollo spinale con cono midollare a L1; evidenza d'iperintensità in T2-STIR e sbiadita ipotensione in T1 con impregnazione di significato edematoso alla base del processo spinoso di D6; morfologia normale e segnale dei rimanenti metameri della colonna vertebrale, larghezza normale del canale spinale; nessuna area d'impregnazione intradurale anormale. La rachicentesi eseguita per escludere infezioni del SNC e la paralisi ascendente correlata alla sindrome di Guillain-Barré non mostrava anomalie chimiche o microbiologiche. La biopsia della mucosa gengivale ha mostrato epitelio squamoso stratificato e coronazione lassa, tessuto emorragico con numerosi capillari, fibroblasti e infiltrato infiammatorio misto.

La grave malnutrizione, la disabilità cognitiva, l'alimentazione esclusiva con latte e biscotti per un lungo periodo di tempo e la presenza di anomalie radiologiche evocative di alterazione dell'ossificazione hanno indotto a sospettare una carenza vitaminica, per cui è stata dosata la vitamina C sierica, nel sospetto di una diagnosi di *scorbuto*. Infatti il dosaggio è risultato inferiore al range normale (13 micromol/l, range normale 23-114 mmol/l). Per questo è stata avviata la somministrazione orale di vitamina C, con un dosaggio di 125 mg ogni dodici ore per dieci giorni, quindi di 250 mg ogni dodici ore per 20 giorni. Già dopo la somministrazione del primo ciclo di vitamina C si è costatato un notevole miglioramento dei sintomi generali con scomparsa del dolore muscolo-scheletrico, rilassamento muscolare e recupero graduale della motilità delle gambe. La graduale rieducazione alimentare è stata

avviata con la consulenza di una nutrizionista. Il controllo clinico dopo uno, tre e sei mesi dalla dimissione ha rivelato un buon aspetto clinico, assenza di dolore alle gambe, riduzione dell'ipotrofia muscolare e un miglioramento ulteriore della motilità, con inizio alla deambulazione supportata. I parametri ematologici hanno mostrato un normale valore di Hb (12 mg/dl), un numero di globuli rossi normali, una normale funzionalità epatica e renale e livelli di vitamina C compresi nel range normale.

Commento

Lo scorbuto è oggi una malattia molto rara, molto frequente nell'antichità. Solo nel 1883 James Barlow descrisse la malattia in età pediatrica e questo gli valse l'eponimo di Malattia di Barlow. Il ruolo della vitamina C nell'uomo è fondamentale per la sintesi del collagene, che favorisce l'idrossilazione della prolina in eccesso e della lisina nel procollagene, stabilizzando la tripla elica. È una vitamina essenziale in quanto gli esseri umani non possono sintetizzare l'acido ascorbico e hanno bisogno di introdurlo con gli alimenti. Inoltre la presenza di vitamina C favorisce l'assorbimento intestinale del ferro. È anche coinvolta nella biosintesi della carnitina e della norepinefrina, nel metabolismo della tirosina e nell'ammidazione degli ormoni peptidici. Pertanto, le presentazioni cliniche della carenza di vitamina C sono direttamente correlate alle sue varie azioni nell'organismo. La sua emivita è di 10-20 giorni, ma i segni di carenza si sviluppano generalmente dopo uno o tre mesi di assunzione inadeguata [1]. Il fabbisogno giornaliero di vitamina C in età pediatrica varia molto con l'età. Nell'adulto è di 40 mg/die. Il fabbisogno aumenta nelle malattie febbrili e nella diarrea. La cottura prolungata la denatura [2].

Lo scorbuto infantile di solito compare tra il sesto e il dodicesimo mese di vita: il bambino è irritabile, non ha appetito e non ingrassa, le estremità delle ossa lunghe (per esempio il femore) si gonfiano e le gengive sanguinano facilmente; spesso compaiono febbre, anemia e aumento della frequenza cardiaca.

Nei bambini più grandi e nei "teenagers" caratteristiche cliniche della carenza di vitamina C possono sovrapporsi ad alcune malattie sistemiche che mimano disturbi reumatologici, infettivi o ematologici [3]. Le manifestazioni muscolo-scheletriche e muco-cutanee sono numerose, caratterizzate da rash petecchiale perifollicolare, ecchimosi cutanee, infiammazione e sanguinamento gengivale, alopecia, degenerazione del muscolo scheletrico, dolore

TABELLA 1. Sintomi clinici dello scorbuto

A ESORDIO PRECOCE
- Irritabilità
- Perdita dell'appetito
- Febbre
- Petecchie
- Sanguinamenti mucosali
- Manifestazioni cutanee (ipercheratosi pilare, annessi piliferi arricciati, porpora, ematomi)
GENGIVALI
- Edema
- Ecchimosi
- Emorragia
- Caduta dei denti
MUSCOLO-SCHELETRICI
- Mialgie
- Artralgie
- Edema
- Tumefazione articolare dolorosa (senza versamento) ed emartro
- Zoppia
- Edema degli arti
- Dolore al rachide
- Slargamento delle metafisi
OCULARI
- Emorragie retiniche a fiamma
- Proptosi da ematoma
EMATOLOGICHE
- Anemia
TARDIVI
- Alterazione dello status psicologico (irritabilità, psicosi, ipocondria)
- Ritardata riparazione delle ferite
- Pancitopenia
- Morte

osseo e artrite. Le anomalie dei test di laboratorio non sono specifiche e l'anemia è una caratteristica frequente.

Il piccolo descritto presentava una grave gengivite emorragica e stomatite e un forte dolore alle gambe, costringendolo in una posizione obbligata sul fianco lateralmente con le cosce flesse sull'addome. Anomalie della mucosa, compresi sanguinamento o gengiva gonfia ipertrofica, sono state descritte come sintomi di scorbuto in bambini autistici [4]. Allargamento gengivale causato da carenza di vitamina C è stato descritto in un ragazzo [5]. Tutti i sintomi e la diagnosi differenziale sono riportati nella **Tabella 1**. Appare frequentemente come conseguenza dell'avversione alimentare e dell'uso di pochi alimenti semplici, a esclusione di frutta e verdura, per esempio nei bambini con ritardo mentale o disturbi dello spettro autistico, che portano a significative carenze nutrizionali. Pertanto la carenza di vitamina C dovrebbe essere inclusa nella diagnosi differenziale di qualsiasi slargamento/sanguinamento gengivale, specialmente nei bambini. An-

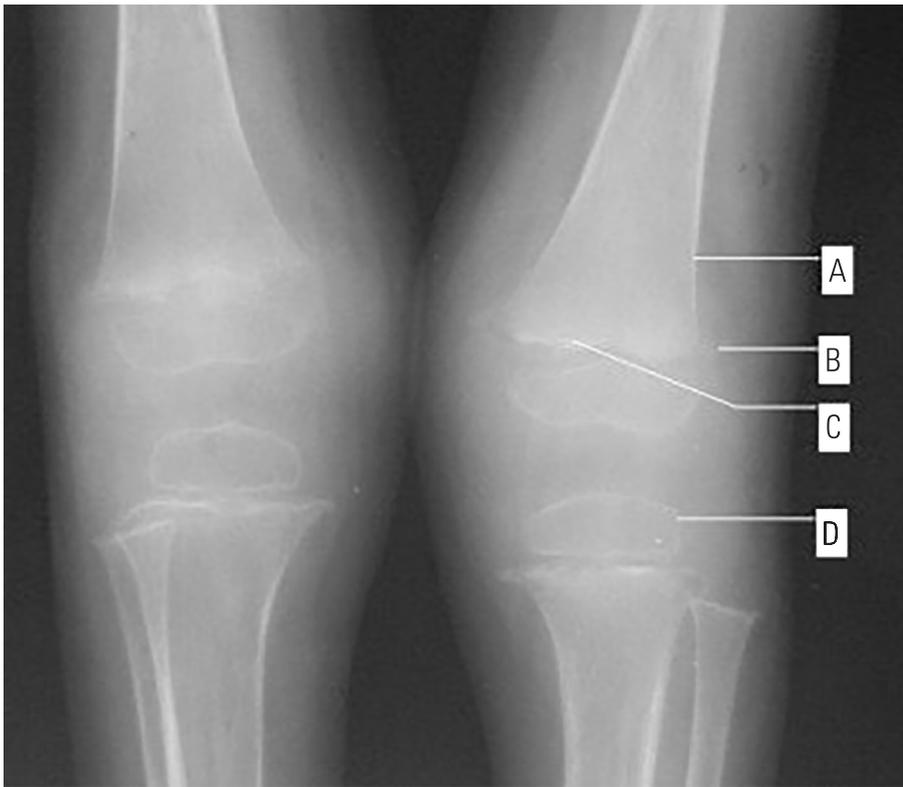


Figura 1. A: emorragia; B: segno di Pelkan; C: segno di Fraenkel; D: segno di Winberger.

che il dolore agli arti con le gambe a riposo, a volte simile a una paraparesi spastica, potrebbe essere il sintomo di presentazione soprattutto nei lattanti e nei bambini, come nel caso in esame. Un esordio clinico simile è stato recentemente descritto in una bambina indiana di ventuno mesi con ritardo dello sviluppo globale, incapacità di crescita e, all'obiettività clinica, gonfiore tenue e movimenti limitati della gamba destra, rosario costo-condrale e gengive emorragiche. Le radiografie degli arti inferiori hanno mostrato risultati tipici dello scorbutico e il trattamento con vitamina C orale ha portato a un rapido miglioramento [6,7]. L'anemia sembra essere un reperto costante nei bambini con scorbutico, derivante da perdita di sangue, carenze vitaminiche concomitanti e ridotto assorbimento del ferro, ma raramente richiede trasfusione di globuli rossi. Il bambino descritto presentava anemia ipocromica ma i valori di emoglobina al momento del ricovero erano falsamente entro il range normale per l'età, poiché era concomitante una grave disidratazione. Quando è stato nutrito adeguatamente ha sviluppato un'anemia progressiva. Questo è un al-

tro problema cruciale nella valutazione di uno scorbutico nel bambino ipo-malnutrito, poiché la sindrome di rialimentazione potrebbe svelare le anomalie ematologiche e metaboliche sottostanti. I cambiamenti radiografici nello scorbutico possono includere osteonecrosi, osteopenia e assottigliamento corticale con proliferazione periosteale. Inoltre alcuni segni radiologici specifici sono stati riportati in letteratura, come il "segno di Fraenkel" (zona di calcificazione sul bordo della piastra di crescita), il "segno di Wimberger" (calcificazione attorno all'epifisi), il "segno di Pelkan" (allargamento delle metafisi con angoli sporgenti come angoli) e la linea dello scorbutico (una lucentezza adiacente alla linea sclerotica metafisaria). Nel caso descritto era ben presente il "segno di Pelkan". Questo e gli altri segni sono ben visibili nella **Figura 1** [8].

Conclusioni

Lo scorbutico può manifestarsi con sintomi molto diversi tra loro e con una variabile gravità. La diagnosi differenziale include lesioni traumatiche, artrite settica/osteomielite, emartro, sifilide congenita,

infiltrazione leucemica e altre condizioni dolorose. La diagnosi di scorbutico non dovrebbe essere dimenticata, anche nei paesi industrializzati. La coesistenza di altre carenze nutrizionali non è inusuale e si dovrebbe prendere in considerazione lo screening di queste carenze. Di solito i disturbi muscolo-scheletrici nello scorbutico sono accompagnati da manifestazioni cutanee che possono guidare la diagnosi. La conferma dello scorbutico si basa sul basso livello di acido ascorbico sierico. Tuttavia la diagnosi è fondamentalmente ex iuuantibus e si formula con sicurezza con la risoluzione delle manifestazioni dopo la reintegrazione del livello di acido ascorbico in somministrazione orale.

Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che:

- la diagnosi di scorbutico va sospettata in soggetti con ritardo psicomotorio, nei pazienti con autismo e in quelli alimentati con sondino;
- i segni radiologici descritti sono patogenomici e orientano verso la diagnosi;
- se un bambino ti fa pensare a un deficit di vitamina C, dosa la vitamina oppure inizia a somministrarla alle dosi terapeutiche perché la diagnosi certa è quella ex iuuantibus;
- in presenza di un'artrite di cui non si riconosce la causa, sospetta lo scorbutico.

✉ dottsimonasabbatino@gmail.com

1. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol LifeSci* 2016;730:1645.
2. Mayor S. Sixty seconds on... scurvy. *BMJ* 2016;355:i6540.
3. Jacobsen A, DeNiro K. Rash and arthralgias in a teenager with autism. *JAMA Pediatr* 2017;171:89-90.
4. Planerova A, Philip S, Elad S. Gingival bleeding in a patient with autism spectrum disorder: A key finding leading to a diagnosis of scurvy. *Quintessence Int.* 2017;48:407-11.
5. Kakade A, Raut MS, Santosh A, et al. Gingival Enlargement Caused by Vitamin C Deficiency (Scurvy) in a Boy. *J Dent Child (Chic)* 2018;85:40-2.
6. Kaur S, Goraya JS. Infantile scurvy. *Indian Pediatr* 2017;54:699.
7. Hafez D, Saint S, Griauzde J, et al. Clinical problem-solving. A deficient diagnosis. *N Engl J Med* 2016;374:1369-74.
8. Conversano E, Bergamaschi R, Ingrassiotta G, et al. Scorbutico 2017 attraverso i casi. *Medico e Bambino* 2017;36:365-70.

Fibrosi cistica: i nuovi orizzonti terapeutici



Nicole Caporelli, Valentino Bezzerri, Marco Cipolli

Centro Regionale Fibrosi Cistica, Regione Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

Descritta come entità nosologia a sé dal 1938 [1], la fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica autosomica recessiva più frequente nella popolazione caucasica. Il difetto di base si ritrova nel gene che codifica per il Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), un canale per anioni che permette lo scambio dello ione cloro e del bicarbonato attraverso le membrane cellulari. Esso regola anche altri canali del cloruro e il canale del sodio. La proteina CFTR si ritrova in vari tipi di cellule a secrezione esocrina quali, per esempio, quelle del polmone, fegato, pancreas, ghiandole sudoripare. L'assenza o il difetto della proteina CFTR determina la presenza di secrezioni disidratate e viscosse che possono danneggiare molti organi. La FC è una malattia multisistemica, anche se la patologia polmonare è predominante e si manifesta con bronchiectasie e infezioni ricorrenti fino all'insufficienza respiratoria che inesorabilmente porta alla morte del paziente.

Sono state identificate a oggi circa 2000 mutazioni del gene FC, capaci di determinare gradi diversi di severità della malattia. Queste mutazioni sono state divise in 7 classi in base al difetto quantitativo/qualitativo della proteina e corrispondono a espressioni fenotipiche diverse di malattia (Figura 1).

Le terapie convenzionali

Il coinvolgimento polmonare è la maggior causa di morbidità/mortalità e pertanto vengono considerate principalmente le strategie terapeutiche in ambito respiratorio, il cui scopo è prevenire/trattare il difetto di clearance mucociliare causato dalla mancata idratazione dell'epitelio e dalla conseguente infiammazione. Le terapie mediche convenzionali sono distinguibili come segue.

Farmaci per la clearance delle vie aeree (Tabella 1)

- La DNase è una soluzione per uso inalatorio di desossiribonucleasi umana ri-

combinante che riduce la viscosità del muco tramite il clivaggio delle catene di DNA, rilasciate principalmente dalla degranolazione neutrofila [2]. Il suo impiego migliora la funzione polmonare e riduce la frequenza delle riacutizzazioni polmonari (PEX).

- La nebulizzazione con **soluzioni saline ipertoniche (HS)** garantisce la fluidificazione del muco inducendo un flusso osmotico di acqua [3]. Il meccanismo del DNase e delle HS è differente e pertanto i loro benefici sono complementari. Dati riportano una riduzione delle PEX e un impatto positivo sulla qualità della vita ma, a differenza del DNase, non è stato dimostrato un miglioramento della funzionalità polmonare a lungo termine.
- Ai farmaci mucolitici si è recentemente aggiunto il **mannitolo** per via inalatoria (in commercio in polvere secca entro capsule) che, inducendo un afflusso di acqua nel lume delle vie aeree, sembra in grado di migliorare alcuni indici di funzionalità polmonare [4]. Si può utilizzare in alternativa alle HS.
- I **β₂agonisti** inalatori possono essere consigliati prima dell'utilizzo delle HS, degli antibiotici (AB) e del DNase (per prevenire la broncoconstrizione e migliorarne penetrazione/distribuzione entro le vie aeree), prima della fisioterapia (per agevolare la clearance delle vie respiratorie) o in caso di iperreattività bronchiale [3].

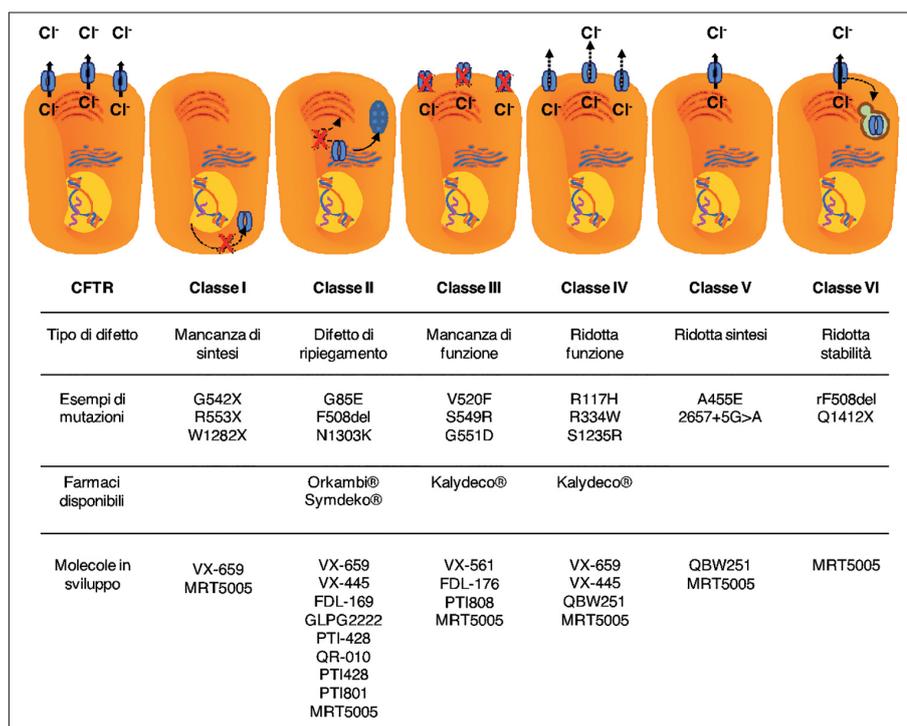


Figura 1. Classificazione delle mutazioni del canale CFTR in base al difetto quantitativo/qualitativo di espressione della proteina. Sono indicate le terapie attualmente disponibili (farmaci disponibili) e le molecole in sviluppo per ogni singola classe di mutazioni.

Farmaci adibiti alla regolazione dell'infiammazione

- **Lazitromicina**, pur non essendo in grado di eradicare germi patogeni in pazienti FC, sembra migliorare la FEV1, la frequenza delle PEX e il rischio di colonizzazione da parte di *Micobatteri non tubercolari*, *Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)* e *Burkholderia cepacia complex* [5].
- **L'ibuprofene** viene raccomandato in alte dosi (25-30 mg/kg) in pazienti tra i 6 e i 17 anni con FEV1>60% [3].
- **L'acebilustat (CTX-4430)** è un antinfiammatorio a uso orale che inibisce la produzione del leucotriene LTB4, im-

portante mediatore della risposta infiammatoria, su cui è in corso uno studio di fase II [6].

- Il **lenabasum** (JBT-101) è un agonista selettivo del recettore dei cannabinoidi di tipo 2, privo di effetti avversi a livello del sistema nervoso centrale, che agisce sul processo infiammatorio e sul sistema immunitario attraverso la produzione di citochine antinfiammatorie. Uno studio di fase II completato nel 2016 ne ha dimostrato la capacità di ridurre la frequenza delle PEx in adulti

FC. È in corso uno studio di fase II in pazienti ≥ 12 anni [3].

Terapie per prevenire le infezioni

- **Vaccini.** Particolarmente consigliati nei pazienti FC sono il **vaccino antinfluenzale stagionale** e l'**antipneumococcico** (Tabella 2).

Farmaci per la terapia delle infezioni

Approccio antibiotico (Tabella 3). I germi più comunemente isolati sono: *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas*

aeruginosa (PA), *Stenotrophomonas maltophilia* (SM), *Burkholderia cepacia complex* (BC), MRSA, *Achromobacter xylosoxidans* e *Micobatteri non tubercolari*. La strategia antibiotica in FC si diversifica a seconda che si voglia trattare una prima colonizzazione o una colonizzazione cronica di germi patogeni oppure una PEx; nei primi due casi la terapia antibiotica aerosolica rappresenta l'approccio principe. Antibiotici (AB) per via aerosolica disponibili in Italia sono:

- **Antibiotici per via aerosolica.**
 - AB per colonizzazione cronica da PA:
 - **Aztreonam:** in polvere e solvente per soluzione per nebulizzazione (≥ 6 anni).
 - **Colistina:** in soluzione per nebulizzazione e polvere per inalazione in capsule rigide (quest'ultima ≥ 6 anni).
 - **Tobramicina:** in soluzione per nebulizzazione e polvere per inalazione in capsule rigide (≥ 6 anni).
 - **Levofloxacina:** in soluzione per nebulizzazione (adulti).
 - AB per infezione da MRSA:
 - **Vancomicina:** è in corso uno studio di fase III per testarla in pazienti FC ≥ 6 anni.
 - AB per colonizzazione cronica da NTM:
 - **Amikacina liposominale:** recentemente approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA).
- **Antibiotici per via sistemica.** Gli AB per uso orale impiegati più comunemente sono l'amoxicillina/acido clavulanico (ampio spettro, utilizzato prevalentemente per infezioni da SA), i fluorochinoloni (la levofloxacina e la ciprofloxacina presentano uno

Tabella 1. Overview del trattamento respiratorio nel paziente con FC

Azione	Principio farmacologico	Commenti
Terapia per la clearance delle vie respiratorie	DNase	In commercio per pazienti > 5 anni di età (Pulmozyme)
	HS	In commercio come sodio cloruro al 3% (es Aluneb iper, Mucoclear, Rinorex), 6% (es. Mucoclear), 7% (es. Rinorex FC, Hyaneb)
	Mannitolo	In commercio per pazienti > 18 anni di età (Bronchitol)

Tabella 2. Overview del trattamento respiratorio nel paziente con FC

Azione	Principio farmacologico	Commenti
Terapie per prevenzione delle infezioni	Vaccino anti influenzale stagionale	Raccomandata partire dai 6 mesi di vita per i bambini appartenenti a gruppi a rischio quali quelli affetti da FC
	Vaccino anti pneumococcico	Raccomandata prima dose con vaccino coniugato all'inizio del 3° mese di vita, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico per i bambini appartenenti a gruppi a rischio quali quelli affetti da FC

Tabella 3. Overview del trattamento antibiotico nel paziente con FC

AB uso inalatorio	PA	Primo isolamento	Colistina, tobramicina
			Colonizzazione cronica
AB uso orale	MRSA		Vancomicina
	NTM		Amikacina liposomiale (non ancora disponibile in Italia)
	BC		Doxiciclina
AB uso orale	SA		Amoxicillina/acido clavulanico, levofloxacina
	MRSA		Cotrimoxazolo, doxiciclina, linezolid
	PA		Ciprofloxacina, levofloxacina
	SM		Doxiciclina, minocin
AB uso endovenoso	SA		Fosfomicina, levofloxacina, oxacillina
	MRSA		Cotrimoxazolo, linezolid, teicoplanina, tigeciclina, vancomicina
	PA		Terapia convenzionale: Amikacina, aztreonam, ceftazidime e cefepime, piperacillina/tazobactam, meropenem, tobramicina, Nuove Terapie: ceftazidime/avibactam e ceftolozane/tazobactam

spettro antibatterico sovrapponibile verso i Gram-, mentre per i Gram+ è più esteso quello della levofloxacina), il cotrimoxazolo (ampio spettro, impiegato principalmente contro MRSA), la doxiciclina (ampio spettro utilizzato contro SM, MRSA e BC), la minociclina (ampio spettro, impiegato soprattutto contro SM), il linezolid (Gram+, usato in particolare contro MRSA) con i limiti legati al difficile problema della resistenza agli AB. Gli AB per via endovena abitualmente utilizzati per PA sono le cefalosporine (ceftazidime e cefepime), la piperacillina/tazobactam, gli aminoglicosidi (tobramicina e amikacina), l'aztreonam, il meropenem; per lo SA sono l'oxacillina, la levofloxacina e la fosfomicina mentre per MRSA si utilizzano la tigeciclina, la teicoplanina, il cotrimoxazolo, il linezolid e la vancomicina. Ci soffermiamo brevemente su due associazioni di AB che rappresentano la più recente novità nell'ambito del trattamento contro lo PA:

- **Ceftazidime/avibactam** (composto da una cefalosporina di III generazione e avibactam, un nuovo inibitore della β -lattamasi non β -lattamico): rappresenta un'alternativa terapeutica in infezioni da Gram-multiresistenti. È indicato per il trattamento della polmonite acquisita in ospedale e di infezioni da Gram- aerobi in pazienti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate.
- **Ceftolozane/tazobactam** (composto da una nuova cefalosporina che rispetto alle precedenti mostra una spiccata attività contro PA oltre a essere più stabile, più tazobactam, un inibitore della β -lattamasi): ha un potenziale vantaggio per la popolazione FC; la sua attività è anche contro Gram-multiresistenti. Purtroppo a oggi le indicazioni terapeutiche fornite da AIFA escludono le infezioni delle vie respiratorie.
- **Approccio non antibiotico.** Esistono più studi sull'uso di sostanze alternative in grado di ridurre l'attività microbica o la flogosi. Citiamo per esempio le sperimentazioni in corso su **ossido di azoto, gallio e cisteamina** [7], i cui risultati avremo nel prossimo futuro.

Le nuove strategie terapeutiche

I farmaci in grado di modificare il difetto di base della malattia. La terapia per la FC sta attraversando un periodo di rapida evoluzione con l'arrivo di molecole in grado di correggere la struttura e la funzione della proteina CFTR.

Tabella 4. Nuove strategie terapeutiche in FC già in commercio

Categoria	Principio farmacologico (nome commerciale)	Pattern genetico coinvolto
Modulatori	Ivacaftor (Kalydeco)	Età >1 anno e una tra: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N e S549R
		Età ≥18 anni e R117H
	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)	Età ≥6 anni e F508del/F508del
	Texacaftor/Ivacaftor (Symdevi)	Età ≥12 anni e F508del/F508del
		Età ≥12 anni e, F508del più una tra: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

Nuove terapie a disposizione (Tabella 4)

- **Modulatori.** Nuova categoria di farmaci in grado di incrementare la sintesi (amplificatori), la processazione intracellulare (correttori) o di migliorare il difetto funzionale (potenziatori) della proteina CFTR [8].
 - **Ivacaftor** (Kalydeco): è un potenziatore il cui impiego in Europa è approvato per il trattamento di pazienti ≥1 anno che hanno una mutazione di classe III e per pazienti ≥18 anni che hanno la mutazione R117H. Purtroppo solo circa il 5% della totalità dei pazienti FC possiede le mutazioni menzionate e può usufruire della terapia. Sono in corso studi di fase III che valutano sicurezza/efficacia nelle fasce di età 6-12 mesi e <6 mesi.
 - **Lumacaftor/ivacaftor** (Orkambi): è stato approvato nel 2016 dall'AIFA per pazienti FC con omozigosi F508del (pattern genetico che in Italia coinvolge circa il 22% dei pazienti); attualmente è prescrivibile per pazienti d'età ≥ 6 anni. A novembre 2018 in Europa è stata autorizzata la commercializzazione del farmaco anche per pazienti ≥2 anni mentre per i bambini più piccoli sarà necessario attendere l'esito di studio di fase III attualmente in corso.
 - **Texacaftor/ivacaftor** (Symdeco): è destinato ai pazienti di età ≥12 anni F508del omozigoti o con una copia F508del e una copia di una delle 14 mutazioni "residual function". È stato approvato dalla FDA negli USA e da Health Canada nel 2018 e in questi Paesi è già in commercio come *Symdeko*. In Italia è stato autorizzato da AIFA a dicembre 2018 (nome commerciale *Symkevi*). Rispetto a Orkambi sono stati dimostrati minori effetti collaterali e interazioni con

altri farmaci nonché un maggior incremento della FEV1. Sono in corso studi di fase III che coinvolgono la fascia d'età 6-11 anni.

Nuove terapie in fase di sperimentazione (Tabella 5)

Sono in fase di sperimentazione anche molte altre opzioni terapeutiche in grado di ripristinare il difetto di CFTR o stimolare canali alternativi del cloro o addirittura di modificare le sequenze del DNA. Di seguito tratteremo quelle ritenute più interessanti suddivise a seconda del loro ruolo.

- **Ripristino della funzione del CFTR.**
 - **Modulatori.**
 - **Terapia combinata.** Promettente, seppur non ancora approvato dalla FDA, è l'uso combinato di *tezacaftor/ivacaftor* più un ulteriore correttore. Trial clinici di fase II, in cui sono stati somministrati *tezacaftor/ivacaftor* e *VX-659* o *VX-445*, hanno dimostrato un significativo incremento della FEV1 (migliore rispetto alle già descritte associazioni di modulatori) sia in pazienti con eterozigosi composta F508del/mutazione CFTR "minimal function", sia in omozigoti F508del. Sono attualmente in corso studi di fase III per queste combinazioni di farmaci.
 - **Potenziatori.** I potenziatori sono modulatori che incrementano la probabilità di apertura del canale (o *gating*) di CFTR sulla superficie della cellula. Attualmente sono in atto studi clinici su nuovi potenziatori: *QBW251*, *FDL-176*, *PTI-808eVX-561*.
 - **Correttori.** Sono in corso studi di fase I-II per nuove classi di correttori (*FDL-169*, *PTI-801*,

Tabella 5 Nuove strategie terapeutiche in FC in sperimentazione

Categoria		Principio farmacologico (nome commerciale)	Fase di sperimentazione	Pattern genetico coinvolto
Modulatori	Terapia combinata	tezacaftor/ivacaftor e VX-659	Studio fase III	F508del/F508del F508del/Minimal Function Mutation
		tezacaftor/ivacaftor e VX-445		
	Potenziatori	QBW251	Studio di fase II	F508del/F508del Almeno una mutazione di classe III o IV o V o VI
		FDL-176	Studio fase I	Non specificato
		PTI-808	Studio fase I	F508del/F508del
		VX-561	Studio fase II	Una mutazione gating
	Correttori	FDL-169	Studio fase Ib	F508del/F508del
		PTI-801	Studi di fase I e II	F508del/F508del
		GLPG2222	Studio di fase II	F508del/F508del
	Amplificatori	PTI-428	Studio fase I	F508del/F508del

GPG2222) in pazienti F508del omozigoti.

- *Amplificatori*. Sono stati eseguiti studi di fase precoce su sostanze quali il PTI-428 in grado, quando somministrati in associazione con modulatori, di rendere disponibile più substrato, aumentando così la funzione di CFTR in pazienti F508del omozigoti.
- Terapie basate su RNA.
 - MRT5005 fornisce filamenti di mRNA con la corretta sequenza. Una volta inalato, l'mRNA "terapeutico" entra nelle cellule epiteliali e usufruisce dei meccanismi cellulari di traduzione ed espressione della proteina CFTR [9]. Questo trattamento mira a ripristinare il canale ionico difettoso/assente indipendentemente dalla mutazione genetica. Sono in corso studi di fase I-II. I **microRNA** (miRNA) sono corte sequenze di RNA che legandosi all'mRNA ottenuto dalla trascrizione del gene CFTR ne modulano l'espressione. Un approccio terapeutico basato sul loro uso è quello degli oligonucleotidi RNA antisense (ASOs) come l'**eluforsen** (QR-010) [10]. Esso è progettato per legarsi a specifiche regioni dell'mRNA in prossimità della sequenza codificante errata e causarne il silenziamento, evitando la codifica di esoni altrimenti responsabili di mutazione. In un recente studio multicentrico, la sua somministrazione intranasale ha modificato significativamen-

te i valori dei potenziali nasali di F508del omozigoti. Sulla scorta di questi importanti risultati è stato condotto uno studio di fase Ib che dimostrerebbe la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione per via inalatoria in F508del omozigoti nonché un miglioramento dei sintomi respiratori.

- *Attivazione di canali del cloro alternativi*.
 - Un interessante approccio, che potrebbe essere applicato a tutti i pazienti indipendentemente dal loro genotipo, si basa sulla modulazione di *pathway* alternativi a quello della CFTR, ma comunque in grado di inibire l'eccessivo assorbimento di sodio e migliorare il trasporto del cloro [3].
 - *Gene editing*. Con gene editing si intendono un gruppo di tecnologie capaci di modificare il DNA, che consentono di aggiungere/rimuovere/modificare materiale genetico in particolari punti del genoma. Sono stati sviluppati diversi metodi.
 - Un'innovativa tecnica è la **CRISPR-Cas9** che potrebbe rappresentare una nuova alternativa terapeutica [11]. Consiste di un complesso (nucleasi Cas9 e molecola di RNA che funge da filamento guida) in grado di identificare e intervenire su siti specifici del DNA in prossimità della mutazione. Tra le varie applicazioni è possibile sfruttare Cas9 per trasportare a livello di una data sequenza di DNA specifici enzimi in grado di sostituire un gene mutato con una sequenza genica corretta,

oppure creare un codone di STOP prematuro, generando silenziamento genico. In linea di principio quindi di questo approccio potrebbe essere adattato per trattare qualsiasi mutazione.

Problematiche

Sebbene le strategie e le possibilità terapeutiche negli anni siano migliorate al punto che la sopravvivenza mediana stimata di un paziente FC nato in questo decennio sia di circa 40-50 anni, la strada da percorrere nella cura della malattia è ancora lunga.

La difficoltà dell'approccio al paziente FC è legata alla complessità della patologia che presuppone una strategia terapeutica multidisciplinare, finalizzata al miglioramento dei sintomi e alla prevenzione delle complicanze. Consideriamo infatti che, seppur nel nostro trattato abbiamo discusso prevalentemente di terapia respiratoria in quanto la problematica polmonare è la maggior responsabile della mortalità, al paziente vanno offerti trattamenti per ciascuna delle singole problematiche: respiratoria, nutrizionale, microbiologica, infiammatoria, intestinale, endocrinologica, ecc. Le innovazioni terapeutiche non possono soffermarsi quindi unicamente a un singolo aspetto, ma devono procedere su più fronti.

D'altra parte, seppur sia emersa la possibilità negli ultimi anni di strategie terapeutiche innovative in grado di aggredire la patologia alla radice ponendosi come obiettivo quello del ripristino della funzione della CFTR, esse interessano solo una percentuale dei pazienti. Infatti, sulla base di quanto sinora riportato, emerge come le te-

rapie attualmente approvate interessino circa 34 mutazioni “CF causing” e non siano al momento sempre disponibili per la prima e seconda infanzia.

Ulteriore fattore limitante può essere considerato il costo molto elevato di queste recenti terapie che avranno sempre di più un impatto nel SSN.

L'importate sarà quindi aprire un dibattito tra i diversi attori coinvolti (istituzioni, medici, associazioni dei malati) per poter rendere accessibili queste nuove cure ai pazienti.

✉ nicole.caporelli@ospedaliriuniti.marche.it

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475-82.

2. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database System Rev* 2018;9:CD001127.

3. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med* 2017;15:84.

4. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2018;9;2:CD008649.

5. Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:S30-S50.

6. Elborn JS, Ahuja S, Springman E, et al. EMPIRE-CF: A phase II randomized placebo-controlled trial of once-daily, oral acetylstat in adult patients with cystic fibrosis – Study design and patient demographics. *Contemp Clin Trials* 2018;72:86-94.

7. Tosco A, De Gregorio F, Esposito S, et al. A novel treatment of cystic fibrosis acting on-target:

cysteamine plus epigallocatechin gallate for the autophagy-dependent rescue of class II-mutated CFTR. *Cell Death Differ* 2016;23:1380-93.

8. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019;18:22-34.

9. Bardin P, Sonnevile F, Corvol H, et al. Emerging microRNA Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2018;9:1113.

10. Sermet-Gaudelus I, Clancy JP, Nichols DP, et al. Antisense oligonucleotide eluforsen improves CFTR function in F508del cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018 Nov19. pii: S1569-1993(18)30914-7.

11. Sanz DJ, Hollywood JA, Scallan MF, et al. Cas9/gRNA targeted excision of cystic fibrosis-causing deep-intronic splicing mutations restores normal splicing of CFTR mRNA. *PLoS One* 2017;12(9):e0184009.

INDICE PAGINE ELETTRONICHE DI QUADERNI ACP 25 (6) - 2018

Newsletter pediatrica

- n.1 Ospedalizzazione dei bambini pretermine con pertosse nel contesto di un programma di vaccinazione materna in Inghilterra
- n.2 La carie severa nella prima infanzia è associata alla combinazione di anemia sideropenica e deficit di vitamina D. Studio caso-controllo
- n.3 Ossigenoterapia ad alto flusso nelle bronchioliti: meglio tardi che mai. Un RCT multicentrico
- n.4 Drepanocitosi e malattia invasiva da pneumococco: il vaccino 13-valente non basta. Uno studio di coorte
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate, novembre-dicembre 2018

Documenti

- d.1 Percorso per le donne che subiscono violenza: le linee guida nazionali
Commento a cura di Maria Grazia Apollonio
- d.2 Linee guide WHO 2017 per protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno: a che punto è l'iniziativa dei Baby Friendly Hospital Initiative?
Commento a cura di Simona Di Mario
- d.3 Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017– Ministero della Salute
Commento a cura di Laura Strohmenger

Ambiente e salute

- a&s.1 Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (2° parte)

L'Articolo del mese

- am.1 L'uso del paracadute non presenta prove di efficacia: da proscrivere? Un RCT natalizio del BMJ
Commento a cura di Roberto Buzzetti

Narrare l'immagine

- ni.1 Felice Casorati, *Persone*, 1910
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di Chiara Guidoni e Giorgio Tamburlini

È emergenza sanitaria in Venezuela



Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Quaderni acp si è più volte occupato di quanto e come i conflitti incidano sulla vita e sulla salute dei bambini. Sulla vita e sulla morte in maniera diretta e immediatamente comprensibile, ma anche sulla salute e sulla malattia con modalità più indirette che conseguono alla devastazione delle strutture e alla disgregazione dei servizi sanitari dei Paesi coinvolti [1-3]. Conflitti esterni o interni, il risultato è spesso identico.

La situazione politica e civile del Venezuela domina in queste settimane su tutti i mezzi di comunicazione. Le terribili conseguenze, per la stragrande maggioranza della popolazione, di una crisi economica e sociale interna sono sotto gli occhi del mondo. Si intuisce – non è certo difficile – che anche la situazione igienico-sanitaria stia diventando ogni giorno più critica e le immagini di donne e bambini che rovistano nella spazzatura per trovare di che sfamarsi si rincorrono in un crescendo inarrestabile. Di tutto questo non poteva occuparsi la stampa medico-scientifica internazionale, richiamando l'attenzione, una volta di più, sui “danni collaterali” che una situazione di conflitto civile (se non ancora di guerra) provoca sul sistema sanitario di un Paese e sullo stato di salute dei suoi cittadini.

Il Venezuela di ieri

Nel corso della seconda metà del secolo scorso, lo sviluppo economico e sociale del Paese aveva determinato un significativo miglioramento dei principali indicatori di salute [4]. L'incremento dell'aspettativa di vita era stato accompagnato da una riduzione della mortalità infantile da 108/1000 nel 1950 a 18/1000 nati vivi nell'anno 2000. Nei successivi 13 anni l'attesa di vita era ulteriormente aumentata da 71.8 a 74.1 anni e la mortalità infantile si era attestata a 14.6/1000 nati vivi [5]. Gran parte degli obiettivi di salute indicati dal WHO per l'anno 2010 erano stati raggiunti: il rafforzamento della sanità pubblica, la realizzazione di campagne di vaccinazione di massa, l'eliminazione dei vettori di malattie trasmissibili e la diffusa disponibilità di farmaci e antibiotici. Malattie infettive e parassitarie come gastroenterite, malaria, tubercolosi, morbillo, difterite e poliomielite sono state efficacemente contrastate e tenute sotto controllo. Prima del 2016, per 24 anni, non sono stati segnalati casi di difterite; dopo l'epidemia di morbillo degli anni 2001-2006, la vaccinazione di massa ha interrotto la circolazione del virus selvaggio e dal 1971, in Venezuela come in tutto il continente

americano, la poliomielite è stata eradicata [6]. Le elevate quotazioni del petrolio avevano consentito importanti investimenti di sanità pubblica e l'importazione di alimenti, farmaci e tecnologie sanitarie. Cuba aveva inviato migliaia di propri medici in Venezuela e aveva fornito materiale sanitario a prezzi di favore in cambio del petrolio [7].

Il Venezuela di oggi

Negli ultimi 10 anni, la caduta dei prezzi del petrolio e il progressivo deterioramento del clima politico nazionale e delle relazioni internazionali hanno drasticamente modificato il quadro economico e fatto regredire il Paese, dal punto di vista sanitario, di almeno 20 anni. Il definitivo acuirsi della crisi generale del Venezuela è, infine, storia di oggi. Il prodotto interno lordo pro-capite si è ridotto del 30% nel 2016 e del 14% nel 2017 con un'inflazione che nel 2017 ha superato il 1000% (Figura 1). Analogamente, sono crollati gli investimenti nel settore sanitario e il numero dei medici si è ridotto di quasi il 30% a causa del massiccio esodo di professionisti e specialisti dal Venezuela verso altre nazioni. Il 60% degli studenti di medicina sarebbe emigrato entro il quarto anno del corso universitario. Negli ospedali mancano anche i farmaci di prima necessità e l'operatività è ridotta al minimo [8]. Oltre il 60% della popolazione versa in stato di estrema povertà e quasi il 90% non ha denaro sufficiente per acquistare gli alimenti.

Dal 2016 in poi i dati ufficiali sull'andamento della sanità pubblica non sono più disponibili. Quello che sappiamo è che a quella data si registrava un incremento del 65% della mortalità materna e del 30% di quella infantile (Figura 2); le campagne di vaccinazione sono state interrotte in molte parti del Paese e sono ricomparse in forma epidemica la difterite e il morbillo con centinaia di morti certificate. In alcune zone del Paese la copertura vaccinale per il morbillo è oggi tra il 5% e il 40% della popolazione e la diffusione nazionale del DPT3 non supera il 50% [4,6]. Si è registrato anche un notevole incremento dei casi di malaria (Figura 3) e c'è il timore che anche la poliomielite possa riemergere, poiché si stima che la copertura vaccinale della popolazione sia oggi inferiore all'80% [6]. Recenti

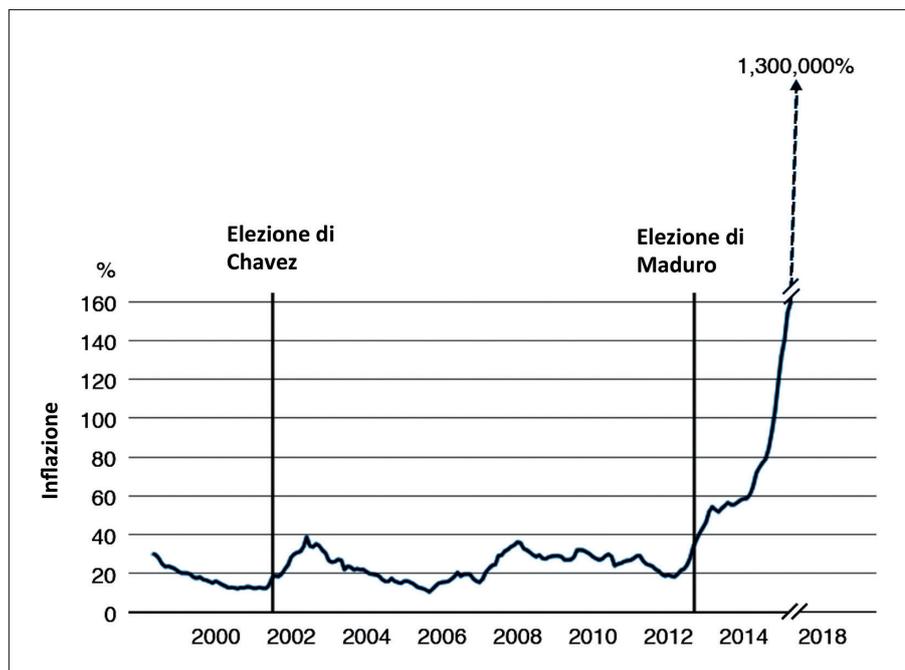


Figura 1. Andamento dell'inflazione (dati: Bloomberg/Reuters. www.bbc.com).

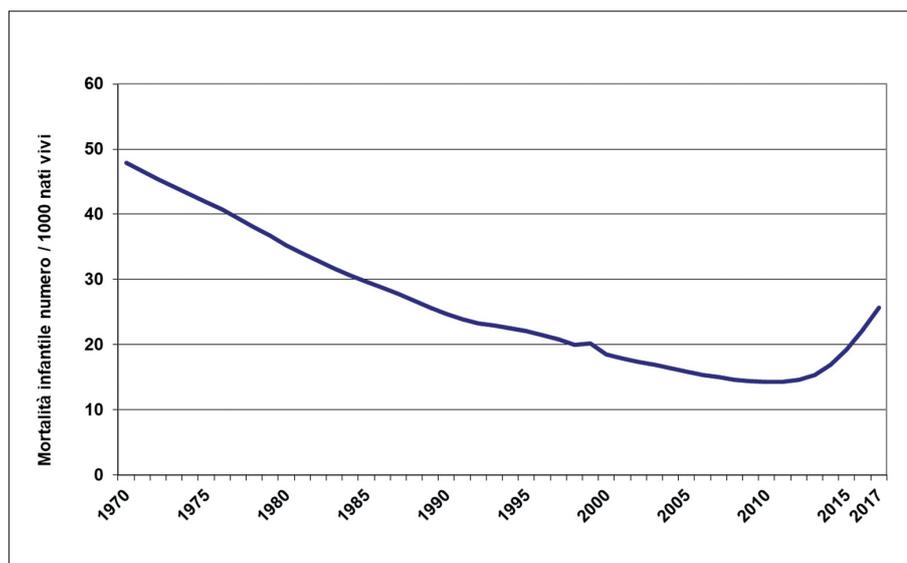


Figura 2. Mortalità infantile negli anni 1970-2017 (dati: www.worldbank.org).

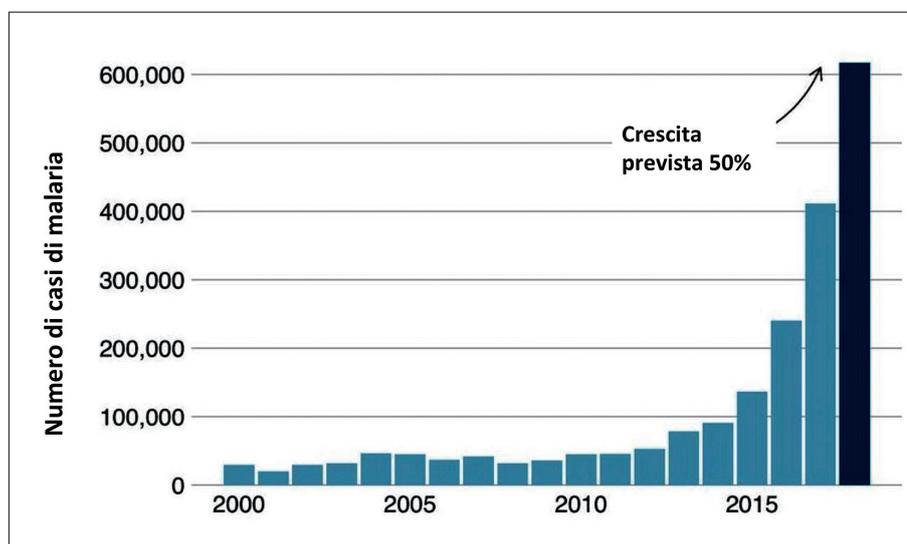


Figura 3. Casi di malaria negli anni 2000-2017 (dati: Pan American Health Organisation. www.bbc.com).

osservazioni analoghe in situazioni di conflitto hanno visto la ricomparsa della poliomielite in Laos, Nigeria, Pakistan, Siria, Congo, Somalia e Kenya.

Come se non bastasse, l'epidemiologia infettiva in Venezuela tiene in allarme

anche le nazioni confinanti come Brasile, Colombia ed Ecuador verso le quali si è concentrato un considerevole flusso migratorio e che hanno già sperimentato un elevato numero di casi di morbillo di importazione dal Venezuela. Parti-

colaramente a rischio appaiono le numerose popolazioni indigene che popolano le regioni amazzoniche al confine con il Brasile e che conservano consuetudini seminomadi in territori isolati e difficili da raggiungere.

Le vicissitudini recenti e attuali del Venezuela ci ripropongono lo stretto legame che esiste tra situazioni di guerra, o comunque di conflitto, e deterioramento dei sistemi sanitari dei Paesi coinvolti.

Anche là dove, a fatica, si era raggiunto un apprezzabile livello di efficienza delle strutture pubbliche, il mutare delle condizioni economiche, politiche e sociali è in grado in breve tempo di fare regredire di decenni la tutela della salute di milioni di persone. E la mortalità infantile e la ricomparsa di malattie infettive che credevamo sconfitte dalle vaccinazioni si dimostrano ancora una volta tra gli indicatori più sensibili di questo deterioramento.

✉ enrico.valletta@auslromagna.it

1. Biasini G. 2005: Auguri a tutti i bambini del mondo. *Quaderni acp* 2004;11:235.
2. Stefanini A. Impatto della guerra sulla salute umana e ruolo delle professioni sanitarie. *Quaderni acp* 2005;12:160-3.
3. Valletta E. Le guerre, i bambini e le donne. *Quaderni acp* 2018;25:129-30.
4. García J, Correa G, Rousset B. Trends in infant mortality in Venezuela between 1985 and 2016: a systematic analysis of demographic data. *Lancet* Jan 24, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30479-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30479-0).
5. Editorial. The collapse of the Venezuelan health system. *Lancet* 2018;391:1331.
6. Paniz-Mondolfi A, Tami A, Grillet ME, et al. Resurgence of vaccine-preventable diseases in Venezuela as a regional public health threat in the Americas. *Emerg Infect Dis* 2019 Apr. <https://doi.org/10.3201/eid2504.181305>.
7. Phillips T. Venezuela crisis takes deadly toll on buclinkg health system. 6 Jan 2019. www.theguardian.com.
8. Fraser B. Data reveal state of Venezuela health system. *Lancet* 2017;389:2095.

Linee guida sull'immunoterapia allergene specifica: le raccomandazioni dell'Accademia europea di Allergologia e Immunologia clinica (EAACI)

L'immunoterapia allergene specifica (AIT), che viene praticata ormai da più di secolo, è una procedura in cui quantità crescenti di uno specifico allergene vengono regolarmente somministrate a un paziente allergico in modo che il suo sistema immunitario possa imparare a tollerarlo. Attualmente l'implementazione di questo trattamento è ancora compromessa da alcune sfide. Con la diversità di definizioni, metodologia e diversi prodotti allergenici utilizzati, la ricerca ha prodotto esiti contraddittori. Finora ciò ha causato confusione riguardo a rischi e benefici dell'AIT tra politici e professionisti, nonché nella variabile disponibilità di prodotti AIT, nelle politiche di regolamentazione e di rimborso a livello globale. Frutto di un lavoro di revisione rigoroso secondo AGREE II iniziato nel 2015, multidisciplinare e multiprofessionale, centrato sul paziente, trasparente e indipendente, l'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha pubblicato lo scorso anno una linea guida sull'AIT rivolta ai clinici con l'obiettivo di risolvere queste controversie per informare e facilitare una pratica clinica di alta qualità per l'AIT, sottolineando la necessità di limitare la pratica all'uso di prodotti AIT standardizzati e di alta qualità, poiché molti prodotti disponibili non sono supportati da prove di efficacia/sicurezza.

Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(8):728-45.

Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73(4):739-743.

Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815.

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73(4):765-98.

Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73(4):744-64.

Le linee guida sull'immunoterapia allergene specifica

Commento a cura di Carlo Caffarelli, Vincenzo Chinè, Angelica Santoro Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

Introduzione

Diverse istituzioni, società scientifiche e organizzazioni hanno elaborato negli ultimi anni numerose linee guida (LG) di variabile qualità sull'utilizzo dell'AIT, giungendo talvolta a conclusioni discordanti. È quindi benvenuto il progetto dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), che ha seguito una metodologia rigorosa per generare una serie di LG sull'AIT. Sono state pubblicate le LG sull'impiego dell'AIT nella prevenzione dell'allergia, nella rinocongiuntivite allergica, nell'allergia al veleno di imenotteri e nell'allergia alimentare IgE mediata in bambini e adulti [1]. Il lavoro dell'EAACI non è ancora terminato. Mancano, tra le altre, le LG per l'utilizzo dell'AIT nell'asma allergico e nell'eczema atopico per completare il panorama. La preparazione delle LG ha coinvolto un team multidisciplinare e i rappresentanti dei pazienti. Dopo essere stata condotta una revisione sistematica delle evidenze, sono state elaborate raccomandazioni, che hanno tenuto in considerazione benefici, rischi e costi dell'AIT. Per ciascuna raccomandazione è stato fornito un grading adeguato. Purtroppo in talune occasioni mancavano evidenze sufficienti per valutare l'utilità di alcuni prodotti, l'efficacia a lungo termine dopo la sospensione dell'AIT e l'economicità del trattamento. Prima della pubblicazione, sono stati raccolti i suggerimenti di soggetti esterni interessati, di esperti internazionali di differenti organizzazioni e specialità e i conflitti d'interesse. La qualità delle LG è stata valutata con il metodo AGREE II.

Prevenzione

La LG dell'EAACI [1] conferma che l'AIT può prevenire l'insorgenza di asma nei bambini (non negli adulti) con rinocongiuntivite poco controllata dalla tera-

pia farmacologica da allergia alle graminacee e alla betulla. Al momento c'è evidenza che questo effetto sia presente fino a due anni dopo la sospensione dell'AIT. Questa azione preventiva è stata dimostrata solo per pochi prodotti, somministrati sia per via sublinguale che sottocutanea, e quindi potrebbe non valere per tutti. Fortunatamente gli studi sulla prevenzione hanno dimostrato che l'AIT è efficace anche nel ridurre i sintomi dell'oculorinite, che rimane il principale motivo della sua prescrizione. L'efficacia nella prevenzione dell'asma rafforza l'impiego dell'AIT, ma non può essere la sola ragione per cui è utilizzata nei bambini con rinocongiuntivite allergica. La prescrizione deve tenere conto anche dell'efficacia sulla rinite, del rischio di reazioni avverse, dei costi e delle preferenze della famiglia. Vale la pena anche considerare che i numerosi studi condotti non sono stati in grado di dimostrare che l'AIT potesse essere utile per prevenire altre allergie come, per esempio, la comparsa di nuove sensibilizzazioni verso gli allergeni inalanti.

Rinocongiuntivite allergica

Le raccomandazioni EAACI [1] confermano, in accordo con il Consensus italiano [2], che nel bambino l'AIT venga considerata per la sua provata efficacia quando i sintomi della rinite allergica, con o senza congiuntivite, sono da moderati a gravi e con prick test e/o IgE specifiche per gli allergeni rilevanti e anche quando i disturbi sono presenti nonostante la terapia con antistaminici e/o corticosteroidi topici e l'adozione di tutte le possibili strategie per evitare l'esposizione all'allergene scatenante. Nella prescrizione dell'AIT bisogna sempre valutare la potenziale aderenza al trattamento. L'allergologo pediatra dovrebbe educare in modo adeguato il bambino e la famiglia per ottenere l'aderenza migliore [1,2]. La farmacoterapia va proseguita durante il trattamento [2]. Entrando in dettaglio [1], negli adulti e nei bambini la somministrazione di AIT sottocutanea per i pollini stagionali dà benefici a breve termine sia adottando schemi che ne prevedano la somministrazione durante tutto l'arco dell'an-

no, sia con schemi pre-/co-stagionali. Per l'AIT sottocutanea sono parimenti efficaci gli allergoidi e gli allergeni non modificati. Anche le soluzioni acquose utilizzate per la terapia sublinguale per graminacee e alberi hanno dimostrato di essere valide. Benefici non solo a breve ma anche a lungo termine, dopo la sospensione dell'AIT per le graminacee, si hanno negli adulti e nei bambini sia che avessero assunto l'AIT sottocutanea che le compresse orosolubili o le soluzioni sublinguali. Va ricordato che il trattamento va proseguito per 3 anni [1,2]. Il problema della polisensibilizzazione ai pollini non è affrontato nella sua dimensione reale dal documento EAACI, tenendo conto che fino al 90% dei bambini con pollinosi è polisensibile. I soggetti poliallergici dovrebbero essere vaccinati con tutti gli allergeni in causa, altrimenti l'efficacia dell'AIT potrebbe essere compromessa. Nei pazienti polisensibili è necessario procedere alla individuazione degli allergeni in causa, utilizzando la diagnostica molecolare che distingue le sensibilizzazioni verso allergeni genuini o crossreattivi [3] e/o un test di provocazione nasale e/o congiuntivale verso l'allergene. Il rischio di polisensibilità aumenta progressivamente con l'età; pertanto potrebbe essere vantaggioso intraprendere l'AIT nei bambini piccoli, come suggerito dal Consensus italiano [2]. Nell'allergia agli acari della polvere l'AIT sottocute è fortemente raccomandata negli adulti perché dà benefici a breve termine. Purtroppo mancano studi esclusivamente condotti sui bambini e quindi per essi la raccomandazione è solo moderata. L'AIT con compresse orosolubili per acari, ma non la soluzione acquosa sublinguale, è raccomandata per il suo effetto a breve termine; mancano studi a lungo termine nel bambino.

Allergia al veleno di imenottero

L'AIT sottocutanea al veleno di imenotteri è indicata per la sua efficacia e i ridotti effetti indesiderati nei bambini che in seguito alla puntura hanno avuto una reazione con sintomi non solo cutanei e che sono sensibilizzati al veleno. Diversi punti sono da considerare con attenzione riguardo alle indicazioni dell'AIT. La LG EAACI [1] suggerisce di prendere in considerazione l'AIT negli adulti che hanno avuto reazioni sistemiche esclusivamente cutanee (orticaria, angioedema, rossore, prurito) se ad alto rischio di essere punti nuovamente o con compromissione della qualità della vita, ma non discute questa opzione nei bambini. I bambini con reazione caratterizzata da sintomi sistemici cutanei isolati hanno, in occasione di una successiva pun-

tura, una probabilità del 6% di avere una reazione sistemica solo cutanea, del 3% di avere una reazione anafilattica e dell'1% di avere una reazione pericolosa per la vita [4]. Le LG americane [4] suggeriscono quindi che in questi bambini è ragionevole procedere alla vaccinazione in accordo con i genitori, dopo valutazione di rischi e benefici. Tra i fattori rischio vanno annoverati: malattie cardiovascolari, terapia con antipertensivi (ACE inibitori e beta-bloccanti), alti livelli basali di triptasi, alta probabilità di essere punti nuovamente, impatto negativo sulla qualità di vita. La presenza di reazioni allergiche locali estese può costituire un'indicazione all'AIT in adulti con reazioni frequenti e problematiche. Purtroppo mancano studi pediatrici al riguardo. Un altro aspetto controverso concerne la diagnostica. La LG EAACI considera sensibilizzati al veleno non solo quelli con test cutanei/IgE positive verso esso, ma anche quelli con test di attivazione del basofilo positivo (BAT) senza peraltro dare raccomandazioni in merito. Tuttavia, il BAT produce risultati variabili e non è chiaro che possa migliorare la sensibilità diagnostica di test cutanei/IgE sieriche così che non è raccomandato da altre linee guida. Il dosaggio delle componenti molecolari non è più sensibile degli estratti. Tuttavia, la LG USA [4], al contrario di quella EAACI [5], ritiene che possa essere promettente per distinguere gli allergici all'ape da quelli alla vespa nei soggetti con doppia positività di test cutanei/IgE. Riguardo alla durata ottimale dell'AIT per imenotteri, la raccomandazione storica di una durata di 3-5 anni è stata recentemente messa in discussione. Si ritiene che l'AIT potrebbe essere continuata per sempre quando c'è il rischio di gravi reazioni dopo la sua sospensione. Il rischio [1,4] è maggiore nei pazienti con storia di gravi reazioni anafilattiche (grave ostruzione delle vie aeree, shock, perdita di coscienza) e quelli con mastocitosi. Anche per questo, prima di iniziare l'AIT, il dosaggio della triptasi basale va determinato nelle reazioni con ipotensione e considerato in quelle sistemiche. Quando il valore della triptasi è > 11.4 ng/ml dovrebbe essere valutata l'opportunità di procedere alla biopsia del midollo. Nei pazienti con mastocitosi l'AIT ha comunque un rapporto rischio-beneficio vantaggioso [1].

Allergia alimentare IgE mediata

Il cardine della terapia dell'allergia alimentare è l'esclusione del cibo allergizzante dalla dieta insieme all'impiego dei farmaci dell'emergenza in caso di assunzione accidentale. La LG EAACI per l'AIT [1] per l'allergia alimentare IgE mediata rappre-

senta una novità in un campo che ha avuto un recente sviluppo e fornisce due principali raccomandazioni. Nei bambini l'AIT per latte, uovo e arachidi è un'opzione raccomandata dopo i 4-5 anni di età (la raccomandazione è forte per il latte e le arachidi e moderata per l'uovo) per incrementare la quantità di cibo necessaria a scatenare i sintomi. Non vi sono evidenze che il beneficio permanga dopo la sua interruzione [1]. L'AIT è potenzialmente indicata quando non si riesce a evitare l'alimento allergizzante o se la dieta provoca una seria compromissione della qualità di vita. Gli estensori [1] inoltre sottolineano che prima di iniziare l'AIT va considerato che la tolleranza verso latte e uovo può essere naturalmente raggiunta e quindi è una ragionevole possibilità attendere che questo avvenga. Una seconda forte raccomandazione è che i pazienti siano attentamente monitorati soprattutto quando la dose è aumentata, in quanto l'AIT induce frequenti reazioni avverse che possono arrivare a quadri di grave anafilassi e a episodi pericolosi per la vita. Per questo motivo è consigliato che gli incrementi abbiano luogo in centri con personale esperto, con un team di rianimatori a disposizione, con attrezzatura adeguata per le emergenze [1]. Questa limitazione prudenziale non esclude che reazioni anche gravi possano avvenire a domicilio quando è somministrata la dose di mantenimento, aumenta l'impegno da parte di familiari e personale sanitario ed è in contrasto con i numerosi studi in cui l'incremento della dose avviene anche a domicilio. Solo pazienti motivati che comprendano i benefici che l'AIT orale può arrecare e i suoi rischi possono essere considerati per il trattamento. L'AIT orale rispetto alla sublinguale ha una maggiore efficacia, ma ha lo svantaggio di indurre più spesso le reazioni avverse. Tuttavia molti punti restano da chiarire, come la mancanza di: prodotti in cui è nota la quantità di allergene presente nelle dosi che sono somministrate; protocolli in cui è stato stabilito il migliore dosaggio e intervallo tra le dosi, la durata della terapia, i parametri da considerare per valutarne l'efficacia. Inoltre rimangono da determinare l'impatto dell'AIT sulla qualità di vita, il rapporto costo-benefici, l'identificazione del candidato. Anche per questi motivi è stato proposto di somministrare l'AIT orale insieme all'omalizumab o ai probiotici [5]. Sono state inoltre studiate vie di somministrazione alternative a quella orale. Un nuovo promettente approccio prevede di applicare patch contenenti l'alimento allergizzante per un suo assorbimento transdermico. I primi risultati indicano che questa via è efficace e ben tollerata.

Conclusioni

Le LG EAACI [1] sono state condotte con metodo rigoroso ed esposte con chiarezza. Sfortunatamente nell'età pediatrica diversi aspetti sono stati poco studiati, per cui non sempre erano disponibili le evidenze necessarie. In questi casi sono state impiegate le raccomandazioni dell'adulto o un approccio basato sul consenso tra gli estensori delle LG. Nell'utilizzarle, deve essere tenuto presente che talune affermazioni degli estensori non sono in accordo con altri pareri. Va quindi ancora di più sottolineato che tutte le LG sono da impiegare alla luce dell'esperienza e del giudizio del medico.

1. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73:739-43.
2. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr* 2017;43:13.
3. Asero R, Tripodi S, Dondi A, et al. Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:25-31.
4. Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity. A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28e54.
5. Caffarelli C, Cardinale F, Povesi-Dascola C, et al. Use of probiotics in pediatric infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1517-35.

Le ultime linee guida dell'Accademia europea di Allergologia e Immunologia clinica (EAACI) sull'immunoterapia allergene specifica

Commento a cura di Giuseppe Pingitore

Tra la fine del 2017 e i primi mesi del 2018 l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) ha pubblicato una serie corposa di Linee Guida dedicate alla AIT e un Executive Statement, cioè un riassunto di tutti i principali Punti Chiave di ogni linea guida, finalizzato a un loro utilizzo pratico [1]. Di quest'ultimo documento si può serenamente saltare la lettura di tutta la prima parte e andare direttamente a leggere i contenuti del Box 1, dove sono sintetizzati i Key Points di ciascuna Linea Guida. Leggiamo i titoli (Prevention, Venom, IgE mediated food allergy, Allergic Rhinoconjunctivitis) e ci accorgiamo subito che manca l'Asma... come mai? Sempre il board dell'EAACI aveva prodotto nel 2017 una revisione sistematica con meta-analisi, dal titolo "Al-

lergen immunotherapy for allergic asthma" [2], che avrebbe dovuto ispirare la stesura della LG relativa. In effetti, leggendo i risultati della revisione, si capisce perché gli Autori delle LG non abbiano raggiunto un accordo condiviso sull'AIT nell'asma: l'analisi dei lavori pubblicati, tra l'altro con un elevato rischio di bias di pubblicazione, evidenzia infatti che l'AIT è in grado di determinare un beneficio a breve termine sui sintomi e sul consumo dei farmaci ma che sono necessarie ulteriori evidenze riguardo all'efficacia a lungo termine e al rapporto costi-benefici.

Uno degli aspetti più interessanti dell'AIT è la sua capacità, affermata da vari studi, di modificare la storia naturale delle malattie allergiche respiratorie e agire, quindi, in senso preventivo. Questa caratteristica è uno dei punti chiave dell'Executive Statement ed è il primo dei punti elencati nel Box 1: per i bambini affetti da rinite moderata-grave, non ben controllata dalla terapia farmacologica, allergici a graminacee o betulla, un ciclo di 3 anni di AIT – sia nella formulazione sottocutanea (SCIT) che in quella sublinguale (SLIT) – può essere preso in considerazione, non solo per il controllo dei sintomi attuali della rinite allergica, ma anche per il possibile effetto preventivo sui sintomi dell'asma (evidenza di grado B per gli effetti a lungo termine) [3]. Vi si raccomanda, però, di utilizzare prodotti di efficacia ben documentata e di discutere con i genitori del bambino, prima di effettuare la prescrizione, tutti gli aspetti della terapia (efficacia, effetti collaterali, compliance, costi). Immane l'esortazione finale a produrre clinical trials di elevata qualità finalizzati a dimostrare l'effetto preventivo dell'AIT.

Una delle poche certezze dell'AIT riguarda il suo utilizzo nelle reazioni sistemiche che si verificano nei soggetti allergici al veleno di imenotteri (VIT), sia adulti (grado A) che bambini (grado B) [4]. La VIT è efficace e sicura, anche nei soggetti affetti da mastocitosi, e va continuata – se efficace – per tutta la vita, specie per i pazienti ad elevato rischio di ricaduta, portando a 12 settimane l'intervallo tra le somministrazioni.

Da alcuni anni l'AIT viene utilizzata anche per le allergie alimentari IgE mediate (FA-AIT). Lo Statement delle LG sottolinea però i punti fondamentali della FA-AIT: si tratta di una metodica riservata a specialisti esperti e che operino in centri di ricerca o in centri clinici con ampia esperienza su questo tipo di trattamento. Deve essere presa in considerazione per bambini di età superiore a 4-5 anni, affetti da allergia alimentare IgE mediata e persistente a latte, uovo, arachidi, al fine di

innalzare la soglia di reazione nel corso del trattamento (desensibilizzazione) [5]. Il raggiungimento di una vera e propria tolleranza, e quindi assenza di reazioni anche alla sospensione delle somministrazioni ripetute dell'alimento, sebbene suggerita da alcuni lavori, deve essere confermata da ulteriori studi. Bisogna ricordare che si tratta di una procedura rischiosa e, pertanto, l'incremento della dose di alimento dovrebbe avvenire all'interno di strutture cliniche adeguatamente attrezzate per affrontare le eventuali reazioni, che possono essere anche gravi. Per tale motivo è indispensabile spiegare bene al paziente e/o ai genitori i potenziali rischi e benefici, al fine di ottenere un consenso informato scritto. Esistono poche evidenze per l'utilizzo della FA-AIT nell'adulto.

L'ultimo punto toccato dall'Executive Statement è l'uso della AIT per la rinocongiuntivite allergica. È necessaria un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre a AIT: evidenza di una sensibilizzazione IgE mediata verso uno o più aeroallergeni clinicamente rilevanti, un chiaro rapporto di causa-effetto tra esposizione e comparsa dei sintomi, che devono essere moderati-severi, inefficacia delle misure preventive. Anche in questo caso bisogna utilizzare prodotti di provata efficacia. Per quanto concerne i possibili benefici questi possono essere: a) a breve termine e soprattutto per le allergie stagionali; la formulazione migliore per gli adulti è quella sottocutanea (SCIT), sia con lo schema continuo che con quello pre-costagionale. La terapia sublinguale (SLIT) pare funzionare meglio in età pediatrica e anche in questo caso le migliori evidenze si hanno per le pollinosi da graminacee e pollini di alberi, mentre per gli acari le tablets sono la formulazione da preferire; b) se lo scopo è il beneficio a lungo termine (disease modify) si consiglia di prolungare per almeno tre anni la durata del trattamento, scegliendo lo schema continuo; anche in questo caso i risultati migliori, secondo i dati della letteratura, si ottengono per l'allergia alle graminacee, attraverso la via SC per i soggetti adulti e quella SL per l'età pediatrica. Gli estensori delle LG, infine, ribadiscono il concetto che tuttavia le evidenze sono ancora abbastanza deboli, in particolare per gli effetti a lungo termine e per l'età pediatrica... e anche di questo bisogna discutere insieme ai genitori prima di decidere se prescrivere oppure no un trattamento AIT per un bambino affetto da rinocongiuntivite allergica.

1. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73:739-43.

2. Dhama S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48.

3. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728-45.

4. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-64.

5. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815.

La immunoterapia allergene specifica

Commento a cura di Elio Novembre

La immunoterapia allergene specifica (AIT) è una pratica terapeutica introdotta più di 100 anni fa [1], attualmente molto utilizzata in ambito specialistico, ma ancora poco conosciuta tra gli altri operatori sanitari a causa della diversità di definizione, di utilizzazione, di diversità di prodotti e diversità regolatorie tra i vari Paesi e, in Italia, anche Regioni. Ne deriva che i possibili fruitori di questa terapia risultano meno di un decimo rispetto a quanti ne potrebbero beneficiare.

Pertanto la comunità degli Allergologi Europei (l'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica-EA-

ACI) ha iniziato nel 2015 e completato nel 2018, la produzione di Linee Guida (LG), valide sia per gli adulti che per i bambini, che interessano tutti i campi della AIT, in particolare per quello che riguarda il veleno di imenotteri, le allergie alimentari IgE mediate, la rinocongiuntivite allergica, e anche la prevenzione delle allergie [2]. La metodologia è stata molto rigorosa e ha utilizzato AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation). Per ogni raccomandazione (sostanzialmente su efficacia, sicurezza e costo-beneficio) sono stati riportati il livello di evidenza, il grado di raccomandazione e la forza della raccomandazione.

La AIT più importante, tanto da potersi considerare un salvavita, è quella per veleno di imenotteri, da effettuarsi per via sottocutanea, fortemente raccomandata in caso di sintomi moderati o gravi da puntura. Segue la AIT per le allergie respiratorie, sia per via sublinguale che sottocutanea, raccomandata nella rinite allergica IgE mediata, con o senza congiuntivite, con evidenza di sensibilizzazione a uno o più allergeni clinicamente rilevanti, e sintomi da moderati a severi nonostante le normali terapie farmacologiche e di prevenzione ambientale.

Per la AIT vengono raccomandati l'uso di estratti standardizzati, la somministrazione da parte di personale esperto, e che, in caso di AIT per via sottocutanea, il paziente debba aspettare in cli-

nica per almeno 30' dopo la somministrazione.

La AIT sublinguale o sottocutanea nella rinite allergica da graminacee o da betulla può anche essere utilizzata per la prevenzione dell'asma sia a breve che a lungo termine. Per il futuro buoni risultati si vanno prospettando per la terapia dell'asma allergico [3].

La AIT per alimenti [2] è una pratica di più recente introduzione, e viene raccomandata in bambini di età superiore ai 4-5 anni con sintomi persistenti di allergia IgE mediata per latte, uovo e arachide, da praticare in strutture con elevata esperienza nella gestione delle allergie alimentari.

In generale si può affermare che queste LG sulla AIT sono meritorie in quanto hanno sottolineato in modo inequivocabile l'efficacia di questa terapia in varie patologie allergiche e hanno posto le basi per una diffusione a livello di medicina e pediatria generale, per assicurare migliori standard di conoscenza e una più appropriata ed estesa utilizzazione.

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hayfever. *Lancet* 1911;4:1572.

2. Muraro A, Roberts G, S. Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73:739-43.

3. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2018;141(5) pii: e20173833.



Ancora sugli errori in area critica: il fattore umano

Un lavoro inglese ci fa riflettere sulle dinamiche – questa volta umane e relazionali – che portano all'errore in un ambito ad alta complessità come quello dell'area pediatrica critica (Sutherland A. *Arch Dis Child* 2019;0:1-8. doi:10.1136/archdischild-2018-315981). La premessa è che nelle TIP la frequenza degli errori è pari all'11,8-18% delle prescrizioni. Vale a dire che 1-2 prescrizioni su 10 sono non corrette. Un fenomeno rilevante che può essere contrastato con la prescrizione informatizzata, la standardizzazione della gestione e del dosaggio dei farmaci e la formazione degli operatori. Questo studio aggiunge un'analisi delle cause "umane" e relazionali che possono portare all'errore ed è stata condotta con interviste semistrutturate a 22 giovani medici, 22 medici anziani e 8 infermieri esperti in due TIP con 750-850 ricoveri/anno ciascuna. Partendo da tre tipiche situazioni di errore prescrittivo - l'errore da distrazione (scorretta prescrizione di un farmaco), quello da mancato rispetto delle procedure (passaggio inadeguato delle consegne e mancata trascrizione della prescrizione) e quello da insufficiente esperienza del medico (impossibilità di confronto con collega più esperto) - sono stati fatti emergere i fattori professionali e ambientali causa di maggiore rischio. Le frequenti interruzioni e distrazioni durante l'operatività, la differente percezione delle priorità all'interno del team, la sensazione che l'aspetto prescrittivo scritto sia meno importante del lavoro sul paziente, la trascrizione in più sedi e in più tempi della prescrizione sono tutti elementi che incrementano le possibilità di errore. Importante anche la disponibilità effettiva di linee guida e procedure (non si trovano mai quando servono...) e, comunque, la consapevolezza che queste non possono sostituire il giudizio e le indispensabili conoscenze individuali. In ambito critico la gerarchia delle conoscenze è solo in parte "verticale" (il supporto dell'anziano al più giovane deve essere disponibile, ma anche richiesto quando necessario) e molto più "orizzontale" e diffusa all'interno del team. Ne emerge il ruolo-chiave dell'infermiere, come "sensore" immediato delle esigenze del proprio paziente e come ultimo segnale di allarme prima che l'errore prescrittivo si traduca in un danno reale. Stress, stanchezza, incompleta integrazione nel team, autoreferenzialità, insufficiente disponibilità e condivisione delle informazioni richiedono interventi rivolti alla componente umana piuttosto che a quella puramente tecnica o tecnologica.

Enrico Valletta

Claudia e Tolentino



Giuseppe Masera

Già Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza

La morte di un figlio è l'esperienza più drammatica e più dolorosa per un genitore e, spesso, in modo particolare per la madre. È estremamente difficile accettare un evento di tale portata, che obbliga a trovare un senso a quello che è vissuto come un autentico "senza senso". La morte di un bambino innocente pone domande inquietanti sul valore della vita.

Claudia Chamorro (*Quaderni acp* 2018; 25:271) ci descrive il percorso attraverso la leucemia, sempre accanto al figlio Tolentino (Tol), fino all'epilogo finale raggiunto dal figlio e dalla madre con piena accettazione della morte. Un'evenienza rara, in particolare per un ragazzo di 15 anni. Può essere utile richiamare il grande insegnamento di Elisabetta Kubler Ross, psichiatra svizzera che ha dedicato gran parte del suo impegno professionale alla ricerca e alla cura dei malati con prognosi infausta. Elisabetta Kubler Ross descrive 5 fasi nel percorso di avvicinamento all'esito finale. Non si tratta di stadi attraverso i quali la persona passa nell'avvicinamento alla possibile, auspicabile, accettazione finale. Si tratta piuttosto di fasi che possono alternarsi e ripresentarsi anche più volte come espressione di emozioni senza un ordine preciso.

Questa, in sintesi, la descrizione delle fasi:

- 1 Negazione e rifiuto della diagnosi. La si ritiene impossibile.
- 2 Rabbia e paura. Perché proprio a me?
- 3 Contrattazione, patteggiamento. Negoziato con parenti, amici o con la propria fede.
- 4 Depressione reattiva – preparatoria.
- 5 Accettazione, profonda comunicazione, momento dei saluti, della riconoscenza, del testamento, dell'attribuzione dei propri oggetti cari.

Claudia e Tolentino raggiungono la fase di accettazione in piena armonia, con un dolore "sereno". Le pagine che abbiamo letto

lo documentano in modo efficace, con una descrizione, in alcuni punti commovente, delle conversazioni notturne riferite ai temi più disparati, comprese le domande sul paradiso e sulla scarsa disponibilità alla preghiera: "Forse Dio, che Tol chiamava Papachù, è offeso con me perché non mi piace pregare. Ogni volta che lo faccio la mia salute peggiora".

A questo punto viene spontaneo chiedersi quali fattori possono aver favorito la fase di accettazione, pur avendo dovuto attraversare tutte le tappe delle varie recidive, di un trapianto di midollo osseo, di una terapia molto intensa con le varie complicanze cliniche.

Tol esprime, fin dai primi tempi dopo la diagnosi, doti particolari per un ragazzo di 15 anni. "Padrone dei doni della maturità e della serenità", come se si trattasse di una persona carica di anni che ha raggiunto la saggezza (Sergio Ramirez, scrittore nicaraguense, autore della introduzione al libro *Tiempo de vivir*).

Così viene descritto Tol: aveva un temperamento molto simile al nonno, stimato giornalista, autorevole politico, assassinato durante la lotta contro la dittatura somozista. Non lo aveva mai incontrato ma lo aveva eletto suo eroe e ha chiesto di essere sepolto presso la sua tomba. Non gli piaceva la menzogna, non sapeva mentire e non permetteva che gli si mentisse, odiava la falsità, era onesto, generoso. La sua frustrazione maggiore era la consapevolezza di non poter continuare a studiare, di non poter diventare un professionista, di non poter essere utile alla società e in particolare ai più bisognosi. Pretendeva di conoscere sempre la verità.

La mamma, una persona di cultura, ha saputo avviare fin dall'inizio un dialogo aperto, onesto, trasparente, costante nel tempo durante la progressione della malattia fino alla conclusione finale, man-

tenendo sempre aperto uno spiraglio alla speranza. Ha sempre cercato di rispondere alle sue domande lasciando ampio spazio all'ascolto impostato su ampi spazi di silenzio. Come dice Pablo Neruda: "La parola è un'ala del silenzio".

Una frase di Claudia colpisce per il suo significato anticipatorio: "La sofferenza promuove la crescita e dà molto senso alla vita". E ancora: "I tempi difficili sono anche monete che ci dà la vita perché noi le moltiplichiamo. Si cresce".

È questo un concetto che è stato sviluppato a partire dagli anni 2000 dalla Psicologia Positiva, e ha rappresentato un nuovo orientamento della Psicologia con l'obiettivo di studiare e promuovere il benessere in generale e dopo traumi di vario tipo comprese le malattie: *Post Traumatic Growth (PTG)*, Resilienza.

Claudia Chamorro è giunta a tale intuizione attraverso una profonda esperienza di dolore e amore.

Per concludere, come è stato possibile che una madre, senza una formazione specifica, abbia potuto esprimere la forza straordinaria e l'immenso amore per il figlio durante tutto il percorso della malattia? E per Tol, quale importanza può aver avuto il ricordo del nonno, che pur non aveva conosciuto?

Si potrebbe pensare che un ruolo importante possa essere attribuito all'eredità morale lasciata da Pedro Joaquin Chamorro e al grande dolore, indelebile, che tutta la famiglia ha dovuto affrontare.

Possiamo essere grati a Claudia e Tolentino per la lezione di amore alla vita che ci giunge da lontano, da un piccolo paese, il Nicaragua, che ha superato una dura dittatura negli anni '70 e che è, purtroppo, ancora alle prese dall'anno scorso con una nuova, crudele dittatura.

✉ giuseppe.angelo37@gmail.com

Libri: occasioni per una buona lettura



Rubrica a cura di Maria Francesca Siracusano

Le vaccinazioni spiegate bene

a cura di Silvio Garattini,
in collaborazione con Antonio Clavenna
Edizioni LSWR, 2018, pp. 156, € 14,90



Le migliori evidenze scientifiche per medici e genitori

Sarà capitato anche a voi, all'uscita di un nuovo libro, pensare di essere già sufficientemente aggiornati. Se supererete il pregiudizio, scoprirete l'utilità di questo testo, semplice e autorevole al contempo. A chi è rivolto? Al genitore curioso, all'esitante, a quello confuso dal rimbalzo delle chamber rooms, ma anche a noi pediatri, per un veloce ripasso delle basi immunologiche o per le ultime novità e il futuro della ricerca sui vaccini. C'è una parte completa e pratica sulle vaccinazioni per il viaggiatore e, utilissime, le risposte alle più comuni domande dei genitori.

"Vaccinazioni. Serve una nuova comunicazione" ci ricordava una pagina del *Sole Sanità* (De Fiore L, Bonati M, 3 ottobre 2016), "una sfida di lungo periodo che presuppone il mantenere le porte aperte, a ogni livello. Una sfida che richiede una conversazione di lunga durata". Facendo chiarezza e documentandoci siamo in grado di fornire, dosare, calibrare le informazioni per trasferire conoscenze, entrare in una

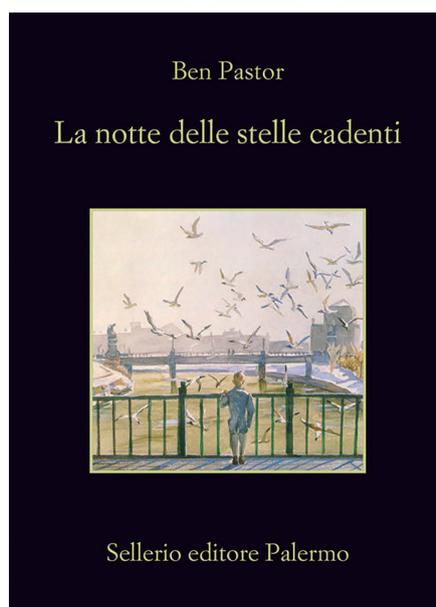
buona relazione con le famiglie, restituire fiducia nelle vaccinazioni e credibilità alle istituzioni sanitarie, contrastare le informazioni inattendibili. Questo piccolo testo è prezioso in tal senso, pronto a essere consultato in ogni momento sul tavolo in ambulatorio.

Grazie ai curatori e agli autori dei capitoli per il lavoro di semplificazione e sintesi delle migliori evidenze scientifiche.

Maria Giuseppina De Gaspari

La notte delle stelle cadenti

di Ben Pastor
Sellerio, Palermo, 2018, pp. 547, € 15



Il dramma di obbedire a ciò che non si condivide

Ho letto solo questo libro fra quelli pubblicati dalla scrittrice italo-americana Ben Pastor con il protagonista Martin Von Bora, ufficiale della Wehrmacht nei vari fronti in cui l'esercito tedesco si trovò a combattere durante la seconda guerra mondiale. Qui Bora ha lasciato il fronte richiamato a Berlino per assistere al funerale dello zio, un noto psichiatra Alfred Reinhardt-Thoma, morto suicida e in odore di critico del nazismo. Berlino è sotto l'attacco aereo dei nemici, i Russi sono ormai alle porte. Finito il caffè vero, vuoti i negozi, spettrali le strade, mentre all'Adlon, un celebre albergo vicino alla Porta di Brandeburgo, i pochi privilegia-

ti cenano serviti da impeccabili camerieri. Martin è stato richiamato dal fronte italiano, fra Emilia-Romagna e Toscana non solo per il funerale dello zio, ma per un incarico che non capisce. Gli viene assegnato dal capo della polizia criminale l'incarico di scoprire l'autore di un delitto misterioso. La vittima è un personaggio strano. Si tratta di Walter Niemeyer, attivo durante la Repubblica prenazista che ha cambiato decine di nomi e di attività: Ebreo? Veggente? Esoterico? Martin è stato un abile detective del servizio segreto dell'esercito, ma questo compito lo rende incredulo. Poi Martin crede di percepire che sia in arrivo qualcosa di molto grave: un complotto delle alte sfere dell'esercito per togliere di mezzo lo stesso Hitler e i suoi più vicini collaboratori. Pensa che qualcuno che sa della congiura gli abbia messo a fianco un poliziotto che non lo abbandona mai e che sembra controllarlo. Poi capisce che la soluzione di comodo che il poliziotto gli mette davanti per l'assassinio di Walter Niemeyer, compreso un reo confesso, gli è stata prefabbricata e non può accettarla. Qui l'autore inserisce nel romanzo un accadimento vero, la congiura del 20 luglio 1944, quella dell'attentato dal quale il Fuhrer riuscì quasi illeso. Ma Martin non capisce fino in fondo se lo si voglia associare ai congiurati, ma in ogni caso sa che il disegno è destinato a fallire.

Martin Bora rappresenta il dramma di un soldato leale, coinvolto in un regime sanguinario, dal quale tenta di tenersi lontano e si è reso conto di ciò che sta accadendo. Rischia la morte, sa che forse sta vivendo i suoi ultimi giorni, ma sa anche che sopra di lui stanno avvenendo gli episodi più drammatici della storia del Novecento e che dopo pochi mesi l'esercito tedesco sarà sconfitto.

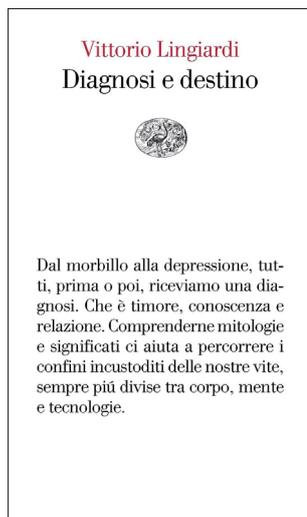
È la storia personale che non so quanti ufficiali tedeschi abbiano sofferto. Uomini che non erano nazisti, figli della grande borghesia e aristocrazia tedesca, credenti, eredi della mentalità prussiana, costretti a obbedire a ordini che la loro coscienza non accettava, sensibili al culto sacro della patria caduta in mano a uomini così diversi da loro. Un dramma di cui abbiamo conosciuto poco.

Giancarlo Biasini

Diagnosi e destino

di Vittorio Lingiardi

Einaudi, 2018, p.p 132, € 12



Rapporto medico-paziente fondamento della medicina

In un XXI secolo caratterizzato da una epidemia di diagnosi, dove un medico viene perseguito per una mancata diagnosi ma non per aver fatto esercizio di sovradiagnosi, e la diagnosi, ossia il potere di dare un nome alle cose, classifica ed etichetta le persone e i loro bisogni come standard qualitativi della cura, e dove, infine, molti pazienti si sentono consolati in una diagnosi che permette loro di riconoscersi in una nuova identità offerta dalla medicina, la lettura di *Diagnosi e destino* arriva gradita. Questo libro di Vittorio Lingiardi non è un trattato sull'etica della diagnosi, ma, come lo vedo io, è un ricco zibaldone di pensieri raggruppati in tre grandi capitoli: diagnosi e destino, diagnosi e difese, diagnosi e psiche. Se la diagnosi ha avuto per secoli una funzione eminentemente terapeutica e l'incontro tra medico e malato era essenzialmente verbale al punto da far affermare a Wilfred Bion che il miglior collega di un medico è il paziente, oggi, il rapporto tra medico e paziente è un problema fondamentale della medicina; chi lo trascura, dice l'autore citando Claudio Rugarli, è un medico dimezzato. Ecco che la diagnosi, dal greco 'conoscere attraverso', diventa un processo conoscitivo che chiede di andare oltre i confini degli organi e penetrare il significato della condizione morbosa insieme al malato. Le parole, di-

ce Lingiardi, sono abitate da fantasmi ed è un impegno del medico il saper gestire le metafore e le antiche o moderne mitologie legate inesorabilmente ad alcune diagnosi, per offrire le parole della cura. Molto utile la lettura delle difese del medico in quanto noi medici abbiamo straordinarie capacità di negazione; non solo l'intellettualizzazione, l'isolamento, la razionalizzazione, la proiezione e, appunto, la negazione del medico, ma anche la sublimazione, la proiezione e la scissione che il paziente adotta come propri sistemi di difesa sono i motori della psiche che modellano il nostro comportamento: ottimi gli esempi concreti che leggerete. Nell'ultimo capitolo, ci troviamo di fronte al problema della diagnosi che classifica la salute mentale, un difficile equilibrio tra etichettamento e stigma sociale da una parte e, dall'altra, uno strumento utile per la cura del singolo paziente. Infine l'autore esplora la personalità, un ideale irraggiungibile o un demone (il daimon di Eraclito)? Lascio a ogni lettore lo spazio per una personale conclusione.

Costantino Panza

Zerocinque

di C. Borgia, A. Brunelli, S. Conti Nibali, S. Manetti, C. Panza, G. Rapisardi, L. Reali
UPPA, 2018, pp. 271, € 27



Il manuale di UPPA sulla salute e l'educazione del bambino da 0 a 5 anni

Non si tratta di un manuale di istruzioni, bensì di un manuale di strumenti di

crescita per adulti che si prendono "cura-I CARE" dei bambini. Questo libro aiuta adulti e bambini a crescere assieme. È rivolto ai genitori ma la sua lettura è altamente consigliata anche ai pediatri che si occupano del benessere del bambino nella sua interezza. Si legge alla stessa stregua di un bel libro di narrativa, un capitolo tira l'altro. Vocaboli semplici, di immediata comprensione. È scritto a più mani, ma è difficile giudicare quale sia la mano migliore. Ogni autore ha dato il meglio nel capitolo affidatogli.

Si parte dalla gravidanza e dal parto soffermandosi sugli aspetti più rilevanti dei primi giorni di vita e su quei fenomeni che tanta ansia provocano nei genitori quali le coliche neonatali, causa spesso di pianto inconsolabile. Presente, immancabilmente, il capitolo sull'allattamento materno con tante informazioni utili per genitori e pediatri al fine di sostenere le mamme in questo importantissimo compito, senza colpevolizzare chi non ha potuto allattare o ha dovuto optare per un alimento sostitutivo.

All'avanguardia il capitolo sull'autosvezzamento che comporta la condivisione del pasto e degli alimenti da parte di tutta la famiglia, pratica nuova che sta cambiando le abitudini alimentari dei bambini. E che dire del capitolo sul sonno e sulla sua gestione, ricco di utili suggerimenti per "i gufetti a cui piace tirare tardi la sera e le allodole che si svegliano di buon mattino". Molto utile anche il capitolo sui principali disturbi dei piccoli quali febbre, tosse, mal di gola, otite; tanti consigli per gestire al meglio questi piccoli malanni. Ultimo, ma non per importanza, il capitolo sull'educazione in cui vengono descritti con grande acume le caratteristiche di un ambiente adatto alla crescita del bambino e vengono forniti consigli semplici ma in controtendenza con l'attuale "modus operandi" degli adulti. Si parla di giochi e giocattoli, dell'importanza di leggere e ascoltare musica sin da piccoli, della necessità di stare all'aria aperta e dell'importanza del nido e della scuola materna quali strumenti educativi e sociali.

Buona lettura quindi a tutti coloro che, amando i bambini, si prodigano per una loro crescita sana.

Isodiana Crupi

Tre volti



Rubrica a cura di Italo Spada

Comitato per la Cinematografia dei Ragazzi, Roma

Tre volti

(Titolo originale *Three Faces*)

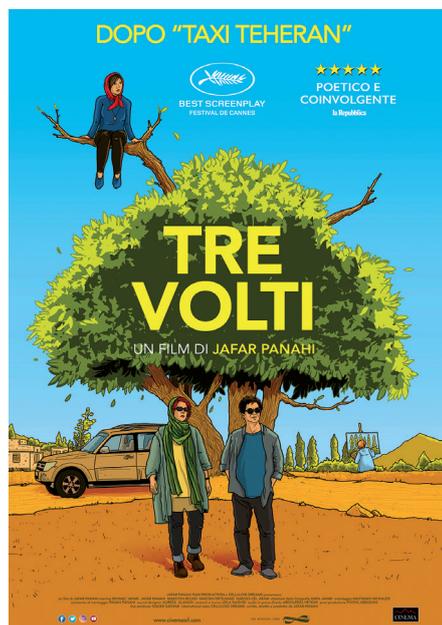
Regia: Jafar Panahi

Con: B. Jafari, J. Panahi, M. Rezaei,

M. Erteghaei, N. Delaram

Iran, 2018

Durata: 102'



Che bella invenzione il cinema! Ti proietta fuori pur rimanendo all'interno di una sala, tra le pareti di casa, in una cella. E se questa cella non ha le mura di un carcere ma è proibizione di fare qualcosa, poco importa: con un film, evadere si può. Come fare ce lo insegna Jafar Panahi, il regista iraniano che per essersi schierato con il Movimento Verde che contestava la rivoluzione teocratica nel suo paese, è stato processato dal regime dei Mullah, arrestato, messo ai domiciliari e condannato a non girare film per 20 anni. In barba alla censura, nel 2015, un Panahi finto taxista ci aveva regalato *Taxi Teheran*, Orso d'Oro a Berlino. Aveva potuto registrare in tal

modo le diverse e contrastanti reazioni dei suoi connazionali nei confronti di ciò che stava accadendo e renderle note al resto del mondo. Con *Tre volti* si è rimesso alla guida di un'auto e, con la scusa di accompagnare l'attrice Behnaz Jafari in uno sperduto villaggio del nord dell'Iran, realizza un film verità che parte da una semplice idea e diventa un bel film. Precisiamo, a scanso di equivoci e per non avere sul groppone le imprecazioni di chi ama azioni e colpi di scena, che l'espressione "bel film" non è un dogma. Potrebbe, infatti, fare storcere il naso a qualcuno, visto che nei primi 20 minuti di proiezione accade ben poco: la visione di un video messaggio traballante registrato da una ragazzina che sta per suicidarsi e la preoccupazione di un'affermata attrice che, sentendosi in colpa per non avere ricevuto e letto in tempo quel disperato SOS, ha interrotto le riprese sul set e vuole conoscere se la tragedia annunciata si è consumata o se si è trattato solo di uno stupido scherzo. Panahi è al suo fianco, autista e amico che cerca di tranquillizzarla. Il viaggio è lungo e disagiata, soprattutto perché il piccolo villaggio dove abita (abitava?) Marziyev, la ragazzina che sognava di fare l'attrice, è in capo al mondo. La troveranno già sepolta, o ancora in vita? L'ansia di Jafari e di Panahi va oltre lo schermo e coinvolge lo spettatore. Si spera con loro, ma ci si indigna soprattutto per la condizione in cui vive la donna in un mondo arcaico. È a questo che allude il titolo: tre volti di donne diverse e uguali, accomunate dalla passione per il cinema che le fa sopravvivere. La locandina è un eloquente compendio della centralità della donna: Jafari è in primo piano con Panahi al suo fianco. È la donna fortunata, quella che ha coronato il suo sogno di attrice e ha raggiunto la notorietà. Marziyev è alle sue spalle, accovacciata sul ramo di un albero come un passerotto che

ha voglia di volare lontano. I suoi familiari e la gente del posto le vorrebbero tagliare le ali, ma lei non ha intenzione di cedere: meglio impiccarsi che fare la fine del toro morente o invecchiare in un paese-cimitero nell'attesa che la morte venga a prendersela. Il terzo volto è quello della donna che appare sulla sfondo e di spalle. "Faceva film" prima della Rivoluzione del '79 e ora vive l'ostracismo maschilista in una casetta fuori villaggio. Non la vedremo mai e non sapremo che cosa dipinge, ma ci piace immaginarla mentre proietta sulla tela i suoi sogni. E Panahi? Tesse le aspirazioni delle sue creature (come regista invisibile e come attore solo apparentemente secondario), aggira ancora una volta la censura filmando di nascosto e, soprattutto, denuncia con intelligenza. Sa che chi comanda è spesso arrogante e senza cervello e sfida il potere sul piano della cultura e dell'intelligenza. Se fosse stato un umorista avrebbe utilizzato vignette, ma fa parte di quei registi che, sulla scia del maestro Abbas Kiarostami (*Sotto gli ulivi*) sanno coniugare politica e cinema, realtà e finzione, prosa e poesia. Il suo road-movie si trasforma, pertanto, in viaggio introspettivo che mette a nudo una società pittoresca dove, nonostante internet, sopravvivono ancora credenze, riti e assurde tradizioni. L'ultima bellissima sequenza – non troppo lunga e monotona, come forse potrebbe sembrare, ma lenta e lirica con l'intenzionale autoesclusione del regista che si limita a inquadrare e a riprendere da lontano l'attrice affermata e la giovane allieva del conservatorio che lasciano l'auto e procedono a piedi – è la firma di chi ha il coraggio di denunciare che nel mondo esiste un altro villaggio, quello globale, dove non ci sono donne in gabbia e dove tutti hanno il diritto di seguire la propria strada.

✉ italospada@alice.it

Info: notizie sulla salute



Rubrica a cura di Sergio Conti Nibali

Intrigo internazionale al Royal College of Paediatrics and Child Health

“A seguito di recenti inquietudini espresse da alcuni soci, abbiamo deciso di sospendere accordi per futuri finanziamenti da parte di produttori di formula, in attesa di una revisione delle nostre relazioni con gli stessi. La sospensione riguarda fondi ricevuti da Danone e Nestlé, due ditte che avevano soddisfatto i criteri di scrutinio che il Royal College aveva istituito per accettare finanziamenti. Avevamo avuto relazioni con entrambe da più di un anno (dall’approvazione dei suddetti criteri; *ndt*)¹. Questo è l’incipit di un comunicato pubblicato sul sito internet del Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), l’equivalente, all’incirca, della nostra Società Italiana di Pediatria. Il comunicato prosegue accennando al motivo di questa decisione e termina con delle generiche scuse e l’impegno ad applicare controlli più rigorosi in futuro. Ma, purtroppo, non vi è alcun accenno a una rinuncia ai finanziamenti da parte di Big Formula, come auspicato da IBFAN sulla base di una guida dell’OMS sul porre fine alla promozione inappropriata di alimenti per lattanti e bambini piccoli².

Ma cosa c’è all’origine della decisione del RCPCH di sospendere (temporaneamente?) gli accordi per futuri finanziamenti da parte di produttori di formula? Il RCPCH, oltre alle attività nazionali, ha un intenso programma di collaborazione con associazioni pediatriche di Paesi in via di sviluppo. Nell’ambito di questo programma, ha organizzato la prima conferenza internazionale di pediatria, rivolta a pediatri del Medio Oriente e del Nord Africa, dal 29 al 31 gennaio 2019 al Cairo³. Come la stragrande maggioranza dei congressi medici, anche questa conferenza era pesantemente sponsorizzata, con Big Formula in bella vista. Baby Milk Action, il gruppo IBFAN britannico, protesta, ma il RCPCH fa spallucce e dice che le sponsorizzazioni non costituiscono violazioni del Codice Internazionale. Ma protestano anche i pediatri iscritti al RCPCH, tra i quali anche il prof. Nigel Rollins, che lavora presso il dipartimento materno infantile dell’OMS. Il RCPCH si difende

affermando di avere in qualche modo il patrocinio di IBFAN, visto che tra i moderatori delle varie sessioni vi è la prof.ssa Ghada El Sayed, coordinatrice di IBFAN per i Paesi arabi. Ma è uno svarione: Ghada El Sayed smentisce mostrando la lettera, datata 16 gennaio 2019, in cui risponde al RCPCH rifiutando l’invito. Secondo svarione: il RCPCH corregge rapidamente il programma e la sostituisce con il prof. Trez Boshra, mantenendo l’affiliazione a IBFAN. Ma questi non risulta affiliato a nessun gruppo IBFAN.

Non finisce qui: Amal El Taweel, membro del direttivo dell’associazione egiziana delle consulenti professionali in allattamento, corrispondente alla nostrana AICPAM⁴, oltre che coordinatrice regionale dell’Academy of Breastfeeding Medicine⁵, non è nemmeno in Egitto nei giorni del congresso e dichiara di non aver mai ricevuto dal RCPCH l’invito a fare da moderatrice, visto che già l’8 dicembre 2018 aveva annunciato la sua indisponibilità a partecipare. Informata il 28 gennaio 2019 dello svarione, chiede subito al RCPCH di cancellare il suo nome dal programma, ma le rispondono che è troppo tardi (il 29 gennaio cancelleranno nome e affiliazione dal sito internet della conferenza). Altro svarione: anche la rappresentante del World Food Programme, un programma della FAO e quindi dell’ONU, afferma di non aver mai accettato di partecipare perché, alla sua richiesta di chiarimenti su partner e sponsor, il RCPCH non aveva mai risposto. Anche il suo nome e la sua affiliazione non avrebbero dovuto essere inseriti nel programma.

Questa ondata di proteste attira l’attenzione di un quotidiano inglese, *The Guardian*, che nei giorni del congresso esce con un articolo in cui accusa il RCPCH di non aver commesso dei semplici errori, ma di avere usato le sigle di importanti e stimate associazioni e organizzazioni per lavarsi la faccia e coprire in questo modo il fatto di aver violato il Codice Internazionale⁶. Questa è stata probabilmente la goccia che ha fatto traboccare il vaso e che ha convinto il RCPCH a decidere di sospendere i finanziamenti di Big Formula.

IBFAN spera ovviamente che la decisione di sospendere i finanziamenti da tempo-

anea (cioè in attesa di approfondimenti) diventi definitiva. Perché gli approfondimenti non possono che portare a due conclusioni:

- a che Nestlé e Danone, così come tutti gli altri produttori di sostituti del latte materno, hanno violato, violano e continueranno a violare il Codice Internazionale, obbligati come sono a far concorrenza al latte materno per aumentare i loro profitti;
- b che in ogni caso la guida dell’OMS sul porre fine alla promozione inappropriata di alimenti per lattanti e bambini piccoli (*vedi* sopra) vieta di accettare sponsorizzazioni da Big Formula per congressi e altri eventi, perché queste sponsorizzazioni devono essere considerate violazioni del Codice Internazionale.

IBFAN Italia spera infine che questa lezione serva anche alle associazioni pediatriche nostrane che, con l’eccezione dell’Associazione Culturale Pediatri, accettano sponsorizzazioni di ogni tipo senza nemmeno preoccuparsi di scrutinare i comportamenti di Big Formula, come almeno formalmente fa il RCPCH. (*Fonte*: IBFAN Italia)

¹ <https://www.rcpch.ac.uk/news-events/news/rcpch-statement-future-funding-agreements-formula-milk-companies>.

² http://www.ibfanitalia.org/wp-content/uploads/2017/08/who-guidance-A69-7-2016_it.pdf.

³ <https://rcpchmena-eg.org/>.

⁴ <http://www.aicpam.org/>.

⁵ <https://www.bfmed.org/>.

⁶ https://www.theguardian.com/global-development/2019/jan/28/british-child-health-experts-under-fire-over-baby-milk-sponsorship-royal-college-of-paediatrics?CMP=Share_iOSApp_Other.

“Diamogli Peso”: l’impegno dell’UNICEF per combattere la malnutrizione

Nuovo rapporto sulla malnutrizione nel mondo e in Italia e sui disturbi dell’alimentazione tra gli adolescenti

Nel mondo oltre 200 milioni di bambini soffrono di una qualche forma di malnutrizione. Secondo gli ultimi dati sono circa 151 milioni i bambini affetti da malnutrizione cronica e 50 milioni sono colpiti da

malnutrizione acuta. Nel 2017 la malnutrizione è stata concausa di circa 3 milioni di decessi infantili. Africa e Asia sopportano il peso maggiore delle diverse forme di malnutrizione: nel 2017, il 55% dei bambini affetti da malnutrizione cronica viveva in Asia, il 39% in Africa; il 69% di quelli con malnutrizione acuta si trovava in Asia, il 27% in Africa.

Altrettanto preoccupanti i dati sull'obesità dei bambini, visto che da più di 15 anni non si registrano progressi nell'arginare la crescita del tasso di sovrappeso: nel 2017, 38,3 milioni di bambini sotto i 5 anni risultavano in sovrappeso, 8 milioni in più rispetto al 2000. Nel 2017, il 5,6% della popolazione infantile mondiale sotto i 5 anni risultava sovrappeso. In Europa 1 bambino su 3 è in sovrappeso. In Italia la percentuale di bambini e adolescenti obesi è aumentata di quasi 3 volte nel 2016 rispetto al 1975.

L'obesità infantile nel nostro paese non è dovuta soltanto a una cattiva alimentazione (eccesso anche in età infantile di consumo di zuccheri e di grassi), ma anche a uno stile di vita spesso troppo sedentario. Secondo gli ultimi dati ISTAT la quota dei bambini sedentari è molto alta nella fascia di età 3-5 anni (48,8%), diminuisce nelle fasce di età successive, ma inizia a risalire e a mantenersi alta a partire dalla fascia di età 18-19 anni (20,8%).

I disturbi del comportamento alimentare sono patologie di estrema potenziale gravità anche per l'alto tasso di complicanze/comorbidità mediche e psichiatriche. A livello internazionale, nei soggetti di età compresa tra i 9 e i 14 anni, il 7,1% dei maschi e il 13,4% delle femmine presentano un comportamento alimentare disturbato. I disturbi del comportamento alimentare si presentano con maggior frequenza nei Paesi industrializzati e ad alto reddito. (Fonte: UNICEF Italia)

Nuove linee guida OMS/UNICEF per l'Iniziativa mondiale Ospedale Amico dei Bambini

L'OMS e l'UNICEF hanno lanciato una nuova guida in 10 passi per aumentare il sostegno all'allattamento nelle strutture sanitarie che forniscono servizi per la maternità e i neonati. Allattare tutti i bambini per i primi due anni significherebbe salvare le vite di oltre 820.000 bambini sotto i 5 anni ogni anno.

La guida "I 10 passi verso un allattamento efficace" è alla base dell'iniziativa degli ospedali "Amici dei bambini", che entrambe le organizzazioni hanno lanciato nel 1991. La guida pratica incoraggia le neo-mamme ad allattare e informa gli operatori sanitari su come supportare al meglio l'allattamento.

L'allattamento è vitale per la salute dei bambini durante tutta la vita, e riduce i costi per le strutture sanitarie, le famiglie e i governi. L'allattamento nella prima ora dalla nascita protegge i neonati da infezioni e salva vite. I bambini sono esposti a un rischio maggiore di morte a causa di diarrea e altre infezioni quando vengono allattati solo parzialmente o per nulla. L'allattamento inoltre migliora il QI, le capacità e la frequenza scolastiche ed è associato a uno maggiore reddito nel corso della vita adulta. Riduce inoltre il rischio di cancro al seno per la madre.

La nuova guida descrive passi pratici che ogni Paese dovrebbe adottare per proteggere, promuovere e supportare l'allattamento nelle strutture che forniscono servizi per la maternità e i neonati. Forniscono un piano d'azione immediato per il sistema sanitario per aiutare le madri a iniziare ad allattare nella prima ora e ad allattare esclusivamente per sei mesi.

La Guida spiega come gli ospedali dovrebbero avere adottato politiche per l'allattamento, delineato le competenze dello staff e l'assistenza durante il percorso nascita,

compreso il supporto all'allattamento per le madri. Raccomanda il rooming-in – in cui il neonato, subito dopo il parto, viene tenuto nella stessa stanza della madre – un'alimentazione responsiva, il supporto alle madri e ai bambini quando sono dimessi dall'ospedale, un uso limitato dei sostituti del latte materno e la formazione dei genitori sull'utilizzo di biberon e ciucci. (Fonte: www.unicef.it)

Vaccinazioni per le donne in età fertile e in gravidanza

Il 7 agosto 2018 il Ministero della Salute ha emanato la circolare n. 23831 che raccomanda alcune vaccinazioni per le donne in età fertile e in gravidanza. Scopo del documento è quello di ribadire l'importanza delle vaccinazioni come strumento di promozione della salute della donna in età fertile, in prefezione e durante la gravidanza, proteggendo se stessa e il nascituro da alcune specifiche patologie infettive, come sottolineato anche nel Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019. La circolare specifica che le vaccinazioni raccomandate in età fertile sono la vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV), la vaccinazione anti-HPV e la vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse (dTpa).

Le vaccinazioni raccomandate in prefezione di una gravidanza sono la vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV).

Le vaccinazioni raccomandate durante la gravidanza sono la vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse (dTpa) e la vaccinazione antinfluenzale.

Inoltre nel documento si fa riferimento anche ai vaccini controindicati in gravidanza: in particolare la somministrazione di vaccini vivi attenuati (MPR, varicella e HPV) è, a scopo cautelativo, controindicata in gravidanza. (Fonte: Ministero della Salute)



Tempi amari per lo zucchero

Negli ultimi tempi lo zucchero non è stato molto ben trattato dalla scienza: nel 2015 sono state pubblicate le prime documentazioni che descrivono una deviazione dalle ricerche sui danni provocati dallo zucchero nel nostro organismo, voluta dalle lobby dello zucchero, le quali hanno invece finanziato studi rivolti all'analisi dei danni da grassi e colesterolo (PLoS Med. 2015;12:e1001798; AMA Intern Med 2016;176:1680-85). Quasi contemporaneamente a questa rivelazione di finanziamenti occulti della ricerca è stata pubblicata la linea guida WHO (Sugar intake for adults and children, 2015) con l'obiettivo desiderabile di ridurre lo zucchero nella dieta al 5% del totale calorico, e poi lo Statement dell'American Heart Association che indica un massimo di 6 cucchiaini di zucchero da 2 a 18 anni e zero zuccheri nei primi 2 anni per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (Circulation 2017;135:e1017-e1034), seguita a ruota dal Position Paper dell'ESPGHAN (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:681-96). Ed è di oggi la notizia del miglioramento della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) nei maschi adolescenti di 11-16 anni con una dieta a basso contenuto in zuccheri liberi (JAMA 2019;321:256-65); praticamente, riducendo lo zucchero dalla dieta a meno del 3% delle calorie totali giornaliere, considerando anche quello contenuto naturalmente nei succhi di frutta, migliora lo stato di infiammazione del tessuto epatico dopo otto settimane. Insomma, il funesto matrimonio misto tra zucchero con obesità, diabete tipo II e carie si sta arricchendo di molti altri partner.

Costantino Panza

Lettere



Una battaglia in tre mosse

Caro Direttore,

la lettura del supplemento allegato al numero 6/2018 della rivista mi ha indotto alcune riflessioni che voglio condividere.

C'è del marcio nelle carriere universitarie. A cominciare dai corsi universitari con cui hanno inizio. Parallelamente all'attività delle procure, che hanno aperto i loro dossier, anche l'ANAC (Agenzia Nazionale Anti Corruzione), presieduta da Raffaele Cantone, ha dichiarato di aver avviato l'intervento di sua competenza. È una buona notizia. Tanto più confortante quando si tenga conto che l'ANAC ha già al suo attivo azioni efficaci per stroncare la corruzione. Come quella condotta nell'ambito dei corsi di formazione. Una battaglia vinta, condotta in tre mosse.

La prima mossa è consistita nell'individuare, nell'ambito della sanità italiana, dove risiede la corruzione più nera. Il punto debole è venuto facilmente allo scoperto: si tratta dei corsi di formazione continua che aziende sanitarie e ospedali sono tenuti a organizzare per i professionisti che lavorano nelle strutture. Invece di perseguire le fortune immani che formatori corrotti hanno accumulato facendo corsi a medici e infermieri, l'ANAC ha deciso di stroncare il malcostume alla radice. E siamo alla seconda mossa. Con il regolamento del 1° febbraio 2017 ha deliberato che i formatori esterni alle strutture (quelli interni, ovviamente, sono tenuti a svolgere questa attività gratuitamente) possono essere compensati, al massimo, con 100 euro l'ora. Al massimo: perché sono previste tariffe inferiori per professionisti di quotazioni più basse. La somma è frazionabile a seconda della durata dell'intervento. Così che – per essere concreti – se un docente a cui è riconosciuto un compenso di 100 euro partecipa a un'intera giornata di formazione, tenendo una lezione di 45 minuti, se ne vedrà attribuiti 75; e uno di quota 80, se fa un intervento di mezz'ora, riceverà la ricca somma di 40 euro. Per quanto riguarda le spese, lo stesso regolamento fa valere le regole ascetiche per le missioni dei dipendenti pubblici: pernottamento solo per una notte in hotel fino a 3 stel-

le; trasporto solo con mezzi pubblici (treno seconda classe, aereo economy), pasto al massimo 30,55 euro. Spese rimborsate a piè di lista, ma con una trattenuta del 20%!

La terza mossa è stata la più difficile, perché si è trattato di convincere le direzioni aziendali e gli uffici di formazione a desistere dalle vivaci proteste avviate contro le misure del regolamento. Avevano forti ragioni da mettere in campo: che così si stroncavano alla radice le iniziative di formazione, di cui la sanità ha un bisogno prioritario; che invitare professionisti qualificati a quelle condizioni era umiliante sia per chi inoltrava l'invito, sia per chi lo riceveva; che i costi burocratici connessi con quelle misure erano superiori a qualsiasi ipotesi di risparmio. Le proteste sono state molto clamorose. Pare che ci siano stati responsabili della formazione che hanno iniziato uno sciopero della fame a oltranza. Ma non c'è stato niente da fare. L'ANAC ha fatto muro: le regole sono regole. Lo stesso Cantone avrebbe dichiarato che, rispettando il regolamento, si ha un vantaggio indubbio: si ricalifica l'ambito dei formatori, escludendo coloro che sono motivati da bassi interessi economici; ormai la formazione sarà fatta solo da idealisti, in regime di volontariato.

Se le stesse strategie saranno messe in atto nei confronti dei concorsi universitari, possiamo ben sperare: assisteremo a un'altra sconfitta della corruzione.

Sandro Spinsanti

Caro Sandro, grazie per l'attenzione riservata alla rivista e per il tuo ironico intervento.

Tre mosse perfette, come dici ironicamente, che di fatto rendono difficile mettere in atto una formazione seria in ambito sanitario a tutti i livelli. L'ACP è sempre stata attenta al tema dei conflitti di interesse e del rapporto con gli sponsor, ma non possiamo pensare di fare le nozze con i fichi secchi. Questa lontananza dalla realtà favorirà la formazione sponsorizzata e i relatori compiacenti. Del resto a queste condizioni trovare formatori disposti a lavorare correttamente non sembra realistico. Meglio la solita carrellata di diapositive in inglese valide per ogni occasione.

Michele Gangemi

I pediatri e l'allattamento al seno

Abbiamo letto con attenzione e un minimo di preoccupazione un recente articolo uscito sulla rivista *Quaderni acp* intitolato "La relazione alimentare tra mamma e bambino nel primo anno di vita. Cosa osservano i Pediatri, cosa raccontano le mamme", che evidenzia come sia spesso presente un vissuto di grande frustrazione e preoccupazione all'inizio dell'allattamento del proprio bambino. Questo articolo, sebbene molto ben documentato, a mio parere fa emergere però un aspetto distorto del problema: una mamma sola e preoccupata che riceve, invece di un sostegno competente per promuovere le sue abilità genitoriali e di allattamento, un "palliativo", nello specifico una aggiunta di latte in formula. Questa proposta, fatta dal pediatra per salvaguardare il benessere della mamma, da un lato non salvaguarda il benessere del bambino, mettendo a rischio la prosecuzione dell'allattamento, e dall'altro riduce ulteriormente il senso di sicurezza e di empowerment di questa donna, a cui indirettamente si dice che da sola non ce la può fare. ACP promuove da sempre l'allattamento, quindi mi farebbe piacere leggere un articolo che possa fare in qualche modo da contraltare a questo e che possa evidenziare come un sostegno competente all'allattamento probabilmente abbia un effetto ancora più incisivo sul benessere percepito dalla mamma. Compito della rete di sostegno all'allattamento dovrebbe essere quello di intercettare queste problematiche e accoglierle in un percorso di integrazione tra figure professionali per evitare che venga scelta la strategia più "facile", che è quella della aggiunta di latte in formula. Questo perché ancora oggi, malgrado la grossa mole di raccomandazioni scientifiche sull'importanza dell'allattamento, la cultura di massa e quindi la società civile risulta improntata a un confronto "tra pari" tra allattamento e alimentazione artificiale. I Pediatri sono consapevoli di avere come missione il benessere del bambino e della famiglia: la problematicità in questo caso è però a mio parere connessa a una carente competenza sull'allattamento a partire dalla Scuola di Specialità. La diffusione sul territorio nazionale di Ospedali e Comunità Ami-

che del Bambino non è ancora ottimale ma sicuramente questa iniziativa, insieme a professionisti dell'allattamento come gli IBCLC, ai gruppi di peer-counselor e alle associazioni scientifiche, deve fare da traino per promuovere una migliore conoscenza dell'allattamento anche da parte degli stessi Pediatri.

Arianna Parodi, Neonatologa IBCLC
Referente iniziativa "Ospedale amico del Bambino" dell'EO Galliera di Genova
A nome del Consiglio Direttivo AICPAM

Ringrazio Arianna Parodi e tutto il consiglio direttivo AICPAM per il loro intervento in merito all'articolo citato. Ritengo superfluo ricordare l'impegno dell'ACP nel promuovere l'allattamento al seno e sollecito gli autori della lettera a inviare eventuali contributi su questa importante tematica. Sottolineo che l'articolo ha il merito di soffermarsi sulle preoccupazioni delle mamme e non solo su quelle degli operatori. La percezione che l'aggiunta di latte artificiale possa salvaguardare il benessere della mamma è in realtà un dato che emerge dall'intervista ai pediatri (tabella 3). Concordo sull'importanza della rete degli Ospedali e Comunità Amiche del Bambino per aiutare mamma e bambino in questi momenti critici. Come è possibile leggere nei ringraziamenti posti a conclusione dell'articolo, viene citata la dott.ssa Marica Bettinelli come consulente esterno al gruppo di lavoro. La dott.ssa Bettinelli è la responsabile della Comunità Amica del Bambino dell'ATS di Milano e consulente professionale di allattamento.

Concludo con un ringraziamento e un grande apprezzamento per la vostra attività.

Michele Gangemi

A proposito del Nicaragua

Caro Direttore,
tutto ciò che Stefania Manetti ha recentemente scritto su *Quaderni* sull'attuale situazione in Nicaragua e "sulla criminalizzazione dell'assistenza sanitaria", argomen-

tando sulle possibili negative ripercussioni sull'assistenza sanitaria in quel Paese è ampiamente condivisibile e opportuno. Penso che per molti lettori ACP, interessati ai problemi della politica sanitaria nei Paesi low-middle-income (LMIIc), possano essere di un certo interesse alcune considerazioni aggiuntive che derivano da una mia diretta conoscenza dell'attuale situazione politica, sociale e culturale nicaraguense. Sono stato in Nicaragua, l'ultima volta, lo scorso dicembre, conto di tornarci in marzo, e corrispondo regolarmente con numerosi operatori sanitari locali impegnati in due progetti di cooperazione attualmente in corso (nefrourologia e urgenza-emergenza).

Tre premesse sono indispensabili, per potere trarre dalla attuale situazione indicazioni attendibili su quanto potrà derivare sul futuro prossimo della sanità del Nicaragua, con particolare riguardo a quella pediatrica:

- 1 Malgrado non siano attualmente disponibili dati statistici che documentino ciò che tutti noi paventiamo, e cioè effetti molto negativi della crisi politico-economica sulla morbilità e sulla mortalità infantile, è lecito prevedere un marcato peggioramento degli indici, ben sapendo quanto altre analoghe situazioni critiche politico-sociali in Paesi culturalmente e socialmente affini al Nicaragua abbiano negativamente influenzato la salute infantile (Venezuela in primis).
- 2 Posso testimoniare che in Nicaragua, malgrado tutti i deprecabili episodi di inaudita violenza verso manifestanti e sanitari che soccorrevano i feriti, i servizi sanitari essenziali che il governo sosteneva prima della crisi non sono stati interrotti. Ovviamente ciò non significa che il domani di questi servizi sia assicurato, particolarmente considerando il blocco politico in corso.
- 3 L'emigrazione di molti qualificati medici è sicuramente un serio problema, se

non per il presente, per un non lontano futuro, come pure la difficile situazione in cui versano le università.

Non credo quindi che vi siano pericoli per la sopravvivenza dei servizi sanitari pubblici in Nicaragua a breve termine.

Pur essendo profondamente indignato per la situazione politica, sono molto più preoccupato per il prossimo domani che per il presente. Il Nicaragua sta oggi sprofondando in una gravissima crisi economico-sociale. In un Paese di per sé poverissimo è intervenuta grande disoccupazione (centinaia di migliaia di posti di lavoro perduti in una popolazione di 6 milioni di abitanti). L'estrema povertà si accompagna fatalmente a peggioramento della salute, particolarmente infantile, in tempi rapidi.

Noi, Giovanni Montini e io, con il nostro progetto di nefrologia infantile in Nicaragua, abbiamo toccato con mano come l'estrema povertà vuole anche dire impossibilità a seguire trattamenti terapeutici anche se disponibili, anche se del tutto gratuiti. E finché non abbiamo abbinato al soccorso terapeutico gratuito una assistenza sociale "a tutto campo", la mortalità dei nostri bambini con insufficienza renale cronica grave è rimasta alta.

In conclusione, non vi è alcun dubbio che noi medici abbiamo tutte le ragioni per essere indignati per tutto quanto Stefania Manetti ha documentato col suo molto puntuale articolo sulla criminalizzazione dell'assistenza sanitaria in Nicaragua.

Ma, come pediatri italiani impegnati in progetti sanitari in Nicaragua, il problema immediato che a breve dovremo affrontare sarà soprattutto come aiutare le famiglie in estrema povertà a potere assistere, malgrado tutto, i propri figli ammalati. In primis non dovranno morire di fame!

Fabio Sereni

Ringrazio il prof. Sereni per la sua preziosa testimonianza anche a nome di tutti i lettori.

Michele Gangemi

Focus sulle cure palliative pediatriche



Marcello Orzalesi

Pediatra-Neonatologo – Coordinatore Scientifico della Fondazione Maruzza Lefebvre D'Ovidio Onlus, Roma

Il 2018 è stato caratterizzato da numerosi eventi congressuali, in parte o interamente dedicati alle cure palliative pediatriche (CPP): Roma Pediatria (19 maggio), con una sessione dedicata alle CPP; Congresso Nazionale della SIP (14 giugno), con una sessione sulle CPP; 4th Global Gathering – Maruzza Congress On Paediatric Palliative Care (24-27 ottobre), interamente dedicato alle CPP, con 400 partecipanti da 40 diverse Nazioni; Convegno presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) su “Il ruolo della comunicazione nelle cure palliative” (19 novembre); Congresso Nazionale della Società Italiana di Cure Palliative (15-17 novembre), con ben 5 sessioni dedicate a diversi aspetti delle CPP; infine il Convegno “Ieri, oggi e domani nelle Cure Palliative Pediatriche” (Padova 23 novembre) che, oltre a celebrare il decennale dell'apertura del primo Hospice Pediatrico in Italia, ha permesso un serrato confronto sul ruolo delle cure palliative nella moderna medicina pediatrica e sulle criticità che affliggono il nostro Paese. Da questi eventi sono emerse alcune indicazioni importanti che possono essere così riassunte:

- Le CPP sono riconosciute in tutto il mondo come la modalità assistenziale più efficace da affiancare, fin dalla diagnosi, alle cure dirette alla malattia di base in tutti i bambini affetti da malattie croniche e complesse e per le quali non è possibile una guarigione (*bambini inguaribili*).
- Gli effetti benefici delle CPP si manifestano con un prolungamento dell'aspettativa di vita del bambino, una riduzione dei ricoveri in ospedale e in particolare nei reparti di terapia intensiva (*riduzione dei costi?*), una riduzione del “burn-out” tra gli operatori, un apprezzamento della famiglia (*satisfaction measurement*), una migliore elaborazione del lutto nei genitori e nei fratelli e sorelle (*e anche nella famiglia allargata*), una riduzione dei disagi famigliari e una maggiore stabilità della famiglia.
- In tutto il mondo, il numero di bambini inguaribili continua ad aumentare gra-

zie al calo della mortalità infantile e al prolungamento della sopravvivenza di questi pazienti; si calcola che nel mondo essi siano più di 20 milioni e circa 35.000 solo in Italia.

- In quasi tutti i Paesi sono attivi programmi di formazione e implementazione delle CPP, con la creazione di reti e strutture adeguate e l'istituzione di cattedre universitarie e di master o corsi di specializzazione in diverse facoltà di medicina.
- Sotto questo profilo l'Italia presenta un quadro discontinuo e contraddittorio: siamo stati il primo e a lungo l'unico Paese che ha approvato una legge ad hoc (Legge 38 del marzo 2010) che stabilisce il diritto di ogni cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, con specifiche e dettagliate indicazioni su come queste debbano essere applicate nel bambino.
- Ciò nonostante siamo in grave ritardo rispetto ad altri Paesi Europei nella sua applicazione: accanto a centri di eccellenza assoluta, come l'Hospice Pediatrico di Padova e la rete di CPP del Veneto, le iniziative valide in Italia sono poche e distribuite a macchia di leopardo: una rete completa di Hospice Pediatrico è presente solo in Liguria; Hospice Pediatrici sono operativi o in fase di attivazione solo in Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige, Lombardia, Piemonte, Lazio, Campania, Basilicata e Sicilia.
- Per quanto riguarda la formazione, nonostante le sollecitazioni a livello ministeriale, la formazione universitaria in CPP è ancora fortemente carente sia durante il Corso di Laurea in Medicina che durante la Scuola di Specializzazione in Pediatria; anche i diplomati presso i pochi Master di I e II livello attualmente attivati sono insufficienti a coprire il fabbisogno di operatori su tutto il territorio nazionale. Tutto ciò fa sì che tra i Medici e i Pediatri le conoscenze nell'ambito delle CPP siano insufficienti e le modalità corrette per la valutazione e il controllo del dolore

trovino scarsa applicazione nei nostri reparti di pediatria.

Le conclusioni che si possono trarre da quanto sopra succintamente riassunto sono per certi versi contraddittorie. La prima conclusione, molto negativa, è che meno del 10% dei circa 35.000 bambini italiani bisognosi di cure palliative possono trovare un'adeguata risposta ai loro bisogni. La seconda, più incoraggiante, è che anche nel nostro Paese è possibile realizzare dei Centri di eccellenza, al pari di altri Paesi Europei, come dimostrano le esperienze in Veneto e in Liguria. Una terza conclusione riguarda il ruolo delle Istituzioni: da un lato il Ministero della Salute ha fatto il proprio dovere, dotando il Paese di una normativa di avanguardia e fornendo anche alcuni utili strumenti per realizzarla; non altrettanto si può affermare riguardo alle singole Regioni, che non hanno pienamente realizzato le indicazioni ministeriali e legislative.

Tuttavia, il 2018 sembra avere risvegliato l'interesse delle Istituzioni per questa problematica. La XXII Commissione Parlamentare Affari Sociali e Sanità, su sollecitazione del nostro collega Paolo Siani, ha effettuato alcune audizioni con esperti del settore sullo stato di attuazione della legge 38, con l'obiettivo di sollecitare il Governo a migliorare l'attuale stato di cose. Le Società Scientifiche e altri organismi istituzionali (ISS, Scuole di Specializzazione, Comitato Nazionale di Bioetica, ecc.) hanno preso coscienza della necessità di correggere questa deprecabile e iniqua situazione. In particolare, la Società Italiana di Pediatria, in occasione del prossimo Congresso Nazionale, su iniziativa di Franca Benini, procederà alla costituzione di un Gruppo di Studio su Cure Palliative e Terapia del Dolore per dare un nuovo impulso a questo importante settore delle cure al bambino. Sono segnali incoraggianti che, anche sulla scorta dei congressi dello scorso anno, alimentano la speranza che l'Italia possa mettersi presto al passo con altri Paesi Europei.

✉ orzalesi@interfree.it

FaD 2019

www.acp.it

QACP

- ✓ Le leishmaniosi: diagnosi e terapia
F. M. Rosanio, M. Sarno, C. Mandato, P. Siani
- ✓ La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia
G. Tridenti, C. Vezzani
- ✓ Le cefalee in età pediatrica
G. Tricomi
- ✓ Celiachia: tre, due, una, nessuna biopsia?
P. Femicola, M. Fornaro, E. Valletta
- ✓ Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici
G. Piacentini, L. Tenero
- ✓ Il Follow-UP del neonato pretermine: a piccoli passi verso il futuro
A. Coscia, P. Di Nicola, C. Pella

• **Qualità elevata**
... senza sponsor

€ .60,00 per i soci ACP

- **Problematicità**
- **Interattività**
- **Messa in pratica**

18
ECM*

Editoriale49 **Obesità: quali azioni efficaci promuovere***Paolo Siani***Formazione a distanza**50 **La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia***Gabriele Tridenti, Cristina Vezzani***Infogenitori**58 **Una storia ciclica...***Stefania Manetti, Costantino Panza, Antonella Brunelli***Research letter**59 **Comunicazioni orali presentate dagli specializzandi al 30° Congresso Nazionale dell'Associazione Culturale Pediatri**63 **La percezione del problema della sovramedicalizzazione da parte dei medici italiani: risultati di un sondaggio***Ernesto Mola, Vittorio Caimi, Patrizia Elli, Giulia Cusmano***Aggiornamento avanzato**67 **Ragazzi guariti da tumore pediatrico: una realtà in continua crescita***Momcilo Jankovic, Donatella Frascini, Greta Nova***Il caso che insegna**74 **Un bambino con violenti dolori agli arti inferiori e microemorragie gengivali***M.S. Sabbatino, D. De Brasi, E. Acampora, F. de Seta, C. Santoro, P. Siani***Il punto su**77 **Fibrosi cistica: i nuovi orizzonti terapeutici***Nicole Caporelli, Valentino Bezzzerri, Marco Cipolli***Osservatorio internazionale**82 **È emergenza sanitaria in Venezuela***Enrico Valletta***Forum**84 **Linee guida sull'immunoterapia allergene specifica: le raccomandazioni dell'Accademia europea di Allergologia e Immunologia clinica (EAACI)****Off side**88 **Claudia e Tolentino***Giuseppe Masera***Libri**89 **Le vaccinazioni spiegate bene** *a cura di Silvio Garattini*89 **La notte delle stelle cadenti** *Ben Pastor*90 **Diagnosi e destino** *Vittorio Lingiardi*90 **Zerocinque** *C. Borgia, A. Brunelli, S. Conti Nibali, S. Manetti, C. Panza, G. Rapisardi, L. Reali***Film**91 **Tre volti***Rubrica a cura di Italo Spada***Info**92 **Intrigo internazionale al Royal College of Paediatrics and Child Health**92 **"Diamogli Peso": l'impegno dell'UNICEF per combattere la malnutrizione**93 **Nuove linee guida OMS/UNICEF per l'Iniziativa mondiale Ospedale Amico dei Bambini**93 **Vaccinazioni per le donne in età fertile e in gravidanza****Lettere**94 **Una battaglia in tre mosse**94 **I pediatri e l'allattamento al seno**95 **A proposito del Nicaragua****Congressi in controtuce**96 **Focus sulle cure palliative pediatriche***Marcello Orzalesi***Come iscriversi o rinnovare l'iscrizione all'ACP**

La quota d'iscrizione per l'anno 2019 è di 100 euro per i medici, 10 euro per gli specializzandi, 30 euro per il personale sanitario non medico e per i non sanitari. Il versamento può essere effettuato tramite il c/c postale n. 12109096 intestato a Associazione Culturale Pediatri, Via Montiferru, 6 - Narbolia (OR) (indicando nella causale l'anno a cui si riferisce la quota), oppure attraverso una delle altre modalità indicate sul sito www.acp.it alla pagina "Come iscriversi". Se ci si iscrive per la prima volta occorre compilare il modulo per la richiesta di adesione presente sul sito www.acp.it alla pagina "Come iscriversi" e seguire le istruzioni in esso contenute, oltre a effettuare il versamento della quota come sopra indicato. Gli iscritti all'ACP hanno diritto a ricevere la rivista bimestrale *Quaderni acp*, le pagine elettroniche di *Quaderni acp*, la Newsletter mensile *Appunti di viaggio* e la Newsletter quadrimestrale *Fin da piccoli* del Centro per la Salute del Bambino, richiedendola all'indirizzo info@csbonlus.org. Hanno anche diritto a uno sconto sulla iscrizione alla FAD dell'ACP alla quota agevolata di 60 euro anziché 80; a scaricare gratuitamente l'e-book *Formazione a distanza 2015-2017* dall'area riservata ai soci (www.acp.it); a uno sconto sulla quota di abbonamento a *Medico e Bambino* (come da indicazioni sull'abbonamento riportate nella rivista); a uno sconto sull'abbonamento a UPPA se il pagamento viene effettuato contestualmente all'iscrizione all'ACP; a uno sconto sulla quota di iscrizione al Congresso nazionale ACP. Gli iscritti possono usufruire di iniziative di aggiornamento e formazione. Potranno anche partecipare a gruppi di lavoro tra cui quelli su ambiente, vaccinazioni, EBM. Per una informazione più completa visitare il sito www.acp.it.