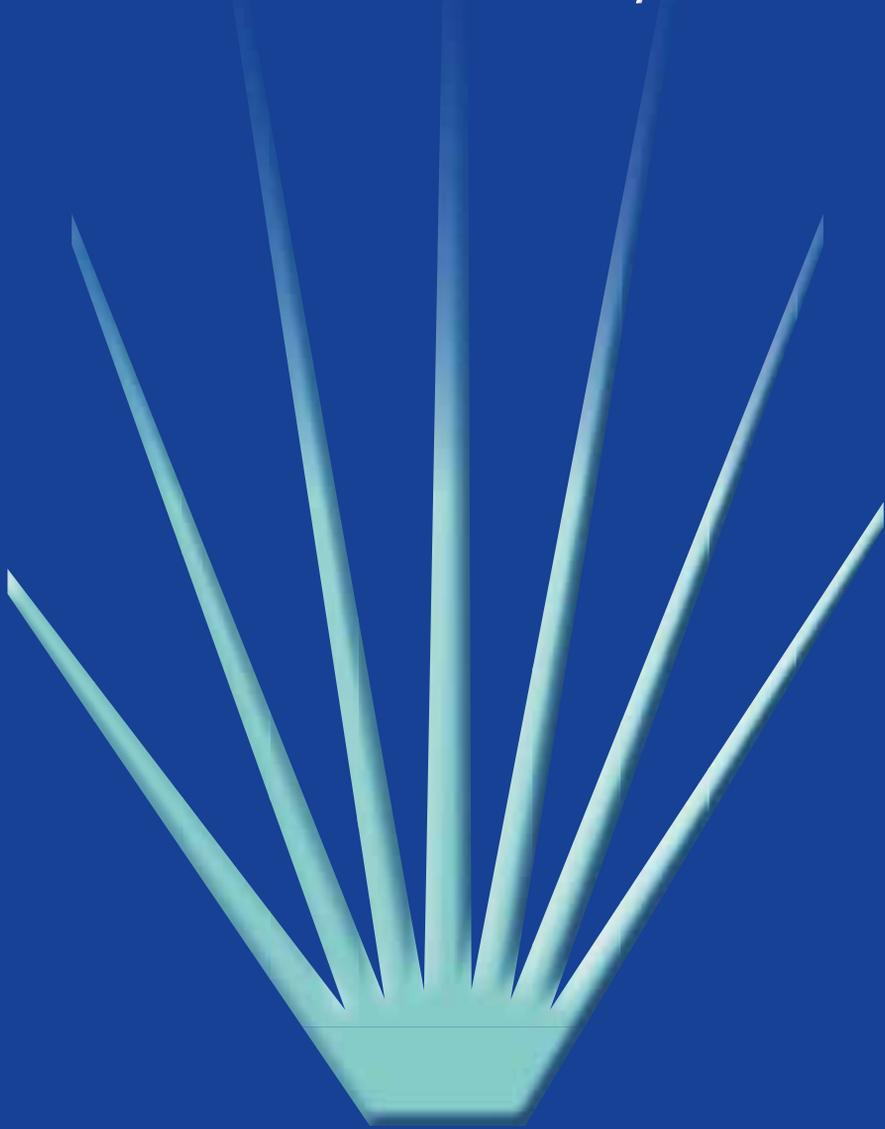


# EDIT-SYMPOSIA<sup>®</sup>

## PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

Anno XXXIII - 2025/1



# EDIT-SYMPOSIA® PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

Anno XXXIII - 2025/1

## EDITOR IN CHIEF

Susanna Esposito

## ASSOCIATE EDITORS

Elena Chiappini, Maria Lorella Gianni, Mario Giuffrè, Andrea Lo Vecchio,  
Maria Loredana Marcovecchio, Maria Francesca Patria, Ettore Piro,  
Donato Rigante, Piercarlo Salari

## EDITORIAL BOARD

Carlo Agostoni, Chiara Azzari, Giuseppe Banderali, Eugenio Baraldi,  
Roberto Berni Canani, Silvano Bertelloni, Giacomo Biasucci,  
Gianni Bona, Paolo Brambilla, Carlo Caffarelli, Fabio Cardinale,  
Elio Castagnola, Giampietro Chiamenti, Franco Chiarelli, Giovanni Cioni,  
Carla Colombo, Giorgio Conforti, Giovanni Corsello, Salvatore Cucchiara,  
Renato Cutrera, Carlo Dani, Liviana da Dalt, Maurizio de Martino,  
Lorenzo D'Antiga, Giuseppe Di Mauro, Carlo Dionisi Vici, Marzia Duse,  
Maya El Achem, Francesco Emma, Giacomo Faldella, Raffaele Falsaperla,  
Alessandro Fiocchi, Luisa Galli, Marco Gattorno, Alfredo Guarino,  
Renzo Guerrini, Flavia Indrio, Stefania La Grutta, Marcello Lanari,  
Franco Locatelli, Riccardo Lubrano, Paolo Manzoni, Paola Marchisio,  
Lorenzo Mariniello, Gianluigi Marseglia, Stefano Martinelli, Alberto Martini,  
Donatella Milani, Carlo Minetti, Vito Miniello, Roberto Miniero,  
Michele Miraglia del Giudice, Fabio Mosca, Giovanni Montini,  
Iria Neri, Luigi Nespoli, Valerio Nobili, Elio Novembre, Francesco Paravati,  
Francesco Pastore, Piero Pavone, Giorgio Perilongo, Diego Peroni,  
Andrea Pession, Giorgio Piacentini, Alessandro Plebani, Nicola Principi,  
Luca Ramenghi, Angelo Ravelli, Giuseppe Saggese, Anna Maria Staiano,  
Pietro Strisciuglio, Mauro Stronati, Gianluca Tadini, Pierangelo Tovo,  
Riccardo Troncone, Alberto Ugazio, Alberto Villani, Giovanni Vitali Rosati

## PAST EDITOR IN CHIEF

†G. Roberto Burgio, Pavia - †Gian Paolo Salvioli, Bologna

## ASSISTANT EDITOR

Franca Golisano





## La salute tra rischi ambientali e pandemie silenziose Una guida per il Pediatra

Autori

**Bernardino Rea, Piercarlo Salari  
Renato Sansone**

Presentazione

**Annamaria Staiano**

*Past President della  
Società Italiana di Pediatria*

EDITEAM Gruppo Editoriale

Formato 17x24 cm  
pagine 72

NOVEMBRE 2024



Per visionare  
indice e Autori

Copyright © 2025

ISBN 88 - 6135 - 284 - 7  
978 - 886135 - 284 - 1



Via Gennari 81, 44042 Cento (FE)  
Tel./Fax 051.4681936  
editoria@editeam.it - www.editeam.it

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti. Responsabilità legale per prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2025.

## Indice

Edit-Symposia® Pediatria e Neonatologia: il 2025 si apre con una novità editoriale ..... IV

**Expert Panel Opinion - Sintesi condivisa dalle evidenze alla pratica clinica**

**Appropriatezza dei FANS e del paracetamolo in Pediatria: riflessioni su specifici contesti di impiego clinico**

*Susanna Esposito - Parma, Gian Luigi Marseglia - Pavia, Andrea Pasini, Federico Pea - Bologna* ..... 1

**Incremento delle allergie respiratorie in età pediatrica**

*Michele Miraglia del Giudice, Angela Klain - Napoli* ..... 24

**La fotoprotezione in età pediatrica**

*Fabio Arcangeli - Roma - Zugo, Giuseppe Ruggiero - Salerno;*

*Gruppo di Studio Fotoprotezione dell'Area Dermatologia F.I.M.P.* ..... 34

**Appunti di semeiotica rinologica pratica. Parte prima: ispezione e palpazione**

*Luigi Di Berardino - Piantedo (So), Piercarlo Salari - Milano* ..... 45

**La scialorrea: dalla fisiopatologia alla clinica**

*Piercarlo Salari - Milano* ..... 50

**Il bambino che si ammala spesso: le infezioni respiratorie ricorrenti**

*Riccardo Castagnoli, Alice Duranti, Silvio Zottoli, Gian Luigi Marseglia - Pavia* ..... 56

**Prevenzione dell'influenza: criteri di scelta del vaccino**

*Susanna Esposito - Parma* ..... 65

**ONSP Days**

*Mattia Spatuzzo - Roma* ..... 68

**Cenni di antibiotico terapia in età pediatrica**

*Francesca Fini, Valentina Catarin, Mattia Spatuzzo - Roma,*

*Antonio Corsello - Milano, Lorenza Romani - Roma* ..... 71

## GRAND ANGOLO di EDIT-SYMPOSIA®

### PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

**Bactorinol®: la rivoluzione nella lotta ai biofilm batterici nelle infezioni delle alte vie respiratorie** ..... 1

**Aumentano ansia e disturbi gastrointestinali nei bambini:**

**al Congresso SIP il legame tra cervello e intestino sotto i riflettori** ..... 12

**Disturbi del sonno: quali integratori** ..... 14

**“È urgente prendersi cura della miopia nei bambini”**

**Al centro di un confronto al Senato tra medici e istituzioni, nuove strategie**

**e soluzioni innovative per la salute degli occhi** ..... 18

**Ogni diottria conta quando si parla di gestione della miopia nei bambini** ..... 22

**La prevenzione delle infezioni respiratorie nei bambini:**

**una integrazione specifica per ogni fascia d'età** ..... 25

## Edit-Symposia® Pediatria e Neonatologia: il 2025 si apre con una novità editoriale

L'inizio dell'anno offre sempre l'opportunità di formulare "buoni propositi". Per quanto riguarda in particolare la pianificazione editoriale è il momento ottimale per capitalizzare esperienze e riscontri, organizzare linee tematiche e ideare format originali e possibilmente innovativi nonché stimolanti.

**Per Edit-Symposia® Pediatria e Neonatologia il 2025 coincide con il 33° anno di attività: un percorso articolato che ha accompagnato migliaia di Pediatri sin dalla scuola di specializzazione e ha attraversato i profondi cambiamenti della Medicina e della pratica clinica.** Per un giovane di oggi - soltanto per fare un esempio - è scontato prendere appunti su un tablet, dialogare via mail o effettuare ricerche o indagini diagnostiche con l'ausilio dell'intelligenza artificiale. I colleghi di più lungo corso non faticheranno invece a ricordare l'epoca, nemmeno poi così remota, in cui le riviste scientifiche erano disponibili unicamente in formato cartaceo, magari accessibili soltanto in poche biblioteche universitarie e lo scambio di dati ed esperienze era molto più lento, laborioso e accidentato.

**Proprio in occasione del suo 33° anniversario la Redazione di Edit-Symposia® Pediatria e Neonatologia è lieta di presentare una nuova rubrica, identificata dall'acronimo EPO (Expert Panel Opinion).**

EPO vuole proporsi come un'opportunità di aggiornamento scientifico e al tempo stesso come uno strumento di utilità professionale. Non è infatti paragonabile a un articolo classico della nostra rivista, pur coniugando la vivacità di uno stile giornalistico al rigore scientifico. Ma non aspira nemmeno a connotarsi quale capitolo di un trattato accademico: il suo intento è quello di estrapolare una sintesi condivisa dell'incontro in cui un board di vari professionisti e opinion leader commenta le evidenze della letteratura alla luce della propria esperienza, con l'obiettivo di sistematizzare suggerimenti e orientamenti di immediato interesse

per il Pediatra. Tale impostazione, supportata da una grafica fluida e da un corredo iconografico accattivante, è caratterizzata da vari elementi che ne costituiscono i punti di forza e al tempo stesso nuove future potenzialità di sviluppo:

- la discussione in chiave interdisciplinare di problematiche, dilemmi e prospettive in ambito clinico;
- la presentazione di una rassegna critica della letteratura scientifica;
- la contestualizzazione degli spunti pratici nello scenario clinico-assistenziale nazionale;
- la proposta di una selezione bibliografica propeutica a eventuali approfondimenti che il singolo lettore potrà effettuare sulla base dei propri interessi;
- l'anticipazione di nuove linee o frontiere di ricerca;
- la possibilità di integrazioni o successivi aggiornamenti mediante contributi multimediali o ulteriori materiali.

Com'è sotto gli occhi di tutti il mondo odierno, al pari del sapere scientifico, si evolve con imprevedibile e incontenibile rapidità: è nostra convinzione che anche una testata scientifica, per quanto possibile, si sforzi sempre di adeguarsi a questo dinamismo pervasivo al fine di soddisfare le esigenze dei propri lettori. A questo proposito EPO si vuol delineare soltanto come un punto di partenza e non di arrivo: il suo format, pur nel coerente rispetto della sua identità editoriale, sarà perciò destinato a evolversi e ad arricchirsi nel corso del tempo.

È nostro auspicio che EPO possa intercettare gli attuali bisogni informativi e conoscitivi dei nostri lettori, riscuotendone il consenso. Cogliamo pertanto l'occasione per ringraziarli ancora una volta della loro affettuosa fedeltà, del vivo apprezzamento e del costante interesse dimostrato, e li invitiamo a inoltrarci eventuali proposte o suggerimenti affinché questa nuova rubrica possa sempre rispondere al meglio alle loro necessità e aspettative.

## Appropriatezza dei FANS e del paracetamolo in Pediatria: riflessioni su specifici contesti di impiego clinico

Susanna Esposito<sup>1</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>2</sup>, Andrea Pasini<sup>3</sup>, Federico Pea<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Parma; Direttore della Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; President of the World Association for infectious Diseases (WAidid)

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Pavia

<sup>3</sup>Nefrologia e dialisi pediatrica IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola; Presidente della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINePe)

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, SSD Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

doi: 10.61021/ESPEDFANS1.25

Le evidenze pubblicate in letteratura negli ultimi anni hanno richiamato l'attenzione sull'appropriatezza prescrittiva di ibuprofene e paracetamolo, che rappresenta un argomento di notevole rilevanza formativa e pratica per il Pediatra, sia di famiglia sia ospedaliero. La presente trattazione si pone in continuità con l'articolo pubblicato su Edit-Symposia® Pediatria e Neonatologia 2024/2, del quale può essere considerata un approfondimento mirato a caratterizzare aspetti di rilevanza farmacologica e clinica relativamente all'impiego di paracetamolo e ibuprofene con particolare riguardo ai risvolti allergologici e nefrologici di quest'ultimo.

## Febbre e risposta infiammatoria

### Richiami essenziali di fisiopatologia della febbre

L'uomo è un animale omeotermo ed è in grado di mantenere costante la propria temperatura corporea (TC), intorno ai 36,5-37 °C, con minime variazioni circadiane, a prescindere dalla temperatura esterna. Il centro regolatore risiede nella regione preottica dell'ipotalamo e riceve informazioni da recettori periferici, localizzati a livello della cute e del midollo spinale, e da recettori centrali a livello dell'ipotalamo anteriore: il suo compito è di mantenere costante il livello della TC attraverso dei meccanismi di dispersione (termolisi) o di produzione (termogenesi) del calore. La febbre è una risposta infiammatoria dell'organismo in sé fisiologica, in quanto meccanismo di difesa nel cui contesto svolgono un ruolo i pirogeni esogeni, quali endotossine di Gram negativi, polipeptidi di Gram positivi, prodotti virali (RNA) e derivanti da danno cellulare, come pure molecole endogene, tra cui i complessi antigene-anticorpo, gli acidi biliari o prodotti dei linfociti che stimolano l'immunità innata e inducono la sintesi di citochine infiammatorie (in particolare IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-2, IFN $\gamma$ , MIP-1). Queste ultime penetrano nelle cellule endoteliali, dove attivano l'enzima ciclossigenasi, responsabile della produzione di prostaglandine (PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub>) che oltrepassano la barriera ematoencefalica e raggiungono i neuroni termoregolatori, agendo sul recettore intracellulare gliale EP3 e innalzando, attraverso il conseguente aumento del cAMP, il *set point* del centro termoregolatore ipotalamico a valori superiori a 37 °C.

Gli effetti finali (Fig. 1) si traducono complessivamente in una minore dispersione termica, a seguito della vasocostrizione periferica mediata dal sistema parasimpatico, e in un incremento della termogenesi promosso da:

- noradrenalina, che aumenta la produzione di calore da parte dell'adipe bruno;
- acetilcolina, che determina contrazione involontaria dei miociti con sensazione di brivido;
- stimolazione della tiroide (aumento del metabolismo basale) e del surrene (rilascio di glucocorticoidi).

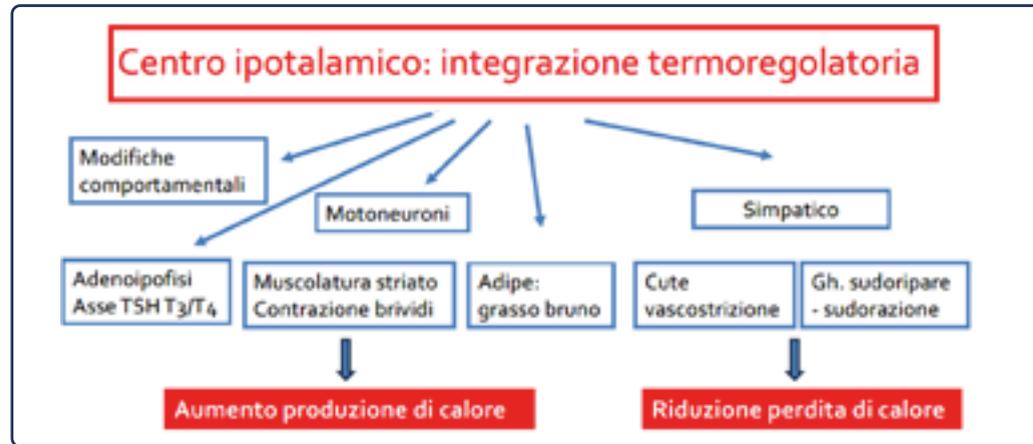


Figura 1: Patogenesi e implicazioni della febbre.

Tale complesso meccanismo agisce attraverso una serie di recettori e di modifiche comportamentali, determinando effetti sistemici su vari organi e apparati (Fig. 2).

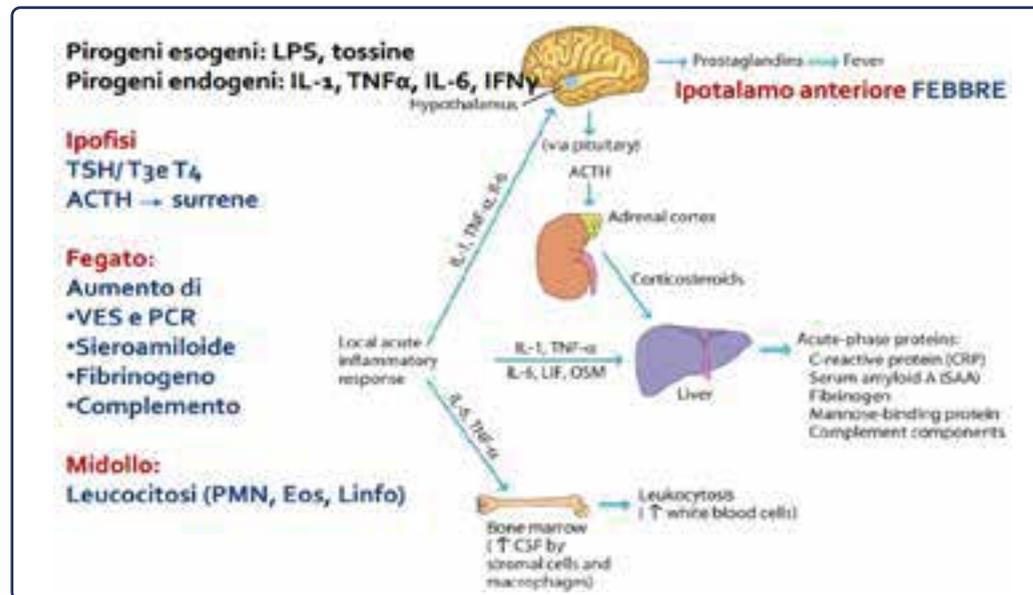


Figura 2: Effetti sistemici della febbre e dell'infiammazione.

## Febbre e ipertermia: criteri distintivi

Un presupposto essenziale del percorso clinico è differenziare l'ipertermia dalla febbre. La prima (colpo di calore o di sole, disidratazione grave o sforzo fisico eccessivo) è uno squilibrio persistente tra ingresso (termogenesi endogena o aumentato assorbimento) e uscita (termodispersione) di calore, con progressivo aumento della TC. La febbre, come già illustrato, è causata da pirogeni che determinano un'alterazione del set point. Come sottolineano le Linee Guida e come affermato dal Medico tedesco Carl Reinhold August Wunderlich, va ribadito che la febbre non è una malattia, bensì una risposta dell'organismo alla malattia, ragione per cui il suo trattamento si rende necessario se il rialzo termico si associa a malessere. Spetta dunque al Pediatra capire quando essa è "pericolosa", ossia in grado di determinare un quadro di disagio persistente o di compromissione funzionale d'organo.

Alcune evidenze dimostrano come l'impiego prolungato e ripetuto di ibuprofene può mascherare dei quadri, per esempio di polmonite, che secondo autori francesi potrebbero sfuggire al Pediatra curante e giungere all'attenzione dopo lo sviluppo di empiema pleurico non più responsivo al trattamento antipiretico. È bene quindi ricordare che:

- la serie di effetti sistemici dell'infiammazione a livello del fegato, del midollo osseo, dell'ipotalamo, del tessuto adiposo e muscolare mira a favorire l'eliminazione dei patogeni attraverso l'attivazione del complemento, l'opsonizzazione, la fagocitosi e la riduzione della replicazione batterica o virale;
- il trattamento della febbre deve essere comunque associato alla preventiva identificazione della causa sottostante;
- il rialzo della temperatura inibisce la crescita batterica agendo quindi come meccanismo di difesa.

Quest'ultima affermazione è documentata da modelli in vitro e in vivo: in particolare l'iniezione peritoneale di *Klebsiella pneumoniae* nel topo (Jiang Q et al., 2000) induce l'aumento dell'espressione di citochine e nell'uomo si è osservato che i pazienti con sepsi grave senza febbre registrano una mortalità più elevata a 28 giorni e un aumento di infezioni secondarie rispetto a quelli febbrili (Drewry AM et al., 2018): in altri termini l'assenza della febbre nei pazienti con sepsi grave, associandosi a una disfunzione monocitaria, conduce il più delle volte a un'evoluzione sfavorevole.

## Dalla fever phobia all'approccio ragionato

Ai genitori la febbre fa paura ed è questo un motivo frequente di visite in Pronto Soccorso o nell'ambulatorio del Pediatra: senza dubbio la fascia d'età che richiede maggiore attenzione è quella al di sotto dei 5 anni, con particolare riguardo ai primi tre mesi di vita, in cui è più elevato il rischio di infezioni batteriche gravi, mentre nelle epoche successive spesso sono in causa forme autolimitanti.

Nella prospettiva del Pediatra la preoccupazione principale è l'identificazione dei casi severi di febbre - l'1% circa nel contesto della Pediatria di Famiglia, il 5-8% degli accessi in Pronto Soccorso - che potrebbero andare incontro a un'evoluzione sfavorevole. Benché sia tuttavia risaputo che la febbre nel bambino si associa per lo più a infezioni non gravi, il numero di visite in Pronto Soccorso per febbre è in continuo aumento soprattutto per

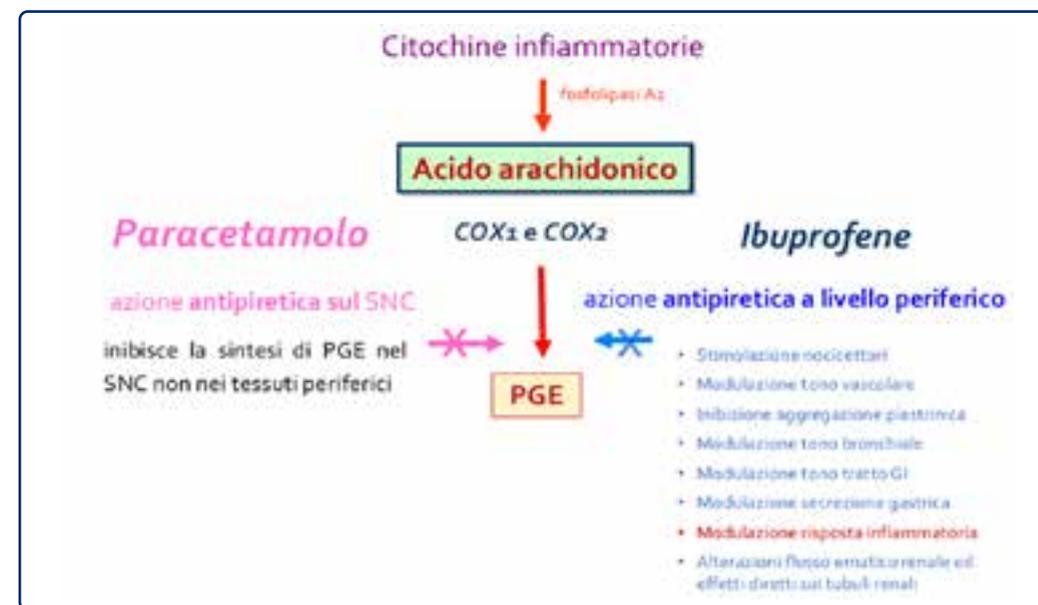
forme minori che non richiedono alcun intervento. In conclusione, la febbre non ha lo stesso significato in tutte le età: nei primi tre anni di vita la febbre può essere l'unico segno di un'infezione batterica senza localizzazione (IBI). È dunque essenziale escludere un'infezione delle vie urinarie e va altresì precisato che l'incidenza di IBI, che prima dell'introduzione delle vaccinazioni era del 3-11%, si riduce all'1% nel bambino completamente vaccinato (Greenhow TL et al., 2017; Golan N et al., 2022). Al di sotto dei tre mesi, come già accennato, è fondamentale valutare il rischio di infezione batterica grave, la cui incidenza è massima nel periodo neonatale.

### Le opzioni terapeutiche

È importante ricordare che i metodi di raffreddamento sono utili in caso di ipertermia ma spesso vengono adottati dai genitori anche in caso di febbre. Le spugnature di acqua fredda e la borsa del ghiaccio, però, determinano vasocostrizione e quindi aumentano il malessere generale: come emerge da una metanalisi di 7 studi pediatrici (Meremikwu M, Oyo-Ita A, 2003) sui metodi fisici rispetto al placebo o al solo impiego di antipiretici, i primi hanno un impatto modesto (0,2 °C) e transitorio sulla riduzione della temperatura corporea, oltre a risultare molto fastidiosi, dispendiosi (stimolano il centro della febbre a ripristinare l'elevato valore di temperatura corporea precedente), controproducenti (inducono infatti vasocostrizione periferica e brivido) e, come nel caso delle spugnature di alcol (l'alcol assorbito dalla cute può superare la barriera ematoencefalica, causando i noti effetti collaterali fino allo sviluppo di coma etilico), potenzialmente pericolosi. È quindi importante bilanciare la copertura del bambino rimuovendo uno strato di indumenti dopo aver somministrato l'antipiretico, in modo da favorire la dispersione di calore parallelamente alla sua azione farmacologica. Ancora, nel valutare il ricorso agli antipiretici, in una logica non di soppressione bensì di controllo ragionato della febbre, al fine di ottimizzarne la valenza di meccanismo difensivo, va soppesato il rapporto costo/beneficio: tra i vantaggi rientra la neuroprotezione, che però non deve diventare un'ossessione per i genitori preoccupati di possibili ripercussioni negative a livello cerebrale. Le convulsioni, infatti, si verificano per lo più in concomitanza di un incremento repentino della temperatura, che non è possibile prevedere. I genitori dei bambini con epilessia sono però terrorizzati dalla febbre e spesso somministrano ripetutamente antipiretici al primo rialzo della temperatura. Pertanto, anche in un soggetto che ha sviluppato convulsioni, più che intraprendere un trattamento immediato, è utile monitorare il malessere causato dalla febbre, espressivo di un marcato impegno metabolico generale. Va d'altra parte ricordato che l'impatto sulla mortalità non è relativo alla febbre come tale, bensì alla malattia sottostante e, come evidenziano le Linee Guida, che la febbre inibisce la moltiplicazione degli agenti infettivi. Paracetamolo e ibuprofene sono gli unici antipiretici approvati nel bambino: in particolare ibuprofene possiede anche un'attività antiaggregante e soprattutto antinfiammatoria, che può essere utile in certe condizioni, ma in altri contesti può addirittura essere dannosa. Proprio per questa ragione è opportuno trattare i vari quadri clinici a seconda delle necessità specifiche, a partire dal controllo del rialzo termico e del malessere derivati da un'infezione, sia essa virale o batterica. Un sintomo da tenere sempre in considerazione è il dolore, presente per lo più nella fase iniziale di infezioni di gravità moderata quali otite e faringotonsillite: in questo caso una terapia antidolorifica è prevista

soltanto nei primi 2-3 giorni, intervallo entro il quale la sintomatologia tende solitamente a risolversi spontaneamente.

L'effetto di paracetamolo si esplica sull'inibizione della sintesi di prostaglandine nel sistema nervoso centrale e non nei tessuti periferici, mentre l'azione antipiretica di ibuprofene si svolge anche a livello periferico, ossia è generalizzata (Fig. 3).



**Figura 3:** Meccanismo d'azione di paracetamolo e ibuprofene.

Questo spiega perché anche una serie di effetti collaterali a livello sistemico a carico dell'ibuprofene sono determinati dall'azione sulle prostaglandine, ad esempio a livello del tratto gastrointestinale o del flusso ematico renale. Un ulteriore elemento importante da sottolineare riguarda alcuni studi effettuati in pazienti sia adulti che pediatrici, in cui l'impiego di FANS si è associato a un aumentato rischio di complicanze suppurative (empiema, infezioni invasive da streptococco beta-emolitico, fascite necrotizzante, ascessi peritonsillari; Fig. 4): è quindi fondamentale formulare la diagnosi e considerare che il FANS può mascherare alcuni sintomi.

Un'altra raccomandazione è quella di evitare l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo per il trattamento della febbre, perché a fronte di un aumento del rischio di incorrere in eventi avversi, non si ha un evidente beneficio clinico (Chiappini E et al., 2017): in caso di febbre alta o persistente con malessere, prima di cambiare terapia, è invece sempre opportuno verificare/massimizzare il dosaggio del singolo principio attivo. Qualora la copertura analgesica di paracetamolo o ibuprofene in monoterapia non fosse ritenuta sufficiente, la scelta migliore potrebbe essere rappresentata invece da una formulazione che combini a dose fissa paracetamolo e ibuprofene al miglior dosaggio. Una scelta di questo tipo offre il vantaggio di evitare possibili errori nella somministrazione di due farmaci diversi ed al tempo stesso abbassando il dosaggio di antinfiammatorio utilizzando la dose minima efficace potenziandone l'effetto grazie alla gestione multimodale del dolore garantita dal paracetamolo. Ricordiamo che una scelta di questo tipo ha senso per combattere il dolore e non certo la febbre, dove

suggerire una combinazione significherebbe assecondare le ansie dei genitori rincorrendo la migliore efficacia nel controllo della temperatura che, alla luce di quanto già esposto, non ha soltanto poco senso ma è anche controproducente.

<b>Correlazione tra ibuprofene e sviluppo di empiema</b> OR 4,0 [2,5 – 6,5] <small>Byington CL et al. Clin Infect Dis 2002; 34: 434-440</small>
<b>Ibuprofene e rischio di complicanze suppurative della polmonite nei bambini</b> OR 2,4 [1,6 – 4,3] <small>Francis Petak. Acta Paediatrica 2010; 99: 861-866</small>
<b>Somministrazione di FANS e rischio di pleurite e complicanze suppurative nella polmonite del bambino</b> OR: 8,1 [2,3 – 28,0] <small>Valiot G et al. Chest 2010</small>
<b>Correlazione tra impiego di ibuprofene e infezione invasiva da SBEGA nei bambini</b> OR: 3,9 [1,3 – 12] <small>Lesko SM et al. Pediatrics 2005; 107: 1108-1115</small>
<b>Correlazione tra impiego di ibuprofene e sovrainfezioni della cute e dei tessuti molli in bambini con varicella</b> OR: 3,1 (1,0 – 19,7) <small>Choo PW et al. AFP 1997; 7: 440-445</small>
<b>Correlazione tra impiego di ibuprofene e fascite necrotizzante da SBEGA in bambini con varicella</b> OR: 11,5 [1,4 – 16,9] <small>Zer D et al. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 724-725</small>
<b>Impiego di FANS e rischio di gravi infezioni necrotizzanti dei tessuti molli</b> OR: 31,38 (6,40 – 153,84) <small>Soussi C et al. Clin Exp Dermatol 2008; 33: 249-255</small>
<b>Trattamento con FANS e rischio di gravi infezioni necrotizzanti dei tessuti molli in varicella o herpes zoster</b> OR 4,9 (2,1-11,4) - OR 1,6 (1,1-2,4) <small>Mkandil et al. Br J Clin Pharmacol 2009; 65: 2003-09</small>
<b>FANS: rischio di ascessi peritonillari di maggior volume (6,8 vs 2,9 cm<sup>3</sup>; p= 0,0005) e con maggiore prevalenza di anaerobi (46 % versus 29 %; p= 0,034 )</b> <small>Fasson T et al. BMC Infectious Diseases 2016; 16:432</small>

**Figura 4:** FANS e rischio di complicanze suppurative: evidenze della letteratura scientifica. SBEGA: streptococco beta-emolitico di gruppo A.

Per quanto riguarda il paracetamolo la via di somministrazione orale è quella abitualmente raccomandata (le supposte non consentono un adattamento del dosaggio in rapporto al peso corporeo); nel neonato e nel lattante fino ai 6 Kg di peso il dosaggio è di 10 mg/Kg, mentre nel pretermine prematuro, in considerazione della funzionalità renale, nel primo anno di vita come antipiretico è indicato esclusivamente il paracetamolo, da somministrare a intervalli di 8/12 ore senza superare il dosaggio massimo di 30 mg/Kg/die. La dose massima totale raccomandata di paracetamolo è di 80 mg/Kg/die nei bambini di peso inferiore ai 37 Kg e i 3 g al giorno negli adulti e nei ragazzi di peso pari o superiore a 38 Kg. La dose tossica di paracetamolo è circa 10 volte quella raccomandata: 150 mg/Kg in unica somministrazione. L'ibuprofene può essere prescritto a partire dal terzo mese di vita a una posologia differente in funzione dell'età: 5 mg/Kg/dose ogni 6-8 ore da 3 a 6 mesi, 7-10 mg/Kg/dose ogni 6-8 ore dopo il sesto mese, 10 mg/Kg/dose dopo i 12 mesi. Come aveva dimostrato una survey risalente ad alcuni anni fa (Chiappini E et al., 2012), però, i genitori, ma anche Pediatri e Infermieri, spesso non si attengono alle corrette indicazioni di impiego, ragione che spiega l'aumento di segnalazioni all'AIFA per rischio di sovradosaggio e reazioni avverse soprattutto gastrointestinali. Tra l'altro nel periodo pandemico i genitori avevano erroneamente inteso la necessità della somministrazione sistematica di ibuprofene al bambino con COVID anche se asintomatico o paucisintomatico e indipendentemente dal rialzo termico.

In conclusione, il Pediatra deve ricordare (e nel caso far presente ai genitori) che:

- l'infiammazione è utile e rappresenta il primo meccanismo di difesa;
- la febbre non è una malattia ma la risposta alla malattia;
- la terapia antipiretica è indicata quando ci sono associate condizioni di malessere;
- paracetamolo e ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in Pediatria;
- paracetamolo può essere impiegato anche nel neonato;
- se l'uso combinato di ibuprofene e paracetamolo ha razionale nella gestione del dolore, nella gestione della febbre è controindicato;
- alcune evidenze della letteratura hanno suggerito una possibile correlazione tra impiego di ibuprofene e rischio di complicanze suppurative;
- ibuprofene è controindicato in caso di varicella e disidratazione.

## Panoramica sulle possibili reazioni dermo-allergologiche ai FANS

Le reazioni allergiche ai FANS possono interessare l'apparato respiratorio (dando luogo a crisi asmatiche in soggetti predisposti o affetti da malattia respiratoria esacerbata dai FANS, caratterizzata dalla triade asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale e peggioramento dei sintomi dopo l'assunzione dei FANS) e il distretto cutaneo, sul quale in questa sede si focalizzerà l'attenzione, oppure possono causare altre manifestazioni come anafilassi, shock, epatite, nefropatia: il concetto da focalizzare è che la somministrazione di qualsiasi molecola può indurre una reazione, locale o sistemica.

In età pediatrica i farmaci sono responsabili del 5% delle reazioni allergiche gravi e tra essi i FANS, in particolare, sono la prima causa di anafilassi. La figura 5 riporta la Classificazione di Gell e Coombs adattata, utile sia a definire le reazioni in base alla patogenesi e alle manifestazioni cliniche sia a delineare l'approccio pratico (Fig. 6).

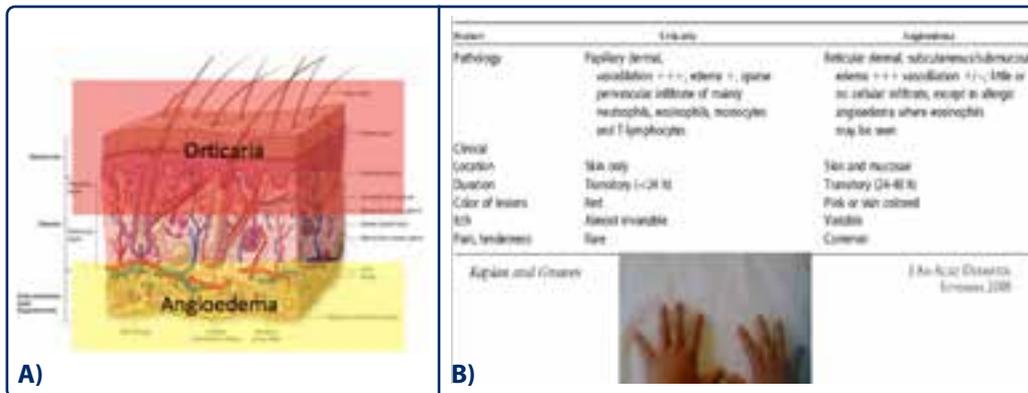
Classificazione di Gell e Coombs adattata	Tipo di risposta immunitaria	Caratteristiche fisiopatologiche	Segni clinici	Intervallo normale di comparsa dei sintomi
Tipo I	Ig E	Attivazione di mastociti e basofili	Shock empiema, angioedema orofacciale, broncospasmo	Da qualche minuto a 1 ora dall'ultima assunzione
Tipo II	IgG e FeR	Citossicità dipendente della FeR	Citopenzia	Da 5 a 15 giorni
Tipo III	IgG o IgM e complemento o FeR	Deposito di immunocomplessi	Malattia sierica, oftalmica, vasculite lupus-iodata	7-8gg per la m. sierica 7-21 gg per le vasculiti
Tipo IV a	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Attivazione di monociti	Eczema	5-21 giorni
Tipo IV b	Th2 (IL-4 e IL-5)	Inflamazione eosinofila	Esantema maculo-papuloso e bolloso	2-6 settimane per le sindromi di ipersensibilità (DRESS)
Tipo IV c	Linfociti T citotossici (perforina, granzima B, FasL)	Lesi dei cheratinociti mediate dai linfociti T CD4+ o CD8+	Esantema maculo-papuloso e bolloso e puntoloso	Meno di 2 gg per l'EPF 7-21 gg per le sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell
Tipo IV d	Linfociti T (IL-8/ CXCL8)	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Puntolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)	Meno di 2 giorni

**Figura 5:** Classificazione delle reazioni allergiche da farmaci (mod. da: WJ. Ann Intern Med 2003).



**Figura 6:** Linee di comportamento nell'impiego dei FANS in caso di individui predisposti a reazioni allergiche.

Una differenziazione importante va posta tra **orticaria** e **angioedema** (Fig. 7), condizioni frequenti nei soggetti atopici: la prima interessa la componente epidermica a tutto spessore ed è classicamente pruriginosa a differenza dell'angioedema, che coinvolge il derma e il tessuto sottocutaneo.



**Figura 7:** Confronto tra orticaria e angioedema: A) coinvolgimento in sede cutanea; B) aspetti clinici.

Una condizione che deve destare preoccupazione è l'orticaria senza prurito, soprattutto se associata a febbre, in quanto può inquadrarsi nel contesto delle malattie autoinfiammatorie. Un angioedema isolato, se correlato a un'anamnesi familiare positiva, si configura come angioedema ereditario. Recentemente è stata descritta una nuova famiglia recettoriale, MRGPR (Mas-related G-protein coupled receptor): si tratta di recettori accoppiati a proteine G, coinvolti

in una varietà di funzioni fisiologiche e patologiche ed espressi in diverse cellule e tessuti, inclusi neuroni sensoriali, cellule immunitarie e altri tipi cellulari. Alcuni recettori MRGPR, come per esempio MRGPRX1, intervengono nella percezione del dolore e del prurito mentre altri, espressi sulla membrana di cellule del sistema immunitario come i mastociti, possono modulare la risposta infiammatoria e allergica.

### Lesioni apparentemente comuni e quadri sindromici complessi

Tra le forme più singolari e forse meno conosciute va citata la **triade di Samter**, caratterizzata da poliposi nasosinusale, asma e intolleranza all'aspirina e ai FANS.

Le manifestazioni cutanee rientrano tra le reazioni ai FANS di frequente riscontro e possono porre talvolta al Pediatra dilemmi diagnostici dovuti sia a caratteri simili a quelli di altre dermatopatie sia, come per esempio può verificarsi nella fase acuta di una malattia febbrile, alla loro attribuzione a un'eziologia differente, trascurando magari un possibile effetto sommatorio del trattamento farmacologico con l'azione patogena di un agente infettivo. Saranno qui riportate alcune eruzioni cutanee da ricordare per la loro frequenza o per il loro potenziale impatto sistemico che può determinare importanti ripercussioni sia sul decorso clinico sia talvolta sulla prognosi o perfino sulla sopravvivenza.

Le eruzioni cutanee richiedono un'attenta osservazione sia perché eterogenee e variabili da un caso all'altro sia perché talvolta possono comportare difficoltà di differenziazione diagnostica.

Un altro quadro da non trascurare, per quanto raro, è la **DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), una sindrome da ipersensibilità associata a febbre, rash, disturbi ematologici (eosinofilia, linfocitosi atipica), linfadenopatia e interessamento degli organi interni (Fig. 8), la cui sintomatologia si instaura di solito con una latenza di 2-8 settimane dall'esposizione al farmaco.

Un'esfoliazione generalizzata dopo somministrazione di FANS può suggerire la **Sindrome di Lyell**, nota come necrolisi epidermica tossica e caratterizzata da un'estesa necrosi cutanea e dallo scollamento dell'epidermide e delle mucose. La Sindrome di Lyell è un'emergenza medica che deve essere gestita in un centro ustioni e può esordire con una sintomatologia aspecifica (febbre, bruciore agli occhi e disfagia) seguita da un diffuso rash cutaneo eritematoso, bolle flaccide, distacco epidermico esteso e erosioni emorragiche delle mucose, tra cui le congiuntive (fondamentale è la costante medicazione dell'occhio, che deve essere mantenuto aperto e umettato per evitare



**Figura 8:** Manifestazioni della DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

l'insorgenza di cheratiti devastanti). Le manifestazioni della Sindrome di Lyell vanno differenziate dalla **Staphylococcal Scalded Skin Syndrome** (sindrome delle 4 S), una dermatopatia bollosa causata da esotossine epidermolitiche prodotte da alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*.

Un'eruzione bollosa, oltre a cause fisiche, può suggerire una dermatopatia specifica come il **pemfigoide** (Fig. 9) in cui il distacco dell'epidermide dal derma è sostenuto da dinamiche immunologiche. Un fattore discriminante è ovviamente il trattamento in corso con FANS e il cambiamento (o la risoluzione) del quadro alla sospensione della terapia, senza dimenticare in ogni caso che può instaurarsi una "sinergia patogenetica" tra FANS e virus quali HHV-6 e HHV-7, di per sé associati a epatite e soprattutto alla pitiriasi rosea di Gibert (un elemento suggestivo può essere rappresentato dall'estensione a livello palmo-plantare, non comune in altre patologie infettive, fatta eccezione per la rickettsiosi).



**Figura 9:** Rash in un bambino di 12 anni con infezione da HHV-6 sottoposto a trattamento alternato con ibuprofene e paracetamolo.

I virus HHV-6 e HHV-7 sono verosimilmente coinvolti anche nell'eziopatogenesi della sindrome DRESS: i virus, infatti, oltre a causare di per sé eruzione cutanea, possono interagire con i farmaci e riattivarsi in caso di DRESS: in particolare si è osservato che i FANS possono indurre la replicazione dell'HHV-6, la cui riattivazione può scatenare una tempesta citochinica

Altre lesioni cutanee da valutare con attenzione sono le pustole, che nel caso di correlazione con un trattamento farmacologico sono asettiche e configurano una forma descritta in tempi recenti, la **pustolosi esantematica acuta generalizzata (APEG)**, associata nel 90% dei casi a FANS: può essere coinfectata con Enterovirus e Parvovirus, si accompagna a febbre e marcata leucocitosi e deve essere differenziata da altre cause di pustolosi (da piogeni o miceti).

### Insidie di diagnostica differenziale

Una condizione potenzialmente fuorviante è rappresentata dall'**eritema nodoso**, che può essere causato anche da patogeni quali Streptococco, Yersinia, Salmonella, HPV, Bartonella, Mycoplasma tubercolare e associato, oltre che a farmaci, a sarcoidosi, malattie infiammatorie

croniche e malattie autoimmuni. Un'altra forma eritematosa è l'**eritema fisso da farmaci**, che si presenta con una lesione isolata in qualsiasi regione corporea: è dovuto a una reazione immunomediata localizzata e scompare nell'arco di un paio di settimane (Fig. 10).

Come precisato, si tratta di una lesione singola: il riscontro di più lesioni deve invece far pensare alla dermatite atopica nummulare (Fig. 11) e con il mastocitoma. Quest'ultimo può essere facilmente riconosciuto grazie al segno di Darier: il microtrauma indotto dal grattamento provoca la liberazione di istamina e altri mediatori infiammatori con la conseguente estensione dell'area eritematosa.

Un'altra reazione ai FANS può essere indotta dall'**esposizione al sole**: una manifestazione eliotropa al volto deve essere opportunamente differenziata dal lupus eritematoso sistemico - va ricordato che i FANS possono indurre anche una sindrome lupoide, con positivizzazione degli anticorpi antinucleo e anti-DNA - e dalla dermatomiosite, di cui patognomoniche sono le teleangectasie palpebrali e periungueali (Fig. 12).



**Figura 10:** Eritema fisso da farmaci.



**Figura 11:** Quadro di dermatite atopica nummulare.



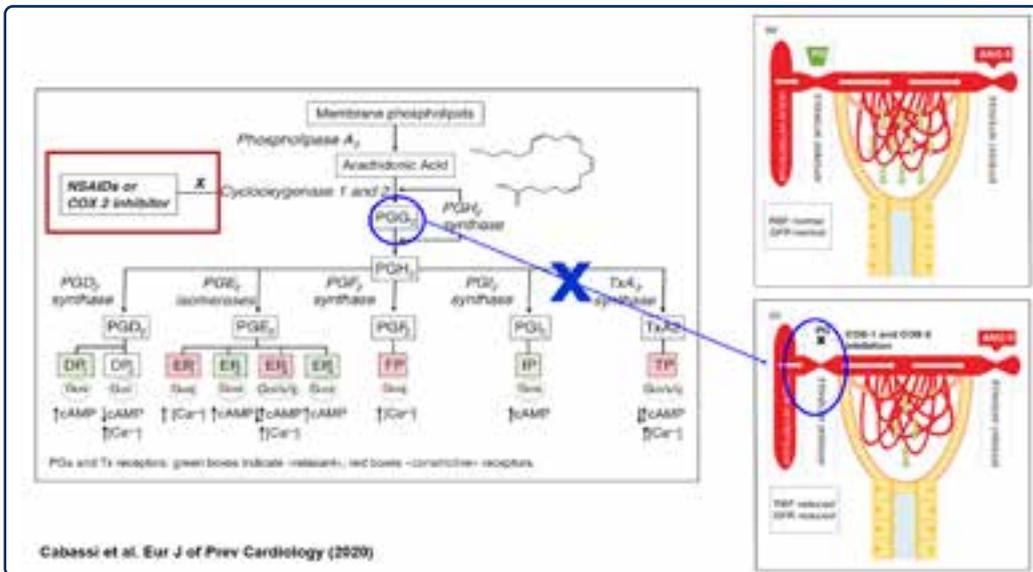
**Figura 12:** Teleangectasie palpebrali e periungueali.

Un elemento da tenere presente è che l'eventuale interessamento di una sola palpebra non dipende per una reazione da farmaci ma deve orientare in un'altra direzione, suggerendo per esempio un sospetto di etmoidite.

Due ulteriori diagnosi differenziali da considerare nella valutazione di manifestazioni cutanee sono la **poliarterite nodosa**, associata a lesioni necrotiche periferiche, e l'**acrodermatite enteropatica da deficit di zinco**. Va infine precisato che le manifestazioni su pelle nera mostrano connotati diversi: in particolare i fenomeni desquamativi conferiscono alla cute un aspetto diffusamente biancastro.

### Aspetti di tossicità renale di ibuprofene

In condizioni di normalità le prostaglandine sono di utilità essenziale per il rene in quanto promuovono la maggiore permeabilità dell'arteriola afferente garantendo un flusso ematico

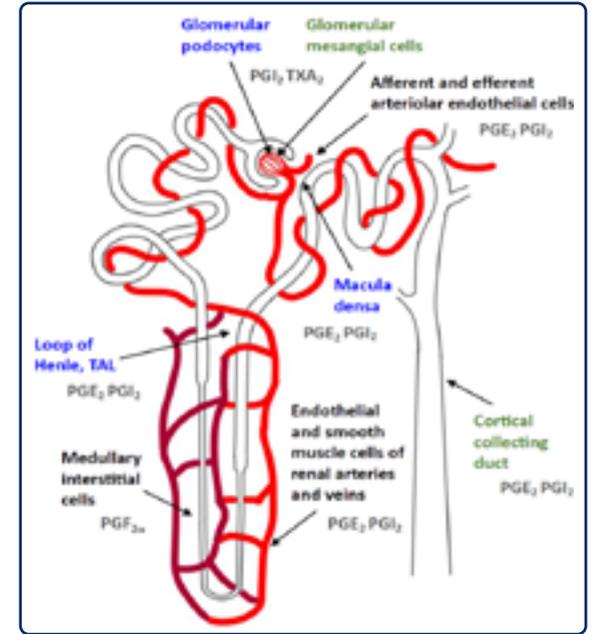


**Figura 13:** Ruolo delle prostaglandine nell'emodinamica renale e impatto dei FANS.

adeguato. Ne consegue che l'impiego di FANS, nel caso specifico ibuprofene, induce una riduzione delle prostaglandine circolanti e vasocostrizione a livello dell'arteriola afferente e conseguentemente della perfusione renale e della filtrazione (Cabassi A et al., 2020; Fig. 13).

Va inoltre ricordato che prostaglandine e trombossani agiscono anche ad altri livelli del nefrone, a livello della macula densa, del dotto collettore e dell'ansa di Henle (Baker M, Perazella MA, 2020; Fig. 14).

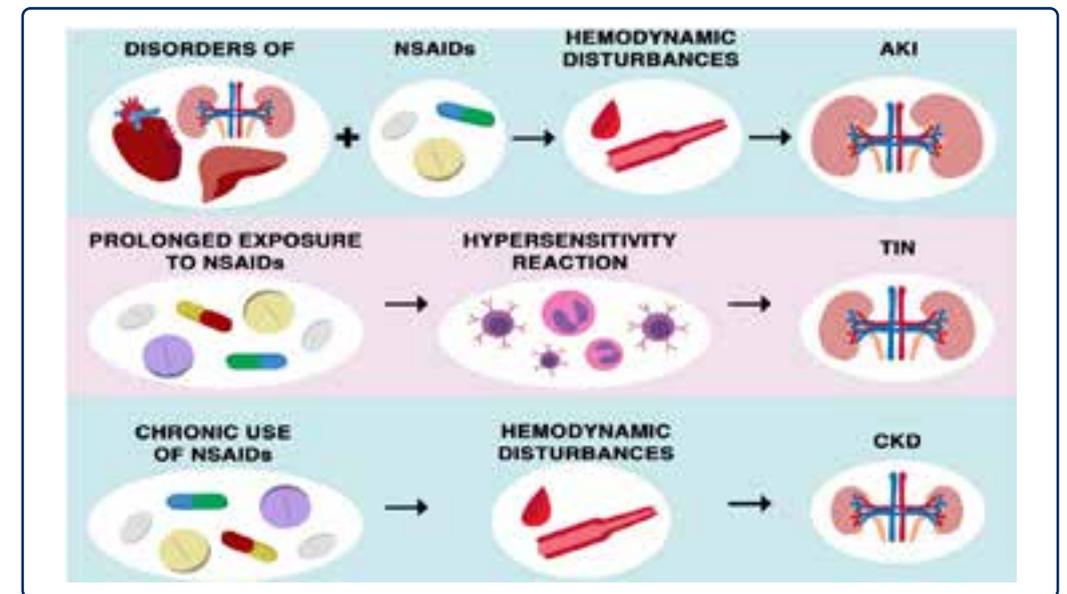
Ne consegue che l'impiego di ibuprofene, oltre all'ipoperfusione, comporta anche una disregolazione dei meccanismi di controllo in sede tubulare, in particolare a carico dell'equilibrio di sodio e potassio, di cui aumenta la ritenzione.



**Figura 14:** Azione di prostaglandine e trombossani nel contesto del nefrone.

### I meccanismi del danno renale da FANS

Sono tre le situazioni cliniche in cui i FANS possono comportare danni a carico dell'apparato renale (Fig. 15) e devono essere pertanto impiegati con cautela.



**Figura 15:** I tre meccanismi di danno renale da FANS descritti nel testo (Drożdżal S et al., 2021).

### Il caso di patologia renale, cardiaca o epatica preesistente

L'impiego di ibuprofene può portare a un peggioramento del flusso ematico e quindi a una condizione di insufficienza renale acuta (AKI). Le situazioni più classiche sono quelle in cui si instaura una riduzione del volume plasmatico e del volume circolante, per esempio a seguito di diarrea, gastroenterite, febbre alta, disidratazione da sforzo indotto o scarso intake di liquidi. A queste si aggiungono condizioni, quale la sindrome nefrosica e lo scompenso cardiaco, in cui si verifica un passaggio di liquidi dal compartimento circolatorio al terzo spazio, per esempio a livello polmonare. In tale contesto è emblematica la disidratazione: uno studio su 105 bambini disidratati (Balestracci A et al., 2015) aveva riportato AKI nel 44% dei casi e soprattutto in quelli a cui era stato somministrato ibuprofene. L'analisi multivariata della popolazione aveva inoltre portato a concludere che nei soggetti disidratati l'utilizzo di FANS raddoppia il rischio di AKI indipendentemente dalla disidratazione. Un altro studio suggestivo (Lipman GS et al., 2017) è stato condotto su un gruppo di maratoneti, atleti abituati a fare ricorso ai FANS per il dolore legato allo sforzo: l'incidenza generale di AKI è risultata in media del 44%, con livelli nettamente più elevati nei soggetti che avevano assunto ibuprofene durante la gara (52% rispetto al 34% dei soggetti che, non avendo assunto il farmaco, costituivano il gruppo di controllo). Si evince pertanto che la disidratazione associata a sforzo protratto può determinare un rischio elevato di AKI, che aumenta con l'impiego di FANS.

### L'ipersensibilità all'ibuprofene e le sue interazioni con altri farmaci

Uno studio su 100 pazienti pediatrici con AKI documentata a livello bioptico (Clavé S et al., 2019) ha messo in evidenza la presenza di AKI da nefrite tubulo-interstiziale in 25 soggetti. In 4 di questi soggetti l'AKI era emersa in assenza di concomitanti condizioni patologiche a seguito dell'impiego di FANS per il trattamento di febbre, dolore o cefalea. In altri termini la nefrite tubulo-interstiziale ha registrato un'incidenza del 16% nei pazienti che avevano assunto il FANS e nel 30% dei casi era stata causata da farmaci, il che significa che circa il 15% delle nefriti tubulo-interstiziali riconoscono un meccanismo immunoallergico associato all'utilizzo di FANS, indipendentemente da condizioni di ipovolemia o da altri fattori favorenti. Altri farmaci meritevoli di attenzione sono gli antimicrobici, che giustificano il 21% e il 10% dei casi di nefrite tubulo-interstiziale quando utilizzati rispettivamente da soli o in associazione ai FANS. Il danno renale ad essi correlato può essere ascritto a tossicità diretta (dose-dipendente) a livello del tubulo, a un meccanismo immunologico di ipersensibilità, che non è dose dipendente e in genere si innesca a distanza di 7-14 giorni, oppure a precipitazione del principio attivo sotto forma di cristalli, con ostruzione e compromissione tubulare.

È quindi fondamentale tenere conto della nefrotossicità dell'ibuprofene nei pazienti in terapia con altri farmaci: l'impiego concomitante di un antibiotico, per esempio, potrebbe aumentare il rischio di danno tubulare e quindi di AKI. Tale probabilità aumenta ulteriormente se si associano più molecole nefrotossiche, se i farmaci raggiungono livelli plasmatici più elevati o in caso di trattamenti protratti. Oltre ad AKI, le interazioni dell'ibuprofene con altri farmaci possono dare luogo a diselettrolitemia (ipercalemia o iponatremia). A questo proposito, per quanto di maggiore interesse nel paziente adulto, è assolutamente proscritta la triplice associazione ACE-inibitore o sartano-diuretico-FANS: somministrati contemporaneamente tali principi attivi, infatti, riducono rispettivamente la pressione arteriosa, la volemia e il filtrato glomerulare, amplificando il rischio di AKI.

### La presenza di malattia renale cronica

In caso di malattia renale cronica, a fronte di una ridotta massa renale, la perfusione dei nefroni è ancor più dipendente dalle prostaglandine e di conseguenza più sensibile all'azione dei FANS. In particolare, negli stadi 1-3, finché la velocità di filtrazione glomerulare si mantiene oltre i 30 ml/min non si osserva un aumento del rischio rispetto alla popolazione generale: la raccomandazione è di non superare i 5 giorni di somministrazione o, in caso di prolungamento della terapia, di monitorare elettroliti e funzione renale. Se la funzione renale è inferiore a 30 ml/min l'impiego dei FANS dovrebbe essere limitato soltanto alle situazioni di stretta necessità e per periodi brevi, e possibilmente evitato nei pazienti con iperkaliemia. Nello stadio 5, infine, i FANS non andrebbero assolutamente utilizzati (Baker M, Perazella MA, 2020).

### I pazienti con ridotta riserva nefronica

È un tema scarsamente conosciuto e spesso sottovalutato. In età pediatrica il 60% dei casi di insufficienza renale cronica è dovuto a uropatie malformative, ossia a un quadro di displasia renale congenita, caratterizzato da proteinuria, la cui entità si correla alla progressione della malattia stessa, per la quale si fa ricorso all'impiego di ACE inibitori. Se quindi, da un lato, questi ultimi costituiscono uno strumento terapeutico, dall'altro, in caso di somministrazione concomitante di FANS, espongono il paziente ai rischi già illustrati sopra. Va inoltre sottolineato che queste forme solitamente restano silenti fino alla pubertà (la creatinina si mantiene sostanzialmente normale e pertanto non può essere considerata un biomarker affidabile). È quindi evidente che nei soggetti con ridotta riserva funzionale l'uso indiscriminato di FANS comporta un danno. A tale riguardo va prestata particolare attenzione ai pazienti di basso peso alla nascita e pretermine, che rappresentano circa il 5% della popolazione europea e il 15% di quella mondiale (Luyckx VA et al., 2013). La prematurità, in effetti, ostacola la maturazione renale, che in genere si completa dalla 36<sup>a</sup> alla 38<sup>a</sup> settimana di gravidanza: rispetto ai nati a termine si riduce così il patrimonio totale di glomeruli e, come dimostra una review sistematica su 49.376 individui (White SL et al., 2009), si determina un più alto e significativo rischio di sviluppo nelle epoche di vita successive di insufficienza renale cronica o terminale. È importante rimarcare che questi pazienti sfuggono per lo più ai controlli abituali e vengono gestiti come i bambini dotati di un patrimonio renale normale, senza quindi considerare che un trattamento con antibiotici e FANS può triplicare il rischio di insufficienza renale.

### Nefrotossicità di ibuprofene nel neonato

Una metanalisi di 201 studi su 98.228 neonati di 45 Paesi ricoverati in terapia intensiva neonatale (Meena J et al., 2024) ha dimostrato un'incidenza di AKI di qualsiasi stadio del 30% e di AKI severa del 15%. Nel 18% i casi di AKI neonatale risultavano causati da farmaci nefrotossici, tra cui ibuprofene, sostanzialmente utilizzato per la profilassi dell'emorragia intraventricolare e per il trattamento della pervietà del dotto di Botallo (PDA).

Uno studio su 70 neonati pretermine (Ting JY et al., 2023), di cui 32 sottoposti nel primo giorno di vita a profilassi con FANS e 38 a trattamento con ibuprofene per PDA sintomatica, ha riportato un'incidenza di AKI significativamente inferiore nel primo gruppo (profilassi) rispetto al secondo (trattamento). Va in realtà osservato che la PDA, proprio in relazione allo scompenso

dinamico a cui si associa, è di per sé un fattore indipendente di AKI, presente in circa la metà dei neonati. Nella PDA si configurano pertanto due meccanismi di danno renale, da tenere presente anche in considerazione del fatto che il 58% dei neonati va incontro a guarigione spontanea: lo squilibrio circolatorio da bassa portata ematica e la nefrotossicità del FANS, ibuprofene, utilizzato per lo stesso trattamento.

Una survey condotta su 131 Centri spagnoli e italiani di terapia intensiva neonatale (Arribas C et al., 2024) ha dimostrato che sicuramente i neonatologi sono consapevoli del rischio che si ha utilizzando determinati farmaci nefrotossici, evidenziando però che non esistono Linee Guida codificate per minimizzarne gli effetti o i rischi e che lo specialista nefrologo viene per lo più coinvolto non per una valutazione prospettica del rischio ma soltanto quando si è già instaurato un quadro di insufficienza renale.

### Messaggi conclusivi in ambito nefrologico

Alla luce delle considerazioni sopraillustrate è opportuno che il Pediatra presti attenzione o nel caso eviti l'uso di ibuprofene:

- in tutte le condizioni di ridotto volume ematico circolante (bambini disidratati per febbre alta, aumento frequenza respiratoria, ridotto intake di liquidi, vomito, diarrea);
- in associazione con ACE-inibitori, sartani, diuretici, antibiotici e altri farmaci nefrotossici;
- nella malattia renale cronica di stadio avanzato;
- in tutti i soggetti con ridotta massa nefronica, patrimonio nefronico (prematuro, neonati con basso peso alla nascita, monorene).

Come inoltre riporta una recente *letter to the Editor* pubblicata su International Urology and Nephrology (Ahsan MU et al., 2024) "i clinici potrebbero trarre beneficio da indagini più dettagliate sui modelli di impiego dei FANS che presentano il rischio renale più elevato, soprattutto nei soggetti affetti da nefropatie preesistenti. Sarebbe utile identificare i fattori di rischio specifici nelle popolazioni con comorbidità, come ipertensione o malattia renale cronica, e valutare l'impatto cumulativo dell'utilizzo a lungo termine di FANS. Studi di real world dovrebbero inoltre valutare l'efficacia dei protocolli di monitoraggio della funzionalità renale ed esplorare approcci alternativi alla gestione del dolore per ridurre le complicanze renali correlate ai FANS. L'indagine sulle predisposizioni genetiche al danno renale correlato ai FANS può anche rivelare biomarcatori in grado di orientare la prescrizione verso FANS più sicuri. Nella pratica clinica, i medici dovrebbero prendere in considerazione la prescrizione di alternative all'ibuprofene con minori effetti nefrotossici".

### Dal profilo farmacologico di ibuprofene agli accorgimenti prescrittivi

Ibuprofene, derivato dell'acido propionico, analogamente agli altri FANS interferisce sulla biosintesi di prostaciline, prostaglandine e trombossani. Come già anticipato, i suoi bersagli sono la ciclossigenasi 1 (COX-1), enzima costituzionale, e la COX-2, che è invece inducibile. A livello tissutale isomerasi specifiche sintetizzano i derivati più importanti (Fig. 16), la cui produzione viene per l'appunto inibita da ibuprofene, dotato di effetto antinfiammatorio, antipiretico e antidolorifico.

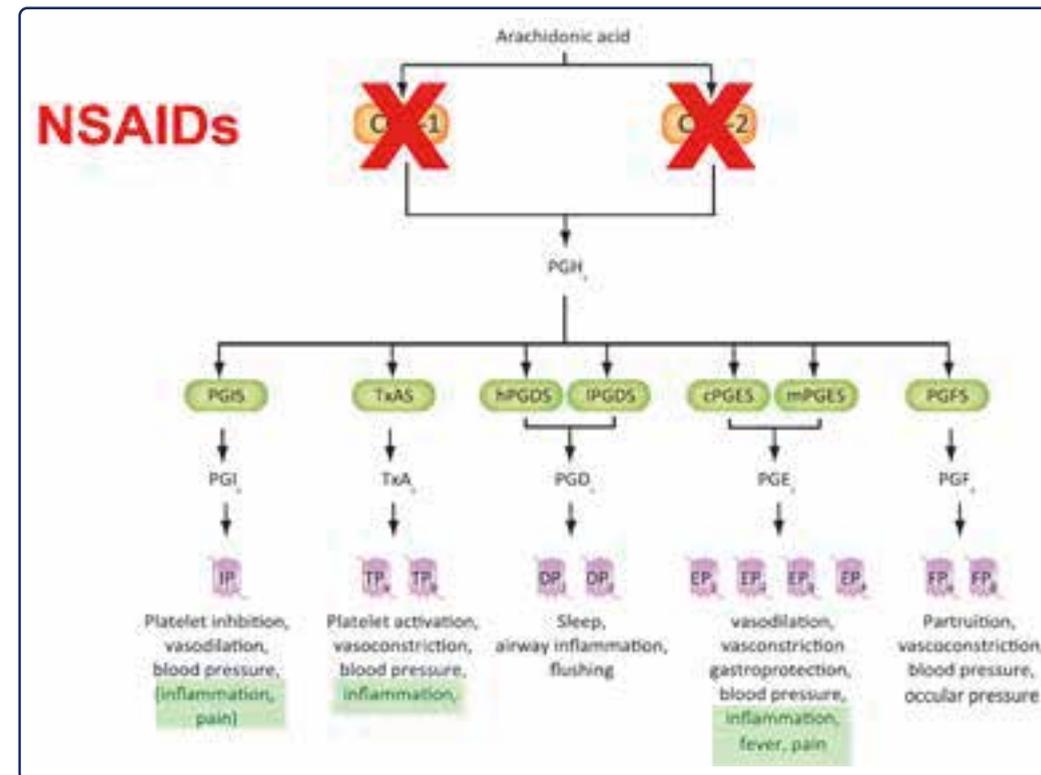


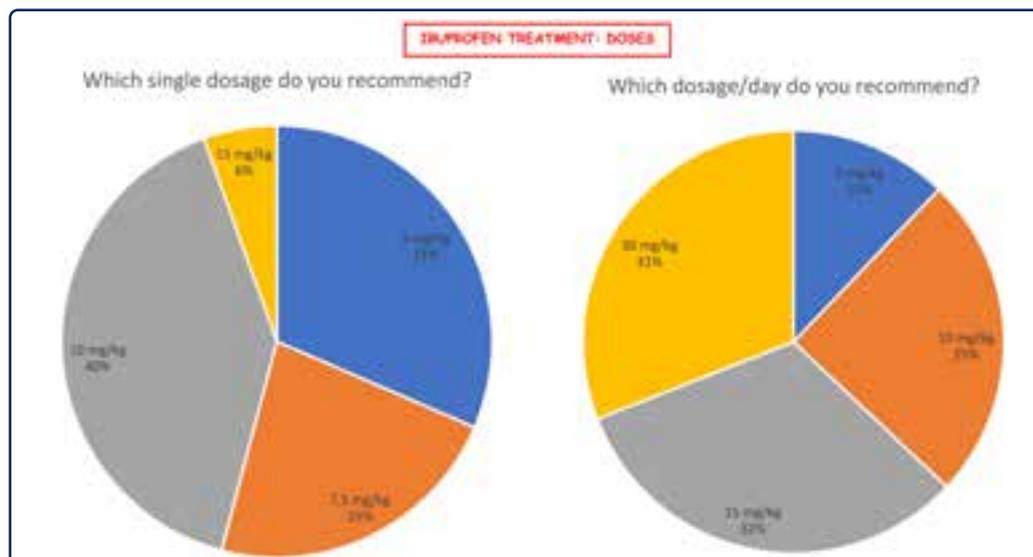
Figura 16: Azione dei FANS e cascata dell'acido arachidonico (Grosser T et al., 2017).

Il suo impiego è consentito a partire dal terzo mese, con la posologia indicata in letteratura (Fig. 17).

Drug	Route		Dose	Interval (hour)	Maximal daily dose
Ibuprofen	p.o.	3 months-12 years old	5-10 mg/kg	6-8	40 mg/kg/day or 1,200 mg/day
		12 years and older	200-400 mg	4-6	40 mg/kg/day or 1,200 mg/day
	i.v.	6 months-12 years	10 mg/kg (max 400 mg)	4-6	40 mg/kg/day or 2,400 mg/day
		12-17 years	400 mg	4-6	2,400 mg/day

Figura 17: Dosaggio di ibuprofene rapportato all'età (Rodieux F et al., 2019).

Relativamente alla prescrizione di impiego, però, una survey su 181 Pediatri (Martinelli M et al., 2021), di cui 124 di libera scelta, coordinata dall'Università Federico II di Napoli, ha dimostrato un'eterogeneità di comportamenti nei confronti delle raccomandazioni delle Linee Guida in relazione sia al dosaggio della singola somministrazione sia alla frequenza giornaliera (Fig. 18): elementi fondamentali in tema di effetti avversi, che sono notoriamente dose-dipendenti.



**Figura 18:** Risultati di una survey su Pediatri italiani: prescrizione di ibuprofene (Martinelli M et al., 2021).

### Effetti gastrointestinali da FANS

Come sottolineato da un articolo di qualche anno fa su atteggiamenti e precauzioni da adottare per l'appropriatezza prescrittiva di ibuprofene (Rodieux F et al., 2019), le complicanze a carico del tratto gastrointestinale superiore si verificano principalmente a seguito della perdita del ruolo citoprotettivo in particolare della prostaglandina E<sub>2</sub>, conseguente all'inibizione della COX-1, e sono state segnalate anche dopo dosaggio terapeutico e trattamento a breve termine. A tale riguardo sono da segnalare le conclusioni di uno studio caso-controllo condotto in otto ospedali pediatrici italiani su 486 bambini ricoverati tra il 1999 e il 2010 per complicanze delle alte vie digestive (per esempio ematemesi o melena), posti a confronto con un gruppo di controllo di 1.930 bambini ricoverati per disturbi neurologici (Bianciotto M et al., 2013). L'impiego di farmaci è risultato più frequente nei casi rispetto ai controlli (73% vs 54%) e il maggior rischio di complicanze si è associato a FANS (OR aggiustato: 2,9), corticosteroidi orali (OR: 2,9) e antibiotici (OR: 2,3), anche per trattamenti brevi (1-8 giorni), con un rischio più elevato di ibuprofene rispetto al paracetamolo (Fig. 19).

È da sottolineare che il rischio di complicanze gastrointestinali registra un ulteriore incremento nei bambini con ulcere gastrointestinali preesistenti, ipertensione portale, infezione da *Helicobacter pylori* (la cui prevalenza nei bambini è di circa del 25% in Europa e del 70% in Africa; Boka Balas L et al., 2022), malattia infiammatoria intestinale cronica e coagulopatia. Va osservato, in particolare, come riporta uno studio retrospettivo su 103 bambini, che durante la pandemia, mentre la positività per *H. pylori* è rimasta pressoché costante, l'impiego di FANS è quasi triplicato (dal 12,1% a 36,7% in epoca rispettivamente pre- e post-pandemica): questo aspetto assume particolare rilevanza in considerazione del fatto che il sanguinamento delle alte vie digestive è responsabile del 6-20% dei ricoveri di bambini in terapia intensiva (Galos F et al., 2024).

Un altro aspetto importante è il già illustrato rischio di nefrotossicità, che può essere spiegato dallo squilibrio che si genera per effetto dell'inibizione della ciclossigenasi con la riduzione della sintesi di prostaglandine I<sub>2</sub> e E<sub>2</sub> a favore dell'azione vasocostrittrice, svolta a livello renale dai leucotrieni C<sub>4</sub> e D<sub>4</sub>, che promuove un'ischemia e, come conseguenza, AKI e ipertensione.

### Altre possibili reazioni avverse da considerare

Nella survey poc'anzi citata su un numero complessivo di 191 reazioni avverse il sanguinamento gastrointestinale e il dolore epigastrico sono stati riportati ciascuno in circa il 15% dei casi e l'AKI nel 3%. È quindi opportuno porsi l'interrogativo se nella popolazione generale trattata con FANS sussistano fattori di rischio che aumentano in maniera significativa la propensione allo sviluppo di effetti collaterali. A tale riguardo va ricordato che molti FANS, incluso ibuprofene, subiscono una metabolizzazione ad opera di un isoenzima, il citocromo 2C9 (CYP 2C9), caratterizzato da una variabilità geneticamente predeterminata e con distribuzione molto eterogenea all'interno della popolazione e delle varie etnie, il cui assetto genetico spiega quindi una differente capacità fenotipica di biotrasformazione dei farmaci. Si delineano così profili differenti di "metabolizzatori" (Fig. 20), per cui alcuni individui possono presentare una capacità ridotta del 25% o del 50% in rapporto alla funzionalità degli alleli.

Drugs	Cases (N=486) n	Controls (N=1930) n	Adjusted OR† (95% CI)
Antibiotics	135	242	2.3 (1.8 to 3.1)
Amoxicillin + clavulanic acid	41	77	2.3 (1.5 to 3.5)
Clarithromicin	17	30	2.0 (1.0 to 3.8)
Amoxicillin	16	30	1.8 (0.9 to 3.4)
Cefaclor	14	24	1.7 (0.8 to 3.5)
Steroids	87	140	1.9 (1.4 to 2.7)
Oral steroids	39	30	2.9 (1.7 to 4.8)
Inhaled steroids	24	81	1.0 (0.6 to 1.7)
Oral-inhaled steroids	20	18	3.0 (1.5 to 5.9)
NSAIDs	81	121	2.9 (2.1 to 4.0)
Ibuprofen	40	51	3.7 (2.3 to 5.9)
Niflumic acid	14	23	1.6 (0.8 to 3.2)
Ketoprofen	12	23	2.6 (1.2 to 5.6)
Paracetamol	119	294	2.0 (1.5 to 2.6)
Paracetamol + ibuprofen	16	21	3.1 (1.5 to 6.2)
Aspirin	6	12	2.5 (0.9 to 7.4)
Other drugs	186	746	0.8 (0.7 to 1.1)
Total drug use	351	1042	

\*All drugs with at least 10 exposed in the control group.  
†Adjusted for age, clinical centre and concomitant use of other drugs.  
NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; UGIC, upper gastrointestinal complications.

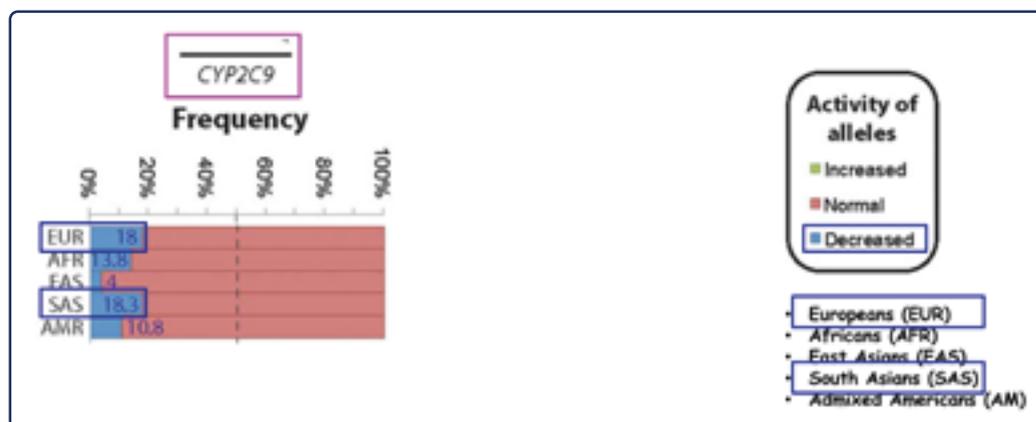
**Figura 19:** Complicanze a carico delle alte vie digestive associate a varie classi di farmaci e a principi attivi specifici riportate da uno studio caso-controllo italiano (Bianciotto M et al., 2013).

Likely phenotype <sup>1,2</sup>	Activity score	Genotypes	Examples of diplotypes
Normal metabolizer	2	An individual carrying two normal function alleles	*2/*1
Intermediate metabolizer	1.5 1	An individual carrying one normal function allele plus one decreased function allele; OR one normal function allele plus one no function allele OR two decreased function alleles	*1/*2 *1/*3, *2/*2
Poor metabolizer	0.5 0	An individual carrying one no function allele plus one decreased function allele; OR two no function alleles	*2/*3 *3/*3
Indeterminate	n/a	An individual carrying allele combinations with uncertain and/or unknown function alleles	*1/*7, *1/*20, *7/*10, *1/*57

<sup>1</sup>Assignment of allele function and associated OR values can be found at <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9/alleleMaterials> (see CYP2C9 Allele Definition Table and CYP2C9 Allele Functionality Table in refs. 1,2). For a complete list of CYP2C9 diplotypes and resulting phenotypes, see the CYP2C9 Genotype to Phenotype Table in refs. 1,2. <sup>2</sup>See the CYP2C9 Frequency Table in refs. 1,2 for population-specific allele and phenotype frequencies.

**Figura 20:** Fenotipi di metabolizzatori (Theken KN et al., 2020).

È evidente che il *poor metabolizer*, in cui l'attività è ridotta del 75% o perfino azzerata, è esposto a un maggior rischio di effetti collaterali. Va poi osservato che nella popolazione caucasico-europea e in quella del sud-est asiatico l'attività del CYP 2C9 è ridotta in circa il 20% degli individui (Fig. 21).



**Figura 21:** Distribuzione a livello mondiale degli alleli del citocromo P450 (Zhou Y et al., 2017).

In altri termini, come conferma uno studio su ampia scala che ha analizzato un numero cospicuo di articoli su oltre 80 mila individui appartenenti a 70 Paesi con 40 diverse etnie (Zhou Y et al., 2023), un soggetto su 5 alla dose standard potrebbe avere una sovraesposizione a ibuprofene e in generale ai FANS metabolizzati da CYP 2C9. Sovraesposizione che si può quantificare del 70% nel diplotipo *intermediate metabolizer* e fino addirittura a 4 volte nel *poor metabolizer*. Ci si sta pertanto orientando sempre più al cosiddetto "passaporto farmacogenetico" quale ausilio per migliorare la prescrizione dei farmaci: per esempio nell'*intermediate metabolizer* con attività metabolica ridotta del 25-50% rispetto al livello normale si raccomanda di iniziare la terapia con FANS ad una posologia più bassa e di prestare particolare attenzione durante il trattamento a eventi avversi che possono riguardare la pressione arteriosa o la funzione renale. Nei *poor metabolizer* la raccomandazione è invece di utilizzare una dose non superiore al 25-50% di quella massima. Una revisione sistematica della letteratura (Zobdeh F et al., 2022) ha messo chiaramente in evidenza un aumento del rischio di effetti avversi più gravi nei soggetti con assetto genetico di *poor metabolizer* per il CYP 2C9.

### Le interazioni di ibuprofene con altri farmaci

Le interazioni tra farmaci possono essere di natura farmacocinetica o di natura farmacodinamica. Per quanto riguarda le prime, l'associazione a FANS di alcuni farmaci biotrasformati dal CYP 2C9, come ibuprofene, potrebbe dare luogo a un aumento di esposizione (Fig. 22) e del rischio di eventi avversi.

Per converso, va considerato che alcuni farmaci (per esempio carbamazepina e fenobarbital, al contrario dell'acido valproico) fungono da induttori enzimatici, ossia possono aumentare la capacità metabolica del citocromo 2C9: in questo caso si potrà osservare una minore efficacia del FANS in quanto metabolizzato più rapidamente.

Cytochrome P450	Inhibitors ↑ NSAIDs TOXICITY RISK	Inducers ↓ NSAIDs EFFICACY
<b>CYP2C9</b>	<b>amiodarone</b> , capecitabine, cotrimoxazole, etravirine, <b>fluconazole</b> , fluvastatin, <b>fluvoxamine</b> , <b>isoniazid</b> , metronidazole, <b>miconazole</b> , oxandrolone, sulfinpyrazone, tigecycline, <b>voriconazole</b> , zafirlukast	aprepitant, bosentan, carbamazepine, phenobarbital, <b>rifampicin</b>
<b>CYP1A2</b>	acyclovir, allopurinol, <b>amiodarone</b> , caffeine, cimetidine, <b>ciprofloxacin</b> , disulfiram, enoxacin, famotidine, <b>fluvoxamine</b> , methoxsalen, mexiletine, <b>miconazole</b> , norfloxacin, oral contraceptives, phenylpropanolamine, <b>propafenone</b> , <b>propranolol</b> , terbinafine, thiabendazole, <b>ticlopidine</b> , verapamil, <b>voriconazole</b> , zileuton	montelukast, moricizine, omeprazole, phenobarbital, phenytoin
<b>CYP3A4</b>	alprazolam, <b>amiodarone</b> , amlodipine, amprenavir, aprepitant, atorvastatin, atazanavir, bicalutamide, <b>cilostazol</b> , cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycin, <b>clofibrate</b> , conivaptan, cyclosporine, darunavir/ritonavir, <b>diltiazem</b> , <b>dronedarone</b> , <b>erythromycin</b> , <b>fenofibrate</b> , <b>fluconazole</b> , <b>fluoxetine</b> , <b>fluvoxamine</b> , fosamprenavir, imatinib, indinavir, <b>isoniazid</b> , itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, oral contraceptives, posaconazole, <b>propafenone</b> , ranitidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, <b>voriconazole</b> , zileuton	armodafinil, amprenavir, aprepitant, bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin, phenytoin, pioglitazone, prednisone, <b>rifampicin</b> , rufinamide

In **bold**, clinically relevant interactions with warfarin.

**Figura 22:** Inibitori e induttori del citocromo P450 (Gelosa P et al., 2018).

Le interazioni farmacodinamiche più importanti riguardano la protezione dal rischio emorragico (ibuprofene è di per sé un inibitore dell'attività antiaggregante piastrinica, per cui potrebbe aumentare il rischio emorragico in soggetti già in terapia con antiaggreganti piastrinici o con anticoagulanti). Altre interazioni da ricordare chiamano in causa i corticosteroidi, la ciclosporina, il tacrolimus, i diuretici tiazidici e il methotrexate.

Infine va sottolineato che i FANS, provocando vasocostrizione, possono ridurre l'efficacia di molti farmaci antipertensivi, tra cui gli ACE-inibitori, già citati in precedenza.

## Rischi di impiego di ibuprofene in caso di varicella

Un'ultima considerazione riguarda la varicella. Uno studio retrospettivo condotto in Polonia su 458 pazienti di recente pubblicazione (Pokorska-Śpiewak M et al., 2024) evidenzia che in un terzo dei bambini trattati con ibuprofene si è registrato un incremento significativo del rischio di complicanze batteriche, in particolare da Streptococco di gruppo A, con frequente necessità di ricorso alla chirurgia. Questo dato acquista particolare rilevanza per tre importanti ragioni: in primo luogo la pandemia da COVID-19 ha influenzato l'incidenza e la gravità della varicella, con un aumento delle sovrainfezioni batteriche post-pandemia rispetto ai periodi pre-pandemici, è poi da rilevare un calo della copertura vaccinale e in terza istanza va ricordato che la varicella spesso esordisce con una sintomatologia aspecifica, che non agevola la diagnosi. Questa combinazione di fattori spiega perché l'impiego precoce e continuato di ibuprofene potrebbe comportare implicazioni serie, trasformando in realtà rischi che finora erano stati descritti per lo più a livello teorico.

## Bibliografia

- Ahsan MU, Mudasir M, Khan MN, Fatima A. Decoding NSAID-associated renal injury: a call for safer practices. *Int Urol Nephrol* 2024 Nov 29. doi: 10.1007/s11255-024-04313-0
- Arribas C, Decembrino N, Raffaelli G, Amodeo I, González-Caballero JL, Riaza M, Ortiz-Movilla R, Massenzi L, Gizzi C, Araimo G, Cattarelli D, Aversa S, Martinelli S, Frezza S, Orfeo L, Mosca F, Cavallaro G, Garrido F; Segurneo Committee of the Spanish Neonatal Society (SENeo), the Neonatal Pharmacotherapy Study Group, the Neonatal Nephrology Study Group, the Sense Organ Study Group of the Italian Society of Neonatology (SIN). Ototoxic and nephrotoxic drugs in neonatal intensive care units: results of a Spanish and Italian survey. *Eur J Pediatr* 2024 Jun; 183 (6): 2625-2636. doi: 10.1007/s00431-024-05467-w
- Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis* 2020 Oct; 76 (4): 546-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023
- Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, Molini A, Thorel C, Torrents M, Toledo I. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol* 2015 Oct; 30 (10): 1873-8. doi: 10.1007/s00467-015-3105-7
- Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, Gabiano C, Tovo PA, Sollai S, de Martino M, Mannelli F, Tipo V, Da Cas R, Traversa G, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch Dis Child* 2013 Mar; 98 (3): 218-21. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100
- Borka Balas R, Meliğ LE, Märginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children (Basel)* 2022 Sep 6; 9 (9): 1359. doi: 10.3390/children9091359
- Cabassi A, Tedeschi S, Perlini S, Verzicco I, Volpi R, Gonzi G, Canale SD. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2020 May; 27 (8): 850-867. doi: 10.1177/2047487319848105
- Chiappini E, Bortone B, Galli L, de Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open* 2017 Jul 31; 7 (7): e015404. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015404
- Chiappini E, Cangelosi AM, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, de Martino M. Knowledge, attitudes and misconceptions of Italian healthcare professionals regarding fever management in children. *BMC Pediatr* 2018 Jun 18; 18 (1): 194. doi: 10.1186/s12887-018-1173-0
- Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Front Pediatr* 2019 Dec 17; 7: 520. doi: 10.3389/fped.2019.00520
- Drewry AM, Ablordeppay EA, Murray ET, Dalton CM, Fuller BM, Kollef MH, Hotchkiss RS. Monocyte Function and Clinical Outcomes in Febrile and Afebrile Patients With Severe Sepsis. *Shock* 2018 Oct; 50 (4): 381-387. doi: 10.1097/SHK.0000000000001083
- Drożdżał S, Lechowicz K, Szostak B, Rosik J, Kotfis K, Machoy-Mokrzyńska A, Białecka M, Ciechanowski K, Gawrońska-Szklarz B. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect* 2021 Aug; 9 (4): e00817. doi: 10.1002/prp2.817. PMID: 34310861
- Galos F, Ionescu MI, Mirea MDL, Boboc AA, Ioan A, Boboc C. Trends in Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: The Impact of *Helicobacter pylori* Infection and Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug Use. *Antibiotics (Basel)* 2024 Aug 10; 13 (8): 752. doi: 10.3390/antibiotics13080752

- Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosta S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res* 2018 Sep; 135: 60-79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016
- Golan N, Mor M, Yaniv N, Berant R, Bressan S, Altberg G, Samuel N. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Clinically Undetected Bacteremia in Children Discharged Home From the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2022 Oct 1; 41 (10): 819-823. doi: 10.1097/INF.0000000000003639
- Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics* 2017 Apr; 139 (4): e20162098. doi: 10.1542/peds.2016-2098
- Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Oct; 102 (4): 611-622. doi: 10.1002/cpt.794
- Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect Immun* 2000 Mar; 68 (3): 1265-70. doi: 10.1128/IAI.68.3.1265-1270.2000
- Lipman GS, Shea K, Christensen M, Phillips C, Burns P, Higbee R, Koskenoja V, Eifling K, Krabak BJ. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2017 Oct; 34 (10): 637-642. doi: 10.1136/emermed-2016-206353
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013 Jul 20; 382 (9888): 273-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60311-6
- Martinelli M, Quaglietta L, Banderali G, Ferrara P, Romano C, Staiano A. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital J Pediatr* 2021 Apr 21; 47 (1): 98. doi: 10.1186/s13052-021-01047-y
- Meena J, Nangla P, Ojha S, Sinha A, Hari P, Bagga A. Etiology, clinical profile, and outcomes of crescentic glomerulonephritis in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2024 Sep 16. doi: 10.1007/s00467-024-06521-3
- Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2003 (2): CD004264. doi: 10.1002/14651858.CD004264. PMID: 12804512
- Pokorska-Śpiewak M, Szenborn L, Pietrzak M, Marczyńska M, Mania A, Stopyra L, Moppert J, Toczyłowski K, Sulik A, Szenborn F, Jasonek J, Barańska-Nowicka I, Buciak A, Majda-Stanisławska E, Ciechanowski P, Karny K, Kuchar E, Figlerowicz M, Pawłowska M. Treatment outcomes and their predictors in children hospitalized with varicella complicated by bacterial superinfections after pandemic of COVID-19 - a retrospective multicenter analysis of real-life data in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024 Dec; 43 (12): 2293-2300. doi: 10.1007/s10096-024-04944-2
- Rodieux F, Piguet V, Desmeules J, Samer CF. Safety Issues of Pharmacological Acute Pain Treatment in Children. *Clin Pharmacol Ther* 2019 May; 105 (5): 1130-1138. doi: 10.1002/cpt.1358
- Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020 Aug; 108 (2): 191-200. doi: 10.1002/cpt.1830
- Ting JY, McDougal K, De Mello A, Kwan E, Mammen C. Acute kidney injury among preterm infants receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A pilot study. *Pediatr Neonatol* 2023 May; 64 (3): 313-318. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.06.018
- White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009 Aug; 54 (2): 248-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.042
- Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Oct; 102 (4): 688-700. doi: 10.1002/cpt.690
- Zhou Y, Nevasodová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics* 2023 Feb 28; 17 (1): 15. doi: 10.1186/s40246-023-00461-z
- Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2022 Jun 1; 14 (6): 1190. doi: 10.3390/pharmaceutics14061190

# Incremento delle allergie respiratorie in età pediatrica

Michele Miraglia del Giudice, Angela Klain

Dipartimento della donna del bambino e di chirurgia generale e specialistica  
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

## Introduzione

Negli ultimi decenni, l'incidenza delle allergie respiratorie in età pediatrica ha registrato un incremento significativo a livello globale. Questo fenomeno ha destato grande attenzione nella comunità scientifica, soprattutto per l'impatto sulla qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie e per il peso crescente sui sistemi sanitari. Le allergie respiratorie, in particolare la rinite allergica e l'asma, rappresentano condizioni croniche comuni nei bambini, con sintomi che possono variare da forme lievi, stagionali a forme gravi, non controllate dalle terapie standard.

## Epidemiologia delle allergie respiratorie in età pediatrica

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di bambini affetti da malattie allergiche è aumentato notevolmente negli ultimi 50 anni. Entro il 2025, oltre il 40% dei bambini sarà allergico ed entro il 2050 metà della popolazione mondiale diventerà allergica (1). Studi recenti mostrano che in Europa circa il 20-25% dei bambini soffre di rinite allergica e il 10-15% di asma (2). In alcune aree urbane, queste percentuali possono essere ancora più elevate, indicando un legame tra l'esposizione ambientale e l'insorgenza delle allergie. Diverse cause contribuiscono a questa tendenza, tra cui fattori genetici, cambiamenti climatici, inquinamento atmosferico, stili di vita moderni e modifiche del microbiota.

## Fattori genetici e predisposizione

La predisposizione genetica gioca un ruolo importante nello sviluppo delle allergie. I bambini con genitori allergici hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare allergie respiratorie (3). Negli ultimi anni, il concetto di epigenetica ha ampliato la comprensione della predisposizione genetica alle allergie. L'epigenetica studia le modificazioni ereditabili nell'espressione genica che non comportano cambiamenti nella sequenza del DNA. Questi cambiamenti possono essere influenzati da fattori ambientali, come l'inquinamento, la dieta e le infezioni, che modulano il rischio di sviluppare allergie respiratorie nei bambini, specialmente in quelli con una storia familiare di allergie (4, 5). Un esempio

di epigenetica nell'asma è rappresentato dalla metilazione del DNA in geni legati all'infiammazione delle vie respiratorie, come il gene che codifica per IL-4, che regola la risposta immunitaria e l'infiammazione di tipo 2 (Th2). Studi hanno mostrato che esposizioni ambientali, come l'inquinamento o il fumo durante la gravidanza, possono modificare il livello di metilazione di questi geni, predisponendo allo sviluppo di asma bronchiale e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (6).

## Cambiamenti climatici, stili di vita e allergie respiratorie

### Impatto sull'esposizione ai pollini

Negli ultimi decenni, i cambiamenti climatici hanno profondamente alterato i modelli di crescita delle piante, influenzando la produzione e la dispersione dei pollini. L'aumento delle temperature globali e le concentrazioni più elevate di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) hanno esteso la durata della stagione pollinica e intensificato la quantità di allergeni prodotti dalle piante. Questo fenomeno ha reso più lungo e severo il periodo di esposizione agli allergeni, influenzando la salute respiratoria dei bambini. Il riscaldamento globale ha inoltre modificato la distribuzione geografica delle specie vegetali allergeniche. Piante tipiche delle regioni calde si stanno spostando verso latitudini più settentrionali, dove incontrano nuove popolazioni non precedentemente esposte a questi allergeni, aumentando così l'incidenza di allergie respiratorie in aree tradizionalmente meno colpite (7).

Non sono solo le temperature più alte e i livelli di CO<sub>2</sub> a determinare cambiamenti nella dinamica delle allergie respiratorie; eventi meteorologici estremi contribuiscono anch'essi a intensificare i sintomi e l'incidenza di queste condizioni. Le tempeste di vento, ad esempio, hanno un impatto diretto sui granuli di polline, frammentandoli in particelle più piccole e leggere. Queste particelle frammentate possono penetrare più facilmente nelle vie respiratorie, causando reazioni allergiche più gravi. Questo fenomeno è noto come "asma da tempesta" (*Thunderstorm asthma*), una condizione che si manifesta con attacchi acuti di asma immediatamente dopo una tempesta (8). Le correnti d'aria intense, associate alle precipitazioni e al rilascio massiccio di polline nell'atmosfera, amplificano l'esposizione a particelle allergeniche, colpendo soprattutto persone già sensibilizzate o vulnerabili.

Inoltre, le ondate di calore, un altro effetto del cambiamento climatico, possono aggravare ulteriormente le condizioni allergiche. Il calore prolungato non solo aumenta la concentrazione di allergeni nell'aria, ma modifica anche la composizione chimica degli stessi, rendendoli più potenti. In queste condizioni, gli allergeni diventano più reattivi, amplificando l'infiammazione nelle vie respiratorie dei soggetti predisposti.

Questi cambiamenti ambientali si combinano con altre variabili, come i cambiamenti di stile di vita e l'inquinamento atmosferico. L'urbanizzazione ha portato ad un aumento dell'esposizione a inquinanti atmosferici e ad una diminuzione del contatto con ambienti naturali. La teoria dell'igiene suggerisce che l'esposizione precoce ai microrganismi svolge un ruolo protettivo nello sviluppo delle allergie. In altre parole, la mancanza di contatti con microbi ambientali, che è comune nei bambini che crescono in ambienti urbani, potrebbe essere un fattore che contribuisce all'incremento delle allergie. La vita in ambienti più igie-

nici e con minore esposizione ad agenti patogeni naturali potrebbe impedire lo sviluppo del sistema immunitario in modo equilibrato, favorendo una risposta allergica invece di una risposta immunitaria protettiva. Numerosi studi hanno dimostrato che i bambini che vivono in aree urbane con alti livelli di inquinamento sono più a rischio di sviluppare asma e rinite allergica (9, 10). Gli ossidi di azoto (NOx), prodotti principalmente dalle emissioni dei veicoli e dagli impianti industriali, sono irritanti delle vie respiratorie e possono aggravare i sintomi delle allergie. L'ozono troposferico, un altro inquinante atmosferico, è noto per la sua capacità di danneggiare l'epitelio delle vie aeree, facilitando l'ingresso degli allergeni e aumentando la sensibilità delle vie respiratorie.

L'inquinamento atmosferico non solo irrita le vie respiratorie, ma può anche alterare la struttura dei pollini, rendendoli più allergenici. Le particelle inquinanti possono agire come vettori per gli allergeni, facilitandone la penetrazione profonda nelle vie respiratorie, potenziando la loro capacità di scatenare reazioni immunitarie (11).

Non meno importante è l'inquinamento indoor, in particolare, il fumo di sigaretta che rappresenta un noto fattore di rischio per lo sviluppo e le riacutizzazioni di asma e delle altre malattie respiratorie in età pediatrica.

### Dieta e microbiota intestinale

Negli ultimi anni, l'interesse per il microbiota intestinale e il suo ruolo nella salute umana è aumentato notevolmente, con particolare attenzione al suo impatto sul sistema immunitario e sullo sviluppo delle allergie, incluse le allergie respiratorie nei bambini. Il microbiota intestinale è costituito da una vasta comunità di microrganismi, tra cui batteri, virus, funghi e archei, che svolgono funzioni fondamentali nell'organismo, come la digestione dei nutrienti e la protezione contro patogeni. Uno dei ruoli più cruciali del microbiota è la sua interazione con il sistema immunitario, influenzando la sua maturazione e la risposta alle infezioni e agli allergeni (12-14). La ricerca ha rivelato che un microbiota intestinale equilibrato può prevenire lo sviluppo di allergie, inclusi asma e rinite allergica, modulando la risposta immunitaria, e in particolare la tolleranza agli allergeni.

I primi anni di vita sono una fase critica per lo sviluppo del sistema immunitario e del microbiota intestinale, un periodo definito "i primi 1.000 giorni di vita" (dal concepimento ai due anni di età). Durante questo periodo-finestra, il bambino è particolarmente vulnerabile a fattori ambientali che possono alterare il microbiota e influire sulla sua salute futura. Fattori come il tipo di parto, l'allattamento, l'introduzione precoce di alimenti solidi e l'uso di antibiotici possono avere un impatto significativo sulla composizione del microbiota e sulla suscettibilità alle allergie. Per esempio, i bambini nati per via vaginale tendono ad avere un microbiota diverso rispetto a quelli nati con parto cesareo, con un impatto potenziale sul rischio di allergie respiratorie. Inoltre, l'allattamento al seno, che fornisce al bambino non solo nutrimento ma anche probiotici naturali, favorisce lo sviluppo di un microbiota sano che può proteggere dalle allergie, mentre il latte artificiale non ha dimostrato tale beneficio.

L'introduzione precoce di alimenti solidi, in particolare quelli altamente processati, può alterare l'equilibrio del microbiota intestinale, mentre un'alimentazione ricca di fibre e alimenti fermentati promuove la crescita di batteri benefici, aiutando a prevenire lo sviluppo

di allergie. Inoltre, l'uso eccessivo di antibiotici nei primi anni di vita può compromettere la diversità del microbiota, favorendo la crescita di specie patogene e indebolendo la risposta immunitaria contro gli allergeni. L'esposizione all'inquinamento atmosferico, come descritto in precedenza, può ulteriormente alterare il microbiota e aumentare il rischio di sviluppare allergie respiratorie.

Il microbiota intestinale interagisce costantemente con il sistema immunitario attraverso la barriera intestinale, che protegge l'organismo dalla penetrazione di patogeni e antigeni. I batteri intestinali producono metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta, che hanno effetti antinfiammatori e favoriscono lo sviluppo delle cellule T regolatorie, che giocano un ruolo cruciale nella prevenzione delle risposte allergiche. Un microbiota sano promuove un equilibrio tra le risposte immunitarie di tipo Th1 (pro-infiammatoria) e Th2 (allergica), evitando la prevalenza della risposta Th2, che è responsabile delle allergie.

È nota l'esistenza dell'asse intestino-polmone, che si riferisce alla comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale e i polmoni, in cui i microrganismi intestinali influenzano la salute respiratoria, e viceversa. Questo asse è mediato da vari meccanismi, tra cui la produzione di metaboliti da parte dei batteri intestinali (come gli acidi grassi a catena corta) che influenzano il sistema immunitario e la risposta infiammatoria nei polmoni. Il microbiota intestinale gioca un ruolo cruciale nella modulazione della risposta immunitaria, e alterazioni nel suo equilibrio, come la disbiosi, sono state collegate a malattie respiratorie come l'asma (15-17). Bambini con un microbiota intestinale meno diversificato nei primi mesi di vita hanno un rischio maggiore di sviluppare asma, al contrario, i bambini con una maggiore diversità microbica presentano un rischio ridotto. Interventi con probiotici, come il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, sono stati esplorati come strategie per ridurre il rischio di allergie.

### Strategie di prevenzione e interventi

Le strategie di prevenzione delle allergie respiratorie in età pediatrica si fondano su interventi mirati a ridurre il rischio di insorgenza di tali patologie, intervenendo su vari fattori, tra cui il microbiota intestinale, l'ambiente circostante e le pratiche sanitarie. L'allattamento esclusivo al seno per almeno i primi sei mesi di vita è considerato un elemento cruciale per lo sviluppo di un microbiota intestinale sano. Il latte materno fornisce prebiotici naturali che favoriscono la crescita di batteri benefici, contribuendo alla riduzione del rischio di sviluppare allergie, incluse quelle respiratorie. Un microbiota intestinale equilibrato promuove, infatti, la maturazione del sistema immunitario e la tolleranza agli allergeni, riducendo la predisposizione a reazioni immunitarie eccessive.

Inoltre, un altro aspetto importante nella prevenzione delle allergie è la limitazione dell'uso di antibiotici nei primi anni di vita. L'uso eccessivo di antibiotici può compromettere la diversità del microbiota intestinale, riducendo la presenza di batteri benefici e favorendo, al contrario, la crescita di specie patogene, con un impatto negativo sulla risposta immunitaria del bambino.

Un'altra strategia fondamentale consiste nell'esposizione a una maggiore diversità microbica. L'esposizione a microbi ambientali, attraverso attività all'aria aperta e il contatto

con animali, stimola il sistema immunitario, favorendo lo sviluppo di un microbiota più diversificato e resiliente. Questo è associato a una minore incidenza di allergie respiratorie, poiché un microbiota variegato ed equilibrato contribuisce a una risposta immunitaria adeguata, riducendo la probabilità di reazioni allergiche.

Infine, l'adozione di una dieta equilibrata, ricca di fibre e alimenti fermentati, rappresenta un altro pilastro delle strategie di prevenzione. Una dieta ricca di fibre favorisce la crescita di batteri benefici nell'intestino, migliorando la composizione del microbiota e contribuendo alla prevenzione delle allergie. Al contrario, l'introduzione precoce di alimenti processati, poveri di fibre e nutrienti, può alterare l'equilibrio microbico intestinale e aumentare il rischio di allergie respiratorie. Pertanto, promuovere abitudini alimentari che favoriscano la crescita di microbi benefici è essenziale per ridurre la predisposizione alle allergie nei bambini.

### Focus su *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

I probiotici sono microrganismi vivi che, se assunti in quantità adeguate, possono favorire l'equilibrio del microbiota intestinale, contribuendo al benessere generale e al corretto funzionamento del sistema immunitario. In ambito allergologico, il loro utilizzo è stato studiato per prevenire e modulare le reazioni allergiche, grazie alla capacità di alcuni ceppi di promuovere una risposta immunitaria bilanciata e di favorire la tolleranza verso gli allergeni. In particolare in età pediatrica, i probiotici possono avere un ruolo importante poiché il microbiota dei bambini è in via di sviluppo ed è più suscettibile a influenze esterne. Studi recenti indicano che specifici ceppi probiotici possono ridurre il rischio di sviluppare allergie, come dermatite atopica o allergie alimentari, favorendo una regolazione dell'infiammazione, una maturazione immunitaria equilibrata e prevenendo lo sviluppo della "marcia atopica". La "marcia atopica" è la progressione temporale di diverse condizioni allergiche della prima infanzia, come la dermatite atopica e allergie alimentari, e il successivo sviluppo di asma e rinite allergica nei bambini più grandi. A tale proposito, nello studio randomizzato e controllato di V. Miniello et al., è stato analizzato l'effetto dell'assunzione di *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 per 8 settimane sulla produzione di citochine infiammatorie nel condensato esalato in bambini di 4-10 anni affetti da dermatite atopica. I risultati hanno evidenziato che il gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ha aumentato significativamente la produzione di IFN-gamma e diminuito i livelli di IL-4 nel condensato esalato, migliorando il rapporto Th2/Th1, senza tuttavia osservare cambiamenti clinici nei punteggi dell'eczema (18). In un altro studio in doppio cieco vs placebo, M. Miraglia Del Giudice et al. hanno valutato gli effetti del trattamento con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in 50 bambini tra 6-14 anni affetti da asma persistente lieve (GINA step 2) e allergici all'acaro della polvere, dimostrando, nel gruppo trattato, una significativa riduzione dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree, attraverso una riduzione dei valori di ossido nitrico nell'esalato (FeNO), oltre a una diminuzione dell'IL-2 e un aumento di IL-10 nel condensato esalato. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei parametri respiratori e nei punteggi dell'Asma Control Test (19). Gli stessi autori, hanno successivamente valutato, in uno studio randomizzato in doppio cieco vs placebo condotto in

32 bambini (6-14 anni) con asma lieve persistente allergici agli acari e con deficit di vitamina D, gli effetti dell'integrazione di *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 + 400 UI di vitamina D per 90 giorni di trattamento e 30 giorni di follow-up. I risultati di questo studio hanno dimostrato nel gruppo trattato: **a)** una riduzione dell'infiammazione eosinofila bronchiale mediante riduzione dei livelli di ossido nitrico nell'esalato (FeNO); **b)** un miglioramento della funzione respiratoria attraverso il miglioramento del  $\Delta$  Fev1; **c)** un miglior controllo dell'asma monitorato con l'Asma Control Test (C-ACT); il tutto associato ad un aumento significativo dei livelli sierici di vitamina D nei bambini trattati (20). Uno studio prospettico su 904 bambini sloveni ha valutato l'efficacia del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (LR) nella prevenzione dell'asma e della dermatite atopica (AD). Tutti i bambini, nati a termine, sono stati allattati al seno per almeno 4 mesi. Un sottogruppo (238 bambini) ha ricevuto LR per 16 settimane a partire dalla quarta settimana di vita. A 7 anni, i bambini sono stati divisi in base al BMI (gruppo A: BMI <95° percentile; gruppo B: BMI >95° percentile). Nei bambini obesi (gruppo B), la prevalenza di asma (20,8% vs 7,6%) e dermatite atopica (19,8% vs 6,2%) era significativamente maggiore rispetto ai non obesi. Tra i bambini obesi, quelli che avevano ricevuto LR (sottogruppo By) mostravano una riduzione significativa di asma (11,8% vs 28%) e AD (10,6% vs 26,2%) rispetto a quelli solo allattati (sottogruppo Bx). Si sono inoltre osservati episodi di asma meno frequenti e più brevi nel sottogruppo By (21). Lo studio di N. Gromert et al., condotto in Svezia, ha valutato l'uso di *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 aggiunto al trattamento standard della dermatite atopica, in bambini di 3 mesi-4 anni, mostrando una riduzione significativa dell'estensione dell'eczema, del prurito e della perdita di sonno nei bambini trattati. Anche Cirillo e colleghi ha esaminato l'effetto di *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 nella prevenzione del peggioramento dell'eczema atopico in bambini di 3-5 anni durante l'assunzione di latte vaccino, riportando un miglioramento nei bambini trattati con probiotici, mentre il gruppo di controllo ha mostrato un peggioramento. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 è stato studiato anche nella prevenzione delle allergie nei neonati: lo studio, che ha coinvolto 232 neonati randomizzati, ha mostrato che a 7 anni non vi erano differenze significative nei risultati relativi all'asma, rinocongiuntivite allergica e dermatite atopica tra i gruppi trattati e di controllo. In particolare, la prevalenza di asma era del 15% nel gruppo *L. reuteri* contro il 16% nel gruppo placebo, la rinocongiuntivite allergica era del 27% rispetto al 20%, l'eczema del 21% contro il 19% e la reattività al test cutaneo (skin prick test) del 29% contro il 26% (22) (Tab. 1).

In una recente revisione sistematica della Commissione Nutraceutici della SIAIP che ha analizzato gli effetti dei probiotici, da soli o in combinazione con altri trattamenti, sull'asma nei bambini, gli autori hanno incluso 16 studi clinici randomizzati e controllati. I risultati mostrano che, sebbene i probiotici possano avere effetti promettenti nel migliorare alcuni parametri legati all'asma (esacerbazioni, funzionalità polmonare, marker infiammatori), non ci sono prove conclusive sulla loro efficacia complessiva. Le combinazioni di probiotici con altri interventi sembrano più efficaci rispetto ai probiotici usati da soli. In generale, il ceppo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ha mostrato un potenziale promettente nel modulare l'infiammazione polmonare, attraverso la riduzione dell'ossido nitrico bronchiale, soprattutto se combinato con la vitamina D. Gli effetti complessivi sull'asma pediatrico necessitano di ulteriori conferme attraverso studi più ampi e ben progettati (23).

Tabella 1

Riferimento	Obiettivi dello Studio	Disegno dello Studio	Numero di soggetti (Dose)	Risultati
<b>Minelli VL, 2010 (Italia)</b>	Valutare se l'assunzione orale di <i>L. reuteri</i> possa modificare la produzione di citochine nei polmoni di bambini (4-10 anni) con dermatite atopica (AD) o senza dermatite.	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (8 settimane).	<i>L. reuteri</i> : 26 (1x10 <sup>8</sup> CFU); Placebo: 25	Nei bambini con AD, <i>L. reuteri</i> ha aumentato la produzione di IFN-gamma e ridotto i livelli di IL-4 nell'esperto. Ha migliorato il rapporto Th2/Th1 delle citochine, senza variazioni nei punteggi clinici dell'eczema.
<b>Miraglia del Giudice M, 2012 (Italia)</b>	Studiare l'effetto di <i>L. reuteri</i> in bambini con asma ben controllato (6-14 anni), valutando infiammazione delle vie aeree e parametri clinici.	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (60 giorni).	<i>L. reuteri</i> : 22 (1x10 <sup>8</sup> CFU); Placebo: 21	Riduzione significativa dell'infiammazione (FeNO, citochine IL-2) e aumento di IL-10. Nessuna differenza significativa nei parametri clinici (FEV1, test C-ACT) tra i gruppi.
<b>Miraglia del Giudice M, 2016 (Italia)</b>	Esaminare l'effetto di <i>L. reuteri</i> DSM 17938 + vitamina D (400 UI/10 µg) su infiammazione bronchiale e controllo dell'asma in bambini allergici agli acari.	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (90 giorni + 30 di follow-up).	<i>L. reuteri</i> + vit. D: 14 (1x10 <sup>8</sup> CFU); Placebo: 15	Riduzione dell'infiammazione bronchiale (FeNO). Effetto mantenuto nel follow-up con riduzione della risposta ai broncodilatatori. Aumento significativo dei livelli sierici di vitamina D nei bambini trattati.
<b>Gromert N, 2009 (Svezia)</b>	Studiare <i>L. reuteri</i> come trattamento aggiuntivo per l'eczema atopico in bambini (3 mesi-4 anni).	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (12 mesi).	<i>L. reuteri</i> : 25 (1x10 <sup>8</sup> CFU); Placebo: 25	Riduzione significativa dell'estensione dell'eczema, prurito e perdita di sonno. Stabilizzazione delle IgE totali e riduzione delle reazioni nei test cutanei allergici.
<b>Cirillo AI, 2005 (Italia)</b>	Valutare l'effetto di <i>L. reuteri</i> sulla prevenzione dell'aggravamento dell'eczema nei bambini (3-5 anni) durante l'assunzione di latte vaccino.	Studio randomizzato, in singolo cieco (3 mesi).	<i>L. reuteri</i> : 8 (2x10 <sup>8</sup> CFU); Controllo: 7	Nei bambini trattati con <i>L. reuteri</i> si è osservato un miglioramento dell'eczema. Al contrario, i bambini nel gruppo di controllo hanno mostrato un peggioramento dei sintomi.
<b>Besednjak-Kocijancic L, 2024 (Slovenia)</b>	Valutare l'efficacia di <i>L. reuteri</i> DSM 17938 nella prevenzione dell'asma e della dermatite atopica (AD) in bambini obesi di 7 anni. È stata inoltre analizzata la prevalenza di episodi di wheezing e attacchi d'asma nei primi 5 anni di vita.	Studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Tutti i bambini sono stati allattati esclusivamente al seno per almeno 4 mesi.	Totale: 904 bambini. LR: 85 (1x10 <sup>8</sup> CFU per 16 settimane); Controllo (solo allattati al seno): 107	Nei bambini obesi trattati con <i>L. reuteri</i> , è stata osservata una significativa riduzione della prevalenza di asma (11,8% vs 28%) e di wheezing (15,3% vs 32,7%) rispetto ai controlli. La dermatite atopica era meno comune nei bambini del gruppo trattato (10,6% vs 26,2%). Inoltre, gli episodi di asma erano più brevi e meno frequenti, con una minore necessità di ospedalizzazione. Nessuna differenza significativa tra i gruppi nei tassi di ospedalizzazione totali.
<b>Abrahamsson TR, 2013 (Svezia)</b>	Studio di follow-up per valutare se <i>L. reuteri</i> , che aveva ridotto l'incidenza di malattie allergiche associate a IgE nei neonati, potesse ridurre anche il rischio di asma e rinocongiuntivite allergica a 7 anni, e verificare eventuali effetti collaterali a lungo termine.	Studio originale: randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.	<i>L. reuteri</i> : 94 (1x10 <sup>8</sup> CFU); Placebo: 90	Non sono emerse differenze significative tra i gruppi riguardo le malattie allergiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Asma: <i>L. reuteri</i> 15% vs placebo 16%</li> <li>● Rinocongiuntivite allergica: 27% vs 20%</li> <li>● Eczema: 21% vs 19%</li> <li>● Reattività al test cutaneo: 29% vs 26%</li> </ul>

## Conclusioni

Le allergie respiratorie in età pediatrica sono in aumento, con un impatto crescente sulla salute pubblica e sulla qualità della vita dei bambini. I fattori genetici, ambientali e il cambiamento climatico contribuiscono a questa tendenza, influenzando l'incidenza di asma e rinite allergica. L'attuamento di strategie preventive come l'allattamento al seno, l'esposizione a microbi naturali e una dieta equilibrata possono aiutare a ridurre il rischio di sviluppare queste patologie. Un microbiota intestinale sano, modulato da pratiche adeguate, gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione delle allergie respiratorie. La somministrazione di ceppi probiotici come il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, eventualmente associato alla vitamina D, potrebbe rappresentare una strategia preventiva efficace, se altri studi confermeranno i risultati ottenuti. Mettere in atto strategie preventive sin dalla prima infanzia può avere un impatto duraturo sulla salute respiratoria dei bambini, migliorando la loro qualità di vita e riducendo il peso sulle risorse sanitarie.



### TAKE HOME MESSAGE

- **Incremento delle allergie respiratorie nei bambini:** negli ultimi decenni, l'incidenza delle allergie respiratorie nei bambini è aumentata significativamente, con circa il 20-25% dei bambini europei che soffrono di rinite allergica e il 10-15% di asma. Questo trend è collegato a fattori come predisposizione genetica, cambiamenti climatici e inquinamento atmosferico, con un impatto crescente sui sistemi sanitari e sulla qualità della vita delle famiglie.
- **Ruolo della genetica e dell'epigenetica:** la predisposizione genetica è un fattore chiave nello sviluppo delle allergie respiratorie. Tuttavia, le recenti scoperte in epigenetica hanno ampliato la comprensione di come fattori ambientali come inquinamento, dieta e fumo possano influenzare l'espressione genica e aumentare il rischio di allergie respiratorie nei bambini, specialmente in quelli con una storia familiare di allergie.
- **Impatto dei cambiamenti climatici:** il riscaldamento globale e l'aumento dei livelli di CO<sub>2</sub> hanno esteso la stagione dei pollini e aumentato la concentrazione di allergeni nell'aria. Inoltre, eventi meteorologici estremi come tempeste e ondate di calore hanno contribuito a intensificare i sintomi delle allergie respiratorie, in particolare tra i bambini già sensibilizzati. L'aumento della temperatura ha anche modificato la distribuzione geografica delle specie vegetali allergeniche, esponendo nuove popolazioni ad allergeni precedentemente non presenti.
- **Influenza dell'inquinamento atmosferico:** l'inquinamento atmosferico, in particolare l'esposizione a ossidi di azoto e ozono, è un fattore determinante nell'aumento delle allergie respiratorie. Le particelle inquinanti non solo irritano le vie respiratorie, ma agiscono anche come vettori per gli allergeni, facilitandone l'ingresso nelle vie respiratorie e aumentando la loro capacità di scatenare reazioni immunitarie.

● **Dieta e microbiota intestinale:** un microbiota intestinale equilibrato svolge un ruolo cruciale nella regolazione del sistema immunitario e nella prevenzione delle allergie respiratorie. La dieta moderna, povera di fibre e ricca di alimenti processati, può alterare il microbiota intestinale, aumentando la suscettibilità alle allergie. Inoltre, l'allattamento al seno e l'uso prudente di antibiotici nei primi anni di vita sono fattori importanti per il mantenimento di un microbiota sano che possa proteggere da malattie respiratorie allergiche. L'utilizzo di probiotici come il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, sin dalle prime epoche della vita, potrebbe essere di aiuto nella prevenzione e nel trattamento delle malattie allergiche infantili, se altri studi confermeranno i risultati ottenuti.

## Bibliografia

1. Dbouk T, Visez N, Ali S, Shahrour I, Drikakis D. Risk assessment of pollen allergy in urban environments. *Scientific reports* 2022; 12 (1): 21076. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24819-w>
2. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *European Respiratory Journal* 2022; 60 (3): 2102866. DOI: 10.1183/13993003.02866-2021.
3. Kulkarni A, Kediya DA. A Multi-Point View of Genetic Factors Affecting Hereditary Transmissibility of Asthma. *Cureus* 2022; 14 (9): e28768. <https://doi.org/10.7759/cureus.28768>
4. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *International journal of molecular sciences* 2021; 22 (5): 2412. <https://doi.org/10.3390/ijms22052412>
5. Herrera-Luis E, Rosa-Baez C, Huntsman S, Eng C, Beckman KB, LeNoir MA, Rodriguez-Santana JR, Villar J, Laprise C, Borrell LN, Ziv E, Burchard EG, Pino-Yanes M. Novel insights into the whole-blood DNA methylome of asthma in ethnically diverse children and youth. *The European respiratory journal* 2023; 62 (6): 2300714. <https://doi.org/10.1183/13993003.00714-2023>
6. Tumes DJ, Papadopoulos M, Endo Y, Onodera A, Hirahara K, Nakayama T. Epigenetic regulation of T-helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma. *Immunological reviews* 2017; 278 (1): 8-19. <https://doi.org/10.1111/imr.12560>
7. D'Amato G, Murrieta-Aguttes M, D'Amato M, Ansotegui IJ. Pollen respiratory allergy: Is it really seasonal?. *The World Allergy Organization Journal* 2023; 16 (7): 100799. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100799>
8. Harun NS, Lachapelle P, Douglass J. Thunderstorm-triggered asthma: what we know so far. *Journal of asthma and allergy* 2019; 12: 101-108. <https://doi.org/10.2147/JAA.S175155>
9. Altman MC et al. Relationships of outdoor air pollutants to non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in urban children and adolescents: a population-based study. *The Lancet Planetary Health* 2023; DOI: 10.1016/PIIS2542-5196(22)00302-3.
10. Zhong J, Li W, Yang S, Shen Y, Li X. Causal association between air pollution and allergic rhinitis, asthma: a Mendelian randomization study. *Frontiers in public health* 2024; 12: 1386341. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1386341>
11. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, Haahtela T, Galan C, Pawankar R, Murrieta-Aguttes M, Cecchi L, Bergmann C, Riedolo E, Ramon G, Gonzalez Diaz S, D'Amato M, Annesi-Maesano I. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020; 75 (9): 2219-2228. <https://doi.org/10.1111/all.14476>
12. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yagüe-Guirao G, García-Marcos L, Ros G, Martínez-Graciá C. The Early Appearance of Asthma and Its Relationship with Gut Microbiota: A Narrative Review. *Microorganisms* 2024; 12 (7): 1471. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071471>
13. Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients* 2023; 15 (3): 486. <https://doi.org/10.3390/nu15030486>
14. Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, Chisnoiu T, Lupu A, Frecus CE, Mihai L, Ungureanu A, Kassim MAK, Andrusca A et al. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients* 2023; 15 (11): 2529. <https://doi.org/10.3390/nu15112529>
15. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yagüe-Guirao G, García-Marcos L, Ros G, Martínez-Graciá C. The Early Appearance of Asthma and Its Relationship with Gut Microbiota: A Narrative Review. *Microorganisms* 2024; 12 (7): 1471. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071471>
16. Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients* 2023; 15 (3): 486. <https://doi.org/10.3390/nu15030486>
17. Klain A, Dinardo G, Indolfi C, Contieri M, Salvatori A, Vitale S, Decimo F, Ciprandi G, Miraglia del Giudice M. Efficacy and Safety of Oral Probiotics in Children with Allergic Rhinitis: A Review. *Allergies* 2023; 3 (1): 72-89. <https://doi.org/10.3390/allergies3010006>
18. Miniello VL, Brunetti L, Tesse R, Natile M, Armenio L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (5): 573-576. doi:10.1097/MPG.0b013e3181bb343f
19. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F et al. Airways allergic inflammation and *L. reuteri* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26 (1 Suppl): S35-S40.
20. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Allegorico A et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 plus vitamin D3 as ancillary treatment in allergic children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117 (6): 710-712. doi:10.1016/j.ana.2016.09.004
21. Besednjak-Kocijancic L. Probiotic Micro-organism *Lactobacillus reuteri* Impact on the Prevalence of Allergic Asthma and Atopic Dermatitis in Obese Slovenian Children. *EMJ Allergy Immunol* 2019; 4 (1): 59-61.
22. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24 (6): 556-561. doi:10.1111/pai.12104
23. Daglia M, Drago L, Ullah H et al. Effects of the supplementation of single and multi-strain probiotics, alone or in combination with other treatments, on asthma in children: A systematic review of the randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Funct Foods* 2024; 123: 106599. doi:10.1016/j.jff.2024.106599.

# La fotoprotezione in età pediatrica

Fabio Arcangeli<sup>1</sup>, Giuseppe Ruggiero<sup>2</sup>, Gruppo di Studio Fotoprotezione dell'Area Dermatologia F.I.M.P. (Federazione Italiana Medici Pediatri)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatologo; Docente di Dermatologia Pediatrica Clinica e Sperimentale, Università G. Marconi, Roma; Vice Rettore Università Leonardo da Vinci, Zugo, Svizzera; Presidente World Health Academy of Dermatology and Pediatrics (WHAD&P)

<sup>2</sup> Pediatra; Responsabile Nazionale Area Dermatologia F.I.M.P.; Vicepresidente World Health Academy of Dermatology and Pediatrics (WHAD&P)

<sup>3</sup> Coordinatore Nazionale: Giuseppe Ruggiero; Revisore Scientifico: Fabio Arcangeli; Coordinatori: Maria Loffredo Sterpeta, Gianfranco Canino; Componenti: Caterina D'Agostino, Concetta Malvaso, Roberta Memoli, Maddalena Milioni, Lorenza Onorati, Giovanni Maria Pacifico

## Introduzione

L'esposizione alla luce solare ha indiscutibilmente effetti salutari per il nostro organismo (basti pensare alla produzione della vitamina D) e ciò anche nell'età pediatrica. Tuttavia la radiazione ultravioletta è responsabile non solo di potenziali danni cutanei acuti quali l'ustione solare e le fotodermatiti ma anche e soprattutto di danni a lungo termine come l'insorgenza di tumori cutanei e il photoaging. Questi ultimi si presentano in genere in età adulta e sono in gran parte dovuti ad effetti cumulativi (l'invecchiamento cutaneo precoce e i tumori cutanei epiteliali). Solo il melanoma cutaneo sembra più facilmente correlato alle esposizioni intense e intermittenti che spesso causano ustioni solari, in particolar modo a quelle avvenute nell'età pediatrica (1-3).

I bambini sono più suscettibili sia alle scottature solari che ai danni a lungo termine poiché le loro difese naturali sono meno efficienti, la pelle è più sottile e la melanina meno rappresentata (4, 5). È stato calcolato che all'età di 20 anni ogni individuo ha ricevuto dal 40 al 50% del totale di radiazione ultravioletta raggiunto all'età di 60 anni (6) e ciò fa meglio comprendere quanto sia importante la fotoprotezione in età pediatrica, specie per i bambini con pelle più chiara.

**Pensare alla fotoprotezione oggi richiede di evidenziare alcuni punti cardine, utili per chi desideri mettere in atto comportamenti congrui ed efficaci:**

1. L'esposizione intenzionale al sole dell'estate andrebbe evitata, per quanto possibile, specialmente in età pediatrica e in particolar modo nei primissimi anni di vita. L'abbronzatura non può certo rappresentare un ragionevole obiettivo nell'età pediatrica.
2. Quando non evitabile, come in caso di attività ricreative all'aperto o di soggiorno in ambiente marino in estate, si dovrebbero adottare adeguate misure di fotoprotezione, finalizzate alla prevenzione:
  - a) delle scottature solari (e per ciò si può fare affidamento in parte anche sulle difese naturali di cui disponiamo, quali la produzione di melanina a seguito di esposizione graduale e ponderata);

- b) delle possibili conseguenze nel tempo dovute a danni cumulativi (la quantità di ultravioletti che fino a quel momento ha raggiunto la pelle).
3. La fotoprotezione non si esaurisce nell'uso dei filtri solari, peraltro utilizzati in genere in modo non appropriato, ma richiede l'adozione di comportamenti e provvedimenti adeguati.
  4. L'impiego dei filtri solari non apporta di per sé alcun beneficio se non contribuisce a perseguire l'obiettivo di non ustionarsi e di limitare al massimo la quantità di ultravioletti assorbiti dalla pelle. Per quanto sia stato segnalato negli ultimi anni che il loro uso non abbia ridotto l'incidenza dei tumori cutanei (7-9) - forse in ragione delle modalità non corrette di applicazione, forse per il continuo incremento di incidenza nel corso degli ultimi decenni (10-12) - devono comunque essere considerati utili, se non necessari, quando l'esposizione al sole non è evitabile (13). Ciò non deve ingenerare un senso di assoluta sicurezza né far trascurare l'adozione di comportamenti corretti e delle altre misure di fotoprotezione.
  5. **La scelta del filtro solare** non è oggi del tutto indifferente poiché sono state identificate alcune molecole potenzialmente dannose per la salute (14-18).



Tra i **filtri ad azione chimica o filtri organici** (costituiti da sostanze che assorbono i raggi ultravioletti e li trasformano in calore), seppur ancora in modo non certo (15) sono considerati **interferenti endocrini** (quindi pericolosi in particolar modo per i bambini e per le donne in gravidanza):

- 3-benzofenone (BP-3, Oxybenzone);
- Sulizobenzone (4-benzophenone, BP-4);
- Octyldimethyl-PABA (Padimate O);
- 4 methylbenzylidene Canphor (4-MBC);
- Octinoxate (Octyl Methoxycinnamate, OMC, Ethylexyl Methoxycinnamate, EHMC);
- Octocrylene;
- Homosalate (3-3-5 Trimethyl-Salicylate Cyclohexanol, 3-3-5 Trimethyl-cyclohexyl 2-Hydroxybenzoate);
- PABA (4-Aminobenzoic acid).



Sono ritenuti **capaci di indurre carcinogenesi**, direttamente o indirettamente attraverso interferenze sul sistema immunitario (squilibrio Th1/Th2):

- Ensilizole (PBSA, 2-Pheny 1H benzimidazole 5-Sulphonic acid);
- Homosalate (3-3-5 Trimethyl-Salicylate Cyclohexanol, 3-3-5 Trimethyl-cyclohexyl 2-Hydroxybenzoate);
- 4 methylbenzylidene Canphor (4-MBC);
- Octinoxate (Octyl Methoxycinnamate, OMC, Ethylexyl Methoxycinnamate, EHMC).



Sono segnalati come **non eco-friendly** per via dei loro effetti dannosi sui coralli e altri organismi marini:

- 3-benzofenone (BP-3, Oxybenzone);
- Octinoxate (Octyl Methoxycinnamate, OMC, Ethylexyl Methoxycinnamate, EHMC);
- Octocrylene;
- Homosalate (3-3-5 Trimethyl-Salicylate Cyclohexanol, 3-3-5 Trimethyl-cyclohexyl 2-Hydroxybenzoate);
- Avobenzone (Methoxydibenzoylmethane), quando esposto alla luce può generare sottoprodotti tossici per l'ambiente marino.

I prodotti che non contengono queste sostanze chimiche sono spesso etichettati con reef-friendly o reef-safe.



Possono inoltre indurre **reazioni cutanee** da fotosensibilità:

- 3-benzofenone (BP-3, Oxybenzone);
- Octinoxate (Octyl Methoxycinnamate, OMC, Ethylexyl Methoxycinnamate, EHMC);
- Avobenzone (Methoxydibenzoylmethane), se non combinato con stabilizzanti;
- Octocrylene;
- Homosalate (3-3-5 Trimethyl-Salicylate Cyclohexanol, 3-3-5 Trimethyl-cyclohexyl 2-Hydroxybenzoate);
- Tutti i prodotti contenenti profumi (Parfum, Fragrance) e alcuni vegetali quali limonene, bergamotto.



Fra i **filtri ad azione fisica** (che creano una barriera sulla pelle la quale riflette i raggi ultravioletti) i preparati a base di biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>) sono considerati **potenzialmente nocivi** specie se veicolati in nanoparticelle (19-21). Le preparazioni in nanoparticelle si sono diffuse negli ultimi anni per ovviare all'effetto vernice proprio dei filtri fisici. In generale si preferisce utilizzare come filtro fisico il meno problematico ossido di zinco (ZnO) considerato sicuro fino a concentrazioni del 25% (20, 21), per quanto non si possa definire eco-friendly dal momento che può indurre lo sbiancamento dei coralli (22). Come misura precauzionale la Commissione Europea raccomanda di evitare l'uso di prodotti spray a base di TiO<sub>2</sub> e ZnO in nanoparticelle per il rischio di inalazione (17, 19-21).

## Materiali e Metodi

Il Gruppo di Studio Fotoprotezione dell'Area di Dermatologia della F.I.M.P. (Federazione Italiana Medici Pediatri) ha elaborato un questionario conoscitivo sulla corretta esposizione al sole e la fotoprotezione in età pediatrica. L'obiettivo primario era quello di comprendere il comportamento e il livello di conoscenza riguardo alla corretta esposizione al sole e la fotoprotezione da parte dei Pediatri di Famiglia (PdF) e dei genitori e l'obiettivo secondario l'elaborazione di un documento ufficiale su "Fotoprotezione pratica ed educativa in età pediatrica". Nel periodo aprile-settembre 2024, 107 Pediatri di Famiglia, provenienti da quasi tutte le regioni d'Italia, hanno partecipato alla raccolta dati, che ha interessato loro stessi e 538 fra i genitori dei loro assistiti.

## Risultati

La grande maggioranza dei PdF (80,4%) è consapevole che i filtri solari di ultima generazione sono sicuri ed efficaci (Fig. 1), ma solo il 55% sa che cosa indica la sigla SPF (Sun Protector Factor), l'indice a cui fanno riferimento tutti i genitori.

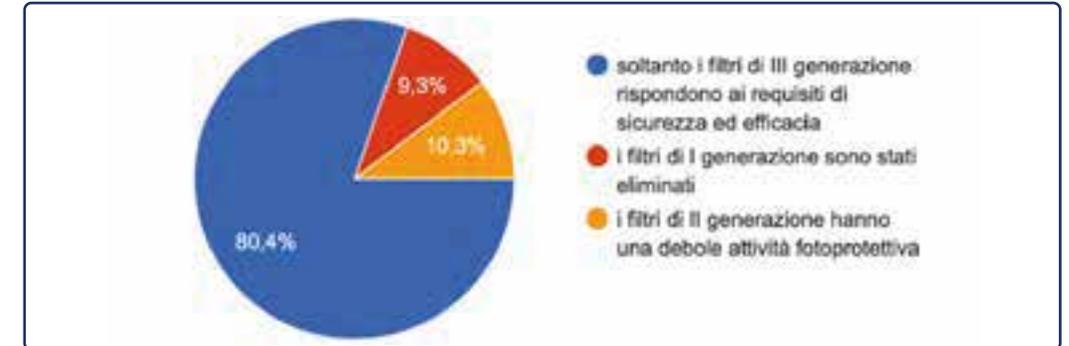


Figura 1

Più di 1/3 conosce la quantità di fotoprotettore che va applicata sulla cute dei bambini (Fig. 2) e circa il 60% sa quali sono i requisiti minimi di efficacia di un solare (Fig. 3).

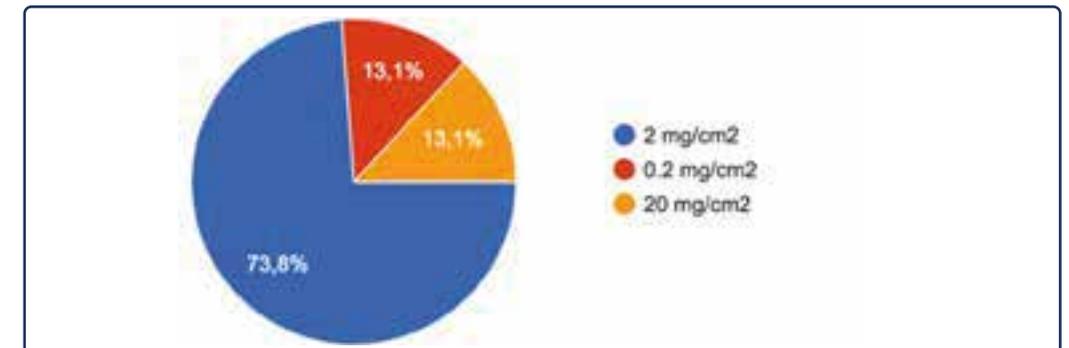


Figura 2

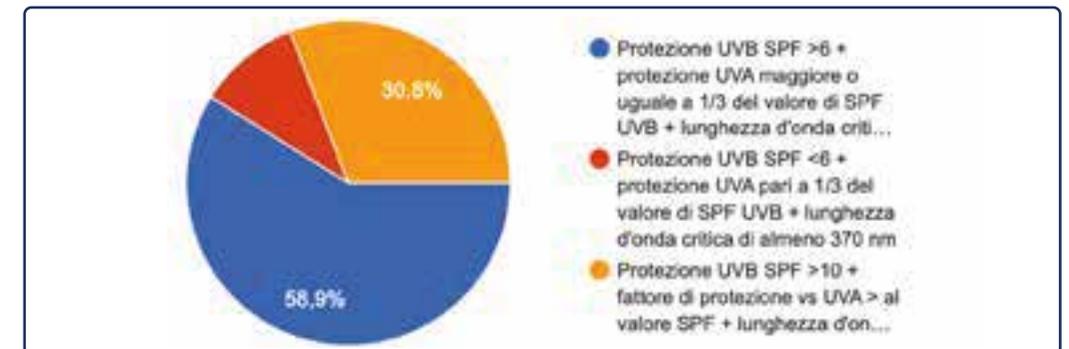


Figura 3

Poco o nulla sanno dell'efficacia dei filtri fisici o chimici (Fig. 4).

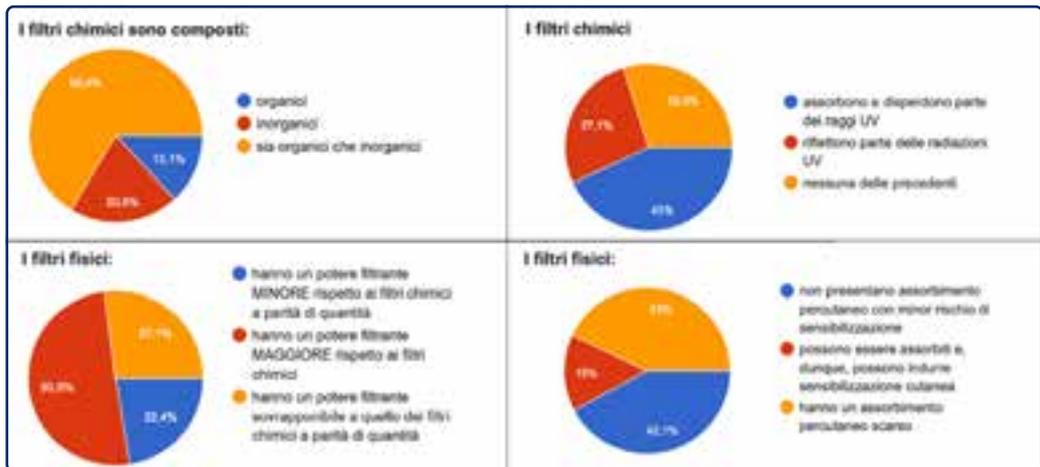


Figura 4

Sono tuttavia consapevoli che per ottenere la massima protezione è ideale miscelare filtri diversi (chimici + fisici) nelle più basse concentrazioni efficaci (Fig. 5).

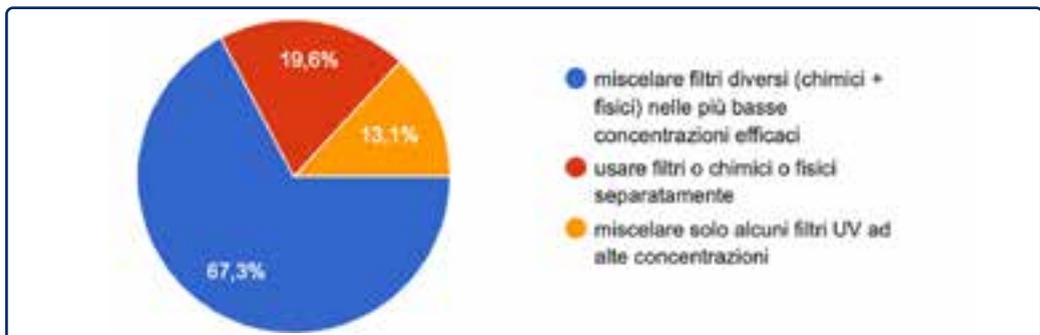


Figura 5

Un apposito questionario è stato proposto a 538 genitori i cui figli avevano in prevalenza una età compresa fra i 6 e i 10 anni (Fig. 6) e fototipo III (Fig. 7).

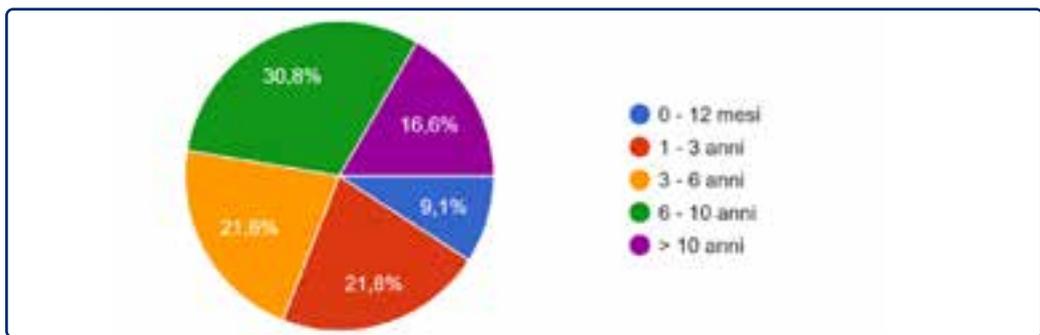


Figura 6

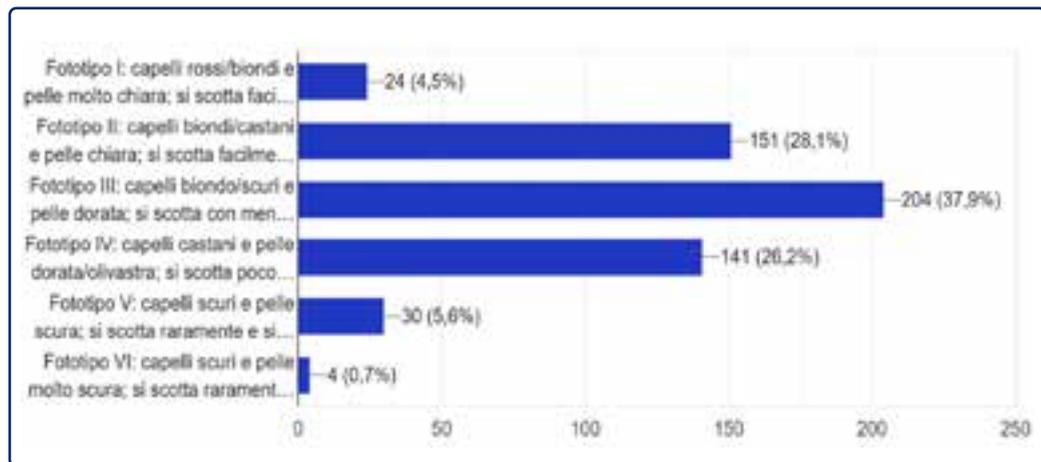


Figura 7

Poco più della maggioranza (51,5%) dei genitori si è dimostrata consapevole che i bambini più piccoli (al di sotto dei 6 mesi di età) non andrebbero esposti direttamente al sole. La quasi totalità (94,4%) sa perfettamente che le scottature solari conseguenti ad una esposizione non corretta rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di tumori della pelle (melanomi e carcinomi) in età adulta.

La maggioranza dei genitori (84,2%) indica correttamente la migliore fascia oraria in cui permettere ai bambini di stare al sole (Fig. 8) ed è consapevole che occorre proteggerli anche quando sono all'ombra o quando il cielo è coperto (78,1%). Solo il 7,2% sa che gli indumenti di colore scuro offrono maggiore protezione dai raggi ultravioletti rispetto a quelli chiari.



Figura 8

In percentuale elevata (84,9%) i genitori intervistati sono consapevoli che per proteggere gli occhi in estate devono essere utilizzati occhiali da sole adeguati (Fig. 9).

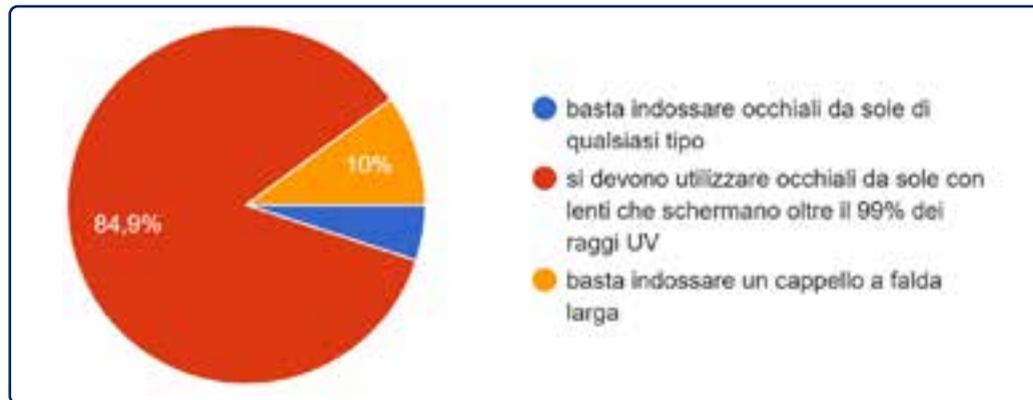


Figura 9

Il 99,1% sa che il filtro solare deve essere applicato su tutto il corpo e indipendentemente dal fototipo (99,3%). L'87,9% conosce la giusta quantità di crema solare da applicare su tutto il corpo di un bambino di età inferiore ai 4 anni (10 gr pari a 2 cucchiaini da tè) e il 61,9% conviene che i filtri solari devono essere riapplicati ogni due ore e dopo il bagno.

Per la scelta di un fotoprotettore solo il 45,2% dei genitori si fa consigliare dal suo PdF (Fig. 10).

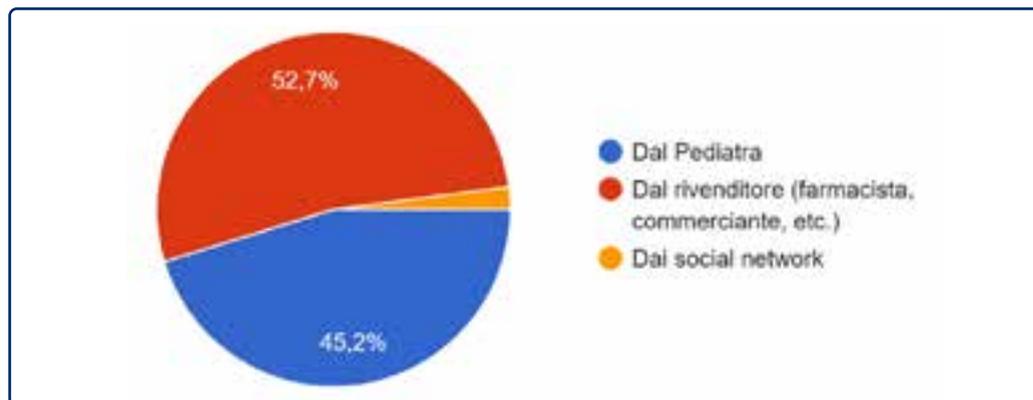


Figura 10

## Discussione

Tutte le Linee Guida sulla fotoprotezione consigliano di proteggere la pelle dalle radiazioni ultraviolette solari (RUV), posizionandosi all'ombra, indossando indumenti protettivi ed eventualmente attraverso l'utilizzo di un fotoprotettore. Tuttavia, il rischio da esposizione alle RUV non è ben compreso nell'età pediatrica sia dai genitori che dai PdF.

Per tale motivo abbiamo voluto elaborare un documento la cui finalità è di evidenziare gli aspetti distintivi della **fotoprotezione pratica ed educativa**, con particolare riferimento ai soggetti in età pediatrica.

**C.O.C.C.O.**

CAMICIA	OMBRA	CAPPELLO	CREMA	OCCHIALI
Tessuto scuro, a trama fitta, asciutto	E' il miglior foto-protettore!!	Coprire anche collo e orecchie	30 min. prima, ogni 2 ore, 2 mg/cm <sup>2</sup> di s.c.	CE UV 100% o 100 UV 400 nm

PROTEGGERE I BAMBINI DAL SOLE, NEL MOMENTO GIUSTO E NEL MODO GIUSTO  
C.O.C.C.O.  
**Camicia - Ombra - Cappello - Crema - Occhiali**

**Camicia:** utilizzate indumenti come camicia o maglietta, meglio di colore scuro (i colori scuri riparano più dei chiari, i tessuti asciutti più di quelli bagnati) e a trama fitta (denim, tela, o fibre sintetiche), meglio ancora con indumenti tecnici (Ultraviolet Protection Factor - UPF).

**Ombra:** l'ombra, soprattutto per i bambini è uno dei migliori metodi di fotoprotezione. Evitate l'esposizione diretta al sole in particolar modo tra le 11:00 e le 16:00 e alternate nelle altre ore della giornata esposizioni brevi a periodi di non esposizione.

**Cappello:** quando possibile utilizzate sempre il cappello, meglio se a falde larghe per proteggere anche la parte posteriore del collo e delle orecchie, che resta scoperta con i berretti con visiera.

**Crema:** proteggete quando necessario con filtro solare, da scegliere a seconda del fototipo cutaneo e rinnovate l'applicazione frequentemente e abbondantemente (2 mg/cm<sup>2</sup> di superficie corporea: 30 ml per l'intero corpo di una persona adulta) su tutto il corpo almeno ogni due ore, specialmente dopo aver sudato o essersi bagnati o asciugati. Applicate il fotoprotettore ancora prima dell'esposizione (almeno 30 minuti prima di esporsi al sole), indipendentemente dal momento della giornata e dalle condizioni meteorologiche. Proteggete la cute anche se è già abbronzata.

**Occhiali:** quando possibile e se il bambino è consenziente, usate sempre gli occhiali da sole perché anche gli occhi risentono dell'esposizione prolungata (CE UV 100% o 100 UV 400 nm).



## TAKE HOME MESSAGE

- Per neonati e lattanti non è consigliabile l'esposizione diretta al sole, anche se si usano i fotoprotettori.
- Utilizzare una protezione solare anche con elevato SPF non consente di allungare i tempi di esposizione al sole.
- È necessario esporsi gradualmente al sole per lasciare alla pelle il tempo per difendersi.
- Molto dipende da dove e come ci si espone al sole (latitudine e longitudine).
- Molto dipende dalla stagione e dall'ora del giorno.
- Molto dipende dalla variabilità ambientale (nuvolosità, vetri, sabbia, bagni in mare o piscina, neve, altitudine).
- Per i bambini di pelle chiara è necessario utilizzare fotoprotettori ad alta protezione, per quelli di pelle scura a media protezione.
- Evitare prodotti contenenti profumi.
- Evitare prodotti che contengono sostanze chimiche potenzialmente capaci di interferenza endocrina.
- Meglio usare fotoprotettori specifici per l'età pediatrica.
- I filtri solari a "schermo totale" e con "protezione al 100%" non esistono. Queste definizioni non sono corrette.

## Conclusioni

Come premesso, la fotoprotezione è assolutamente necessaria, ma non può essere riassunta nel solo impiego dei filtri solari. La fotoprotezione richiede l'adozione di comportamenti adeguati e provvedimenti articolati finalizzati alla prevenzione delle scottature solari, specie nell'età pediatrica, unica azione umana in grado di ridurre o quanto meno di contenere l'incremento della morbilità per melanoma, e dei danni a lungo termine, quali l'insorgenza di carcinomi e il fotoinvecchiamento precoce (1-3, 18). Quanto sinteticamente riportato dall'acronimo C.O.C.C.O. potrebbe rappresentare un messaggio educativo semplice e comprensibile da trasmettere alle famiglie e ai bambini più grandicelli.

L'uso dei filtri solari è attualmente oggetto di attenzione, in ragione dei rischi ripetutamente segnalati per la salute umana. In letteratura vi sono dati preoccupanti circa i possibili effetti di interferenza endocrina, di facilitazione della insorgenza di carcinomi cutanei e anche dell'impatto negativo sull'ambiente marino (19, 20). Per quanto, tali dati non siano conclusivi (nella maggior parte dei casi si tratta di studi effettuati in vitro o in vivo su animali) e soprattutto non si sia ancora definito il giusto rapporto rischio/beneficio, appare ragionevole adottare misure cautelative. Limitare quanto più possibile l'esposizione

ricreativa non implica davvero alcun rischio, enfatizzare l'adozione di tutte le misure di fotoprotezione che non includono l'uso dei filtri solari neppure. Così come appare raccomandabile riservare l'impiego dei filtri solari alle condizioni in cui lo si ritenga davvero necessario (esposizioni inevitabili) (3, 8, 13, 15, 23, 24), escludendo precauzionalmente le molecole segnalate come maggiormente a rischio per la salute e preferendo in generale filtri ad azione fisica, ZnO soprattutto e TiO<sub>2</sub>, non veicolati in nanoparticelle e non proposti in formulazioni spray (17, 19-21, 25-27). La scelta di filtri solari contenenti anche sostanze naturali ad azione antiossidante, antimutagena e anti-immunosoppressiva (carotenoidi, licopene, silimarina, polifenoli, vitamina E, ectoina, acido ferulico, ecc.) può offrire grandi vantaggi in termini di limitazione del danno attinico acuto e cronico (28-30).

## Bibliografia

1. Cust AE et al. Early-life sun exposure and risk of melanoma before age of 40 years. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 885-97.
2. Xie J, Kiuru M, Pollock BH, Keegan THM. Sun protection behaviors, healthcare access, and smoking among melanoma survivors. *J Cancer Surviv*, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11764-024-01727-8>
3. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22 (5): 290-298.
4. Stamatas GN et al. Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 125-131.
5. Volkmer B, Greinert R. UV and children's skin. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 107: 386-388.
6. Green AC, Wallingford SC, Mc Bride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 107: 349-55.
7. Saes da Silva E, Tvaares R, da Silva Paulitsch F, Zhang I. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018; 28 (2): 186-201.
8. Alonso-Belmonte C, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A. Current state of skin cancer prevention: a systematic review. *Actas Dermosifilogr* 2022; 113 (8): 781-91.
9. Ruegg CS et al. Challenges in assessing the sunscreen-melanoma association. *Int J Cancer* 2019; 144 (11): 2651-68.
10. Hu W et al. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. *BMC Cancer* 2022; 22: 836.
11. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and risk factors of melanoma: a review. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11 (Suppl. 1).
12. Deady S, Sharp L, Comber H. Increasing skin cancer incidence in young, affluent, urban populations: a challenge for prevention. *Br J Dermatol* 2014; 171 (2): 324-31.
13. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *CMAJ* 2020; 192.
14. Santandel Ballestin S, Luesma Bartolomé MJ. Toxicity of different chemical components in sun cream filters and their impact on human health: a review. *Appl Sci* 2024; 13: 712.
15. Breakell T et al. Ultraviolet filters: dissecting current facts and myths. *J Clin Med* 2024; 13: 2986.
16. Suh S, Pham C, Smith J et al. The Banned Sunscreen Ingredients and Their Impact on Human Health: A Systematic Review. *Int J Dermatol* 2020 September; 59 (9): 1033-1042.
17. Regolamento (UE) 2023/1490 della Commissione del 19 luglio 2023: utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione.
18. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol* 2019; 19 (11): 688-701.
19. Echeveste P, Fernández-Juárez V, Brito-Echeverría J et al. Toxicity of inorganic nanoparticles and commercial sunscreens on marine bacteria. *Chemosphere* 2024; 364.
20. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 35 (6): 442-446.
21. Nanomaterials in Sunscreen products-COSlaw.Eu. <https://coslaw.eu/nanomaterials-in-sunscreen-products/>
22. Corinaldesi C et al. Impact of inorganic UV filter contained in sunscreen products on tropical stony corals (*Acropora* Spp.). *Sci Total Environ* 2018; 637-638: 1279-1285.
23. Balk SJ. Sun Protection. *Pediatr Rev* 2023 Apr 1; 44 (4): 236-239.
24. Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. *J Cutan Med Surg* 2019 Jul/Aug; 23 (4): 357-369.
25. Pantelic MN et al. Ultraviolet filters in the United States and European Union: a review of safety and implications for the future of US sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88: 632-46.
26. EWG's 16<sup>th</sup> annual guide to sunscreen. Environmental Working Group (EWG). 2022 May 5.
27. Pellacani G et al. Photoprotection: current developments and controversies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38 (Suppl. 5): 12-20.
28. Fliieger J et al. Skin protection by carotenoid pigments. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 1431.
29. Yeager DG, Lim HW. What's new in photoprotection. A review of new concepts and controversies. *Derematol Clin* 2019; 37: 149-57.
30. Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztein H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31(6): 332-336.

# Appunti di semeiotica rinologica pratica

## Parte prima: ispezione e palpazione

Luigi Di Bernardino<sup>1</sup>, Piercarlo Salari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra e Ricercatore, Centro Salute, Piantedo (So)

<sup>2</sup>Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

Il presente è il primo di due articoli dedicati alla semeiotica rinologica fisica (non strumentale) e riassumerà alcune nozioni cardine dell'esame obiettivo, senza l'ambizione di proporre una trattazione esaustiva e multidisciplinare, ma con un intento eminentemente pratico.

Inquadra il QR Code per leggere l'introduzione completa



### Elementi basilari dell'ispezione

Per quanto oggi, soprattutto nelle ragazze, il naso sia oggetto di attenzione, tanto ossessiva quanto spesso immotivata, è implicito che la priorità del pediatra rimanga focalizzata sull'aspetto funzionale e non su quello estetico, peraltro condizionato da fattori etnici ed eredo-familiari. Un presupposto fondamentale è naturalmente la conoscenza del normale processo di sviluppo anatomico (**Fig. 1**): nei primi anni di vita il naso è morbido, distendibile e squadrato, con narici inclinate superiormente, mentre verso la pubertà tende ad assottigliarsi e ad allungarsi e le narici si orientano a poco a poco inferiormente. Le femmine raggiungono l'84% della crescita nasale adulta a 12 anni, i maschi l'87% a 15 anni. Le strutture ossee si consolidano nel corso dell'adolescenza mentre quelle cartilaginee continuano a crescere fino all'età adulta.

- **Aspetto esterno:** è fondamentale valutare la simmetria del naso, eventuali deviazioni del setto nasale, segni di trauma pregresso o recente o alterazioni congenite, come la labiopalatoschisi.
- **Cute e mucose:** va cercata la presenza di eritema, edema, croste o lesioni: la presenza di secrezioni può indicare infezioni o allergie (in quest'ultimo caso la mucosa, illuminabile con un semplice otoscopio, appare congesta e pallida).
- **Respirazione:** notare se il bambino respira con la bocca aperta, presenta respiro rumoroso o dilatazione delle narici durante l'inspirazione, segni che possono indicare ostruzione nasale, come vedremo nel prossimo articolo.
- **Presenza di secrezioni:** è importante valutarne tipologia e carattere (secrezione trasparente, purulenta, ematica e mono- o bilateralità (elementi utili per differenziare tra rinite virale, batterica o presenza di corpo estraneo).

## La superficie cutanea

La pelle della regione nasale rispecchia gli elementi notoriamente caratterizzanti il rivestimento cutaneo del bambino rispetto a quello dell'adulto, in particolare il ridotto spessore epidemico, la minore produzione di sebo (fino alla pubertà) e una più spiccata e frequente reattività agli sbalzi di temperatura, soprattutto nel neonato, in relazione a una termoregolazione meno efficiente e a una maggiore visibilità del sottostante reticolo vascolare. Le manifestazioni dermatologiche con possibile localizzazione nasale sono molteplici; le principali da ricordare sono:

- **in epoca neonatale:**
  - il milio neonatale, caratterizzato dalla comparsa di piccole papule bianche transitorie causate dalla ritenzione di cheratina nei dotti pilosebacei immaturi
  - l'eritema tossico;
- **nelle età successive:**
  - dermatiti eczematose (dermatite atopica, dermatite seborroica e dermatite irritativa da contatto)
  - infezioni cutanee (impetigine da Streptococco o Stafilococco, a cui si associano croste giallastre per lo più intorno alle narici; follicolite; herpes simplex, caratterizzato da vescicole dolorose in sede perinasale)
  - esantemi virali (morbillo, rosolia, varicella)
  - dermatopatie infiammatorie e autoimmuni (lupus eritematoso, di cui patognomico è l'eritema a farfalla "a ponte" sul naso, porpora di Schönlein-Henoch, dermatomiosite)
  - manifestazioni vascolari e proliferative (emangiomi infantili, teleangectasia emorragica ereditaria)
  - manifestazioni allergiche (orticaria, fototossicità, fotoallergia).

## Indizi patognomici

Le dermatosi che interessano il naso sono diagnosticabili su base clinica e il più delle volte richiamano le manifestazioni di altre regioni corporee. Tre condizioni, in particolare, meritano di essere evidenziate:

- il **"solco trasverso"**: la presenza di una piega orizzontale nel terzo inferiore del naso è patognomica di rinite allergica e si associa al cosiddetto salute allergico, caratterizzato dallo schiacciamento della punta del naso con il palmo della mano con la finalità di ridurre il prurito: anche se nel corso della visita il bambino non dovesse compierlo, è sufficiente chiedere ai genitori se lo abbiano mai notato questo gesto, che il più delle volte viene scambiato per un tic. Un altro segno talvolta associato sono le pliche di Dennie Morgan;
- la **facies adenoidea**: è il tipico aspetto del bambino che soffre di ipertrofia delle adenoidi, e, oltre ad associarsi a otiti ricorrenti e disturbi del sonno, è caratterizzato da alterazioni correlate all'ostruzione e alla frequente respirazione orale: viso allungato, bocca costantemente aperta, labbra ipotoniche e palato ogivale;
- la **fibrosi cistica**: non è possibile descrivere una facies caratteristica della fibrosi cistica, che tuttavia sia associata ad alterazioni a carico del distretto nasale correlate a infiammazione cronica, secrezioni dense e infezioni ricorrenti. La presenza di poliposi nasale, rara nei bambini, è un segnale sospetto che dovrebbe sempre portare a un approfondimento diagnostico.

## La palpazione

Si tratta di una manovra che, per quanto semplice, può essere preziosa ed è finalizzata alla rilevazione della **consistenza**: palpate delicatamente il dorso nasale e le aree circostanti, corrispondenti alla proiezione dei seni paranasali consente di rilevare in particolare dolenzia o tumefazioni che, in linea con un eventuale aspetto eritemato-edematoso, possono suggerire o confermare un quadro di rinosinusite o di altre patologie infiammatorie. La palpazione può anche includere la valutazione della **pervietà delle narici** mediante la chiusura manuale (praticata anche dallo stesso bambino, se collaborante) di una narice per volta al fine di riscontrare un'eventuale difficoltà respiratoria.

## Suggerimenti per un'esplorazione sistematica

La presente tabella, con un intento pratico e senza pretesa di esaustività e completezza, si propone un richiamo schematico ai principali elementi di valutazione e alle più comuni ipotesi diagnostiche (non citate in ordine di frequenza o priorità), con opportuna differenziazione del periodo neonatale.

Elementi da osservare	Periodo neonatale		Epoche successive	
	Possibili segni da ricercare/valutare	Possibili patologie da considerare	Possibili segni da ricercare/valutare	Possibili patologie da considerare
Dimensione Forma	Presenza di secrezioni (aspetto, quantità, odore)	Traumi	Presenza di secrezioni (aspetto, quantità, odore, mono- o bilateralità)	Corpo estraneo*
Colorito		Atresia delle coane		Traumi
Allineamento	Crostificazione	Fibrosi cistica		Allergopatie
Simmetria	Edema cutaneo e/o mucosale	Deviazione del setto	Crostificazione	Poliposi nasale (rara fino all'età adolescenziale)
Integrità cutanea	Difficoltà di alimentazione (ad es. interruzioni/distacchi frequenti durante le poppate)	Esposizione intrauterina a teratogeni	Edema cutaneo e/o mucosale	Rinopatie/rinosinusopatie infettive o infiammatorie
Forma, ampiezza e mobilità delle narici	Cianosi durante le poppate	Sindrome fetoalcolica	Epistassi	Dermopatie
Aspetto della mucosa (colore, consistenza)	"Snuffing" persistente	Sindromi genetiche o malformative	Alitamento delle pinne nasali	Fibrosi cistica
	Appiattimento o prominente della radice	Teratoma	Prurito (e sintomi intercorrelati)	Tumori (ad es. linfoma, glioma, carcinoma)
	Presenza di masse	Emangioma	Presenza di masse	

\*Secrezione monolaterale raramente ematica; particolare attenzione va riservata se si tratta di una batteria a bottone.

## Principali quadri sindromici

- **Sindrome di Down**: nel contesto dell'ampio e variegato fenotipo, nella trisomia 21 si osservano naso piccolo e ponte nasale ampio.
- **Sindrome di Treacher-Collins (Fig. 2)** (o Sindrome di Franceschetti o disostosi mandibolo-facciale): in aggiunta alle alterazioni dei padiglioni auricolari, delle rime palpebrali (incline

verso il basso) e all'atresia dei dotti lacrimali, si riscontra un naso prominente. La diagnosi differenziale si pone con la Sindrome di Nager (radice del naso allargata, punta del naso globosa, micrognazia), l'acondroplasia e la Sindrome di Pierre-Robin (micrognazia e palatoschisi). Una radice del naso prominente è presente anche nella Sindrome di Di George.

- **Sindrome di Crouzon (Fig. 3)** (craniosinostosi precoce e ipoplasia faciale): è associata a mutazione del gene codificante per il recettore del FGFR-2 (fattore di crescita dei fibroblasti) e comporta spesso allargamento della radice nasale e deviazione del setto nasale, che costringe il paziente a respirare a bocca aperta.
- **Sindrome di Apert (Fig. 4)** (acrocefalosindattilia): il naso è descritto "a becco".
- **Sindrome di Noonan:** oltre ad alterazioni cardiache, dismorfismi e ripercussioni sullo sviluppo staturale e psicomotorio, è caratterizzata da appiattimento della radice nasale.
- **Sindrome di Goldenhar (Fig. 5)** (displasia oculo-auricolo-vertebrale o microsomia emifacciale): lo sviluppo del naso appare incompleto.

## L'igiene nasale biofunzionale

L'igiene biofunzionale delle fosse nasali nei bambini, soprattutto in presenza di rinopatie di qualsiasi natura, desta spesso nei loro genitori il timore di effettuare manovre sbagliate e procurare involontariamente danni ma rappresenta un bagaglio che il pediatra deve veicolare sin dalle prime epoche di vita per una serie di effetti vantaggiosi:

- **favorisce la respirazione, e quindi il sonno e, nel bambino più grande, la fonazione;**
- esplica un **effetto decongestionante e antinfiammatorio** sulla mucosa nasale, ripristinando la pervietà rinofaringea;
- **previene la crostificazione** delle secrezioni, che sono in sé un ulteriore fattore irritativo per la mucosa stessa;
- concorre a preservare l'**integrità anatomica e funzionale delle ciglia vibratili**, la cui attività concorre al drenaggio del muco (clearance mucociliare);
- **diluisce eventuali allergeni e agenti patogeni** rimasti "intrappolati" nelle secrezioni;
- predispone la mucosa nasale all'**applicazione di preparati topici**, favorendone così l'assorbimento e l'azione farmacologica;
- è efficace nel mantenere la **funzione olfattiva e gustativa**: a tale riguardo non bisogna dimenticare che nelle prime epoche di vita il bambino è dotato di una spiccata sensibilità agli odori (nella mucosa nasale, la cui superficie è stimata in circa 150 cm<sup>2</sup>, è presente un milione di cellule sensibili agli odori), che si ridurrà negli anni successivi ma, almeno fino al dodicesimo mese di vita, gli consente di orientarsi nell'ambiente prima della maturazione dell'apparato visivo.

Inquadra il QR Code per visionare le figure citate nel testo



## Bibliografia essenziale

- Greydanus DE et al. The pediatric diagnostic examination. McGraw Hill 2008.
- Government of Western Australia Department of Health. Physical assessment 0 to 4 years. <https://www.caHS.health.wa.gov.au/~media/HSPs/CAHS/Documents/Community-Health/CHM/Physical-assessment-0-to-4-years.pdf?thn=0>
- Kinshuc AC, Clarke RW. Nasal masses in children. The Otorhinolaryngologist 2012; 5: 133-138.
- Zalzal HG, O'Brien DC, Zalzal GH. Pediatric Anatomy: Nose and Sinus. Operative Techniques in Otolaryngology 2018; 29: 44-50.

# La scialorrea: dalla fisiopatologia alla clinica

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

La scialorrea, denominata anche ptialismo e, in lingua inglese, *drooling*, può essere definita come una condizione clinica caratterizzata da una perdita eccessiva e involontaria dal cavo orale di saliva, per lo più indipendente da un aumento della produzione di quest'ultima. Entro certi limiti, essa è compatibile con uno sviluppo normale, mentre in alcuni casi, meritevoli di attenzione da parte del Pediatra di Famiglia, in qualità di primo attento osservatore del bambino, è causata da un deficit del controllo oromotorio o da difficoltà nella deglutizione.

La presente trattazione, mirata a un'introduzione in ambito epidemiologico e fisiopatologico, si propone come prima di una serie di articoli dedicata a questa problematica per la quale sono oggi disponibili varie opzioni e strategie di approccio.

## Funzioni della saliva

Le funzioni della saliva sono molteplici. Queste sono le principali:

- esplica un ruolo antimicrobico, mediato da molecole, quali per esempio lisozima, lattoferrina, IgA secretorie, istatine e defensine, che inibiscono la crescita di batteri, funghi e virus;
- concorre ad avviare la digestione degli zuccheri, grazie alla presenza dell'enzima alfa-amilasi;
- lubrifica e protegge la mucosa orale ed esofagea tamponando l'acidità e stabilizzando il pH;
- svolge un'azione protettiva nei confronti dei denti e delle gengive e naturalmente
- predispone gli alimenti alla masticazione e deglutizione.

## Il processo di produzione della saliva

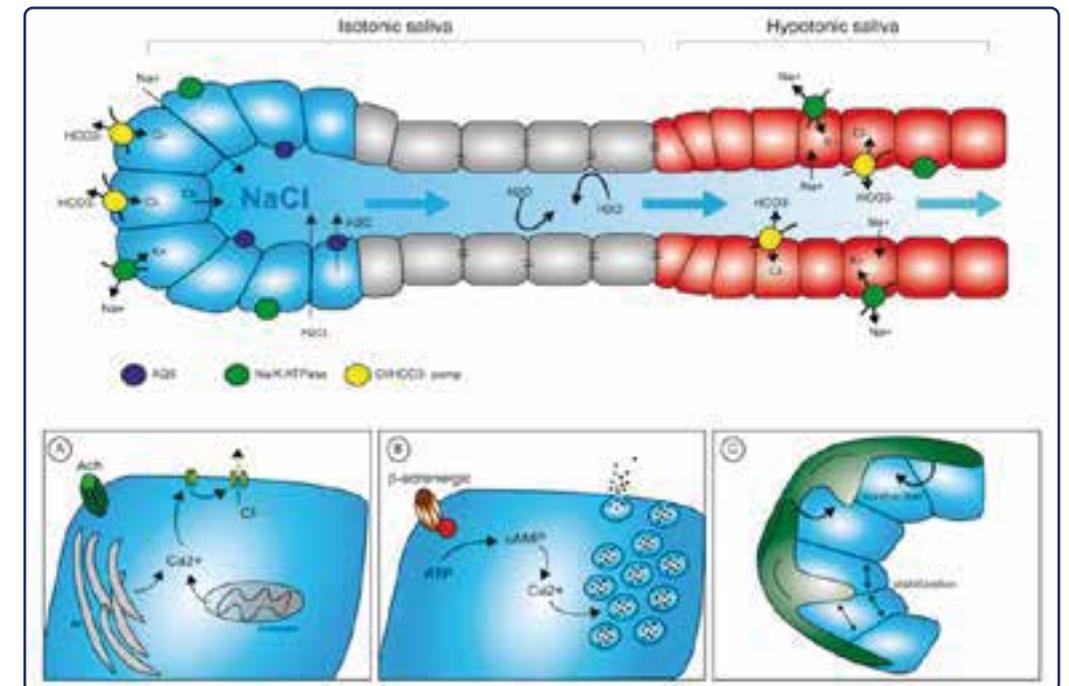
La saliva è un fluido siero-mucoso prodotto sulla base di una particolare sequenza di processi, che portano a un suo progressivo incremento di concentrazione (Fig. 1), e da tre coppie di ghiandole salivari:

- **ghiandole sottomandibolari**, responsabili del 60% della secrezione totale, producono saliva di consistenza sierosa;

- **ghiandole parotidi**: producono circa il 30% della saliva, attivate principalmente durante l'assunzione di cibo;
- **ghiandole sottolinguali**: secernono il restante 10%, con una saliva più ricca in mucina e ptialina (ossia dal carattere più marcatamente mucoso).

La produzione giornaliera di saliva in un individuo varia tra 500 e 2.000 ml, ed è influenzata da fattori come l'alimentazione, il ritmo circadiano e gli stimoli sensoriali. Il controllo della secrezione salivare è regolato dal sistema nervoso autonomo, con un bilanciamento tra le componenti simpatiche e parasimpatiche.

La saliva viene generalmente secreta a una velocità compresa tra 0,3 e 7,0 ml/min, con un picco in concomitanza dell'assunzione di cibo e un calo durante il sonno e in un individuo sano il volume giornaliero può raggiungere una media di 1-1,5 litri. La quantità e la qualità dei componenti salivari sono influenzate dal ritmo circadiano, dall'attività e dalla stimolazione delle ghiandole salivari nonché da altri fattori quali età, sesso e gruppo sanguigno del paziente. Il pH salivare viene mantenuto entro un intervallo abbastanza ristretto di valori, generalmente, tra 6,0 e 7,4.



**Figura 1:** Produzione della saliva (parte alta) e regolazione della secrezione (parte bassa). La saliva primitiva è ricca di elettroliti che richiamano acqua nel lume ghiandolare. In una seconda fase gli elettroliti vengono riassorbiti tramite le cellule epiteliali del dotto: la loro concentrazione nella saliva di conseguenza si riduce. A) Rappresentazione schematica dei livelli di controllo intracellulare da parte degli ioni calcio in risposta a stimoli muscarinici. B) La secrezione di proteine nel lume richiede la degranulazione mediata dal calcio in risposta alla stimolazione adrenergica. C) Le cellule mioepiteliali partecipano alla contrazione meccanica che stimola la secrezione e alla stabilizzazione della struttura acinare durante la fase di riposo. Ach: acetilcolina; AQ5: aquaporina-5 (Fonte: Porcheri et al., voce cit.).

## Il confine tra fisiologia e patologia

Nei bambini con sviluppo normale la scialorrea è **fisiologica** nei primi mesi di vita, in particolare durante la dentizione, e tende a risolversi con la maturazione delle abilità oromotorie entro i 4 anni (è tuttavia riportata la sua permanenza in circa il 3% dei bambini oltre tale limite di età).

La **scialorrea patologica** è più frequente nei bambini con disabilità neurologiche, come la paralisi cerebrale infantile (ne è interessato il 40-60% dei bambini), la Sindrome di Angelman e le malattie neuromuscolari. Tutte le forme patologiche determinano implicazioni rilevanti e un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente e della sua famiglia.

## Aspetti fisiopatologici

La scialorrea patologica non è generalmente dovuta a un'iperproduzione di saliva, ma a un deficit nella gestione della deglutizione e nella coordinazione neuromuscolare dell'orofaringe. I principali meccanismi fisiopatologici responsabili comprendono:

- una ridotta frequenza di deglutizione: i bambini con paralisi cerebrale, ad esempio, deglutiscono meno frequentemente, portando a un accumulo di saliva in bocca;
- ipotonia muscolare: debolezza nei muscoli delle labbra, lingua e mandibola;
- alterazioni anatomiche: macroglossia, ipertrofia tonsillare o malformazioni craniofacciali;
- ridotta sensibilità orale: la percezione alterata può ridurre la consapevolezza dell'accumulo di saliva.

## Criteri classificativi

La scialorrea può essere classificata sulla base di diversi criteri:

- **Per grado di severità:**
  - **lieve:** presenza minima di saliva sulle labbra;
  - **moderata:** inumidimento del mento e necessità di cambi occasionali di indumenti;
  - **severa:** inumidimento continuo di vestiti e superfici.
- **Per frequenza:**
  - **occasionale:** durante specifiche attività;
  - **costante:** presente per gran parte della giornata.
- **Per tipologia (o localizzazione):**
  - **anteriore:** fuoriuscita di saliva dalle labbra;
  - **posteriore:** il secreto salivare scivola nella faringe comportando il rischio di aspirazione polmonare.

## Principali implicazioni

La scialorrea può promuovere varie problematiche che si possono distinguere in tre ordini principali: fisico, psicosociale e familiare.

Per quanto riguarda le prime va sottolineato l'eccesso di saliva, a seguito di un contatto prolungato con la cute, può causarne irritazione, macerazione e infezioni a livello peri-orale, oltre a contribuire ad alitosi. La permanenza di saliva nella bocca aumenta il rischio di disidratazione e di carie dentale, specialmente in caso di difficoltà nella gestione dell'igiene orale. Nei casi di scialorrea posteriore, come già accennato, sussiste inoltre un rischio reale di aspirazione della saliva, che può portare a infezioni respiratorie gravi come le polmoniti ab ingestis: le malattie respiratorie sono la principale causa di ricoveri e mortalità tra i giovani affetti da paralisi cerebrale, dei quali interessano cronicamente il 25%. Oltre alle implicazioni fisiche poc'anzi descritte, la scialorrea comporta notevole impatto sulla sfera psicosociale del bambino, nel quale può causare imbarazzo e isolamento sociale, influenzando negativamente la percezione di sé e riducendo l'autostima. Queste conseguenze possono ripercuotersi anche sulla frequenza e partecipazione scolastica, limitando l'apprendimento e lo sviluppo sociale.

Non meno importanti sono i risvolti della scialorrea sull'intero nucleo familiare: genitori e caregiver devono affrontare un maggior impegno assistenziale per mantenere il bambino deterso e asciutto al fine di prevenire infezioni, il che può essere fonte di stress emotivo. Appare evidente che questo carico, non soltanto gestionale ma anche psicologico, può influire negativamente sulla qualità della vita complessiva della famiglia.

## Approccio clinico: criteri generali

Una diagnosi accurata richiede un approccio multidisciplinare che prevede:

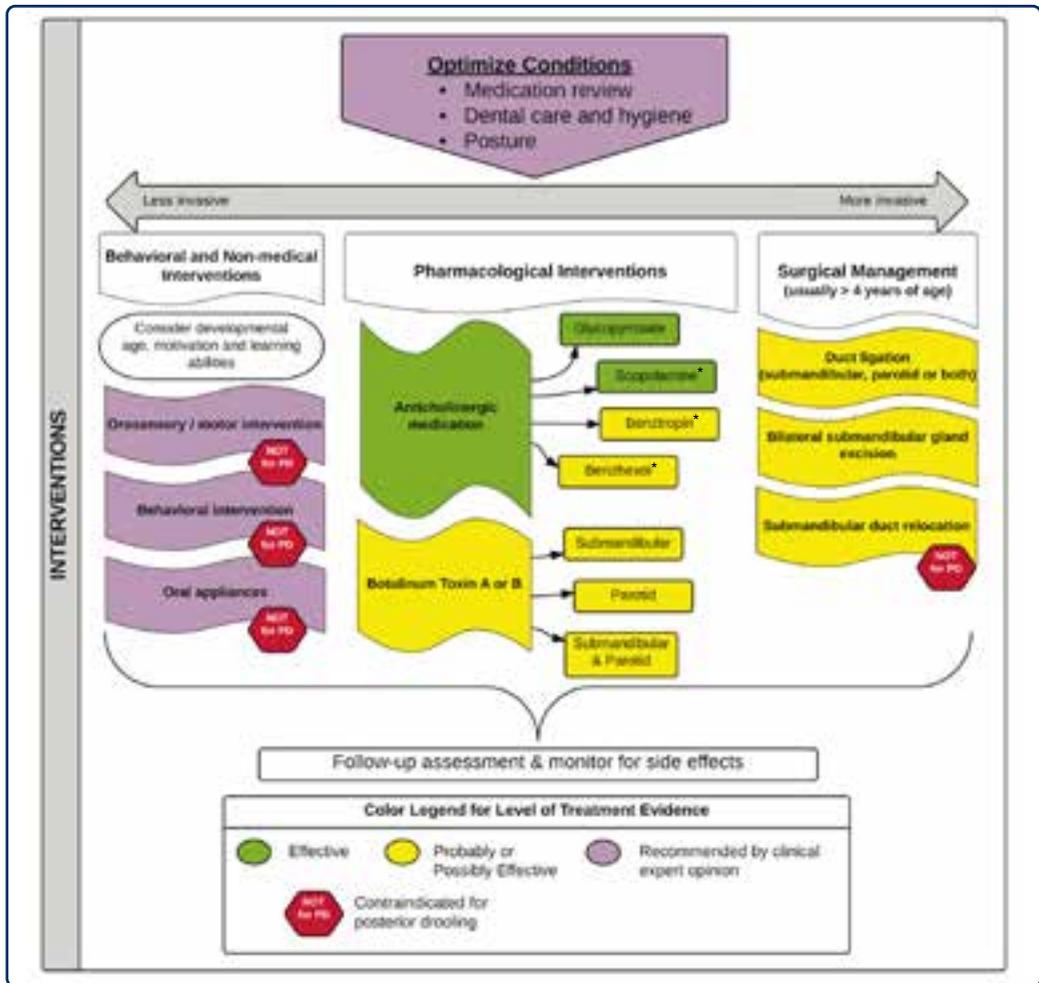
- un'anamnesi dettagliata con particolare attenzione alla raccolta della storia clinica e alla presenza di patologie neurologiche;
- un esame obiettivo che, tra i vari elementi, valuti la funzionalità oromotoria e la postura;
- l'applicazione di specifici strumenti di valutazione, quali la Drooling Impact Scale (DIS) e la scala quantitativa di severità e frequenza della scialorrea.

Benché esuli dall'obiettivo del presente articolo, è opportuno evidenziare che il trattamento della scialorrea presuppone un approccio progressivo e multimodale (Fig. 2) basato su interventi comportamentali, terapie riabilitative e farmacologiche. Tra queste ultime un'opzione da considerare è glicopirronio 320 mcg/ml soluzione orale rimborsato da AIFA con Decreto di riclassificazione in fascia A-PHT pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale lo scorso 27 aprile (Sialanar® - Proveca Pharma Limited).

## Osservazioni conclusive

La scialorrea è una condizione clinicamente significativa nei bambini con disabilità neurologiche. Un approccio collaborativo e multidisciplinare tra Pediatra di Famiglia, Logopedista, Fisioterapista e Neuropsichiatra infantile risulta fondamentale per la gestione ottimale di questa complessa condizione. Il primo, in particolare, svolge un ruolo particolarmente delicato, sia in qualità di primo osservatore del bambino sia di immediato referente per i genitori per quanto riguarda la valutazione diagnostica e clinica, la gestione di eventuali complicanze e comorbidità

e il miglioramento della qualità di vita del bambino e dei suoi familiari con l'adozione di un trattamento precoce. A quest'ultimo riguardo e per completezza di informazione va puntualizzato che il glicopirronio bromuro può essere prescritto dal Pediatra, come pure da altri specialisti e dai Centri ospedalieri, senza necessità di un piano terapeutico.



**Figura 2:** Overview sull'approccio alla scialorrea (Fonte: American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine; link citato). \*Off-label in Italia.

## Bibliografia

- American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AACPDM; <https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/sialorrhea-in-cerebral-palsy>)
- Gibson N, Blackmore AM, Chang AB, Cooper MS, Jaffe A, Kong WR, Langdon K, Moshovis L, Pavleski K, Wilson AC. Prevention and management of respiratory disease in young people with cerebral palsy: consensus statement. Dev Med Child Neurol 2021; 63: 172-182.
- Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. Cells 2019; 8: 976.
- Saniasiaya J, van der Meer G, Toll EC. Drooling in developmentally normal children: a review. J Laryngol Otol 2024; 138: 1061-1064.

# Il bambino che si ammala spesso: Le infezioni respiratorie ricorrenti

Riccardo Castagnoli, Alice Duranti, Silvio Zottoli, Gian Luigi Marseglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

## Introduzione ed Epidemiologia

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono condizioni frequenti nell'infanzia e hanno un impatto rilevante sul piano sociale ed economico. Circa il 25% dei bambini al di sotto dell'anno di vita e il 6% dei bambini nei primi sei anni di vita manifestano IRR, rappresentando una delle principali cause di consulti medici pediatrici in questa fascia d'età. Diversi studi recenti hanno osservato cambiamenti nell'incidenza e nella gravità delle infezioni respiratorie pediatriche, specialmente dopo la pandemia di COVID-19. Benché le IRR siano una patologia benigna destinata ad evolvere favorevolmente, esse interferiscono notevolmente sulla condizione di benessere del bambino e determinano costi medico-sociali rilevanti.



## Definizione

Nell'ambito delle IRR, non vi è ancora accordo nella letteratura scientifica su una definizione univoca di "ricorrenza". Tuttavia, alcuni disturbi respiratori specifici presentano criteri di ripetizione più chiari: ad esempio, la rinite infettiva è considerata ricorrente se si manifesta oltre cinque volte nell'arco di un anno, mentre per l'otite media acuta si parla di ricorrenza quando si registrano tre episodi in sei mesi o quattro episodi in dodici mesi. Per facilitare la gestione e la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in Pediatria, è stato sviluppato un documento di consenso intersocietario che include una definizione aggiornata delle IRR (Tabb. 1 e 2) e si basa su un'analisi della letteratura scientifica internazionale utilizzando la metodologia GRADE.

Esclusioni dalla definizione: bambini con infezioni ricorrenti limitate a un singolo sito (ad esempio, rinosinusiti ricorrenti, otiti medie ricorrenti), immunodeficienze note, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, malformazioni cardio-respiratorie, patologie neuromuscolari e altre patologie polmonari croniche preesistenti.

Tabella 1

Età	Criteri IRR
1-3 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥6 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno, oppure</li> <li>≥2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno</li> </ul>
3-6 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥5 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno, oppure</li> <li>≥2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno</li> </ul>
6-12 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥3 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno, oppure</li> <li>≥2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno</li> </ul>

Tabella 2  
Classificazione della gravità di polmonite

Polmonite lieve-moderata	Polmonite grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura &lt;38,5°C</li> <li>Frequenza respiratoria &lt;50 atti/minuto</li> <li>Lieve impegno respiratorio</li> <li>Non vomito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura &gt;38,5°C</li> <li>Frequenza respiratoria &gt;50 atti/minuto</li> <li>Distress respiratorio grave</li> <li>Alitamento delle pinne nasali</li> <li>Cianosi</li> <li>Grunting</li> <li>Segni di disidratazione</li> <li>Tachicardia</li> <li>Tempo di refill capillare &gt;2"</li> </ul>

## Eziologia e fattori di rischio

I microrganismi responsabili delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini includono, in particolare, numerosi virus e batteri. Gli episodi infettivi iniziano frequentemente con un'infezione virale che può evolvere in una sovrainfezione batterica, in quanto il virus crea un ambiente favorevole alla proliferazione batterica. Virus comuni includono il virus respiratorio sinciziale, i Rhinovirus e i virus influenzali. Tra i batteri, quelli maggiormente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*. I fattori di rischio possono essere classificati in fattori di rischio individuali ed ambientali (Tab. 3).

L'imaturità del sistema immunitario nei bambini costituisce uno dei principali fattori di rischio. Sebbene i bambini con IRR non presentino anomalie evidenti nel loro sistema immunitario, è noto che questo raggiunga la sua piena maturità intorno all'età di 3-5 anni. Nei primi quattro anni di vita, infatti, si può osservare una produzione di anticorpi parzialmente inadeguata, in particolare contro antigeni polisaccaridici, ed una risposta anticorpale poco efficace con carente memoria immunologica. Inoltre, le stesse infezioni virali presentano azione immunodepressiva, alterando l'azione fagocitica dei macrofagi e il reclutamento dei neutrofilii e riducendo il numero dei linfociti CD4+ circolanti, delle immunoglobuline A e di alcune sottoclassi delle immunoglobuline G.

Tabella 3

Fattori di rischio individuali	Fattori di rischio ambientali
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Malnutrizione</li> <li>● Atopia</li> <li>● Basso peso alla nascita</li> <li>● "Immaturità" immunologica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Allattamento artificiale</li> <li>● Esposizione al fumo passivo</li> <li>● Inquinanti ambientali</li> <li>● Basso livello socioeconomico e scarsa igiene</li> <li>● Mancato rispetto del calendario vaccinale</li> <li>● Precoce inserimento in comunità</li> <li>● Numero elevato di conviventi</li> </ul>

Per quanto riguarda il legame tra basso peso alla nascita e IRR, i bambini nati con un peso molto basso (<1.000 g) tendono a manifestare, entro i 7 anni, un numero maggiore di episodi di respiro sibilante, una maggiore incidenza di diagnosi di asma e valori spirometrici più bassi rispetto ai bambini nati con peso normale.

L'atopia richiede particolare attenzione, poiché numerosi studi confermano il suo impatto nelle infezioni respiratorie ricorrenti. In particolare, i bambini con allergie respiratorie sembrano essere più suscettibili alle IRR rispetto ai bambini non allergici, a causa dell'interazione tra allergia e infezioni. La percentuale di bambini con rinosinusite ricorrente che presentano anche un'allergia respiratoria varia dal 15 al 20%. Secondo un altro studio, i due disturbi coesistono fino al 25-70% dei casi. Inoltre, la presenza di allergia respiratoria nei bambini non solo aumenta la frequenza delle infezioni respiratorie, ma ne intensifica anche la gravità.

Vivere in ambienti condivisi, soprattutto nei mesi invernali, in spazi chiusi e affollati, costituisce un fattore di rischio significativo per le IRR, poiché i patogeni si diffondono tramite le goccioline di saliva o il contatto diretto con secrezioni infette. Inoltre, l'inquinamento domestico, come la presenza di allergeni, muffe, umidità e scarsa ventilazione, contribuisce all'aumento del rischio di infezioni respiratorie e patologie allergiche.

Numerosi studi evidenziano che l'esposizione al fumo passivo è correlata a un maggiore rischio di IRR, in quanto indebolisce il funzionamento del sistema immunitario, riducendo la capacità dell'organismo di difendersi dalle infezioni.

L'allattamento al seno, invece, esercita un effetto protettivo contro le infezioni respiratorie ricorrenti e l'asma nei bambini.

Anche la socializzazione precoce nei nidi rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per le IRR.

Il basso livello socioeconomico, la scarsa igiene e la malnutrizione costituiscono ulteriori fattori di rischio per le IRR. Studi hanno evidenziato che il lavaggio frequente delle mani riduce significativamente l'incidenza di infezioni respiratorie nei bambini.

La vaccinazione contro lo pneumococco può fornire una protezione rilevante contro le IRR, in particolare nei bambini con un sistema immunitario compromesso.

Inoltre, la vitamina D svolge un ruolo importante dal punto di vista immunomodulante: livelli insufficienti sembrano essere legati a un numero maggiore di infezioni respiratorie.

## Quadri clinici di presentazione

Le infezioni respiratorie possono coinvolgere le vie aeree superiori e le vie aeree inferiori.

Nella maggior parte dei casi si presentano come un'infezione virale aspecifica delle vie aeree superiori, caratterizzata da febbre, tosse, ostruzione nasale e infiammazione generalizzata delle mucose.

Quadri clinici più specifici che possono associarsi sono:

- **Otite:** in particolare l'otite media acuta (OMA) risulta essere una delle infezioni più comuni delle vie respiratorie superiori nei bambini, sia a livello globale che in Italia. Si tratta di una condizione da non sottovalutare in caso di ricorrenza, persistenza del quadro clinico o presentazione nel lattante con perforazione della membrana timpanica.
- **Faringotonsillite:** prevalentemente di natura virale autolimitante, più raramente da ricondurre ad un'eziologia batterica; in questo caso è spesso sostenuta da Streptococco beta emolitico di gruppo A.
- **Rinosinusite:** caratterizzata da congestione nasale con aumento della produzione di muco, ostruzione respiratoria nasale, alterazione di olfatto e gusto, senso di ovattamento auricolare, senso di peso o cefalea in regione frontale e retro-orbitaria. L'eventuale persistenza o ricorrenza può richiedere una valutazione specialistica per escludere patologie come la fibrosi cistica.
- **Laringo-tracheobronchite** caratterizzata da tosse o **bronchite ostruttiva** che si presenta con tosse, difficoltà respiratoria, anche in apiressia, e rumori patologici rilevati alla valutazione clinica del torace. In caso di ricorrenze e/o persistenza bisogna considerare l'eventuale presenza di atopia e/o di anomalie anatomiche e funzionali.
- **Broncopolmonite:** quadro clinico di maggiore preoccupazione, da non sottovalutare nel momento in cui assume caratteri clinici di ricorrenza e resistenza alla terapia con necessità di ricovero ospedaliero. In questi casi va considerata la localizzazione: in particolare, il coinvolgimento di un singolo lobo polmonare può essere dovuto ad ostruzione bronchiale intraluminale (tracheobroncomalacia, corpo estraneo) o ad una compressione extraluminale (anelli vascolari, tubercolosi, anomalie strutturali quali bronchiectasie, sindrome del lobo medio) o ad altri difetti anatomici (adenomatosi cistica, sequestro polmonare, fistole tracheo-esofagee). Nel caso in cui siano coinvolti più lobi polmonari, bisogna pensare che la patologia di base possa essere un'immunodeficienza, reflusso gastroesofageo grave, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica. Infine, anche i bambini con asma non controllato possono presentare quadri di polmonite ricorrente.

## Gestione del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti

L'inquadramento diagnostico delle infezioni respiratorie ricorrenti si basa sull'esclusione di patologie croniche di varia natura, come malattie genetiche, fibrosi cistica, immunodeficienze primitive e patologie malformative.

La storia clinica personale e familiare del bambino, insieme ad un esame obiettivo accurato, devono orientare la decisione del Pediatra riguardo alla necessità e al tipo di indagini diagnostiche da eseguire.

In presenza di anamnesi positiva per infezioni gravi e atipiche, specialmente causate da patogeni opportunisti, con esordio nei primi mesi di vita, è fondamentale sospettare un quadro di immunodeficienza primitiva, attualmente definiti errori congeniti dell'immunità, e sottoporre i pazienti ad un accurato approfondimento immunologico. La Jeffrey Modell Foundation (JMF) ha identificato i segnali di allarme che possono suggerire un'immunodeficienza primitiva nei bambini, basandosi sulle manifestazioni cliniche e, in alcuni casi, sulla storia familiare (Fig. 1).

Inoltre, è fondamentale prestare attenzione a scarso accrescimento, diarrea cronica o altri sintomi e segni che suggeriscono una malattia sistemica o una patologia organo specifica.

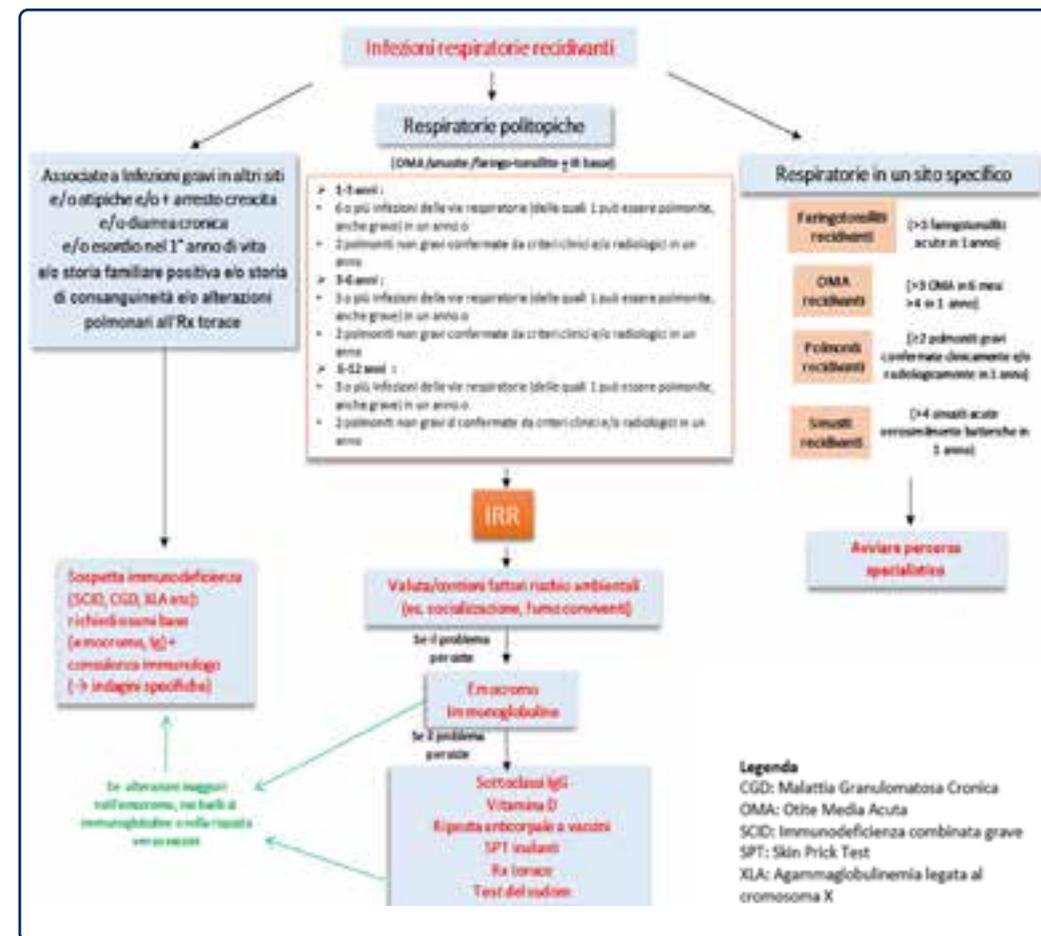
Alla luce delle nuove evidenze che riconoscono la disregolazione immunitaria alla base di alcuni errori congeniti dell'immunità, accanto ai campanelli di allarme della JMF, è importante valutare anche la presenza di manifestazioni cliniche suggestive di immunodisregolazione, come atopia, autoimmunità e linfoproliferazione. Infatti, tali manifestazioni rappresentano il primo segno di malattia in circa il 10% dei pazienti. Ad esempio, è stato descritto il gruppo dei Disordini Atopici Primari, disordini monogenici con predominante fenotipo allergico/infiammatorio, caratterizzati variabilmente da eczema, rialzo importante di IgE totali (soprattutto nei primi mesi di vita), eosinofilia marcata e/o allergia.

Il percorso diagnostico varia in base alla localizzazione delle infezioni respiratorie. Nel caso di infezioni ricorrenti in uno specifico distretto, sarà necessario avviare un percorso diagnostico specialistico mirato. Nel caso di infezioni respiratorie polipatiche ricorrenti (ossia che interessano più siti), dopo aver valutato ed eliminato i fattori di rischio, sarà necessario eseguire esami di primo livello e, se necessario, indagini di secondo e terzo livello. In alcuni casi di infezioni gravi, come polmoniti ricorrenti severe o otite media grave, gli esami di secondo livello possono essere eseguiti insieme a quelli di primo livello, prendendo sempre in considerazione il rapporto rischio-beneficio.



**Figura 1:** Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. Versione italiana disponibile al sito: <https://www.aip-it.org/immunodeficienze/i-10-campanelli-dallarme/>

Nella figura 2 si può osservare un pratico algoritmo con riportate le indagini di primo, secondo e terzo livello raccomandate sulla base della storia anamnestica e clinica.



**Figura 2:** La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti. Consensus intersocietaria 2020. Modificata.

L'esame emocromocitometrico con formula rappresenta un'indagine di I livello fondamentale. Per un'adeguata lettura dell'emocromo è importante ricordare che la conta cellulare deve essere sempre valutata in base all'età del paziente. Infatti, la formula leucocitaria si caratterizza per una prevalenza dei linfociti rispetto ai neutrofili fino all'età di 4-5 anni, in seguito il rapporto tra queste due linee cellulari si inverte.

Un quadro di linfopenia e/o di neutropenia andrà sempre valutato con molta attenzione e, se confermato, solitamente richiede ulteriori approfondimenti, in particolare se associato ad infezioni gravi o causate da patogeni opportunisti.

In realtà, condizioni di neutropenia, soprattutto se lieve/moderata, o linfopenia transitorie, della durata di pochi giorni o settimane, sono relativamente frequenti e spesso sono riscontrate nel contesto di comuni infezioni virali (ad es. infezione da EBV, CMV, Parvovirus B19).

Al contrario, una condizione di neutropenia severa (con valori di neutrofili  $<500/\text{mm}^3$ ) associata a sintomi infettivi ad esordio precoce deve far sospettare una neutropenia congenita severa; così come oscillazioni cicliche della conta dei neutrofili possono indirizzare verso il sospetto di neutropenia ciclica. Similmente, una linfocitopenia marcata ( $<300$  cellule/ $\text{mm}^3$ ) associata ad un quadro clinico caratterizzato da diarrea cronica con distrofia, infezioni polmonari ricorrenti o severe (in particolare se causate da patogeni opportunisti), candidosi orale persistente o sistemica e dermatite grave o eritrodermia, deve far sospettare una SCID (immunodeficienza combinata grave).

Inoltre, è importante prestare attenzione anche alla conta e al volume piastrinico, nel sospetto di sindrome di Wiskott-Aldrich (microtrombocitopenia, eczema e infezioni frequenti) e alla presenza di ipereosinofilia nel contesto dei Disordini Atopici Primari.

Anche il dosaggio delle immunoglobuline (Ig) (IgA, IgM, IgG e IgE totali) rappresenta un test diagnostico di basso costo e di primo livello, sempre da interpretare in funzione dell'età del paziente. Infatti, consente di escludere gli errori congeniti dell'immunità più comuni, come il deficit di IgA, l'ipogammaglobulinemia transitoria e l'immunodeficienza comune variabile.

Il riscontro di bassi livelli di almeno un isotipo delle Ig, soprattutto in caso di IgG, indirizza verso l'esecuzione di ulteriori indagini, tra cui l'immunofenotipo linfocitario (per ricercare i linfociti B maturi in circolo), la risposta anticorpale verso antigeni specifici e il dosaggio delle sottoclassi IgG.

Per quanto riguarda quest'ultimo esame, esso permette di valutare i livelli di IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; IgG1 e IgG3 hanno un ruolo nella risposta verso antigeni proteici, mentre IgG2 e IgG4 sono attive contro gli antigeni polisaccaridici. Si tratta di un test di II livello, indicato in caso di infezioni sinopolmonari o otite media acuta ricorrenti e di deficit di IgA, dove il riscontro di bassi livelli di sottoclassi IgG rende il quadro clinico più severo.

Il dosaggio degli anticorpi specifici verso antigeni proteici o polisaccaridici rappresenta un esame di II livello, che, nella pratica clinica, consiste nel rilievo di IgG verso antigeni vaccinali (ad es. tossoide tetanico, difterico, HbsAg, pneumococcico) o antigeni ematici gruppo-specifici (iso-emoagglutinine anti-A e anti-B). Un test normale è indicativo di un'adeguata capacità di elaborare risposte anticorpali valide, utile per orientarsi verso la probabile natura transitoria di un'ipogammaglobulinemia dell'infanzia (diagnosi effettuabile solo retrospettivamente, quando i valori di Ig divengono normali per età). In caso di riscontro di bassi livelli di Ig contro antigeni vaccinali è indicata la rivalutazione del titolo anticorpale a distanza di 4-6 settimane dalla somministrazione di una dose booster di vaccino. Se il risultato dovesse essere confermato, il paziente dovrà essere ulteriormente indagato, poiché il dato è suggestivo di un potenziale deficit immunologico.

Altre indagini di II livello includono il dosaggio della vitamina D (alla luce della relazione tra bassi livelli di vitamina D ed infezioni respiratorie riportata in alcuni studi), la radiografia del torace (indicata in caso di infezioni delle vie aeree inferiori ricorrenti, soprattutto se associate a sintomi respiratori persistenti) e il test del sudore, come screening per la fibrosi cistica.

Inoltre, un importante esame di secondo livello, che deve essere adeguatamente interpretato, consiste nello studio delle sottopopolazioni linfocitarie con un pannello ristretto (linfociti CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+) oppure più esteso (distingue tra i diversi sottotipi di linfociti T e B). Quest'ultimo esame rappresenta un'indagine più approfondita di terzo livello, così come il test di proliferazione dei linfociti dopo stimolo con mitogeni o antigeni, la citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 (DHR) in caso di sospetto di malattia granulomatosa cronica, la citofluorimetria delle molecole di adesione della membrana leucocitaria (se è sospettato il deficit di adesione leucocitaria, LAD), ulteriori test funzionali e non funzionali specifici sulla base del difetto immunologico ipotizzato e, infine, le indagini genetiche.

## Profassi delle infezioni respiratorie ricorrenti

In considerazione dell'elevata incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti e dell'impatto rilevante sulla qualità di vita del bambino e della famiglia, negli ultimi anni sono stati valutati alcuni interventi terapeutici finalizzati alla prevenzione delle IRR.

In particolare, sono stati studiati i modificatori della risposta biologica, sostanze che possono modulare la risposta immunologica dell'organismo attraverso l'azione agonista sui Toll-Like Receptors (TLR), la regolazione della produzione di interleuchine e la stimolazione della risposta cellulare adattativa, migliorando l'azione del sistema immunitario contro le infezioni microbiche. Tra queste molecole sintetiche, pidotimod è quella più analizzata e per la quale esistono evidenze scientifiche più solide. Nella maggior parte dei casi i dati suggeriscono l'efficacia di pidotimod nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti. Il pidotimod ha un buon profilo di sicurezza e la scheda tecnica del prodotto venduto in Italia ne indica l'utilizzo nei bambini con età maggiore di 3 anni. I due dosaggi consigliati prevedono: 400 mg al giorno per 2 mesi in autunno oppure 400 mg per 1-2 volte al giorno per 10 giorni al mese da ottobre ad aprile, sempre da assumere lontano dai pasti.

Dati positivi (in termine di riduzione del numero di episodi infettivi, di giorni di scuola e di lavoro persi rispettivamente per i bambini e i familiari e di riduzione dell'uso di antibiotici) sono emersi anche da studi riguardanti OM-85, lisato batterico, molecola in grado di attivare la risposta immunitaria innata e adattativa. In popolazioni selezionate di bambini, in particolare coloro che sperimentano un numero più elevato di IRR all'anno, può essere indicato l'utilizzo, secondo il seguente schema di somministrazione: 3,5 mg al giorno per 10 giorni consecutivi al mese per 3 mesi. OM-85 ha un buon profilo di sicurezza ed è controindicato nei bambini di età inferiore all'anno, con malattie autoimmuni o infezioni intestinali acute.

Risultati promettenti sono stati riscontrati anche in alcuni studi relativi alla somministrazione profilattica di *Streptococcus salivarius* K12, dimostrando una riduzione degli episodi di faringotonsilliti ricorrenti streptococciche, del numero di terapie antibiotiche prescritte, ma anche degli episodi di infezioni virali.

Per quanto riguarda la vitamina D, la sua supplementazione nella profilassi delle IRR è indicata in caso di condizioni di insufficienza di vitamina D o di rischio maggiore di carenza,

tra cui etnia non caucasica con pelle scura, ridotta esposizione alla luce solare e/o uso costante di filtri solari, adozione internazionale, obesità, diete inadeguate (ad esempio dieta vegana), malattie renali croniche, insufficienza epatica e/o colestasi, sindromi di malassorbimento (ad esempio fibrosi cistica, malattie infiammatorie intestinali, celiachia alla diagnosi, ecc.) e terapie croniche (anticonvulsivanti, glucocorticoidi sistemici, terapia antiretrovirale, antifungini sistemici).

Infine, sono sicuramente raccomandate in età pediatrica le vaccinazioni antipneumococica e antinfluenzale e la necessità di scoraggiare l'esposizione dei bambini al fumo passivo e agli inquinanti, in particolare alle muffe e all'umidità, al fine di prevenire le IRR. Inoltre, è risaputo che il lavaggio accurato delle mani rappresenti una delle migliori pratiche per ridurre le infezioni.

## Conclusioni

Frequentemente il Pediatra è chiamato a prendersi cura del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti e della sua famiglia. È bene sapere che nella maggior parte dei casi si tratta di bambini sani, con una predisposizione ad infezioni ricorrenti legata a fattori costituzionali ed ambientali e che non presentano segnali di allarme per un deficit immunitario. Pertanto, in considerazione della natura benigna degli episodi infettivi che solitamente interessano le vie aeree superiori e presentano un'eziologia virale, la maggior parte dei casi non richiede approfondimenti diagnostici. Infatti, la frequenza di tali episodi tende a diminuire spontaneamente dopo i 6 anni di età, in correlazione con l'acquisizione di una maggior immunocompetenza.

Il ruolo del Pediatra è fondamentale nell'utilizzo razionale degli antibiotici e nell'educare le famiglie ad agire sui fattori di rischio modificabili delle IRR, come garantire l'adesione al calendario vaccinale, evitare il fumo, promuovere l'allattamento materno e una dieta normovariata e adottare le buone norme igieniche in ambito personale e domestico. Inoltre, è opportuno gestire il singolo episodio infettivo in base alla localizzazione, seguendo le Linee Guida appropriate per ciascun caso.

Infine, è, però, importante che il Pediatra riconosca quel numero limitato di casi che possono essere spia di un'eventuale patologia sottostante, quali gli errori congeniti dell'immunità o la fibrosi cistica. La valutazione andrà fatta sulla base delle anomalie nella presentazione e/o nella persistenza ed evoluzione dell'infezione o in caso di concomitante presenza di altri segni clinici di allarme. In questi casi specifici è importante che il bambino venga indirizzato verso opportuni approfondimenti diagnostici e una valutazione specialistica.

Per visionare la bibliografia inquadra il QR Code con il tuo cellulare



# Prevenzione dell'influenza: criteri di scelta del vaccino

Susanna Esposito

Direttore della Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Parma; Direttore della Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; President of the World Association for infectious Diseases (WAidid)

La vaccinazione antinfluenzale, raccomandata a partire dai 6 mesi di vita, rappresenta la strategia più efficace per prevenire l'influenza e ridurre le complicanze. Nella stagione epidemica precedente il tasso di copertura nazionale registrato nella fascia d'età 6 mesi - 6 anni è risultato però inferiore al 14%, per cui è importante ricordare ai Pediatri di non desistere dal promuoverla attivamente. La disparità sul territorio, che oscilla da oltre il 20% in alcune aree al 5% evidenzia infatti come la vaccinazione antinfluenzale non sia percepita come prioritaria nella popolazione pediatrica, anche in regioni con elevate coperture per altre vaccinazioni di routine.



## L'impatto dell'influenza

Va ricordato che la fascia di età inferiore ai 6 anni è particolarmente colpita, con implicazioni cliniche ed epidemiologiche rilevanti: al di sotto dei 2 anni, l'influenza aumenta il rischio di sovrainfezioni batteriche (polmoniti e otiti) e di abuso di antibiotici e tra i 2 e i 6 anni, malgrado una minore incidenza di complicanze batteriche, il virus trova nei bambini un veicolo di rapida diffusione in contesti scolastici e familiari. La bassa copertura vaccinale in età evolutiva, oltre a risentire ancora dell'effetto della pandemia, è legata anche a una scarsa sensibilizzazione: mentre per gli anziani le iniziative di sostegno sono strutturate ed efficaci, infatti, l'approccio alla popolazione pediatrica risulta ancora disomogeneo e frammentato e richiederebbe non soltanto l'adesione alle raccomandazioni ministeriali, ma anche l'attuazione di adeguate campagne di informazione per richiamare l'attenzione al possibile impatto delle conseguenze più temibili dell'influenza e al fatto che l'aumento della copertura vaccinale, oltre a proteggere i più piccoli da forme gravi della malattia, contribuirebbe anche a ridurre la circolazione del virus, con risvolti favorevoli sulle fasce più vulnerabili della popolazione e riduzione della spesa assistenziale. Un ulteriore dettaglio importante è un monitoraggio meticoloso e capillare delle coperture sul territorio da parte delle istituzioni sanitarie.

## I vaccini

I vaccini antinfluenzali conferiscono protezione contro due tipi di virus A (H1N1 e H3N2) e due tipi di virus B. Si possono differenziare in due categorie:

- vaccini inattivati quadrivalenti (IIV), che si possono somministrare a partire dal sesto mese (dalla prossima stagione epidemica 2025/2026, i vaccini antinfluenzali saranno trivalenti, in linea con le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS e dell'Agenzia Europea per i Medicinali - EMA);
- un vaccino vivo attenuato (LAIV) indicato dai 2 ai 18 anni.

I primi si somministrano per via intramuscolare, nella superficie anterolaterale della coscia fino ai 2 anni d'età o nel deltoide nei bambini più grandi (nei bambini d'età inferiore a 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati contro l'influenza deve essere somministrata una seconda dose dopo un intervallo di almeno 4 settimane). Il LAIV è in formulazione spray e si somministra mediante un applicatore nasale monouso che con uno spruzzo eroga una dose di 0,1 ml in ogni narice.

## I criteri di una scelta appropriata

La disponibilità di preparati diversi amplia la possibilità di scelta; nel caso dell'influenza un potenziale fattore di interesse per i genitori è la minore "invasività" della via intranasale rispetto alla tradizionale via iniettiva, mentre agli occhi del Pediatra possono risultare attraenti del LAIV la comodità e la rapidità della somministrazione, senza bisogno di svestire il bambino. È tuttavia opportuno richiamare alcuni elementi che il Pediatra deve tenere in considerazione nella proposta del preparato.

A prescindere dal rischio di reazioni allergiche gravi (per lo più a fronte di pregressi episodi di ipersensibilità), che rappresenta una controindicazione rara e dal fatto che il vaccino spray, potendo essere impiegato dopo i 2 anni, non copre il periodo di vulnerabilità più marcata del bambino, è bene ricordare alcuni aspetti di quest'ultimo riportati nella scheda tecnica e nelle Raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics.

Innanzitutto la presenza di uno stato di raffreddamento, che normalmente non è una controindicazione alla vaccinazione, suggerirebbe il rinvio della somministrazione del LAIV, in quanto la presenza di muco nelle fosse nasali potrebbe ridurre l'assorbimento del preparato. Dopo i due anni la condizione più comune in cui possono insorgere dubbi e perplessità sull'impiego del vaccino nasale è fondamentalmente l'asma. Per quanto la diagnosi possa trovare conferma dopo i 5-6 anni, molte Linee Guida focalizzano l'attenzione sull'asma bronchiale già dall'epoca prescolare in bambini con episodi ricorrenti di broncospasmo: considerando la possibilità che un vaccino intranasale a virus vivo attenuato induca fenomeni ostruttivi, è palese che nei soggetti suscettibili alle infezioni respiratorie ricorrenti con broncospasmo, che rappresentano il 25% della popolazione pediatrica, il vaccino per via intramuscolare resta preferenziale. Ulteriori controindicazioni al vaccino intranasale sono la presenza di immunosoppressione per qualsiasi causa

(immunodeficienza primaria o acquisita, trattamento con immunosoppressori, asplenia anatomica o funzionale) e la recente assunzione di farmaci antivirali per l'influenza. La stimolazione dell'immunità mucosale è un aspetto farmacodinamico che differenzia il vaccino nasale per quanto riguarda la prevenzione sia dell'influenza sia, in futuro, di altre malattie. Gli attuali target applicati delle autorità sanitarie per la valutazione di efficacia dei vaccini restano tuttavia circoscritti al dosaggio del titolo di anticorpi neutralizzanti (con la metodica dell'emoagglutinazione). A tale riguardo i due vaccini, IIV e LAIV, sono del tutto assimilabili. La tabella seguente riassume tutte le informazioni disponibili.

Controindicazioni	IIV	LAIV
Anafilassi o grave reazione a una precedente vaccinazione influenzale	×	×
Allergia alla gelatina		×
Età compresa tra 2 e 4 anni con diagnosi di asma o storia di respiro sibilante negli ultimi 12 mesi		×
Impianti cocleari		×
Perdite di liquido cerebrospinale		×
Immunosoppressione per qualsiasi causa tra cui: immunodeficienza primaria o acquisita, compreso HIV; terapia immunosoppressiva o immunomodulante; asplenia anatomica o funzionale		×
Contatti stretti o caregiver di individui gravemente immunocompromessi		×
Assunzione di farmaci contenenti aspirina o salicilati		×
Assunzione o recente assunzione di farmaci antivirali contro l'influenza		×
Gravidanza		×

IIV: vaccino inattivato, somministrato per via intramuscolare.

LAIV: vaccino vivo attenuato, somministrato per via endonasale.

## Osservazioni conclusive

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta uno strumento fondamentale per ridurre l'impatto della malattia sui bambini, che sono la popolazione in assoluto più vulnerabile, e, di riflesso, sull'intera comunità e i Pediatri, in prima linea nel guidare le famiglie, giocano un ruolo fondamentale nell'educare i genitori sull'importanza della prevenzione. Per promuovere attivamente una maggiore adesione risulta quindi preziosa ogni occasione di contatto per discutere della vaccinazione, fornendo informazioni chiare sui rischi associati all'influenza e sulle opzioni vaccinali disponibili, la cui scelta deve essere operata sulla base di una valutazione attenta e personalizzata del singolo bambino al fine del miglior riscontro in termini di efficacia e tollerabilità.

## Bibliografia

- Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2023-2024. Pediatrics 2023; 152: e2023063773.
- Fluenz, RCP.
- Influvac, RCP.



### Dott. Mattia Spatuzzo

Pediatra in formazione presso Roma La Sapienza,  
Vicepresidente Nazionale ONSP

Si è tenuta a Roma, lo scorso ottobre, la **19ª edizione degli ONSP DAYS**. In parole semplici, il Congresso Nazionale dell'Osservatorio dei medici specializzandi in Pediatria. È un po' come una ricetta della nonna, piace sempre e pochi altri format riescono a replicarlo perché il segreto sta in ingredienti semplici ma essenziali: imparare in maniera interattiva, provare ad abbattere la quarta parete, confrontarsi, fare rete, costruire per davvero.

Roma ha accolto per la prima volta gli ONSP DAYS alla loro 19ª edizione, come una grande festa condivisa tra le quattro scuole locali. Noi medici specializzandi dei quattro centri romani ci siamo impegnati per mesi a costruire una rete di interconnessione e condivisione tra le nostre realtà, costruire gruppi di lavoro per collaborare come ingranaggi di una grande macchina che ha coinvolto infine circa 80 specializzandi ed oltre 70 relatori delle Scuole romane. Il ritorno che abbiamo ricevuto è stato sostanziale e gratificante: i 500 specializzandi iscritti da tutta Italia rendono questa edizione del Congresso la più partecipata di sempre, una ventata di entusiasmo tra le strade di Roma.

Il Congresso ha ricevuto grande rilevanza nello scenario della Pediatria romana: alla Cerimonia inaugurale, che ha avuto luogo giovedì 17 ottobre presso l'Aula Magna del Rettorato dell'Università Sapienza, per la prima volta i direttori delle quattro scuole di Pediatria romane hanno condiviso lo stesso palco inaugurando e consolidando una connessione tra i nostri centri pediatrici. In quella serata abbiamo avuto il piacere di inaugurare il congresso sulle note di Niccolò Fabi, con il campione olimpico Daniele Garozzo: medaglia d'oro a Rio 2016, vice-campione olimpico a Tokyo 2020, ma soprattutto medico specializzando come tutta la platea, Daniele ha introdotto il nostro convegno raccontando un dietro le quinte rispetto a ciò che ci ha abituati a vedere seguendolo sul piccolo

# ONSP

OSSERVATORIO NAZIONALE  
SPECIALIZZANDI PEDIATRIA

# DAYS

XIX CONGRESSO  
ROMA 16-19 OTTOBRE 2024



# ONSP

OSSERVATORIO NAZIONALE  
SPECIALIZZANDI PEDIATRIA

schermo, uno spaccato di vita che tanto si confà alla nostra idea di “costruire” giorno dopo giorno, della contraddizione tra l'ambizione e la fatica, tra la voglia di superarsi ed il limite, anche fisico. Infine, la Cerimonia si è conclusa con tre *lectio magistralis*: il **Dott. Rino Agostiniani**, attuale Presidente della Società Italiana di Pediatria, che ha magnificato la Pediatria di ieri, oggi e domani con uno slancio al futuro sulla riorganizzazione della rete pediatrica italiana; il **Prof. Gianluigi Marseglia**, che ha introdotto la parte scientifica del congresso con una magistrale disamina sul futuro del bambino allergico; e la **Dott.ssa Barbara Jatta**, Direttrice dei Musei Vaticani di Roma che ha fatto gli onori di casa introducendo alla magnifica cornice romana dove non si può parlare di “arte della cura” senza parlare anche di “cura dell'arte”. L'inaugurazione è stata anche occasione per ricordare i colleghi scomparsi, il **Dott. Gianluca Scanni**, medico specializzando dell'Università Sapienza, venuto a mancare nel 2024, è stato ricordato dalla comunità pediatrica romana riunita che ha dedicato a lui le attività congressuali all'emozionata presenza dei genitori e dei colleghi di specializzazione.

Tante attività interattive e tanta propositività sono state introdotte quest'anno: i tanto ambiti **corsi pregressuali ONSP**, in questa edizione, sono stati riuniti in moduli tematici della durata di una giornata. Aderendo a ciascun modulo pregressuale, a costi di iscrizione analoghi a quelli sostenuti per iscriversi ad un singolo corso nelle scorse edizioni, abbiamo garantito partecipazione a quattro corsi pratici-interattivi, tenuti da esperti di due differenti Centri Pediatrici romani, al fine di offrire un approccio più completo a ciascuna tematica. I corsi pregressuali hanno avuto luogo mercoledì 16 e giovedì 17 ottobre al Centro Congressi Roma Eventi - Fontana di Trevi.

**Nelle prossime pagine abbiamo sintetizzato il corso dedicato all'antibiotico terapia.**

La plenaria del congresso si è tenuta invece venerdì 18 e sabato 19 ottobre presso l'Aula Magna del Rettorato dell'Università Sapienza. Sei sessioni hanno trattato alcune delle tematiche più trasversali nella pratica pediatrica con un approccio estremamente integrato. Segni e sintomi comuni sono stati affrontati dal punto di vista di specialisti differenti, per orientarsi tra le diagnosi differenziali, come in un vero processo diagnostico. In ciascuna delle sessioni si sono succeduti un caso clinico selezionato, una tavola rotonda multidisciplinare, una sessione di gaming estremamente interattiva ed infine una “pillola” con utili flowchart per orientarsi tra argomenti ostici, il tutto impreziosito da interessanti e produttivi momenti di discussione. Nell'arco delle due giornate abbiamo accolto due importanti letture magistrali: il **Prof. Franco Locatelli**, che siamo onorati di poter riconoscere in rappresentanza delle Scuole romane nel panorama pediatrico internazionale, e la nostra ospite internazionale, la **Dott.ssa Sasha Howard**, che con entusiasmo ha accettato il nostro invito a volare da Londra verso la capitale per la sessione internazionale del Congresso.

Infine, nella giornata conclusiva, il nuovo Direttivo dell'Osservatorio e la nuova Presidenza, in carica per il biennio 2024-26 sono stati ufficializzati, e sono stati premiati i migliori contributi

scientifici raccolti tramite una “call for abstract” che ha ricevuto un ritorno di oltre 80 sotto-missioni. Tutti gli specializzandi iscritti al congresso sono stati omaggiati della nuova edizione del “Manuale di Valutazione e Terapia Pediatrica Rapida” della Scuola di Specializzazione La Sapienza, in uscita per il 2025.

Cosa portiamo a casa da questa esperienza? L'entusiasmo di una comunità per la prima volta riunita, che ha dimostrato di potere e voler collaborare. Il ritorno per un impegno che quest'anno è stato investito per coordinare realtà diverse che si sono messe in gioco per offrire attività pratiche e lavori scientifici di qualità. La certezza che l'Osservatorio Nazionale continuerà a lavorare per e con gli specializzandi in Pediatria di tutta Italia, che **Genova accoglie** con entusiasmo **il testimone degli ONSP DAYS 2025** e che tantissime nuove iniziative promosse dal nuovo Direttivo sono già in procinto di essere avviate: vi alleghiamo il calendario dei prossimi impegni da noi promossi e vi invitiamo a seguirle tramite i nostri canali.

Speriamo di ritrovarci presto.



## Cenni di antibiotico terapia in età pediatrica

Francesca Fini<sup>1</sup>, Valentina Catarin<sup>1</sup>, Mattia Spatuzzo<sup>2-4</sup>, Antonio Corsello<sup>3-4</sup>, Lorenza Romani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli studi di Roma Tor Vergata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>2</sup>Università di Roma La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma

<sup>3</sup>Università di Milano Statale, Milano

<sup>4</sup>Direttivo Nazionale Osservatorio Nazionale Specializzandi in Pediatria, ONSP

A causa dell'uso scorretto degli antibiotici abbiamo creato germi multiresistenti (MDR) e si stima che nel 2050 le vittime per infezioni causate da MDR potranno raggiungere i 10 milioni.

È quindi fondamentale capire perchè, quando e come impiegare una determinata molecola e sapersi orientare nell'utilizzo degli antibiotici nella pratica clinica, a partire dalla nostra ipotesi diagnostica. Per fare ciò però dobbiamo rispolverare alcuni concetti di microbiologia e di farmacologia.

### Richiami basilari

#### La colorazione di GRAM

La colorazione di Gram ci permette di differenziare i batteri in GRAM positivi, ovvero dotati di una parete spessa di peptidoglicano su cui agiscono molto bene i beta lattamici, dai GRAM negativi, dotati di una membrana esterna al peptidoglicano che fa sì che parte della suddetta categoria di antibiotici non abbia effetto.

#### Batteriostatici e battericidi

Oltre che per il meccanismo d'azione (Fig. 1), gli antibiotici (vedi Appendice) si suddividono in due categorie:

- gli antibiotici batteriostatici (ad es. macrolidi, linezolid e tigeciclina) inibiscono temporaneamente la crescita delle cellule batteriche sensibili;
- gli antibiotici battericidi (ad es. aminoglicosidi, fluorochinolonici, betalattamici, vancomicina) determinano la morte delle cellule sensibili.

In base alla gravità clinica del paziente e dell'ipotesi diagnostica si opterà quindi per un tipo di molecola piuttosto che un'altra; per esempio, in un paziente settico si valuterà l'utilizzo di antibiotici battericidi e non batteriostatici.

## I parametri farmacocinetici

- **Concentrazione massima (Cmax):** è la concentrazione raggiunta dopo la somministrazione della singola dose.
- **Concentrazione minima (Cmin):** valore raggiunto subito prima della somministrazione successiva.
- **Tempo massimo (T max):** tempo che intercorre tra una somministrazione e l'altra in cui si raggiunge il picco ematico.
- **AUC:** concentrazione del farmaco rapportata al tempo di somministrazione.

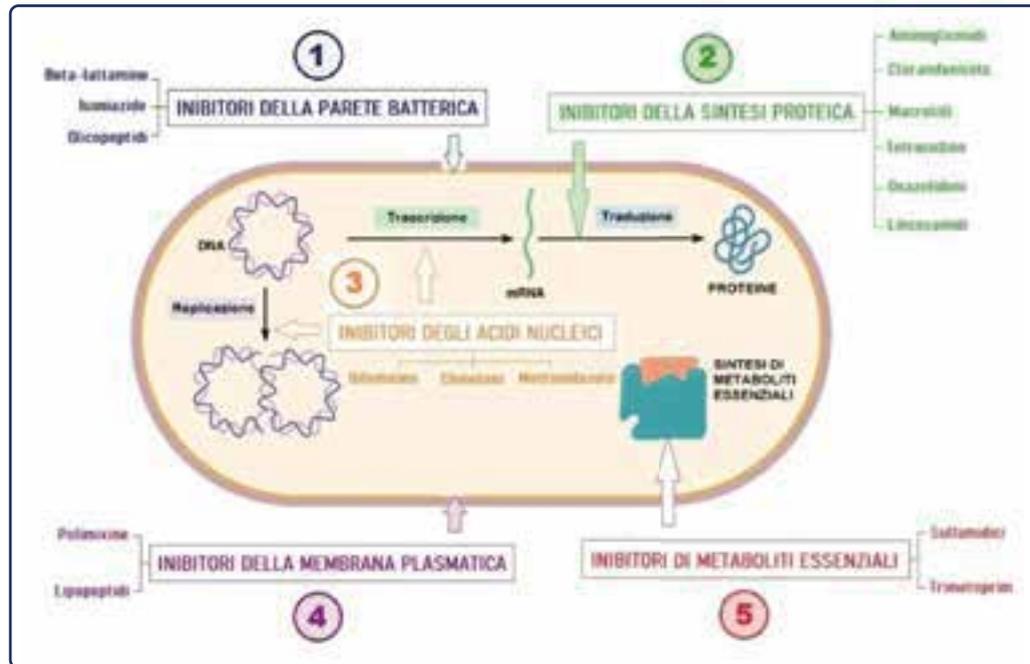


Figura 1: Meccanismo d'azione delle principali classi di antibiotici.

## Tempo- e concentrazione-dipendenza

Gli antibiotici tempo-dipendenti (ad es. vancomicina) sono quei farmaci la cui efficacia dipende dal tempo in cui la loro concentrazione nel sangue o nei tessuti rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) del patogeno. In altre parole, l'attività antimicrobica è correlata alla durata dell'esposizione del batterio all'antibiotico piuttosto che alla concentrazione massima raggiunta. Per esempio se la concentrazione plasmatica eccede la MIC per il 50% del tempo tra due somministrazioni, il che significa che sarà necessario somministrare il farmaco più volte al giorno per avere l'effetto richiesto. Per gli antibiotici tempo-dipendenti (ad es. aminoglicosidi e fluorochinoloni), l'entità dell'attività antimicrobica è tanto maggiore quanto maggiore è la loro concentrazione rispetto alla MIC del patogeno.

## ? Come orientarsi con l'antibiogramma?

Nonostante oggi si stia lavorando allo sviluppo di test molecolari su più distretti, questi ultimi non ci permettono di valutare la sensibilità/resistenza del patogeno come invece ci permettono l'antibiogramma e la MIC. Pertanto, è necessario imparare ad interpretare un antibiogramma.

La **MIC** rappresenta la minima concentrazione inibente ovvero quella diluizione tale per cui in una soluzione che contiene il batterio si possa verificare la morte dello stesso. Il valore della MIC ricade in un intervallo, **il breakpoint**, che è batterio-specifico e antibiotico-specifico. Sappiamo quindi che un determinato patogeno, per una determinata molecola, ha un valore di riferimento. Questi valori sono fissati dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) e consultabili online. In particolare, per ogni combinazione batterio-antibiotico ci sono due tipi di valore soglia:

- il breakpoint della sensibilità che divide i ceppi sensibili (S) da quelli intermedi (I)
- il breakpoint della resistenza che divide i ceppi intermedi (I) da quelli resistenti (R).

I valori di MIC preceduti dal segno "≤" esprimono una notevole sensibilità del batterio all'antibiotico testato, indipendentemente dal valore numerico riportato. I valori preceduti dal segno "≥" indicano una completa resistenza del batterio all'antibiotico testato, che quindi non andrebbe preso in considerazione come possibile scelta terapeutica. In caso invece di valori non preceduti da alcun segno è da valutare la distanza del valore dal suo breakpoint di riferimento.

Facciamo due esempi pratici: se ho un antibiotico X con un a MIC di 1 e un breakpoint di 8 e un antibiotico Y con una MIC di 1 ma un breakpoint di 2, l'antibiotico X avrà una MIC migliore dell'antibiotico Y. Allo stesso modo se confronto l'antibiotico Y con un a MIC di 0.5 e un breakpoint di 1 e l'antibiotico Z con una MIC di 2 ma un breakpoint di 32, l'antibiotico Z avrà una MIC migliore dell'antibiotico Y.

N.B. quando si utilizza una molecola che risulta intermedia, si può aumentare la dose per ottenere l'effetto terapeutico. Ricorda che la MIC è un esame *in vitro*, la risposta clinica in questi casi permette di confermare o meno la terapia. In conclusione, nel momento in cui si legge un antibiogramma non è bene effettuare un confronto verticale tra le MIC delle diverse molecole.

Una volta ben chiari questi concetti introduttivi percorriamo quelli che sono gli step fondamentali nella scelta di una **terapia antibiotica ragionata**, impostata sulla base dell'anamnesi, della localizzazione dell'infezione, dell'epidemiologia, dei fattori di rischio, per poi passare alla **terapia mirata** quando abbiamo disponibile il reperto microbiologico, e infine a quella **specificata** nel momento in cui ne conosciamo l'entità clinica ed eziologica precisa.

## ? Come impostare una terapia antibiotica ragionata?

Una terapia ragionata va impostata a partire da un sospetto di localizzazione di infezione, valutando quelli che sono i patogeni responsabili di tale infezione e quindi le molecole che agiscono su tali patogeni. Il ragionamento si compone quindi di 4 step fondamentali:

- 1) Accurata raccolta e interpretazione dei **dati anamnestici**
- 2) Formulazione del **sospetto diagnostico**
- 3) Conoscenza dell'**epidemiologia**
- 4) Esigenza di **spettro d'azione**

Ecco tre esempi di ragionamento applicato a dei casi clinici specifici:

● **Esempio A:**

- 1) **Anamnesi:** Andrea è un bambino di 6 anni che presenta febbre da 2 giorni e faringodinia. All'esame obiettivo si documenta essudato tonsillare e linfadenopatia laterocervicale. Si effettua tampone rapido per SBEGA secondo score di McIsaac.
- 2) **Sospetto diagnostico:** Faringotonsillite
- 3) **Epidemiologia:** SBEGA
- 4) **Spettro d'azione:** GRAM+

La scelta ricade pertanto sull'AMOXICILLINA perché lo streptococco non è produttore di beta-lattamasi.

● **Esempio B:**

- 1) **Anamnesi:** Marco è un bambino di 7 anni che presenta febbre e tosse da 5 giorni. All'esame obiettivo si documenta ridotta penetrazione d'aria a destra. È in terapia con amoxi-clavulanato da due giorni senza beneficio. I PV mostrano SaO<sub>2</sub> 92% in aa. Agli esami ematochimici si evidenzia una leucocitosi neutrofila ed un aumento della PCR (25 mg/dL). L'Rx torace mostra un addensamento medio-basale destro con obliterazione del senso costo-frenico destro.
- 2) **Sospetto diagnostico:** Pleuropolmonite destra
- 3) **Epidemiologia:** *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*
- 4) **Spettro d'azione:** GRAM+, incluso MRSA

Ci si trova di fronte ad un quadro di polmonite complicata che non ha risposto alla terapia empirica per os. Scelgo il **CEFTRIAXONE** e la **VANCOMICINA** per garantire copertura nei confronti di stafilococco MRSA data la gravità del quadro clinico e l'epidemiologia.

● **Esempio C:**

- 1) **Anamnesi:** Ilaria è una bambina di 7 anni che presenta febbre, cefalea, vomito, dolore retronasale. Ha eseguito vaccinazioni secondo calendario. All'esame obiettivo si documenta rigidità nucale, obnubilamento del sensorio in assenza di lesioni cutanee. Agli esami ematochimici si evidenzia leucocitosi neutrofila ed una PCR di 28 mg/dL. La rachicentesi mostra liquor opalescente con glucosio pari a 0, GB 12 e lattato 17.
- 2) **Sospetto diagnostico:** Meningite/encefalite batterica
- 3) **Epidemiologia:** *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*
- 4) **Spettro d'azione:** GRAM+, GRAM-, penetrabilità nel CSF, azione battericida.

La scelta ricade su **CEFTRIAXONE** perché risponde ai criteri di cui necessita il mio spettro d'azione. Attenzione però alla provenienza della bambina, perché in alcuni paesi (come la Spagna) lo *S. pneumoniae* ha alte resistenze per il ceftriaxone; andrebbe dunque associata anche la vancomicina.

## ? Cosa si intende per "ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP"?

Con il concetto di *antimicrobial stewardship* ci si riferisce ad una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata, della terapia e della via di somministrazione. Le azioni di antimicrobial stewardship, definite a livello regionale dal team multidisciplinare di esperti (infettivologo, farmacista, microbiologici clinici, infermieri, epidemiologo) hanno l'obiettivo di fornire ai medici strumenti per la prescrizione appropriata del farmaco antimicrobico e, più in generale, agli operatori sanitari per una gestione complessiva (prevenzione, diagnosi e cura) del paziente che presenta un'infezione di origine batterica o una colonizzazione da parte di un microrganismo resistente agli antibiotici. Questo perché è necessario un impiego ragionato e appropriato della terapia antibiotica, perché l'uso di antibiotici è il più importante fattore di induzione alla resistenza agli stessi e l'uso appropriato degli antibiotici è la singola azione più importante necessaria per rallentare notevolmente lo sviluppo e la diffusione della resistenza stessa. Nella pratica clinica in ospedale si effettuano prescrizioni inappropriate nel 20-30% dei casi, mentre in comunità nel 30% la scelta è inappropriata.

## La classificazione OMS

La OMS ha classificato oltre 200 antibiotici in tre categorie per informare e favorire le politiche di sviluppo e implementazione nell'ambito dei programmi di *antimicrobial stewardship*.

L'AWaRe book guida la scelta delle prime e seconde linee terapeutiche nelle principali sindromi infettive, basandosi sulla classificazione AWaRe degli antibiotici, ovvero Access, Watch, Reserve: andiamo a fondo nell'acronimo.

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

A livello Nazionale l'obiettivo è riuscire ad adoperare un totale pari o superiore al 60% di antibiotici della categoria Access, che abbiano dunque uno spettro di azione ristretto, e limitare la prescrizione di antibiotici ad ampio spettro. Nella realtà italiana, tuttavia, nel 2021 soltanto le regioni settentrionali hanno tale obiettivo.

<b>ACCESS</b>	Spettro ristretto Potenziale di resistenza basso	1 <sup>a</sup> linea nelle infezioni comuni	Amoxicillina Amoxi/clavulanato Cefalexina Cefazolina Clindamicina Cotrimossazolo Gentamicina
<b>WATCH</b>	Ampio spettro Costo maggiore Impatto maggiore sulle resistenze	1 <sup>a</sup> linea per pazienti più gravi o con rischio di infezioni resistenti	Azitromicina Cefixime Ceftriaxone Vancomicina Pip/taz Meropenem
<b>RESERVE</b>	Attività su patogeni MDR	Infezioni multiresistenti	Ceftazidime/ avibactam Colistina Daptomicina Linezolid



## MESSAGGI CHIAVE

- 1) Prima di prescrivere un antibiotico verificare sempre qual è la ipotesi diagnostica.
- 2) Cominciare con una terapia empirica ragionata basata sull'epidemiologia, ma cerca di pervenire ad una terapia mirata, con de-escalation therapy e corretta durata della terapia.
- 3) Ricorrere ai test diagnostici microbiologici sapendo cosa cercare e cosa ci si aspetta di trovare: "Se non sai cosa cerchi, non saprai cosa fare con ciò che trovi".
- 4) Valutare l'epidemiologia locale (ospedale/territorio).
- 5) Cercare di utilizzare molecole di primo livello e con spettro di azione ridotto.
- 6) Sono fondamentali la conoscenza delle Linee Guida e l'adesione ad esse.

# Appendice

## Principali classi antibiotiche

BETALATTAMICI			
Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Penicilline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericidi, lenti</li> <li>- Tempo-dipendenti</li> <li>- Buona penetrazione tissutale e nelle secrezioni</li> <li>- Mancata penetrazione endocellulare</li> <li>- Eliminazione: prevalentemente renale; amoxicillina alta % di farmaco attivo a livello urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Penicillina G benzatina: febbre reumatica</li> <li>- Ampicillina: attività su Listeria</li> <li>- Piperacillina/Tazobactam copre <i>Pseudomonas</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rash</li> <li>Reazioni di ipersensibilità</li> <li>Disturbi gastrointestinali</li> <li>Candida vulvare o perianale</li> </ul>
<b>Cefalosporine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericidi</li> <li>- Tempo dipendenti</li> <li>- Buona penetrazione tissutale</li> <li>- Eliminazione: renale, tranne ceftriaxone 40% per via biliare (non nei neonati)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefazolina (1°) profilassi chirurgica</li> <li>Ceftriaxone (3°) ottima penetrazione BEE ad alte dosi</li> <li>Ceftazidime/Avibactam (germi produttori carbapenemasi (eg KPC), si <i>pseudomonas</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reazioni di ipersensibilità</li> <li>Rash</li> <li>Disturbi gastrointestinali</li> <li>Candida vulvare o perianale</li> <li><b>Selezione ESBL</b></li> </ul>
<b>Carbapenemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericidi</li> <li>- Tempo dipendenti</li> <li>- Buona penetrazione tissutale (SI: tessuti, SNC, fluidi corporei)</li> <li>- Somministrazione endovena</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GRAM+, <b>NO MRSA</b></li> <li>- GRAM-, <b>NO <i>Enterococcus faecium</i>, <i>stenotrophomonas</i></b></li> <li>- Anaerobi, NO alcuni <i>bacterioides</i></li> </ul> <p>Meropenem: atb con più ampio spettro</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nei pz con allergia a penicilline IgE mediata 15% cross reazione</li> <li>- Nefrotossicità</li> <li>- Neurotossicità</li> <li>- Epatotossicità</li> </ul> <p>Imipenem può causare convulsioni in concentrazioni elevate</p>
<b>Monobattami</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somministrazione endovena o intramuscolo</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GRAM-</li> <li>- SI <i>Pseudomonas</i></li> <li>- SI <i>Enterobacteriaceae</i>, anche <i>Klebsiella carbapenemasi</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Scarsa reattività crociata con beta-lattamici, si possono usare in caso di allergia IgE mediata alle penicilline</li> </ul>

MRSA: Stafilococco aureo meticillino-resistente; MSSA: Stafilococco aureo meticillino-sensibile; CVC: catetere venoso centrale; BEE: barriera emato-encefalica; ESBL: betalattamasi a spettro esteso; AASS: arti superiori.

## GLICOPEPTIDI

Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Vancomicina</b> <b>Teicoplanina</b> <b>Dalvabancina</b> <b>Oritavancina</b>	<p><b>Inibiscono la sintesi della parete cellulare</b></p> <p><b>Vancomicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maggiore azione battericida</li> <li>- Somministrare tramite <b>CVC</b>, x os solo infezione <i>C. difficile</i></li> <li>- Necessità di multiple somministrazioni giornaliere. Possibile infusione continua (eseguire dosaggi vancocinemia)</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul> <p><b>Teicoplanina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Minore azione battericida</li> <li>- Possibile somministrazione tramite <b>accesso venoso periferico</b></li> <li>- Iniziale dose da carico e successivamente una volta al giorno</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GRAM+</b>: MSSA, <b>MRSA</b>, CONS, Pneumococchi, enterococchi</li> <li>- <b>Clostridium</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefrotossicità</li> <li>- Ototossicità dose dipendente</li> <li>- Neutropenia e trombocitopenia</li> <li>- Vancomicina: <b>red man syndrome</b>, se infusa rapidamente</li> </ul>

## AMINOGLICOSIDI

Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Amikacina</b> <b>Gentamicina</b> <b>Netilmicina</b> <b>Streptomicina</b>	<p><b>Inibiscono la sintesi della parete cellulare, legano subunità ribosomiale 30S</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericidi</li> <li>- <b>Concentrazione dipendenti</b></li> <li>- Ottima distribuzione intravascolare e interstiziale (in caso di batteriemia da GRAM- aggiungere aminoglicoside)</li> <li>- Non raggiunge le secrezioni bronchiali: non nelle polmoniti</li> <li>- Non distribuzione intracellulare</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GRAM-, aerobi</li> <li>Gentamicina e Netilmicina: sepsi neonatali (insieme a ampicillina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefrotossicità</li> <li>- Ototossicità (danno vestibolare e cocleare)</li> </ul>

## MACROLIDI

Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Azitromicina</b> <b>Claritromicina</b>	<p><b>Inibiscono la sintesi della parete cellulare, legano subunità ribosomiale 50S</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Batteriostatici a basse dosi, battericidi ad alte dosi</li> <li>- Buona distribuzione tissutale</li> <li>- <b>Ottima distribuzione endocellulare</b> (1° scelta batteri endocellulari)</li> <li>- Non penetrano nel SNC</li> <li>- Somministrabili per os, assorbimento intestinale pH dipendente</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul> <p><i>Farmaci di scelta in caso di allergia ai betalattamici</i></p>	<p><i>Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis, Chlamydia neumoniae, Legionella spp., H. influenzae, MSSA Streptococcus spp.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrotossicità</li> <li>- Allungamento QT</li> <li>- Epatotossicità: ipertransaminasemia</li> </ul> <p>Attenzione: non assumere insieme a carbamazepina e attenzione all'assunzione insieme al tacrolimus, ne altera i livelli</p>

## FLUOROCHINOLONICI

Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Ciprofloxacina</b> <b>Levofloxacina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericidi</li> <li>- Possibile somministrazione per os ed ev</li> <li>- Alta biodisponibilità per os</li> <li>- Elevata penetrazione tissutale ed endocellulare</li> <li>- Levofloxacina ottima azione sul polmone</li> </ul>	Alternativa ai macrolidi in caso di infezioni da batteri intracellulari Ciprofloxacina IVU, Infezioni intestinali Levofloxacina infezioni polmonari; TBC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterazione crescita per danno cartilagineo, dolori articolari</li> <li>- GI: nausea, vomito, diarrea, aumento AST e ALT, <i>Clostridium difficile</i></li> <li>- Allungamento QT</li> </ul>

## ALTRE CLASSI ANTIBIOTICHE

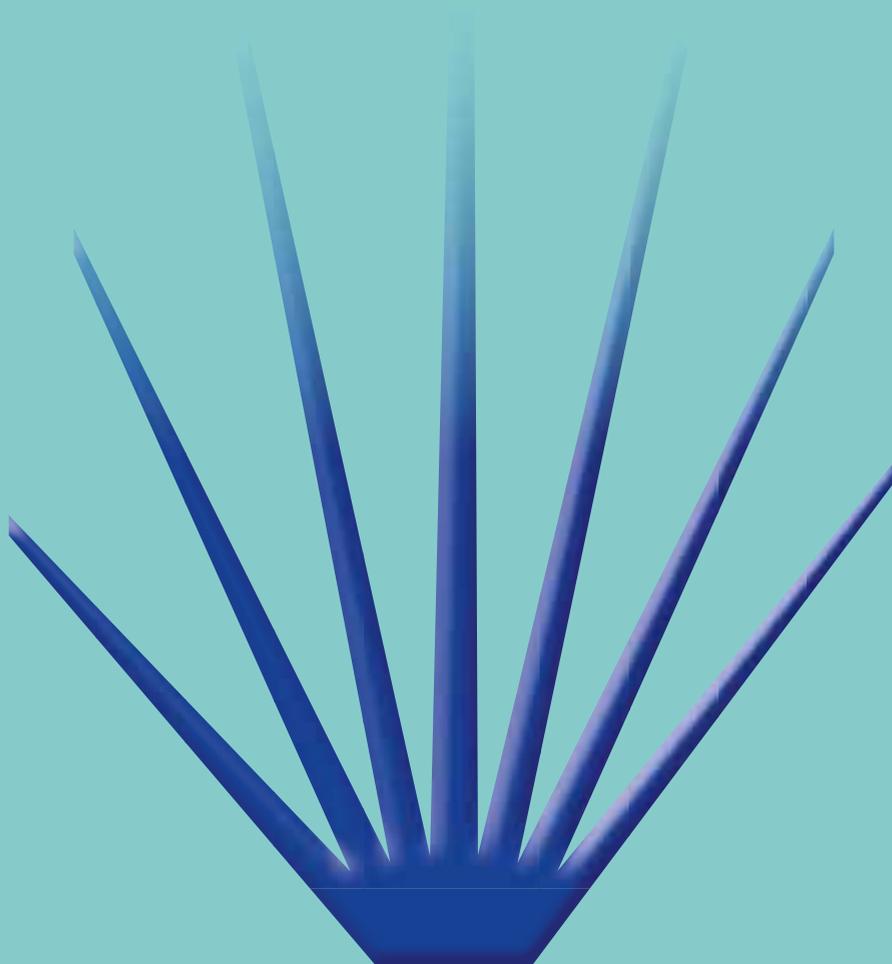
Farmaco	Caratteristiche	Esempi di batteri target	Principali tossicità
<b>Linezolid</b> ossazolidinoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Batteriostatico</li> <li>- Biodisponibilità 100%, assunzione per os ed ev</li> <li>- Ottima penetrazione tissutale, anche a livello polmonare</li> </ul>	GRAM+, aerobi e anaerobi <b>SI MRSA</b> GRAM- anaerobi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>mielotossicità</b> trombocitopenia, anemia</li> <li>-&gt; monitora emocromo</li> </ul>
<b>Daptomicina</b> Lipopeptide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericida</li> <li>- <b>Inibito dal surfactante: NO nelle infezioni polmonari</b></li> <li>- SI nelle infezioni dei Tessuti molli e nell'endocardite</li> <li>- Eliminazione: renale</li> </ul>	GRAM+, <b>SI MRSA</b> SI Enterococchi resistenti a vanco	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>miopatia</b> rhabdomiolisi</li> <li>-&gt; dosa CPK</li> <li>Non dare insieme a statine</li> </ul>
<b>Metronidazolo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Battericida</li> <li>- Ottimo assorbimento intestinale, scarso legame proteico</li> <li>- Buona distribuzione tissutale, penetra la BEE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1° scelta ascessi per effetto su ANAEROBI OBBLIGATI</li> <li>- <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GI lievi e poco frequenti: glossite, sapore metallico, stomatite</li> <li>- Polineuropatia sensitiva AASS se trattamento prolungato</li> </ul>
<b>Cotrimoxazolo</b> <b>Trimetropin + Sulfametoxazolo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Batteriostatico</li> <li>- Somministrabile per os e per ev. buona biodisponibilità dopo assunzione per os</li> <li>- Buona distribuzione tissutale, anche a livello dell'occhio</li> </ul>	Farmaco di elezione per: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>pneumocisti jiroveci</i></li> <li>- <i>stentrophomonas spp</i></li> <li>- <i>stentotr. maltofila</i></li> <li>- <i>nocardia spp</i></li> </ul> Impiegato nella profilassi in pazienti immunodepressi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mielotossicità</b></li> <li>Nausea, vomito</li> <li>Attenzione ad interazione con metotrexate</li> </ul>

# GRAND ANGOLO

EDIT-SYMPOSIA®

PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

Anno XXXIII - 2025/1



Società  
Italiana di  
**Pediatria**





# Bactorinol®: la rivoluzione nella lotta ai *biofilm batterici* nelle infezioni delle alte vie respiratorie

I batteri sintetizzano biofilm, ovvero una matrice protettiva composta da proteine, polisaccaridi e DNA, come meccanismo di sopravvivenza. A partire dal 1970, il biofilm è stato riconosciuto come fattore eziologico coinvolto nell'insorgenza di numerose infezioni che possono svilupparsi in adulti e bambini e coinvolgere diversi apparati ed organi del corpo.

Una recente review (*Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease*) ha sottolineato l'importanza del biofilm batterico nell'eziopatogenesi di numerose patologie, evidenziando come esso contribuisca alla cronicizzazione di tali infezioni. Questa matrice, infatti, offre protezione ai batteri sia contro il sistema immunitario che nei confronti delle terapie antimicrobiche, rendendo le infezioni da biofilm particolarmente resistenti e difficili da trattare. Il biofilm, però, non solo funge da serbatoio di batteri patogeni, ma può anche contribuire attivamente all'infiammazione e alla patogenesi della malattia.

È quindi ormai noto come il biofilm sia una componente fondamentale di molte infezioni croniche e, di conseguenza, l'importanza di considerare la sua presenza nella diagnosi e nel trattamento di tali patologie. La ricerca continua a esplorare modi per combattere i biofilm, ma è chiaro che la loro resistenza ai trattamenti convenzionali rappresenta una sfida significativa.

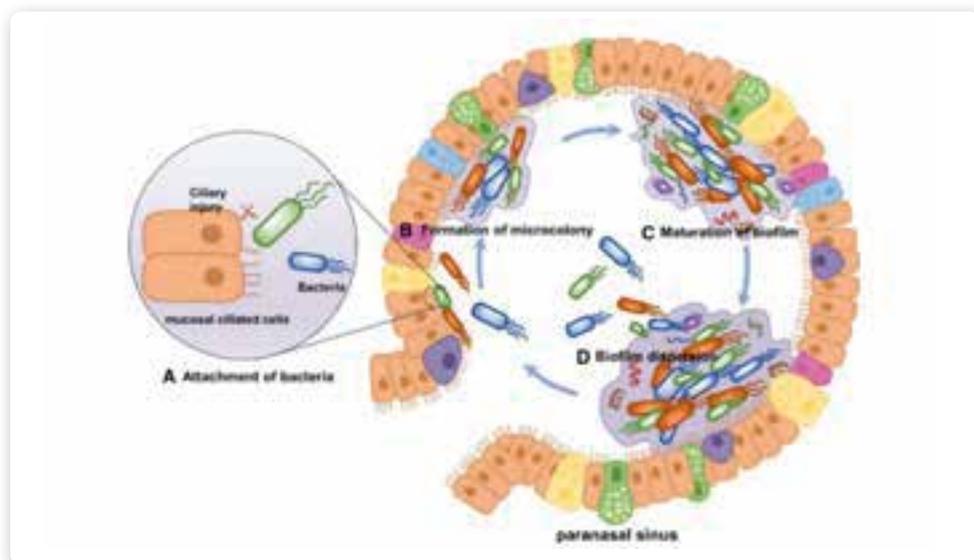
## La biochimica del biofilm come meccanismo di resistenza agli antibiotici

Il biofilm è composto da una comunità strutturata di batteri incorporati in una matrice extracellulare.

Il processo di produzione e stabilizzazione del biofilm avviene attraverso le interazioni cellula-superficie e cellula-cellula, mediate da polisaccaridi batterici. Tali componenti sono infatti essenziali per l'attaccamento iniziale, la comunicazione tra batteri, la comunicazione extracellulare e la stabilità complessiva del biofilm.

La sua formazione si articola in diverse fasi:

- 1. adesione iniziale:** interazioni tra appendici batteriche e cellule dell'epitelio mucosale stabiliscono una connessione irreversibile;
- 2. moltiplicazione:** i batteri si moltiplicano formando microcolonie;
- 3. maturazione:** il biofilm assume una struttura tridimensionale e vengono espressi geni specifici;
- 4. dispersione:** le cellule batteriche planctoniche vengono rilasciate, facilitando la colonizzazione di nuovi siti.

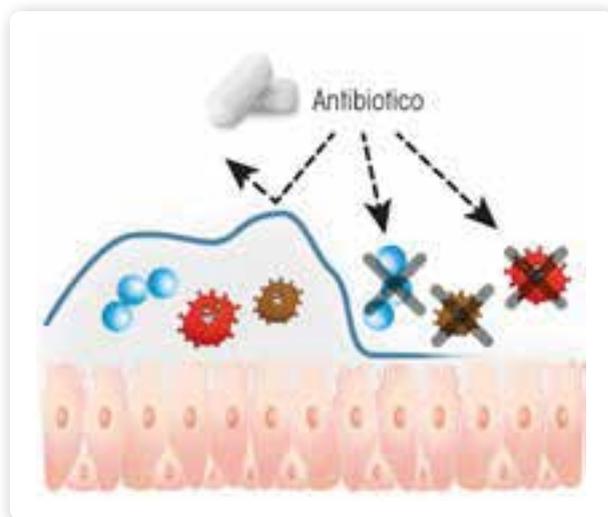


Durante queste fasi, fattori vari tra cui le condizioni ambientali, le specie e i ceppi batterici contribuiscono a delineare le particolarità uniche del biofilm. Il biofilm costituisce quindi un'arma di difesa importante per i batteri sia nei confronti delle terapie antibiotiche che del sistema immunitario dell'ospite, grazie a diverse azioni.

- **Riduce la penetrazione e l'efficacia dell'antibiotico**

La matrice extracellulare del biofilm funge infatti da barriera fisica impedendo agli antibiotici e alle naturali difese dell'organismo di raggiungere i batteri al proprio interno.

Inoltre, all'interno del biofilm, alcuni batteri patogeni possono sovra-esprimere l'enzima  $\beta$ -lattamasi, che può ulteriormente compromettere la funzione e l'attività degli antibiotici beta-lattamici prima che raggiungano le cellule batteriche. Tutto ciò comporta l'esposizione dei batteri a concentrazioni subletali dell'antibiotico, con il conseguente fallimento della terapia e l'amplificarsi del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.



- **Tassi metabolici stratificati all'interno del biofilm**

Nel biofilm i nutrienti si stratificano, in quanto gli strati esterni ne assorbono di più rispetto agli strati interni. Questo gradiente può determinare una stratificazione nel metabolismo batterico; infatti, la limitata disponibilità dei nutrienti all'interno della matrice del biofilm fa sì che i batteri si adattino andando incontro ad uno stato di minore attività metabolica. In queste condizioni, però, i patogeni risultano meno sensibili agli antibiotici, che colpiscono le cellule in divisione attiva.

- **Aumento dello scambio genetico tra batteri sottostanti il biofilm**

Il biofilm facilita inoltre il trasferimento genico orizzontale (HGT) consentendo lo scambio di informazioni genetiche tra i patogeni. Il trasferimento di plasmidi è infatti circa 100 volte più efficiente nel biofilm rispetto alle cellule planctoniche grazie alla vicinanza tra le cellule stesse e la matrice che crea le condizioni ideali per la trasformazione genica.

In particolare, i patogeni possono trasferire tra loro i geni che conferiscono resistenza agli antibiotici e quindi accelerare la diffusione della resistenza all'interno della comunità del biofilm.

Il ruolo del biofilm nello sviluppo e nella cronicizzazione di diverse infezioni dell'alto tratto respiratorio e nell'alimentare il fenomeno dell'antibiotico resistenza evidenzia la necessità di valutarne la presenza e di sviluppare trattamenti efficaci per contrastarne l'integrità.

### Linea Bactorinol®: l'innovativa soluzione antibiofilm e antibatterica

#### Dagli usi tradizionali della pianta di *Pistacia lentiscus*...

Il lentisco (*Pistacia lentiscus*) è una pianta molto diffusa in Sardegna e in altre aree del Mediterraneo come la Tunisia, il Marocco e la Grecia, avente proprietà interessanti dal punto di vista farmacologico.



Tra le diverse pubblicazioni, l'articolo *Antibacterial activity of the essential oils of Pistacia lentiscus used in Moroccan folkloric medicine* ha evidenziato come l'olio essenziale ottenuto per distillazione dalle foglie di *Pistacia lentiscus*, venisse tradizionalmente impiegato come antibatterico contro batteri patogeni quali *Klebsiella* e *Pseudomonas*.

Allo stesso modo, altri studi pubblicati su prestigiose riviste di chimica hanno riportato un'attività antibatterica sostenuta da composti ottenuti da diverse parti della pianta di lentisco.

Queste evidenze hanno ispirato microbiologi e ricercatori italiani a investigare le potenzialità antimicrobiche dell'olio alimentare ottenuto per spremitura a freddo delle bacche di *Pistacia lentiscus*.

### ... passando per il primo studio italiano sull'olio di lentisco...

Anni di ricerca hanno portato alla pubblicazione dello studio *The Selective Interaction of Pistacia lentiscus oil vs. Human Streptococci an Old Functional Food Revisited with New Tools*, sull'importante rivista *Frontiers in Microbiology*.

In questo lavoro è stato utilizzato un olio ottenuto per spremitura a freddo dei frutti maturi di *P. lentiscus*, sottoposto a filtrazione e centrifugazione per eliminare eventuali impurezze.

Lo scopo principale dello studio era quello di valutare l'attività antibatterica dell'olio di lentisco nei confronti di batteri commensali (*S. salivarius*) e patogeni (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. intermedius* e *S. mutans*) delle vie aeree superiori, valutando la loro crescita nel terreno di coltura.

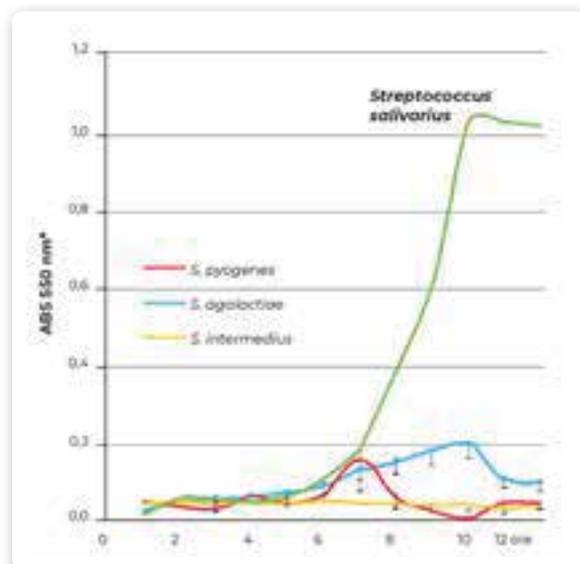
I risultati hanno evidenziato tre diversi comportamenti di proliferazione batterica, ovvero una diversa risposta al trattamento con l'olio di lentisco in funzione delle caratteristiche intrinseche di ogni specie batterica.

Il primo comportamento riguarda i *S. salivarius*, batteri eubiotici del cavo orale, la cui crescita è sembrata essere totalmente invariata in presenza dell'olio di *Pistacia lentiscus*.

Questo ha permesso di classificare la specie *S. salivarius* come insensibile a questa sostanza.

Un secondo comportamento evidenziato è stato quello dei batteri patogeni *S. pyogenes* e *S. agalactiae*, i quali inizialmente hanno avuto una lieve crescita, salvo poi azzerare la conta batterica dopo qualche ora dall'inoculo della sostanza in studio nel mezzo di coltura. Questo ha permesso di classificare i *S. pyogenes* e *S. agalactiae* come batteri parzialmente sensibili all'attività dell'olio di lentisco.

Il terzo comportamento osservato è stato quello di *S. intermedius*, che non ha avuto alcun accenno di crescita nel terreno di coltura e che, per questo motivo, è stato classificato come specie batterica sensibile all'olio di lentisco.



Ma a cosa può essere dovuta l'attività antibatterica dell'olio di lentisco?

Perché nello studio sono stati osservati ben tre diversi comportamenti dei batteri in risposta all'utilizzo di questo estratto?

Nello studio si è cercato di fare chiarezza evidenziando come gli acidi grassi siano i principali responsabili di quest'attività antibatterica.

Analizzando a fondo l'interazione con i batteri utilizzati nello studio *in vitro*, infatti, si è arrivati alla conclusione che l'olio di lentisco, nel suo complesso, abbia un'attività antibatterica nativa nei confronti dei batteri classificati come "sensibili".

L'attività antibatterica nei confronti dei batteri "parzialmente sensibili" è invece data dalle esterasi espresse dai batteri stessi che permettono la liberazione di ulteriori acidi grassi insaturi ad attività killer, attraverso un meccanismo di simil-suicidio.

L'ultimo tassello mancante, ossia il motivo per cui gli *S. salivarius* fossero "totalmente insensibili" all'attività dell'olio di lentisco, è stato spiegato evidenziando la loro capacità di esprimere un'idratasi particolarmente performante che, saturando gli acidi grassi insaturi, li rende inattivi.

Tutto ciò permette all'olio di lentisco di avere un'attività antibatterica nei confronti dei principali patogeni delle vie aeree e, contemporaneamente, risultare inoffensivo sui ceppi commensali eubiotici.

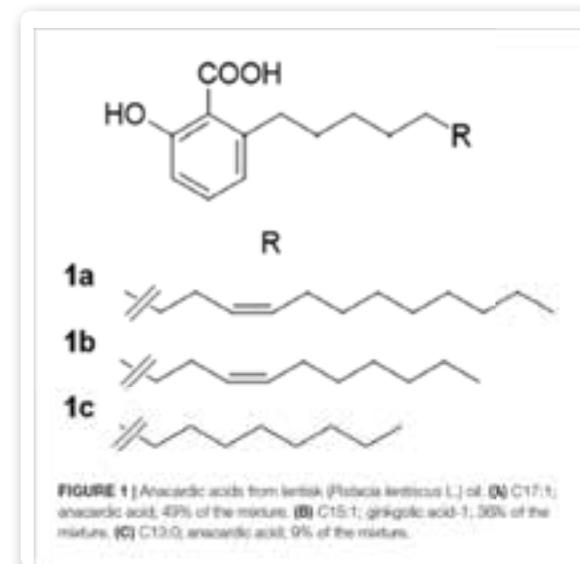
### ...per giungere alla soluzione terapeutica dell'olio di lentisco winterizzato!

L'ATTIVITÀ ANTIBATTERICA, principale caratteristica dell'olio di lentisco, è sì dovuta al suo contenuto in acidi grassi, ma soprattutto alla presenza degli **acidi anacardici**, ossia acidi grassi insaturi capaci di perforare i biofilm privando i batteri della loro principale "protezione" ed esponendoli all'ambiente circostante (*Potential biological applications of bio-based anacardic acids and their derivatives; Efficient synthesis of anacardic acid analogues and their antibacterial activities; Impregnation of catheters with anacardic acid from cashew nutshell prevents Staphylococcus aureus biofilm development*).

Al fine di migliorare la concentrazione degli acidi anacardici all'interno dell'olio di lentisco, sono state applicate tecniche innovative, frutto di anni di studio, che hanno portato alla produzione del cosiddetto **olio di lentisco winterizzato (WLO)**, contenuto in **Bactorinol®**.

La "winterizzazione" è un processo a bassa temperatura che determina la cristallizzazione dei trigliceridi con conseguente separazione di fase che, attraverso il filtraggio, permette di concentrare gli acidi anacardici nel prodotto.

Questa tecnica ha permesso di aumentare la concentrazione degli acidi ginkgolici superiori (acidi anacardici monoinsaturi), che la letteratura identifica come i principali composti aventi ATTIVITÀ ANTI-BIOFILM (*Ginkgolic acids inhibit Esche-*



*richia coli O157:H7 and Staphylococcus aureus biofilm formation; study on anti-bacterium activity of ginkgolic acids and their monomers*). L'attività sul biofilm batterico risulta essere quindi la principale caratteristica del WLO contenuto in **Bactorinol®**.

Le evidenze riportate in letteratura hanno ispirato l'allestimento di uno studio, *Antibacterial activity of a fractionated Pistacia lentiscus oil against pharyngeal and ear pathogens, alone or in combination with antibiotics*, condotto sull'olio di lentisco winterizzato, al fine di analizzare la sua attività antibatterica nei confronti dei principali faringo- e oto-patogeni (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*), in monoterapia o in *add-on* alla terapia antibiotica.

I risultati dello studio hanno evidenziato come l'olio di lentisco winterizzato sia un efficace antibatterico nei confronti dei principali patogeni e, al contempo, non danneggi i batteri eubiotici delle vie aeree come gli *S. salivarius* K12 e M18 che sono in grado di esprimere idratasi particolarmente performanti.

Inoltre, l'**associazione di Bactorinol® agli antibiotici** ha evidenziato un'**attività sinergica** contro i patogeni, che permette di dimezzare la concentrazione dell'antibiotico necessaria per ucciderli.

Tale sinergia è presumibilmente dovuta all'attività anti-biofilm del WLO che magnifica quella battericida di amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico.

L'olio di lentisco winterizzato permette quindi di migliorare la performance dall'antibiotico, senza vararne il dosaggio.



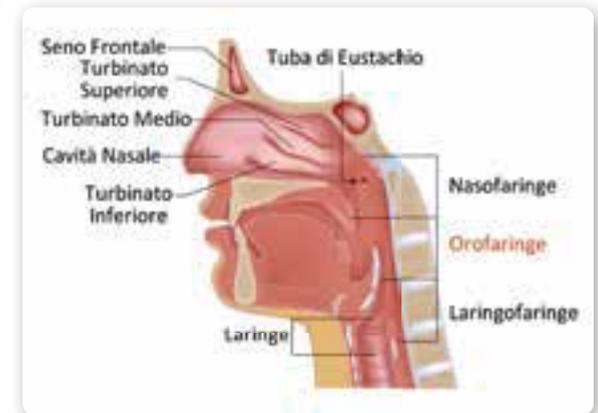
Ceppo batterico	WLO	A	A + WLO	AC	AC + WLO
<i>S. salivarius</i> K12	7.800	0.08	0.04	0.06	0.03
<i>S. salivarius</i> M18	7.800	0.08	0.04	0.06	0.03
<i>S. pyogenes</i> LMG 21599	800	0.08	0.02	0.03	0.015
<i>S. pneumoniae</i> DSM 20566	400	0.04	0.02	0.03	0.015
<i>M. catarrhalis</i> DSM 9143	800	0.02	0.02	0.03	0.015
<i>H. influenzae</i> DSM 4690	125.000	1.28	1.28	2.0	1.0

WLO: Olio di Lentischio winterizzato A: Amoxicillina AC: Amoxicillina + Acido Clavulanico

Il medesimo studio (*Antibacterial activity of a fractionated Pistacia lentiscus oil against pharyngeal and ear pathogens, alone or in combination with antibiotics*) ha inoltre indagato l'ATTIVITÀ ANTINFIAMMATOIA sostenuta dall'olio di lentisco winterizzato (WLO). I risultati hanno evidenziato come il WLO riduca la secrezione delle principali citochine pro-infiammatorie quali IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  e inibisca l'espressione del fattore di trascrizione NF-kB.

### Bactorinol® spray orale: la soluzione per le faringo-tonsilliti

La faringite, o mal di gola, è una condizione molto comune e può provocare ipertrofia del tessuto tonsillare o adenideo. *S. aureus*, *Haemophilus spp.* e *Streptococcus pyogenes* sono gli agenti batterici più comuni e la loro produzione di biofilm è stata confermata in diversi studi *in situ* dopo adeno- e tonsillectomia utilizzando la microscopia elettronica a scansione. Alcuni studi hanno scoperto che il biofilm era presente in



percentuale significativamente più alta nei pazienti con tonsille ed adenoidi cronicamente infiammate rispetto ai pazienti con sola ostruzione.

È inoltre interessante notare che gli studi indicano come il biofilm, a livello delle adenoidi, possa anche fungere da serbatoio batterico per le infezioni in altri distretti dell'apparato respiratorio.

Si è infatti osservato che i bambini affetti da otiti medie acute ricorrenti presentano ampie parti della mucosa adeno-tonsillare ricoperta di biofilm contenenti agenti patogeni tipici dell'orecchio medio. Risultati simili sono stati riportati nei bambini con rinosinusite cronica.

Inoltre, il biofilm è stato riscontrato nel 62% dei pazienti con laringite cronica, ma solo nel 20% dei controlli, avvalorando così l'ipotesi che anche la laringite cronica possa essere correlata al biofilm.

**Bactorinol® spray orale**, contenente olio di lentisco winterizzato, aromatizzato all'arancia, costituisce un'innovativa soluzione terapeutica in grado di contrastare il reservoir di batteri patogeni situati nel distretto adeno-tonsillare. Infatti, grazie alle specifiche azioni anti-biofilm e antibatterica selettiva, **Bactorinol® spray orale** perfora il biofilm e porta a morte i principali patogeni delle vie aeree superiori quali *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* mentre preserva la quota dei batteri commensali quali i *S. salivarius* con attività profilattiche nei confronti delle recidive infettive. L'olio di lentisco winterizzato esercita inoltre un'attività antinfiammatoria in grado di ridurre tutta la sintomatologia tipica dei processi infiammatori, quali rossore, gonfiore e dolore.

## Bactorinol® spray e gocce nasali: la soluzione per le riniti e rinosinusiti

La rinosinusite è un'infezione del naso e dei seni paranasali, caratterizzata da ostruzione, congestione o secrezione nasale.

Ulteriori sintomi possono includere la perdita dell'olfatto e il dolore facciale. A seconda della durata della malattia, può essere definita acuta quando dura meno di 12 settimane e cronica quando perdura oltre le 12 settimane.

Nella maggior parte dei casi, l'eziopatogenesi della rinosinusite acuta è di origine virale ma la risposta immunitaria messa in atto dall'organismo per contrastare il virus crea un ambiente che predispone ad infezioni batteriche secondarie.

L'accumulo dell'essudato infiammatorio, infatti, determina la proliferazione batterica e la sintesi di biofilm. Questo, a sua volta, danneggia l'epitelio mucociliare alterando la morfologia e la funzionalità delle ciglia con conseguente peggioramento dell'accumulo dell'essudato.

In questo modo, si crea un circolo vizioso che predispone a recidive e cronicizzazione della patologia stessa. La review *Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease* non solo evidenzia la presenza di biofilm in pazienti con rinosinusite cronica, ma riporta anche come tale presenza sia associata ad esiti clinici post-operatori peggiori, nonché ad un rischio più elevato di recidive.

In queste infezioni, il biofilm determina anche un impatto importante sull'istologia della mucosa nasale, inducendo cambiamenti nella coltre mucociliare come la distruzione dello strato epiteliale e delle ciglia. Ciò suggerisce come il danno epiteliale sia parte della patogenesi della rinosinusite cronica associata al biofilm.

### Vantaggio clinico di Bactorinol®

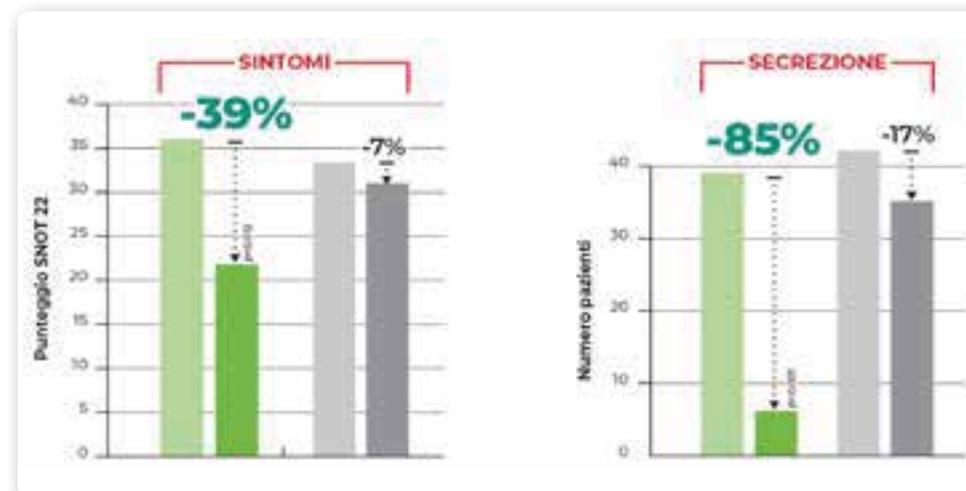
Il vantaggio clinico ottenuto dalla somministrazione di Bactorinol® è stato certificato da uno studio che ha arruolato 100 pazienti con rinosinusite cronica senza completa ostruzione da poliposi.

All'arruolamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a diverse analisi (endoscopia nasale; questionario SNOT-22 sulla sintomatologia nasale, sull'impatto della sinusite sulla qualità di vita e sulla sfera psicologica; analisi della citologia mucosale e della motilità ciliare) e sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo controllo sottoposto a lavaggi nasali (con soluzione isotonica) e 5 gocce per narice due volte al giorno di placebo e un gruppo trattato sottoposto agli stessi lavaggi nasali e 5 gocce per narice due volte al giorno di Bactorinol®.

Dopo i 30 giorni di trattamento designati, la valutazione del questionario SNOT-22, ha evidenziato un netto miglioramento rispetto al gruppo placebo (-39% vs -7%).

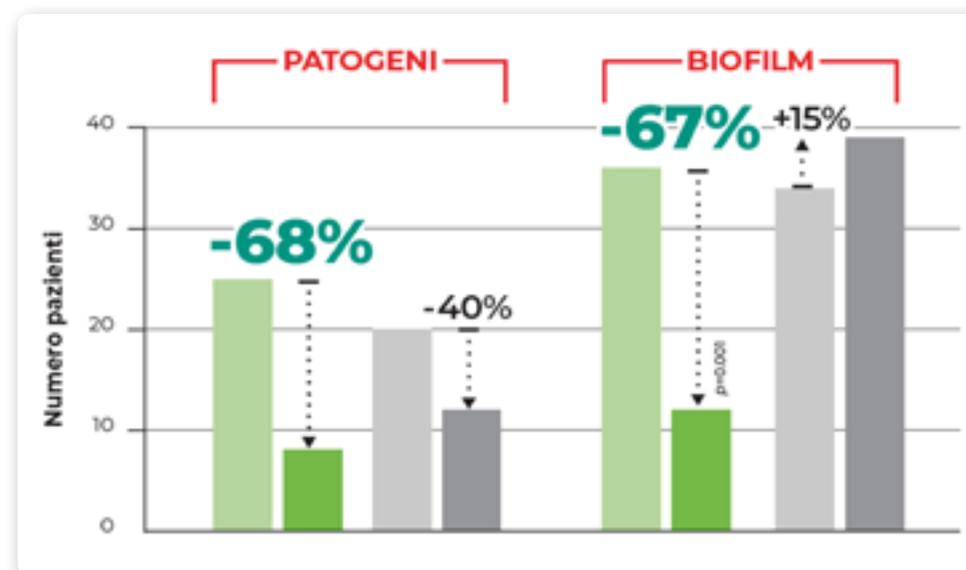


La motilità ciliare, ovvero la capacità della mucosa di produrre un movimento sinergico che favorisce l'escrezione dell'essudato infiammatorio, è rimasta invariata nei pazienti del gruppo controllo, aumentando solo nei pazienti trattati con Bactorinol®.



L'aumentata motilità ciliare nel gruppo trattato ha determinato, come conseguenza, una riduzione dell'85% dei pazienti con problemi di secrezione nasale, rispetto alla riduzione di solo il 17% nel gruppo placebo.

Molto importante è stata anche l'attività di Bactorinol® sul biofilm batterico, valutata mediante metodo colorimetrico. Il biofilm si è ridotto nel 67% dei pazienti trattati e, al contrario, nel gruppo placebo è peggiorato nel 15% dei casi.



# CONOSCERE PER CRESCERE IL VALORE DELLA CONSAPEVOLEZZA



Infine, nel gruppo trattato con **Bactorinol®** si è osservata un'ottima attività anti-batterica (-68% di presenza batterica al termine dello studio) e un buon impatto sull'indice d'integrità delle cellule ciliate (stria sovra-nucleare migliorata nel 48% dei pazienti).

**Bactorinol® spray** o **gocce nasali**, contenenti olio di lentisco winterizzato, costituiscono un innovativo dispositivo medico in grado di contrastare il reservoir di batteri patogeni situati nei seni nasali e paranasali.

Grazie alle azioni anti-biofilm e antibatterica selettiva, **Bactorinol® spray** e **gocce nasali** distruggono il biofilm e portano a morte i principali patogeni, ponendo fine al circolo vizioso tipico delle riniti e rinosinusiti acute e croniche.



**RINITI E RINOSINUSITI**



**FARINGOTONSILLITI**



**AROMA ARANCIO**





**GOCCE NASALI**

Flacone da 15 ml con contagocce  
€ 14,90

**Bambini:** 3 gtt per narice  
3 volte al giorno

**Adulti:** 5 gtt per narice  
2 volte al giorno

È possibile anche diluire  
le gocce nasali nel Rinowash

**SPRAY NASALE**

Flacone da 15 ml con erogatore spray  
€ 14,90

**Bambini:** 2 puff per narice  
3 volte al giorno

**Adulti:** 3 puff per narice  
3 volte al giorno

**SPRAY ORALE**

Flacone spray orale da 20 ml  
**SENZA GLUTINE - SENZA LATTOSIO**  
€ 12,90

**Bambini:** 3 spruzzi 3 volte al giorno



**UN PERIODICO PER I GENITORI  
IN DISTRIBUZIONE RACCOMANDATA DAI PEDIATRI**

[www.editeam.it](http://www.editeam.it)



## Aumentano ansia e disturbi gastrointestinali nei bambini: al Congresso SIP il legame tra cervello e intestino sotto i riflettori

L'incremento di ansia e depressione tra i più piccoli contribuisce all'aumento dei disturbi gastrointestinali, legati alla complessa interazione tra cervello e intestino. Nuovi approcci terapeutici mirano a migliorare il benessere dei bambini. Dalla SIP il decalogo per aiutare i genitori a gestire questi disturbi e gli errori da evitare.



L'incidenza dei disturbi gastrointestinali è in costante aumento, non solo nella popolazione adulta ma anche tra i bambini, con sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della loro vita e sulla spesa sanitaria nazionale. Si stima che riguardino oltre il 5% della popolazione pediatrica nei Paesi dell'area mediterranea. Tra le principali cause l'incremento di ansia e depressione tra i bambini, aggravate dalla pandemia da COVID-19. Secondo alcune stime un bambino su quattro soffre di depressione e uno su cinque presenta disturbi d'ansia. Questa situazione, allarmante per le implicazioni sul loro benessere, sta spingendo la ricerca a esplorare sempre di più la complessa interazione tra intestino e cervello. Al Congresso SIP un focus su quanto di nuovo sta emergendo.

*“È fondamentale comprendere l'impatto che le emozioni e lo stress possono avere sul benessere fisico dei bambini. Spesso, a causa delle naturali ansie dei genitori, si ricorre a esami non necessari che, anziché assicurare, finiscono per amplificare lo stress nei più piccoli. Come Società Italiana di Pediatria, il nostro obiettivo è supportare le famiglie nella gestione serena di questi disturbi, fornendo strumenti basati sulle più recenti evidenze scientifiche e promuovendo un approccio di cura centrato sulla salute psico-fisica dei bambini”,* afferma la **Professoressa Annamaria Staiano**, Presidente SIP.

### Cervello intestino: come comunicano

L'intestino e il cervello comunicano costantemente e questa connessione incide su molte funzioni viscerali (come secrezione, motilità, composizione del microbioma), influenzando anche le nostre emozioni e sensazioni fisiche. Uno squilibrio in questo delicato dialogo con un eccesso di informazioni provenienti dall'intestino (ipersensibilità viscerale) o dal cervello (stress, disturbi ansiosi) può portare a disturbi. Non a caso, i disordini funzionali dell'intestino sono ora chiamati “disturbi dell'interazione intestino-cervello” (DGBI), un termine che enfatizza quanto questo legame sia cruciale per la nostra salute. Questi disturbi possono manifestarsi in tutte le fasce di età pediatrica: dai rigurgiti nei lattanti fino alla stipsi funzionale e al colon irritabile nei bambini più grandi. Pur essendo generalmente di lieve entità, rappresentano oltre il 50% delle visite di gastroenterologia pediatrica.

## Il ruolo della corretta alimentazione

Un'alimentazione corretta, a partire dai primi mille giorni di vita, è fondamentale per il benessere fisico e mentale dei bambini. È importante considerare non solo ciò che mangia il bambino, ma anche la dieta della madre durante l'allattamento, poiché quest'ultima può influenzare le preferenze alimentari del neonato. *“Non vanno nemmeno sottovalutate le scelte in fase di svezzamento. Occorre cautela con le tisane dolci per alleviare le coliche o i disturbi del sonno, poiché il gusto dolce può portare a una dipendenza precoce che condiziona le future scelte alimentari del soggetto, creando le premesse per lo sviluppo dell'obesità”* - sottolinea la **Professoressa Maria Immacolata Spagnuolo**, Professore Associato di Pediatria, Università degli Studi Federico II di Napoli - *“Nei disturbi funzionali del neonato e del piccolo lattante si tende talvolta a cambiare ripetutamente etichetta (marca) del latte e ciò crea solo confusione, perché non c'è di fatto l'indicazione ad un cambio della formula che il lattante sta assumendo; è inoltre sicuramente sconsigliato sostituire il latte con bevande alternative «a base di ...», poiché questi cambiamenti non forniscono soluzioni adeguate e rischiano di compromettere la crescita del bambino”*. Le diete “di eliminazione” adottate senza guida professionale, se protratte, possono causare squilibri nutrizionali, compromettendo peso, statura e sviluppo generale. È quasi sempre errato imporre al bambino di mangiare in bianco in caso di diarrea o togliere il glutine in assenza di una diagnosi di celiachia, effettuata in accordo alle regole stabilite in ambito scientifico. *“La dieta mediterranea è una delle scelte più sicure e complete per il benessere dell'asse intestino-cervello, grazie alla sua ricchezza di fibre, antiossidanti e grassi sani”,* prosegue la Professoressa Immacolata Spagnuolo. *“Inoltre, è fondamentale leggere attentamente le etichette degli alimenti: molti snack, apparentemente salutari, contengono additivi e sostanze che possono avere risvolti negativi sulla salute del bambino e favorire l'insorgenza dell'obesità”*.

### Approcci terapeutici alternativi: dalla terapia cognitivo-comportamentale allo yoga

Accanto alle cure tradizionali, stanno emergendo approcci alternativi che hanno dimostrato efficacia nella gestione dei disturbi dell'interazione intestino-cervello nei bambini. Le recenti Linee Guida delle Società Italiane di Gastroenterologia Pediatrica includono, tra le opzioni raccomandate, la terapia cognitivo-comportamentale e l'ipnoterapia focalizzata sull'intestino, entrambe volte a insegnare ai giovani pazienti la gestione delle emozioni e della percezione del dolore.

*“La terapia cognitivo-comportamentale aiuta i bambini a prendere consapevolezza dei propri stati di ansia, insegnando loro a modulare le reazioni emotive e a non somatizzare il dolore intestinale”,* spiega il **Professor Giovanni Di Nardo**, Gastroenterologo Pediatra e Professore di Pediatria della Sapienza Università di Roma. Questa terapia permette di lavorare sulle reazioni allo stress, aiutando i piccoli a sviluppare un maggiore controllo del proprio stato emotivo e delle sensazioni fisiche legate ai disturbi intestinali. Accanto alla terapia cognitivo-comportamentale, anche l'ipnoterapia focalizzata sull'intestino offre un'opzione promettente. *“L'ipnoterapia permette al bambino di entrare in uno stato di rilassamento profondo, durante il quale si lavora sulla percezione delle sensazioni intestinali. In questo modo, si aiuta il piccolo paziente a ridurre la percezione del dolore e a sviluppare un maggior controllo sulla funzionalità intestinale”,* aggiunge Di Nardo. Anche tecniche come lo yoga e il rilassamento di Benson sono oggi considerate complementari alle terapie comportamentali tradizionali. Questi metodi, attraverso esercizi di respirazione addominale e di focalizzazione positiva, insegnano al bambino a rilassarsi e a gestire in modo più sereno i sintomi dello stress.

## Disturbi del sonno: quali integratori

I disturbi del sonno rappresentano un problema rilevante in età pediatrica, in quanto influenzando la qualità di vita dei bambini del loro nucleo familiare. Alcuni studi indicano che fino al 50% dei bambini può soffrire di problemi legati al sonno, con una frequenza più elevata in concomitanza di altri disturbi del neurosviluppo, come per esempio l'autismo. Le difficoltà principali si osservano nei primi cinque anni di vita, con un'incidenza che varia tra il 10% e il 30% nella popolazione pediatrica generale. Tale aumento è stato attribuito a una discrepanza crescente tra i ritmi biologici dei bambini e le esigenze imposte dalla società attuale.



Il pediatra svolge un ruolo cruciale nell'identificazione precoce e nella gestione dei disturbi del sonno, e alcuni integratori, che saranno a breve richiamati, si stanno affermando come soluzioni naturali e complementari efficaci, soprattutto nei casi in cui gli approcci comportamentali dovessero rivelarsi insufficienti.

### Una necessità fisiologica

Nel bambino il sonno è un bisogno fisiologico primario età-dipendente che va lentamente riducendosi da 16-18 ore in epoca neonatale a 13 ore a 2 anni, 10,5 ore a 7 anni e 8-9 ore in età adolescenziale. Anche nelle epoche successive, per quanto tenda a ridursi con l'età, il sonno rappresenta una necessità dell'organismo se si considera che assorbe mediante circa un terzo della vita di un uomo.

### Le forme più comuni

Le problematiche più frequentemente riportate tra i 6 e i 24 mesi sono risvegli e ridotta durata del tempo di sonno e tra i 24 e i 36 mesi incubi e attività motoria nel sonno. Più in generale, però, i disturbi del sonno, classicamente distinti in dissonnie (difficoltà di addormentamento e risvegli) e parasonnie (per esempio sonnambulismo, sonniloquio, incubi, enuresi notturna, bruxismo), comprendono uno spettro variegato di possibili manifestazioni con importanti implicazioni sull'equilibrio psicofisico del bambino. Tra

queste, soltanto a titolo di esempio, e senza includere le ripercussioni sulla vita familiare, si possono ricordare: irritabilità comportamentale, labilità psicologica, calo di attenzione, concentrazione e memoria, riduzione dell'accrescimento fisico, maggiore assunzione di cibo con rischio di sovrappeso e minore efficienza del sistema immunitario. Naturalmente un primo elemento da indagare è quello ambientale o, se si preferisce, il rispetto delle buone norme dell'igiene del sonno. Non è rara però la richiesta da parte dei genitori di soluzioni in grado di conciliare il riposo notturno del proprio bambino, efficaci e al tempo stesso prive di effetti collaterali.

### Dalla valutazione iniziale alla cura

L'approccio del pediatra solitamente ha inizio con una valutazione approfondita che prevede la raccolta delle informazioni sul bambino e sul suo contesto di vita (anamnesi familiare, ambientale e comportamentale). Una volta inquadrata la tipologia del disturbo, oltre al consiglio di un preparato - il più delle volte, in prima battuta, un integratore - sono fondamentali le indicazioni di igiene del sonno: i genitori devono essere informati sull'importanza di routine regolari, limitazione dell'uso di dispositivi elettronici e creazione di un ambiente favorevole al sonno. Altrettanto importante è il monitoraggio, ossia la valutazione regolare dell'efficacia dei provvedimenti adottati, modificandoli in base alla risposta ottenuta.

### Ciclo e ruolo fisiologico della melatonina

La produzione di melatonina aumenta classicamente durante la notte, registrando un picco tra le 2 e le 4. La luce, in particolare quella blu emessa dagli schermi, attraverso la retina invia messaggi che sopprimono la sua produzione e il suo rilascio. Questo è il motivo per cui l'abuso di cellulari, tablet e altri dispositivi, più frequente in età adolescenziale, determina difficoltà di addormentamento e scarsa qualità del sonno.



### I principi naturali

#### La melatonina

La melatonina è un ormone naturale prodotto dalla ghiandola pineale, che regola il ritmo sonno-veglia. La sua produzione è influenzata dalla luce, con un picco durante le ore notturne. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia della melatonina per migliorare il tempo di addormentamento e la qualità generale del sonno.

La melatonina presenta un profilo di sicurezza elevato: non interferisce con la produzione dell'organismo e non comporta effetti indesiderati di rilievo. È in ogni caso essenziale attenersi alle indicazioni del pediatra di fiducia e confrontarsi con lui per qualsiasi dubbio o "reazione" sospetta del bambino. Va sottolineata l'importanza della scelta di un preparato studiato per il bambino essendo stati segnalati effetti collaterali probabilmente legati all'impurità di alcune formulazioni. Per la stessa ragione, per qualsiasi altro principio naturale, è sempre bene fare affidamento su integratori specifici suggeriti dal pediatra.

## L-triptofano e 5-idrossitriptofano

Si tratta di un aminoacido essenziale da cui derivano due mediatori importanti, la serotonina e la melatonina ed è pertanto coinvolto nella regolazione dell'umore e del ciclo sonno-veglia.

La somministrazione di triptofano si è rivelata utile nei bambini con insonnia associata a iperattività o a disturbi d'ansia. Si ritiene possa avere una funzione stabilizzatrice sul sonno e rappresenta la prima scelta nei risvegli multipli e soprattutto nelle parasonnie senza provocare dipendenza o effetti collaterali. In particolare va osservato che il 5-idrossitriptofano, bypassa la fase limitante della sintesi della melatonina (per l'appunto la conversione del suo precursore, L-triptofano, a 5-idrossitriptofano) ed è quindi più efficace nell'aumentare i livelli di melatonina dopo essere stato trasformato in serotonina. Oltre a richiedere, quindi, dosaggi più bassi rispetto a L-triptofano, il 5-idrossitriptofano attraversa anche più facilmente la barriera ematoencefalica.

## La levo-teanina

Anche la L-teanina è un aminoacido che si ritrova nelle foglie del tè e viene rapidamente assorbito. Grazie alla sua somiglianza chimica a un mediatore cerebrale, la glutammina, entra in competizione con l'acido glutammico, contrastandone l'attività eccitatoria svolgendo un effetto rilassante che a sua volta si traduce nella riduzione del livello di stress e di ansia e miglioramento della qualità del sonno e della capacità di attenzione, concentrazione e apprendimento.

## Osservazioni conclusive

L'insonnia pediatrica rappresenta una sfida non facile ma gestibile, che talvolta richiede un approccio multidisciplinare. In molti casi, però, un attento inquadramento della tipologia di disturbo e l'impiego altrettanto mirato di integratori quali melatonina, triptofano, L-teanina o ferro si propone come uno strumento prezioso che consente ai genitori di ottenere importanti miglioramenti della qualità del sonno dei propri bambini in totale sicurezza e senza rischi di dipendenza.

## “È urgente prendersi cura della miopia nei bambini”

### Al centro di un confronto al Senato tra medici e istituzioni, nuove strategie e soluzioni innovative per la salute degli occhi

- ▶ Si stima che in Italia ci siano 2 milioni di bambini tra i 6 e i 16 anni miopi, di cui l'80% in progressione miopica. Entro il 2050, secondo l'OMS, oltre il 50% della popolazione mondiale sarà miope.
- ▶ L'epidemia di miopia sta dilagando nel mondo con 2,6 miliardi di persone colpite, più del doppio dell'obesità.
- ▶ Stare 2 ore all'aperto, passando da 0,5 a 14 ore a settimana all'aperto, riduce di un terzo l'insorgenza della miopia.



Nuove strategie per contrastare la diffusione della miopia, ridurre i costi sociali ed economici per lo Stato e fissarla tra le priorità di governo e degli organismi di sanità pubblica. Insieme alla necessità di un “patto etico” tra istituzioni, classe medica e industria, per contrastare la progressione della miopia in età pediatrica e rendere accessibili su larga scala le soluzioni oftalmiche più innovative.

È l'appello lanciato dal confronto tra HOYA e le principali associazioni oftalmologiche italiane riunite a Roma presso Palazzo Giustiniani, al Senato della Repubblica, in occasione del convegno **“La miopia. Come affrontarla con i presidi innovativi: le nuove strategie”** promosso dalla Sen. **Elena Murelli**, componente della Commissione Affari sociali, sanità e lavoro del Senato, con la partecipazione di **Andrea Costa**, Consigliere Ministro della Salute per Attuazione PNRR.

Nel corso della tavola rotonda numerosi e importanti sono stati i contributi dal mondo scientifico e istituzionale per ribadire che è necessario agire collettivamente per garantire una diagnosi precoce, aumentare l'informazione e la consapevolezza su questa tematica nei confronti dei giovani miopi, della comunità e dei sistemi sanitari.

La miopia è in crescita drammatica in tutto il mondo. Si stima che in Italia ci siano **2 milioni di bambini tra i 6 e i 16 anni miopi, di cui l'80% in progressione miopica. Entro il 2050, secondo l'OMS, oltre il 50% della popolazione mondiale sarà miope.** Si tratta di una previsione realistica: già qualche anno fa l'Academy of Ophthalmology aveva definito la miopia una crisi di salute pubblica.

L'epidemia di miopia sta dilagando nel mondo con 2,6 miliardi di persone colpite, più del doppio dell'obesità. Inoltre, il tasso di progressione annuale della miopia è più rapido sotto i 10 anni di età e, nonostante la sua incidenza, il livello di conoscenza e consapevolezza sulla miopia è ancora molto basso tra i genitori. La miopia è il disturbo della vista più comune e si verifica quando l'occhio è troppo lungo e la luce non si concentra correttamente sulla retina, che trasmette al cervello le impressioni luminose, facendo apparire sfocati gli oggetti distanti. Il maggior tempo trascorso in attività “da vicino” può aumentare il rischio di problemi di vista anche in chi non sarebbe portato a svilupparli. Oltretutto, quando la miopia aumenta di 1 diottria, c'è un aumento del 58% del rischio di future malattie oculari.

Esistono differenze fondamentali tra la bassa miopia e quella alta. Le persone con miopia elevata, infatti, hanno un rischio maggiore di sviluppare complicazioni come la degenerazione maculare o addirittura il glaucoma, che può portare alla cecità irreversibile.

*“La prevalenza della miopia è molto alta nella fascia d'età 5-17 anni. Dobbiamo concentrarci su questa fascia d'età e sui trattamenti per contrastarla. Quanto più precoce sarà l'utilizzo di questi trattamenti, tanto migliore sarà il risultato che otterremo. In Italia si dà molta attenzione alle patologie dell'adulto. Dovremmo lavorare insieme per poter migliorare la prevenzione e la comunicazione per quanto riguarda le patologie pediatriche”* - dichiara **Alessandra Balestrazzi**, Presidente AIMO.

La priorità assoluta è quella di fare awareness per far conoscere l'esistenza e le dimensioni del problema.

*“Prendersi cura della miopia è importante fin da giovani per evitare possibili problemi in futuro. Dal punto di vista istituzionale è importante fare informazione con campagne mirate perché i bambini passano troppo tempo davanti a schermi digitali e poco tempo all'aria aperta”* - dichiara la Sen. **Elena Murelli**, componente della Commissione Affari sociali, sanità e lavoro del Senato. *È necessario quindi effettuare controlli per ridurre il possibile peggioramento della vista e prevenire eventuali patologie in modo precoce. Ben vengano gli screening visivi nelle scuole e le innovazioni come le lenti D.I.M.S. che servono a correggere e allo stesso tempo a rallentare la miopia in bambini e ragazzi, e hanno il vantaggio di essere facilmente utilizzabili anche da bambini più piccoli che non sono in grado di mettere e gestire da soli lenti a contatto. Infine, stiamo trattando in Commissione una proposta di legge sulla tutela delle persone affette da patologie oculari cronico-degenerative e promozione della prevenzione, della ricerca e dell'innovazione nella cura delle malattie causa di ipovisione e cecità”.*

Quando si corregge la miopia con un occhiale o con una lente a contatto si porta a fuoco l'immagine che arriva alla parte centrale dell'occhio, ma non si ottiene lo stesso risultato nella zona periferica, in quanto in quest'area le immagini si formano dietro alla retina. Questo fenomeno è una delle cause per cui l'occhio continua ad allungarsi e la miopia ad aumentare.

Attualmente esiste un presidio innovativo, le lenti da vista MiYOSMART con **tecnologia D.I.M.S.** (Defocus Incorporated Multiple Segments o segmenti multipli defocus incorporati) che generano un segnale di sfocatura periferica simultaneo ma in competizione con quello descritto prima. In questo modo, viene “ingannato” lo stimolo all'allungamento dell'occhio e quindi all'aumento della miopia. Secondo gli studi scientifici presentati durante l'incontro, grazie

alle lenti con tecnologia D.I.M.S. **la progressione della miopia viene rallentata in media del 60% rispetto alle lenti monofocali di tipo tradizionale e viene bloccata nel 21,5% dei casi.**

*“Oggi abbiamo visto diverse opzioni terapeutiche per contrastare la miopia, in particolare le lenti a defocus periferico. La miopia si gioca nell’età pediatrica. Dobbiamo agire in modo capillare con visite oculistiche e pediatriche precoci e programmate a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Il rivolgersi al privato deve essere un’opzione, perché la struttura pubblica deve poter offrire tutto a tutti, soprattutto ai giovani”* - spiega **Teresio Avitabile**, Presidente SISO.

La miopia nei bambini è influenzata da una combinazione complessa di **fattori genetici, ambientali e comportamentali**. Al di là dell’importanza dei fattori ereditari (è dimostrata una più alta probabilità di sviluppare la miopia se uno o entrambi i genitori hanno questo difetto), per i genitori è fondamentale comprendere quanto le moderne abitudini e gli attuali stili di vita stiano influenzando l’insorgenza della miopia nei bambini.



*Premesso che la genetica è il fattore di rischio principale, certamente l’attività all’aria aperta è un elemento che riduce l’insorgenza della miopia perché le radiazioni ultraviolette favoriscono la liberazione di dopamina che è un neuromodulatore che riduce l’allungamento dell’occhio”* - dichiara **Luca Buzzonetti**, Primario Oculistica Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, che aggiunge: *“Uno studio pubblicato di recente evidenzia che stare 2 ore all’aperto, passando da 5 a 14 ore a settimana all’aperto, riduce di un terzo l’insorgenza della miopia. Inoltre, pause frequenti dall’uso di schermi da vicino sono importanti perché, quando guardiamo da vicino, si verificano nell’occhio delle variazioni anatomiche che favoriscono il famoso sfocamento nella periferia della retina. Paradossalmente è meglio la TV, limitandone l’utilizzo, che è a una distanza maggiore, così come è bene non leggere a letto con poca luce ed evitare un’illuminazione a led. In questo senso è importante cercare di organizzare ai bambini giornate diverse”*.

Se i bambini si stropicciano gli occhi per vedere bene da lontano e hanno delle difficoltà a concentrarsi a scuola o a giocare serenamente potrebbero essere dei segnali dovuti alla miopia e rappresentare un campanello d’allarme. Per questo, una diagnosi precoce è fondamentale per assicurare uno sviluppo del nervo ottico normale.

**Dai tre anni la funzione visiva può essere valutata testando l’acuità visiva**, per cui a tre anni o comunque prima di iniziare la scuola è bene poter effettuare una visita oculistica.

*“Non solo diagnosi: il Pediatra di Famiglia è un importante punto di riferimento per i genitori per una sana educazione al benessere visivo. Infatti i bilanci di salute dal Pediatra rappresentano il primo passo verso la prevenzione”* - dichiara **Elisabetta Cortis**, Presidente della Società Italiana di Pediatria Sezione Lazio, che precisa che *“si tratta di un problema di una rilevanza socio-sanitaria che richiede una serie di azioni concertate tra diversi stakeholder, come iniziative di screening da fare già a tre anni e poi sui banchi di scuola per cercare di intercettare il problema sul nascere ed evitare che progredisca e si trasformi”*.

Data la natura progressiva della miopia, i costi diretti a carico delle famiglie (spese per controlli, correzione, gestione, spostamenti e trattamento) e i costi per la perdita di produttività sono notevoli. **La potenziale perdita di produttività legata alla miopia nel 2015 è stata stimata in 230 miliardi di euro.**

Alla luce del forte impatto che la miopia e le patologie ad essa associate avranno in futuro sul Sistema Sanitario Nazionale, gli intervenuti al convegno hanno auspicato una nuova sinergia tra istituzioni e gli attori del settore, classe medica e ottici optometristi, con la missione di migliorare comfort e benessere visivo delle persone attraverso la diffusione di una migliore cultura della vista, della tecnologia e dell’innovazione.

## A proposito di HOYA Vision Care

Leader globale nella tecnologia ottica, HOYA Vision Care è dedicata a fornire soluzioni innovative per la cura della vista in ogni fase della vita delle persone. Partner affidabile per i professionisti del benessere visivo in tutto il mondo, è all’avanguardia dell’eccellenza ottica. Con una presenza globale che comprende 43 laboratori e un team in crescita di 20.000 collaboratori, HOYA Vision Care fornisce lenti da vista innovative e altre soluzioni per la cura della vista a milioni di persone in 110 Paesi.



## A proposito di HOYA

Fondata nel 1941 a Tokyo, in Giappone, HOYA Corporation è una multinazionale med-tech e fornitore leader di prodotti medici e tecnologici innovativi. Le divisioni e le unità commerciali di HOYA ricercano e sviluppano prodotti utilizzati nei campi dell’Healthcare e dell’Information Technology. Nel campo dell’Healthcare, forniamo dispositivi medici come lenti da vista, endoscopi medici, lenti a contatto e intraoculari, impianti ortopedici, dispositivi chirurgici/terapeutici e soluzioni per la rielaborazione e la disinfezione dei dispositivi medici.

Nel campo dell’Information Technology, offriamo prodotti come lenti ottiche, fotomaschere e substrati utilizzati nei processi di produzione di dispositivi semiconduttori e LCD/OLED, soluzioni software di sintesi vocale, risorse umane e altre soluzioni software e componenti per le industrie della memoria di massa e dell’archiviazione cloud. Con oltre 150 uffici e filiali in tutto il mondo, HOYA attualmente conta 37.000 collaboratori in tutto il mondo.

# Ogni diottria conta quando si parla di gestione della miopia nei bambini

**La miopia nei bambini non è solo un errore refrattivo; il rischio di complicazioni oculari aumenta esponenzialmente con l'aumento del grado di miopia<sup>1</sup>. Per questo, è fondamentale fornire prima possibile ai bambini con rischio di sviluppare miopia elevata un trattamento adeguato.**

Entro il 2025, si stima che il 10% della popolazione mondiale soffrirà di miopia elevata (errore refrattivo sferico di  $<- 6.00$  diottrie)<sup>2</sup>.

Se non gestita adeguatamente, la miopia elevata è associata a un aumento del rischio di complicazioni, come cataratta, glaucoma, distacco della retina o degenerazione maculare miopica<sup>3</sup>. Pertanto, gestire la miopia elevata il prima possibile può aiutare a preservare la vista dei giovani nel lungo periodo.

In risposta a questa crescente sfida, HOYA ha ampliato la gamma di potere delle lenti da vista MiYOSMART fino a  $-13,00$  diottrie, consentendo ai bambini con miopia elevata di beneficiare della tecnologia D.I.M.S.



**HOYA si impegna nella ricerca di nuove evidenze e strategie per la gestione sempre più efficace della miopia, supportando i Medici Oculisti nella prevenzione e nel rallentamento dell'evoluzione della miopia, per favorire il futuro benessere visivo delle nuove generazioni.**

Con l'estensione dei poteri, le lenti **MiYOSMART** sono state migliorate per soddisfare appieno le esigenze dei bambini con miopia elevata. Il diametro delle lenti è stato aumentato per supportare prescrizioni più elevate, in particolare nei bambini con distanze pupillari maggiori, consentendo la selezione più ampia di montature. Inoltre, lo spessore dei bordi è stato ottimizzato per offrire sia l'estetica che le prestazioni visive ottimali.

## Su MiYOSMART

Le lenti MiYOSMART utilizzano la tecnologia Defocus Incorporated Multiple Segments (D.I.M.S.), basata sulla teoria del defocus simultaneo competitivo, che gestisce e corregge la miopia nei giovani<sup>4</sup>. L'uso delle lenti MiYOSMART ha dimostrato di rallentare la progressione della miopia in media del 60% nei bambini di età compresa tra 8 e 13 anni<sup>1</sup>, con un effetto di gestione della miopia sostenuto nell'arco di 8 anni<sup>5</sup>.



**Miopia non corretta**



**Miopia corretta con lenti monofocali standard**



**Correzione con tecnologia D.I.M.S.**

**Disclaimer sul prodotto: le lenti da vista MiYOSMART non sono approvate per la gestione della miopia in tutti i Paesi, compresi gli Stati Uniti, e attualmente non sono disponibili per la vendita in tutti i Paesi, compresi gli Stati Uniti.**

1. Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Levezuel N, Bourne RRA, Filtrcroft DI. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology* 2021; 128 (11): 1561-1579.  
 2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123 (5): 1036-1042.  
 3. Williams K, Hammond C. High myopia and its risks. *Community Eye Health* 2019; 32 (105): 5-6.  
 4. Lam CSY et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2020; 104 (3): 363-368.  
 5. Lam CSY, Leung TW, Zhang H et al. Eight Years of Wearing Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) Spectacle Lenses: User Experience and Myopia Control Outcomes. 19<sup>th</sup> International Myopia Conference (IMC) 25-28.09.2024, Sanya, China.

## IL TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ MASCHILE La funzione testicolare in età pediatrica Una chiamata all'azione per il Pediatra

Coordinamento scientifico

**Rossella Cannarella**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Catania  
Glickman Urological & Kidney Institute  
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA

**Aldo E. Calogero**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Catania

Presentazione

**Antonio D'Avino**

Presidente Nazionale Fimp



EDITEAM  
Gruppo Editoriale, 2024  
Formato 17x24 cm  
pagine 96



Per visionare  
indice e Autori

Alcune delle cause dell'infertilità maschile sembrano affondare le loro radici nell'età pediatrica e adolescenziale.

Le evidenze dell'ultimo decennio indicano che il testicolo è sede di una attività metabolica intensa durante l'età pediatrica, che ha la funzione di prepararlo al corretto supporto della spermatogenesi in età adulta.

Il Pediatra ha quindi la possibilità di valutare la salute testicolare, identificando precocemente i segni di una eventuale disfunzione di questo organo.



## La prevenzione delle infezioni respiratorie nei bambini: una integrazione specifica per ogni fascia d'età

Le infezioni respiratorie, soprattutto quelle a carico delle alte vie aeree, rappresentano una delle principali cause di morbilità e di consulto del pediatra, con un impatto significativo sulla salute pubblica e sui costi sanitari, per esempio in termini di accessi in pronto soccorso, abuso di antibiotici, assenteismo scolastico e lavorativo. Nell'attività del pediatra si prospettano fondamentalmente due scenari: da un lato quelle situazioni per così dire "acute", come per esempio l'inserimento al nido dei più piccoli o il rientro a scuola, in cui il sistema immunitario del bambino viene particolarmente sollecitato dall'esposizione ad un'ampia e diversificata varietà di microbi. Dall'altro lato, le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), costituiscono una sfida sia per quanto riguarda la scelta del trattamento che per la gestione dell'ansia dei genitori, preoccupati che il susseguirsi di episodi, talvolta ravvicinati, sia l'espressione di un mal funzionamento del sistema immunitario. Il più delle volte, l'approccio del pediatra mira a offrire rassicurazione e a suggerire strategie di prevenzione. A quest'ultimo riguardo si rivela di particolare importanza un supporto al sistema immunitario attraverso molecole naturali e sinergiche in grado di rispondere a necessità specifiche per ogni fascia d'età, determinate sia dal livello di maturazione delle capacità difensive sia da esigenze nutrizionali differenti.



### Il razionale di un'integrazione "su misura"

Il sistema immunitario può essere assimilato a una rete articolata di molteplici "attori" per la cui maturazione ed efficienza funzionale sono imprescindibili due condizioni: la prima, naturalmente, è rappresentata dalla stimolazione da parte di antigeni microbici, e quindi dall'esposizione ambientale, il che spiega perché i bambini nei primi anni di vita sono in assoluto i più soggetti a episodi infettivi. Il secondo presupposto è la disponibilità di tutti gli elementi essenziali al corretto svolgimento delle complesse interazioni tra le varie popolazioni cellulari: una condizione, questa, non sempre scontata nel bambino, sia nella fase acuta, quando l'inappetenza, classicamente correlata al disagio fisico, può limitare l'apporto di nutrienti, sia in un contesto di vita ordinario, in cui potrebbe non essere scontato un apporto ottimale ed equilibrato di tutti

i micronutrienti. È quindi fondamentale sostenere il sistema immunitario sin dalla nascita, con una integrazione su misura, basata sulle esigenze specifiche di ogni età.

## Come supportare il sistema immunitario dei più piccoli

Una delle molecole più preziose nei primi anni di vita è, senza dubbio, la Lattoferrina; si tratta di una glicoproteina che tra le numerose attività associa una proprietà antimicrobica (antibatterica e antivirale) ad un'azione promuovente lo sviluppo immunitario e gastrointestinale del neonato e, come attestano le evidenze scientifiche, è in grado di ridurre significativamente la frequenza e la durata delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) in età prescolare. Un'altra componente fondamentale è la Vitamina D, le cui proprietà extrascheletriche tra cui, in particolare, quella di modulare la risposta immunitaria innata e adattiva, sono ampiamente documentate. Le più recenti Linee Guida suggeriscono un'integrazione di 600 UI/die a partire da 1 anno di età. Infine, ma non per importanza, lo Zinco, oligoelemento fondamentale per la maturazione e il funzionamento delle cellule immunitarie (linfociti T, macrofagi, neutrofilii, cellule NK), nelle quali contribuisce a regolare l'espressione genica.

La sinergia di questi attivi, è utile sin dalla nascita, per sostenere il naturale sviluppo del sistema immunitario e in età prescolare per prevenire le IRR.

## Il supporto al sistema immunitario nelle epoche di vita successive

In età scolare, l'approccio fitoterapico può contribuire ad un'azione immunostimolante aspecifica.

La sinergia tra *Sambucus nigra*, Vitamine D, C, E, Zinco, Arabinogalattani e probiotici tindalizati, è stata oggetto di uno studio clinico che ha dimostrato l'efficacia dell'integratore alimentare **difensil® IMMUNO** di Humana, nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica, come otiti e tonsilliti.

La stessa formulazione è stata testata nel periodo post-operatorio, dimostrando un'ottima efficacia nel supporto al sistema immunitario di bambini e adolescenti.

Infine, anche la formulazione in bustine (**difensil® IMMUNO** bustine) con gli stessi principi attivi dello sciroppo e arricchita con le Vitamine del gruppo B, è stata clinicamente testata ed è risultata efficace nel supportare e sostenere il sistema immunitario in caso di immunosenescenza, quel fenomeno caratterizzato dal naturale declino delle difese immunitarie in adulti e anziani.

### Bibliografia essenziale

- Della Volpe A et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 23 (14): 6360-70.
- Demay M B et al. J Clin Met 2024; 109: 1907-1947.
- Di Stadio A et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24 (17): 9182-87.
- Di Stadio A et al. Nutrients 2020; 12 (6): 1637.
- Donovan SM. J Pediatr 2016; 173 Suppl.: S16-S28.
- Maggini S et al. Nutrients 2018; 10 (10): 1531.
- Maselli Del Giudice A et al. Nutrients 2022; 14 (17): 3476.
- Pasinato A et al. Children (Basel) 2024; 11 (2): 249.
- Pludowski P et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2018; 175: 125-35.
- SIPPS, Pediatria Preventiva e Sociale. 2015; Suppl. 3.