

Salvatore Vendemmia

Domenico Perri

Maria Vendemmia

# AGGIORNAMENTI *in* NEONATOLOGIA *e* PEDIATRIA



Cuzzolin

Salvatore Vendemmia

Domenico Perri

Maria Vendemmia

## AGGIORNAMENTI IN NEONATOLOGIA E PEDIATRIA

Quis fuit, horrendos primus qui protulit enses?  
Quam ferus et vere ferreus ille fuit!  
Tum caedes hominum generi, tum proelia nata,  
Tum brevior dirae mortis aperta via est.  
An nihil ille miser meruit, nos ad mala nostra  
Vertimus, in saevas quod dedit ille feras?  
Divitis hoc vitium est auri, nec bella fuerunt,  
Faginus astabat cum scyphus ante dapes.  
Non arces, non vallus erat, somnumque petebat  
Securus varias dux gregis inter oves.

... ..

Pace bidens vomerque nitent, at tristia duri  
Militis in tenebris occupat arma situs.

... ..

At nobis, Pax alma, veni spicamque teneto,  
Profluat et promissus candidus ante sinus.

*Albio Tibullo, Elegie I, 10*



*Albius Tibullus, Gabii o Pedum, 54 a.C. circa, Roma, 19 a.C.*

Prima Edizione: Marzo 2024



© 2024 CUZZOLIN s.r.l.

Traversa Michele Pietravalle, 8 - 80131 Napoli

Tel. 081 5451143 - Fax 081 7707340

cuzzolineditore@cuzzolin.it

www.cuzzolineditore.com

ISBN 979-12-81558-34-2

Tutti i diritti riservati.

Questa opera è protetta dalla Legge sul diritto d'autore.

Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla citazione, alla riproduzione in qualsiasi forma, all'uso delle illustrazioni, delle tabelle e del materiale software a corredo, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione analogica o digitale, alla pubblicazione e diffusione attraverso la rete internet sono riservati, anche nel caso di utilizzo parziale.

La riproduzione di questa opera, anche se parziale o in copia digitale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti della legge ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore.

La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla Legge.

Progetto grafico



Francesco Masucci

info@francescomasucci.it

In copertina: Acquerello del Maestro Michele Cannavale – Aversa – info@michelecannavale.it

## *DEDICATO A...*



Al Professore Maurizio Miraglia Del Giudice, Indimenticabile ed insigne Maestro, con grande affetto, stima e riconoscenza.

Con il Suo insegnamento e la Sua guida, ha formato una generazione di pediatri che affettuosamente lo ricordano con immensa gratitudine.

Uno dei primi italiani che intuì l'importanza delle relazioni internazionali tra i pediatri del mondo (primo congresso italo-turco di pediatria, Napoli, 1992).



Al carissimo Amico e validissimo Collega Angelo Capristo, Grande Maestro della Allergologia Pediatrica Napoletana, prematuramente sottratto alla nostra affettuosa amicizia, all'amore della famiglia ed all'affetto di tanti bambini guariti.



# INDICE

<b>PRESENTAZIONE</b> .....	9
<b>RELAZIONI</b> .....	27
<b>Generale di Corpo D'Armata CC (me) Vito Ferrara</b>	
La Sanità Militare nel Mondo della Pediatria.....	29
<b>Vassilios Fanos</b>	
Medical humanities in Neonatologia.....	31
<b>Doina Anca Plesca</b>	
Long COVID 19 in children and adolescents: past, present and future.....	36
<b>Annamaria Staiano</b>	
La pediatria oggi e domani.....	39
<b>Georgina Kuli Lito</b>	
Actualities in pediatric meningitis after a decade of experience.....	41
<b>Umberto Simeoni</b>	
Il bambino, i genitori e l'ambiente in un pianeta evolutivo.....	46
<b>Gian Luigi Marseglia</b>	
Precision Medicine in Pediatric Allergy.....	53
<b>Francesco Raimondi</b>	
L'ecografia polmonare in TIN.....	56
<b>Aspazija Sofijanova</b>	
From fetal brain to final development an impact of the future.....	59
<b>Domenico Perri, Gaetano Bottigliero</b>	
La febbre: croce e delizia della pediatria di ogni tempo.....	67
<b>Maria Vendemmia</b>	
Nuove Linee Guida sull'ipotermia neonatale.....	71
<b>Simone Rugolotto</b>	
Clinical governance and neonatal transport service in Italy: a new perspective.....	75
<b>Carlo Capristo</b>	
Problematiche respiratorie nel neonato pretermine.....	78
<b>Emanuele Miraglia del Giudice</b>	
Novità dell'obesità in età pediatrica.....	85
<b>Giuseppe Masnata</b>	
Attualità nella Gestione della Disfunzione Vescico-Intestinale nei Bambini.....	86
<b>Michele Miraglia del Giudice</b>	
Nuove linee guida sull'asma.....	89

<b>Pasquale Comberati</b>	
Anaphylaxis in children .....	91
<b>Guido Oppido</b>	
La cardiocirurgia pediatrica in Italia e nel mondo.....	94
<b>Domenico Minasi</b>	
Quando un quadro sintomatico può nascondere un maltrattamento: il ruolo del pediatra.....	97
<b>Ilaria Pezone</b>	
Nuove linee guida sulla bronchiolite.....	100
<b>Rino Agostiniani</b>	
Ecografia Clinica in Pediatria.....	103
<b>Enzo Tipo</b>	
L'equilibrio acido base in urgenza: i numeri che salvano la vita .....	109
<b>Raffaele Falsaperla</b>	
Decalogo del Pediatra: Emergenza Neurologica nel Primo Anno di Vita.....	110
<b>Giuseppe Di Mauro</b>	
Il ruolo della pediatria che cambia verso le nuove famiglie.....	112
<b>V. Manni, M. L. Romano</b>	
Urgenze in ORL pediatrica: emorragia postoperatoria nell'intervento di Adenotonsillectomia.....	116
<b>Pasquale Gallo</b>	
Vaccinazioni in gravidanza .....	124
<b>Vincenzo Petrella</b>	
Novità in immunodiagnostica per la differenziazione delle infezioni batteriche e virali .....	126
<b>Antonio Leccia</b>	
Urgenze in Pronto Soccorso .....	127
<b>Silverio Perrotta</b>	
Gestione del bambino con anemia a cellule falciformi.....	128
<b>COMUNICAZIONI E POSTERS.....</b>	<b>133</b>
Nuove prospettive terapeutiche nelle malattie allergiche .....	135
Artificial Intelligence in Pediatrics .....	139
Tyrosinemia TYPE 1: a case report.....	141
A Comprehensive Evaluation of Nusinersen and Risdiplam Treatment in SMA Patients – Experiences and Clinical Outcomes in North Macedonia .....	146
La sindrome di Rett.....	149
Atypical teratoid rhabdoid tumor in pediatric age .....	151
A tangled case of Jejunoileal atresia in a preterm twin .....	153
L'utilizzo dell'ondansetron verso placebo in bambini con vomito da gastroenterite acuta in pronto soccorso.....	155

La medicina narrativa nei secoli: una esemplare testimonianza di quanto sia utile un “narrativo” approccio al paziente .....	157
Esordio di una Malattia di Kawasaki atipica con sintomi gastrointestinali.....	160
Fidaxomina nell’infezione da Clostridium Difficile .....	163
ARBOVIRUS: una specie soggetta a speciale sorveglianza in Italia .....	165
Un coma inspiegabile.....	169
Anemia da carenza di ferro per “abuso” di latte vaccino.....	171
PPP2R5D-related neurodevelopmental disorder and multiple haemangiomas. A novel phenotypic trait? Case report.....	173
Progetti di cooperazione Internazionale presso l’Ospedale di Kouv� in Togo .....	175
ASCESSO Odontogeno con esteriorizzazione sottomandibolare. Caso clinico e diagnostica differenziale .....	179
Blueberry Muffin Syndrome .....	182
Miosite Acuta Benigna (BACM): descrizione di un caso .....	184
Eritema figurato o figurativo? Aggiornamento ed approccio diagnostico.....	186
Il dosaggio della ADM: un nuovo marcatore diagnostico nella sepsi neonatale.....	190
Early diagnosis in a case of superior sagittal sinus thrombosis.....	192
A fatal case of acute kidney injury and intravascular disseminated coagulation in a preterm newborn.....	194
Prematurit� e salute ossea.....	196
Il bambino con malattie croniche complesse: la nuova sfida della pediatria .....	203
Un piccolo grande martire da non dimenticare: Giuseppe Di Matteo e il vilipendio atroce della sua innocenza.....	207
Approccio all’Infanzia del primo’900 a Napoli.....	208
Come identificare e distinguere i numerosi disordini del neurosviluppo? .....	209
Osteodistrofia di Albright.....	212
Granulomatosi eosinofila con poliangioite – Sindrome di Churg-Straus: un caso.....	214
L’utilizzo dell’Osservazione Breve Intensiva Pediatrica in Italia: risultati di una indagine promossa dalle Societ� Scientifiche SIP, SIMEUP e SIPO .....	216
La formula per una corretta dieta mediterranea .....	221
Sincope e Riflesso di BEZOLD-JARISCH.....	222
Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: an update on MRI scoring system and a new MRI score proposal.....	223
Bullismo in et� pediatrica: una condizione da inserire nella diagnosi differenziale delle patologie di accesso in pronto soccorso.....	225
Relazione tra i sistemi di punteggio di risonanza magnetica cerebrale ed outcome neurologico a due anni nei neonati con HIE dopo ipotermia terapeutica .....	226
Perinatal inflammation: an update.....	228
Colestasi ed epatite in un neonato affetto da sifilide congenita.....	230
Eterotopia neuronale periventricolare FLNA associata: un case report .....	232



Raro caso di pneumotorace in neonato con nevo melanocitico congenito gigante.....	233
Survey campana sulle strategie terapeutiche farmacologiche della bronchiolite in TIN .....	236
Ossido nitrico inalatorio: rescue therapy nel neonato pretermine .....	238
From Womb to Wellness: Parkinson’s disease and perinatal programming.....	239
Enterite necrotizzante (NEC) vs enterite allergica (FPIES) in neonato a termine di 25 giorni.....	242
Assistenza respiratoria in TIN ed outcome a lungo termine del neonato VLBW .....	244
Terapia farmacologica nella rianimazione cardio-polmonare in età pediatrica: revisione della letteratura all’utilizzo della lidocaina .....	246
Una pubertà che corre .....	248
Stato letargico di esordio improvviso e di causa inattesa: l’importanza della raccolta anamnestica e lo stigma delle malattie mentali.....	250
Torsione del testicolo: un caso da etiologia poco nota .....	251
Istituto G. Gaslini, Genova: dalle origini ai giorni nostri, nascita, crescita ed affermazione di un mito dell’accoglienza e dell’assistenza pediatrica .....	254
Eterotassia parziale mono-organo .....	267
Terapia enzimatica sostitutiva con olipudase alfa in paziente con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD): la nostra esperienza .....	270
Incontro con una sconosciuta: la Sindrome Wiedemann-Steiner e la sua comorbilità con la disabilità intellettiva .....	279
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of newborn: an old friend, not always recognizable.....	282
Plagiocefalia posizionale del neonato, vecchio problema, nuove proposte. ....	284
Like mother like daughter: maternal and neonatal serious mastitis by Staph. Aures MRSA .....	294
The diagnostic challenge of Imprinting disorders in SGA Newborns: a case report.....	296
Management of Newborn brachial plexus palsy .....	298
Target therapy and neonatology: a case of anti CD-20 exposed newborn.....	300
I batteri pionieri pilastri della salute. Gravidanza, nascita, allattamento e crescita tra microbiomica e metabolomica.....	305
CARTOLINE FILATELICHE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA PER LA PACE NEL MONDO .....	307

## PRESENTAZIONE

Questo testo di neonatologia e pediatria potrà esservi utile nella pratica quotidiana, perché oltre a presentarvi relazioni altamente specialistiche di eminenti Colleghi, pone alla Vostra attenzione interessanti casi clinici utili nella pratica giornaliera.

La SIPO sta cercando, da più di un decennio, di implementare i rapporti collaborativi con i Colleghi di diverse nazioni, ed allo stato attuale, ha creato una fitta ed eccellente rete internazionale, supportata anche da diversi, utili ed attivi siti web ([www.pediatriaospedaliera.org](http://www.pediatriaospedaliera.org) - [www.irps.it](http://www.irps.it) - [www.iaps.online](http://www.iaps.online)).

Il progetto "LA SIPO NEL MONDO" sta validamente rilanciando la nostra pediatria ospedaliera oltre i confini nazionali, aprendo vie nuove, che hanno originato costruttive e piacevoli esperienze umane e professionali.

Le Società da noi costituite con i Paesi Arabi, Turchia, Romania, Albania, ed i protocolli di intesa con altre nazioni, ci hanno consentito ulteriori e fruttuose collaborazioni.

Siamo membri attivi nella UMEMPS (Unione delle Società Pediatriche del Mediterraneo e del Medio Oriente) e nella IPA (International Pediatric Association) dove, con fierezza ed orgoglio, portiamo i nostri contributi e le nostre idee.

Inoltre, queste aggregazioni ci consentiranno di sentirci più uniti e quindi più Europei, dal momento che la concordia, l'unione e la collaborazione potranno anche essere utili a stabilizzare la pace nel mondo.

Ringraziamo tutti Voi che avete collaborato alla realizzazione di questa edizione, ed in modo particolare l'Ingegnere Francesco Masucci per il sostegno costante e valido nella realizzazione di questo volume e per il fruttuoso aggiornamento dei siti web.

Buona lettura

*Salvatore Vendemmia*

*Domenico Perri*

*Maria Vendemmia*





## Dott. Amedeo Blasotti

Direttore Generale ASL Caserta



Con immenso piacere presento questo testo di aggiornamento in neonatologia e pediatria, esempio mirabile di quanto si è evoluta, negli ultimi anni, la scienza medica.

Importanti relazioni di famosi studiosi e ricercatori, mi hanno fatto percepire quanta passione e volontà di confrontarsi c'è in queste pagine: volontà espressa da una numerosa rappresentanza di medici italiani e stranieri.

Ciò dimostra quanto stimolante e produttivo sia stato il progetto "la SIPO nel mondo" e quanta importanza abbiano avuto gli incontri neonatologici e pediatrici normanni: incontri che in un trentennio hanno costituito e costruito un patrimonio culturale e scientifico internazionale.

Ringrazio Voi tutti per avere collaborato alla stesura di questa importante edizione.

Grazie alla SIPO, alla sua Dirigenza ed a tutti i neonatologi e pediatri che continuamente operano per la salute e la protezione dei nostri bambini.



## AVERSA 2004

Incontri Pediatrici Normanni – Teatro Cimarosa



## AVERSA 2009

### Incontri Pediatrici Normanni – Teatro Cimarosa



## CAPRI 2011

### IV Congresso Nazionale della SIPO



**IV**  
**CONGRESSO NAZIONALE DELLA  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
PEDIATRIA OSPEDALIERA**

**SIPO**  
Società Italiana Pediatria Ospedaliera

Incontri Pediatrici Normanni: XV Congresso Nazionale

**“La Pediatria Ospedaliera nel 150° Anno dell'Unità di Italia”**

Congresso elettivo per il Nuovo Direttivo SIPO  
per medici ed infermieri pediatrici, per il triennio 2011/2014

**CAPRI 6-7-8 ottobre 2011**  
Hotel “La Residenza”

*Volume Atti*





# TEHERAN 2019

## Primo Congresso Italo-Iraniano di Pediatria



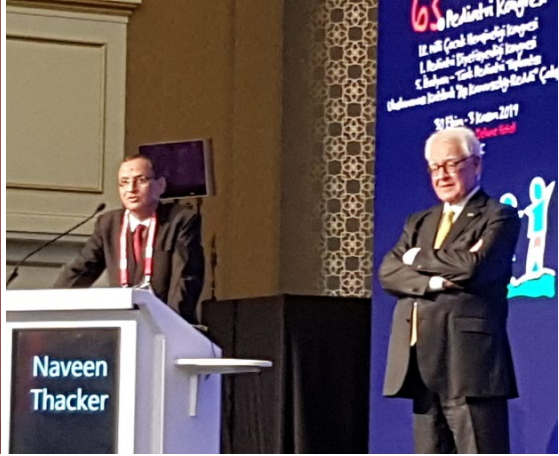
## CAGLIARI 2019

### 40mo Congresso UMEMPS



## BAFRA 2019

### V Congresso Italo-Turco di Pediatria



## BUCHAREST 2022

### VIII Congresso Italo-Rumeno di Pediatria (IRPS)



# AMMAN 2022

## VIII Congresso Italo-Arabo di Pediatria (IAPS)



## CASERTA 2023

### XXVIII Giornate Neonatologiche e Pediatriche Normanne



## SINAIA 2023

### IX Congresso Italo-Rumeno di Pediatria (IRPS)



## CAGLIARI 2023

### XIX International Workshop on Neonatology and Pediatrics





# TIRANA 2023

## Primo Congresso Albanese-Italiano di Pediatria (AIPS)



# NAPOLI 2023

## Congresso Regionale SIP Campania



## TORINO 2023

### 78mo Congresso Italiano SIP di Pediatria



## RELAZIONI

**Melior tutiorque est certa pax quam sperata victoria.**

*Tito Livio, 30, 30, 19*







## Generale di Corpo D'Armata CC (me) Vito Ferrara

Ispettore Generale della Sanità Militare

### LA SANITÀ MILITARE NEL MONDO DELLA PEDIATRIA

Parlare di sanità militare e pediatria potrà sembrare strano alla maggior parte degli ascoltatori. Cosa può fare un Ufficiale Medico o qualsiasi militare della sanità militare ma anche delle Forze Armate con i bambini? Eppure uno degli aspetti più importanti, oltre quello che garantire la salute e il benessere psico fisico dei militari a lui affidati, è, per il medico militare, soprattutto nelle emergenze, nelle catastrofi naturali e nelle missioni operative all'estero, quello di assistere e curare la popolazione civile.

Tra i civili sicuramente i più deboli, i più bisognosi di cura, i più colpiti dalle violenze della guerra sono proprio i bambini.

In Patria, la Sanità Militare è impegnata con il suo personale sanitario alla accoglienza e al triage degli immigrati tra cui moltissimi sono i bambini che vanno da qualche giorno di età fino ai 14-15 anni. Oltre che al controllo dello stato di salute si provvede a seguire questi bambini spesso denutriti, mal vestiti, di cui non si conosce lo stato vaccinale o l'anamnesi. Spesso, per i più grandi si provvede ad un sostegno psicologico per quanto è possibile con le difficoltà di alloggio e della lingua.

Nei Teatri Operativi tutta la situazione si complica ulteriormente perché il personale sanitario delle Forze Armate è costretto ad operare in un ambiente spesso ostile, difficile per i pericoli cui si esposti. Pericoli che spesso derivano dagli stessi bambini che possono essere usati come armi umane, carichi di esplosivo o che hanno la funzione di distrarre i militari per una eventuale azione di guerra.

Ma nonostante i pericoli, le cautele, le difficoltà, le infermerie e gli ospedali da campo si riempiono subito di madri che accompagnano i propri figli dagli ufficiali medici per una cura, una assistenza, spesso una speranza: quella di poter andare in Italia per curare una malformazione, una ferita grave, una malattia.

Ed è in questi momenti che osserviamo patologie o malformazioni che abbiamo visto in precedenza solo sui libri; che dobbiamo curare le ustioni legate alle esplosioni di ordigni o da fornellini a benzina che servono a cucinare il misero pasto; che dobbiamo curare e assistere i bambini che portano sul proprio corpo e nel loro cuore i segni di guerre inutili di cui loro sono le principali vittime.

E capita anche di incontrare dei bambini o delle bambine soldato le cui mani sono armate da adulti feroci che hanno privato della innocenza e della infanzia intere generazioni di bambini.

Tutto questo fa sì che ogni militare prima di partire per una missione riempia lo zaino anche di caramelle, di piccoli giocattoli, di cioccolate che vengono donate a quelle piccole mani tese di bambini scalzi, piccoli, con grandi occhi che raccontano una vita molto più lunga degli anni che hanno.

E allora pensi ai tuoi di bambini: ai figli o ai nipoti che hanno avuto la fortuna di nascere in un paese pacifico e ricco le cui case sono piene di giochi inutilizzati e di cibo che riempie la spazzatura, di mamme che si lamentano per un colpo di tosse o per il naso che cola e allora comprendi che è proprio lì che si realizza il tuo essere medico e non avverti più il caldo o il freddo o la fatica o la paura e sei felice di essere un medico militare.





## Vassilios Fanos

Terapia Intensiva Neonatale, AOU Cagliari e Università degli Studi di Cagliari

Presidente Società Italiana di Psicologia Pediatrica (SIPPED)

Presidente DOHaD Society (Developmental Origins of Health and Disease), Italia

Vicepresidente IRPS (Italian-Romanian Pediatric Society), IAPS (Italian-Arabic Pediatric Society)

## MEDICAL HUMANITIES IN NEONATOLOGIA

### Introduzione

La premessa è che preferisco usare il termine *Medical humanities* rispetto al termine Umanizzazione non per anglofilia ma perché meglio esprime la complessità delle problematiche in gioco.

Con l'espressione *Medical Humanities* si fa riferimento in generale alla sinergia tra le scienze umane e sociali e le discipline del settore biomedico per fornire un "approccio integrato" all'esperienza della malattia e della cura. La dimensione tecnica individua la malattia intesa come processo bio-patologico (*disease*), mentre la dimensione umanistica permette di conoscere anche la malattia intesa come esperienza soggettiva (*illness*) e come fenomeno sociale (*sickness*), contribuendo a migliorare la relazione medico-paziente, a favorire l'alleanza terapeutica.

L'obiettivo programmatico delle *Medical humanities* consiste infatti nel porre al centro della scena il soggetto-oggetto dell'azione di cura, il paziente. Le *Medical humanities* attingono ad una serie di discipline dagli statuti epistemologici forti quali: scienze biomediche, filosofia, sociologia, psicologia, storia, letteratura, diritto, ermeneutica giuridica, religione e numerosi altri campi d'indagine della costellazione umanistica e delle scienze dell'uomo.

L'utilizzo dell'*Evidence Based Medicine* (EBM) ha progressivamente portato i medici a focalizzare la propria pratica sulla malattia e non più sul paziente. Considerano un corpo malato o una parte malata piuttosto che una persona malata. Tale atteggiamento si traduce in un progressivo processo di alienazione o "esperienza non autentica". Le *Medical humanities* rappresentano invece una forte reazione a questo stato di cose, e per la Medicina un'occasione per abbracciare nuovamente la propria "vocazione" umanistica.

La *narrative-based medicine* pone al centro della pratica clinica la dimensione comunicativa e relazionale.

Una caratteristica fondamentale della *narrative-based medicine*, quando applicata all'epoca neonatale, è il Triangolo Neonatale (medici, pazienti, genitori), ed una triplice funzionalità (diagnostica, etica ed educativa) collocata in tre differenti ideali cronologici momenti (prima, durante e dopo).

Attraverso l'esplorazione di queste funzioni, si possono valorizzare le opportunità di cura e di relazione.



### Medical humanities: nella terra di mezzo della complessità

Guardiamo al mondo di oggi: medici non di rado frettolosi, inseguiti dalle statistiche del minutaggio delle visite e valutati per la produttività economica in luoghi lavorativi che si chiamano aziende (che brutto termine per gli ospedali!). Che dire poi dei gironi danteschi del pronto soccorso? Anamnesi, esame obiettivo, diagnosi differenziale, terapia e spiegazione della terapia, tutto in poco tempo.

Qualcosa purtroppo, a volte, bisogna tagliare e si taglia l'anamnesi. Che errore! I pazienti di oggi si lamentano di questo buco nero e magari si rivolgono a medicine alternative, in cui il medico dedica

molto più tempo all'anamnesi. Oppure si rivolgono a internet e cercano di fare i medici di se stessi. Un oncologo milanese, colpito da un ictus e diventato paziente, osservava che nelle facoltà di medicina serve un nuovo esame: l'esame di umanità.

Naisbitt ha scritto che la tecnologia è un bene prezioso, una grande risorsa, ma che in medicina *l'high tech*, cioè la supertecnologia, non può e non deve farci dimenticare *l'high touch*, cioè il contatto umano.

Alcuni dei problemi talora presenti negli ospedali di oggi sono i seguenti:

- super-specializzazione
- tecnicismo
- super-professionalizzazione
- iper-medicalizzazione
- insensibilità ai valori personali e culturali
- molta *cure* e poca *care*
- troppa scienza
- trattamento disumano dei pazienti
- deficit nella comunicazione verbale e non verbale
- superficialità e arroganza

Queste sono osservazioni di Edmund Pellegrino del 1979. Sono passati quasi 45 anni ma sembra che non sia cambiato nulla: potremmo parlare di “disavventure in ospedale”.

L'uso improprio della *evidence-based medicine* (medicina basata sull'evidenza), disancorato da un'analisi approfondita dei temi della relazione e comunicazione, ha progressivamente portato i medici a centrare la loro pratica sulla malattia e non più sul paziente. I curanti prendono in considerazione un corpo malato o una parte di un corpo malato, piuttosto che una persona malata. Questa attitudine è sfociata in un processo crescente di alienazione e spesso si vive il rapporto medico-paziente come un'esperienza non autentica.

Il movimento delle *medical humanities*, ampio e variegato, costituisce una reazione a questo stato di cose, e per la medicina è un'opportunità straordinaria per riabbracciare la sua profonda dimensione

umanistica. È possibile trattare meglio i pazienti “onorando le storie della malattia”, per citare il titolo di un libro di Rita Charon, la fondatrice della *narrative-based medicine* (medicina narrativa): onorare per dilatare gli orizzonti e per ampliare l'angusta visuale dei medici focalizzata sulla malattia biologica e incoraggiarli a prendere in considerazione i fabbisogni emozionali, sociali e familiari dei propri pazienti.

I medici non possono solo trasferire informazioni, numeri e percentuali senza tener conto del contesto di quel paziente o di quella famiglia. Come dice T.S. Eliot: “Dov'è la sapienza che abbiamo perso nella conoscenza? Dov'è la conoscenza che abbiamo perso nell'informazione?”.

La *narrative-based medicine* influisce sulla gestione del paziente. È un modello di empatia, riflessione, professionalità e fiducia nella relazione paziente-medico che presuppone grande attenzione nell'ascolto della storia del paziente. Invece di avvicinare tutti i pazienti allo stesso modo, sollecitando solo le informazioni necessarie per riempire un modulo prestampato, la *narrative-based medicine* consente al medico di cogliere ciò che i pazienti (o i genitori dei piccoli pazienti) vogliono comunicargli e il modo in cui vogliono raccontarglielo. Diremmo noi: consente un approccio olistico e individualizzato.

Con la *narrative-based medicine* è possibile: a) capire la trama narrativa, nella pragmatica della comunicazione; b) costruire l'alleanza terapeutica con il paziente; c) condividere le decisioni con il paziente.

A proposito del punto c), ieri vigeva il regime del paternalismo lo slogan è “*doctors know better*”: i medici sanno meglio le cose), oggi abbiamo la scelta informata del paziente (ovviamente, con un consenso realmente informato), ma domani avremo lo *shared decision making*, la condivisione, appunto.

Ovviamente non è tutto così semplice e sorgono problemi se c'è disaccordo tra medici e pazienti, tra medici e infermieri, e – in neonatologia e pediatria – tra genitori e medici o tra i genitori stessi (nel caso in cui i genitori non siano d'accordo tra di loro oppure cambino opinione sulle decisioni precedentemente concordate).

Le nuove tecnologie “omiche” non sminuiscono il ruolo del medico, ma ne amplificano e potenziano la capacità diagnostica, discriminante e predittiva. Pur immerso in un universo di nuvole informatiche costituite da enormi quantità di dati, il medico non può permettersi di rinunciare alla sua vocazione umanistica e di perdere il contatto con il paziente. Umanizzazione, o meglio *Medical humanities*, e supertecnologia sono in realtà due facce della stessa medaglia, quelle della personalizzazione delle cure.

Infatti la strada del futuro è segnata e tende verso la medicina individualizzata, cucita su misura in maniera sartoriale su ogni singolo paziente e capace di una prevenzione efficace per ciascun individuo. Per fare questo occorrerà forse gettare qualche protocollo nel cestino e riaccendere la mente: ascoltare il paziente e mettergli a disposizione le formidabili nuove tecnologie “omiche”. A questo si aggiunge il fatto che l'applicazione dell'intelligenza artificiale consentirà paradossalmente al Medico di recuperare molto più tempo per le *Medical humanities*.

Siamo pronti per questa evoluzione? Siamo pronti per questa rivoluzione?

### **Esempi concreti: l'esperienza di Cagliari**

Alcuni esempi concreti sono quelli sotto riportati della nostra esperienza di Cagliari, ricordando sempre con Luciano Onder che fare buona comunicazione in sanità vuole dire fare buona sanità.

- Simulazione della comunicazione al paziente (studenti/attori professionisti)
- Screening della depressione post partum
- Giochi di ruolo (scambio tra genitori e pediatri)
- Imparare dai genitori (i genitori della comunicazione ricordano non «cosa» abbiamo comunicato ma «come» abbiamo comunicato)
- La comunicazione della cattiva notizia
- La comunicazione ai genitori dei neonati con malformazione congenita o sindromi

- Discussione e counseling in Etica clinica
- Educazione terapeutica dei genitori
- Gestione del lutto perinatale

Una riflessione generale è che, come dice S. Spinsanti, dall'informazione bisogna risalire alla comunicazione, dove l'ascolto attivo gioca un ruolo fondamentale. Sullo sfondo intravediamo quel denso incontro che non è solo uno scambio tra chi è portatore di un bisogno e chi ha risposte efficaci, ma uno scambio tra coscienze". Direi anzi che "serve un supplemento d'anima".

Tra i tanti esempi mi piace sottolineare quello della depressione post partum (oggi interessa 1 madre su 6) a cui abbiamo dedicato molte energie con studi, articoli, libri e molto recentemente con il cortometraggio "Voci delle madri" disponibile su YouTube sia in versione base sia extended, presentato in anteprima nazionale al Teatro Massimo di Palermo, ai Film Festival di Cagliari e Barcellona e in numerosi convegni in altre città tra cui Cagliari, Sanremo, Roma, Milano, Varese.

### Conclusioni

Mi sembra appropriato chiudere questo contributo con due citazioni, la prima di Cosmacini, la seconda di Martignoni: "La medicina non è una scienza, è una pratica basata su scienze e che opera in un mondo di valori. È, in altri termini, una tecnica – nel senso ippocratico di *technè* – dotata di un suo proprio sapere, conoscitivo e valutativo, e che differisce dalle altre tecniche perché il suo oggetto è un soggetto: l'uomo"; "Esse [le medical humanities] non sono cittadine della terra ferma (...) ma soprattutto naviganti senza fissa dimora tra le isole di un arcipelago, che le obbliga a parlare molti dialetti e a sperimentare molte pratiche aperte agli intrecci e agli intrighi della complessità".

Non è singolare e straordinario ritrovare la stessa complessità del mondo biologico anche nel mondo relazionale?

### Bibliografia

- » Charon R. Narrative Medicine. A model for empathy, reflection, profession and trust. *JAMA*. 2001;286(15):1897-902.3.
- » Charon R. Narrative Medicine, Honoring the Stories of Illness, Oxford Univ Press 2006
- » D'Aloja E, Floris L, Muller M, Birocchi F, Fanos V, Paribello F, Demontis R. Shared decision-making in neonatology: an utopia or an attainable goal? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Oct;23 Suppl 3:56-8.
- » De Magistris A, Coni E, Puddu M, Zonza M, Fanos V. Screening of postpartum depression: comparison between mothers in the neonatal intensive care unit and in the neonatal section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Oct;23 Suppl 3:101-3
- » Donzelli, G. The change of paradigm in perinatal sciences: the role of Narrative Medicine and Medical Humanities. *J Pediatr Neonat Individual Med*, 2014 3(2), e030236.
- » Fanos V, Yurdakök M. Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(Suppl 3):4-6
- » Fanos V. Metabolomica e microbiomica. La medicina personalizzata dal feto all'adulto, Hygeia Press, 2015
- » Fanos V, Fanos T (Eds.). La depressione post partum. Cause, sintomi e diagnosi. Quartu Sant'Elena: Hygeia Press, 2013.
- » Fanos V, Fanos T, Corridori M. Come riconoscere e affrontare la depressione post partum. Le risposte del pediatra e dello psichiatra alle domande dei genitori. Quartu Sant'Elena: Hygeia Press, 2023.
- » Fanos V, Dessì A, Deledda L, Lai A, Ranzi P, Avellino I, Marinaro F, Petza S, Pintus R, Oliverio G, Vitale SG, Angioni S, Colangelo A. Postpartum depression screening through artificial intelligence: preliminary data through the Talking About algorithm. *J Pediatr Neonat Individual Med* [Internet]. 2023Oct.21 [cited 2023Dec.31];12(2):e120222.
- » <https://www.youtube.com/watch?v=d8M8qVDzdF4>
- » <https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=4Fg1CcpRrNk>
- » <https://www.youtube.com/watch?v=jaXXYdCQtpI>
- » Lee K-F, Qiufan C. AI 2021. Scenari dal futuro dell'Intelligenza artificiale. Luiss 2023

- » Nonnoi, G. (2012). [Historical and epistemological notes and considerations on Medical Humanities] [Article in Italian] • Note e riflessioni storico-epistemologiche sulle Medical Humanities. *J Pediatr Neonat Individual Med*, 2012, 1(1), IT13-26
- » Pellegrino E, *Humanism and the Physician*, Knoxville: University of Tennessee Press, 1979, cap. V, pp. 66-91.
- » Zonza, M. (2012). Narrative Based Medicine and Neonatology: an interpretative approach. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2012, (1), 49-52.
- » Zannini L. *Medical Humanities e Medicina narrativa*, Milan: Cortina Editore, 2008.

### **Ringraziamenti**

L'autore ringrazia vivamente la Casa Editrice Hygeia Press per aver consentito di riprodurre alcune parti del libro: Fanos V. *Metabolomica e microbiomica. La medicina personalizzata dal feto all'adulto*, Hygeia Press, 2015



## **Doina Anca Plesca**

Professor Emerit of Pediatrics

Member of the Academy of Medical Sciences

Director of Pediatric Department, University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”

Head of Pediatric Department, “Victor Gomoiu” Children’s Clinical Hospital, Bucharest, Romania

President of Romanian Pediatric Society

President of UMEMPS (Union of Middle Eastern and Mediterranean Paediatric Societies)

President of IRPS (Italian-Romanian Pediatric Society)

Honorary Ambassador SIPO (Società Italiana di Pediatria Ospedaliera)

### **LONG COVID 19 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: PAST, PRESENT AND FUTURE**

For over four years, all of humanity has been facing the COVID-19 pandemic. The knowledge accumulated to date regarding SARS-CoV-2 infection is insufficient and there are many questions that await answers, but what is seemingly obvious is that there is a low incidence and low severity of infection with COVID-19 in children.

Most children with SARS-CoV-2 infection are asymptomatic or have mild symptoms and usually recover without sequelae. Morbidity and mortality from COVID-19 are very low in children compared to adults<sup>1</sup>. However, in rare cases, children may also develop severe forms of the disease.

The long-term effects of the novel coronavirus infection in the pediatric population began to be noticed and subsequently mentioned in literature starting mid-2021. Almost all published studies on “Long COVID” in this age group have considerable limitations. Among these we mention: including children without confirmation of SARS-CoV-2 infection in the study groups, the lack of appropriate control groups, etc.<sup>2,3</sup>

The most common long-term complications of SARS-CoV-2 infection in children are: myocarditis, pediatric multisystem inflammatory syndrome (MIS-C/PIMS) and long COVID-19. Infection with SARS-CoV-2 is associated with a 30-fold increased risk of myocarditis in children under 16 and 16-fold in the general population, according to data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Furthermore, scientific data suggest that myocarditis in the context of SARS-CoV-2 infection, both in severe COVID-19 disease and in multisystem inflammatory syndrome, presents a much higher risk than that derived from vaccination with an COVID-19 mRNA vaccine.

The definition of “Long COVID” varies according to the different sources (NICE, WHO, CDC). An important element is the duration of symptoms, which varies between 4 and 12 weeks after the acute infection. Thus, the definition developed by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>4</sup> mentions the presence of signs and symptoms lasting for more than 4 weeks after infection with SARS-CoV-2. The definition makes a distinction between:

- Symptomatic COVID-19: signs and symptoms of COVID-19 disease lasting from 4 to 12 weeks;

- Post-COVID syndrome: signs and symptoms that develop during or after an infection that are consistent with the definition for COVID-19 disease; they persist for > 12 weeks and are not explained by another diagnosis.

The definition used by the WHO<sup>5</sup> specifies that the symptoms of “long COVID” occur in people with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection with symptoms that last  $\geq 2$  months and cannot be explained by an alternative diagnosis.

A person of any age who has had SARS CoV2/COVID-19 infection may later develop a post-COVID condition, even if the acute illness was mild or asymptomatic<sup>8</sup>. Severe COVID-19 disease is rarely found in children compared to adults. However, there are 2 possible long-term consequences in children: Long COVID and multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C/PIMS)<sup>8</sup>.

The symptoms of Long COVID are diverse and very heterogeneous. Thus, the patient may exhibit: fatigue, breathing difficulties, myalgia, headache, cognitive dysfunction, thromboembolic events, gastrointestinal disorders and MIS-C (in patients aged <21 years)<sup>5-7</sup>

Symptoms generally have an impact on daily activity<sup>5</sup>; they may start following an initial recovery from the COVID 19 disease or they can persist after the initial episode<sup>5</sup>; in addition, symptoms may fluctuate or recur over time<sup>5</sup>.

Evidence regarding the prevalence and spectrum of symptoms related to the post-COVID status in children, especially in the very young, is limited as a result of: the inability of young children to verbalize their symptoms, the small number of clinical studies that included children, the absence of control groups, the presence symptoms in children without knowing the status of SARS CoV-2 infection.

In an article published by Michael Stein et al.<sup>1</sup>, it is stated that the incidence of symptoms suggesting Long COVID can reach up to 30%, depending on the population evaluated, data collection method and time elapsed since the acute illness.

In another online surveillance study undertaken in the UK on a cohort of 297,743 people aged over 2 years (by self-report or parental reporting of long-term COVID symptoms) it was observed that 4 weeks after the acute illness, 0.2% of children between the ages of 2 and 11 and 0.9% of those aged 12-16 showed symptoms of long-term COVID<sup>1</sup>.

A study conducted in Israel on a group of 13,834 children with proven SARS CoV2 infection showed that residual symptoms after acute infection, at 6 months, were found in 1.8% to 4.6% of patients<sup>1</sup>.

The top 5 clinical manifestations of Long COVID in children and adolescents were mood disorders (16.50%), fatigue (9.66%), sleep disorders (8.42%), headache (7.84%) and respiratory disorders (7.62%)<sup>8</sup>.

Although SARS-CoV-2 infection is relatively mild in children compared to adults, a multisystemic hyperinflammatory syndrome continues to be reported in this population (MIS-C).

Pediatric multisystem inflammatory syndrome (MIS-C/PIMS) associated with SARS-CoV-2 infection was first described in April 2020 in the UK<sup>9,10</sup>. Clinical manifestations occur approximately 2-4 weeks after infection with SARS-CoV-2 and include: persistent fever, gastrointestinal signs and symptoms, muco-cutaneous and cardiac symptoms, and elevated inflammatory markers<sup>10</sup>. Some signs and symptoms are similar to those seen in Kawasaki disease, toxic shock syndrome, and/or acute COVID-19 disease.

26 references published in the last 2 years document 1136 cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with a mean age of 6-11 years<sup>11</sup>. At the end of October 2022, the total number of MIS-C patients meeting the case definition in the US was 900611. More than half (56%) of these cases were found in boys. Most children who developed this long-term complication of SARS-CoV-2 infection had no comorbidities<sup>1</sup>. 53–80% of children diagnosed with MIS-C had cardiac involvement and 20% required mechanical ventilation<sup>1</sup>.

Children with MIS-C are at increased risk for developing prolonged signs/symptoms. Thus, at 6 months, persistent symptoms were reported by 35% of the children who presented MIS-C and 21% of their parents<sup>12</sup>.

In conclusion, it can be stated that post-COVID manifestations in children seem to be less frequent compared to adults. A UK survey found that 7-8% of children with COVID-19 disease reported ongoing symptoms >12 weeks<sup>13</sup>.

Manifestations suggesting Long COVID can also occur after mild infections up to severe forms of the disease and after MIS-C.

The most common symptoms include *fatigue, headache, insomnia, difficulty concentrating, muscle and joint pain*, and *cough*<sup>14,15</sup>.

Prolonged persistence of symptoms has an important impact on the quality of life of the little patients (*limitations of physical activity, a feeling of suffering due to symptoms, mental health issues, school absenteeism*).

### Bibliography

- » 1. Michael Stein, Liat Hoffnung, David Greenberg et al: The burden of COVID-19 in Children and ITS Prevention by Vaccination: A joint Statement of the Ist-raeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infecous Diseases, Vaccines, 2022, 10, 81
- » 2. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40: e482–e487.
- » 3. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies [published online ahead of print November 24, 2021]. *J Infect* 2021 doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011
- » 4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <https://www.sign.ac.uk/media/1894/long-covid-patient-booklet-2021-update-final.pdf>. Accessed 28 April 2022
- » 5. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>. Accessed 2 April 2022.
- » 6. Joshee S, et al. *Mayo Clin Proc.* 2022;97:579-599.
- » 7. Su Y, et al. *Cell.* 2022; 185:881-895.e20.
- » 8. Lopez-Leon S, et al. Preprint posted online 13 March 2022. MedRxiv. doi:10.1101/2022.03.10.22272237.
- » 9. <https://www.cdc.gov/mis-c/index.html>: Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) – CDC, 2022
- » 10. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- » 11. Centers for Disease Control and Prevention. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>. Accessed 2 October 2022
- » 12. Presented at 19 May 2022 ACIP Meeting. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-05-19/06-covid-oliver-508.pdf>.
- » 13. Office for National Statistics United Kingdom. (2021) Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>
- » 14. Buonsenso D, et al. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2208-2211.
- » 15. Molteni E, et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5: 708-718



## Annamaria Staiano

Direttore Clinica Pediatrica – Università Federico II –  
Napoli

Presidente Onoraria Società Italo-Rumena di Pediatria  
(IRPS)

### LA PEDIATRIA OGGI E DOMANI

Nel nostro Paese è ormai innegabile la necessità di una riorganizzazione dell'assistenza Pediatrica. Una riorganizzazione non più rinviabile, se consideriamo le numerose criticità assistenziali che riguardano i soggetti in età evolutiva e che sono spesso strettamente connesse anche ai mutamenti socio-economici e demografici. Pensiamo, ad esempio, alla denatalità, all'incremento delle patologie croniche, ed alla carenza di medici.

La denatalità è ormai da diversi anni diventata una emergenza nazionale, con l'Italia che anche nel 2023 si conferma uno dei paesi con il più basso tasso di natalità al mondo. La Società Italiana di Pediatria si sta occupando da tempo di natalità, con particolare attenzione al tema del rispetto dell'età biologica per diventare genitori. È infatti auspicabile che le Società Scientifiche portino avanti campagne di educazione sanitaria focalizzate sui temi della natalità e della fertilità, da condurre non solo in ambito sanitario, ma soprattutto nelle scuole, proprio per sensibilizzare i soggetti più giovani e creare una cultura "del concepimento" e della "genitorialità".

Una ulteriore importante criticità è rappresentata dalla carenza di medici, soprattutto in ambito ospedaliero e, in particolare, nel settore dell'emergenza-urgenza, anche a causa di una propensione dei medici a prediligere l'attività privata o la medicina territoriale. In realtà, è doveroso sottolineare che potrebbe non esserci una vera e propria carenza di personale, quanto piuttosto una perdita di attrattività del sistema sanitario nazionale come testimoniato dai dati Eurostat 2022 che mostrano come il numero di pediatri per 100.000 abitanti in Italia sia in realtà in linea con quello degli altri paesi europei.

Pur riconoscendo le criticità del sistema dell'emergenza-urgenza, non dobbiamo dimenticare che l'attuale assistenza Pediatrica include anche numerose patologie croniche complesse, per le quali è necessario personale adeguatamente formato ed altamente specializzato, come confermato dalla letteratura internazionale. In tal senso, si colloca la problematica del riconoscimento delle subspecialità pediatriche, al fine di garantire l'acquisizione di competenze specifiche che garantiscano l'acquisizione del background culturale necessario per la gestione di pazienti cronici complessi. È doveroso segnalare che il nostro paese è tra i pochi in Europa a non riconoscere ancora le subspecialità pediatriche. Purtroppo, le attuali scelte politiche, dettate dalla necessità di sopperire alle carenze di personale, sembrano andare in senso opposto,



determinando l'immissione precoce nel mondo del lavoro di colleghi durante il percorso di formazione specialistica.

Tuttavia, è fondamentale che le necessità assistenziali siano adeguatamente bilanciate rispetto ai fabbisogni formativi.



## Georgina Kuli Lito

UHCMT, Pediatric service of Infectious Diseases, Tirana, Albania

Presidente Società Italo-Albanese di Pediatria (AIPS)

Honorary Ambassador SIPO (Società Italiana di Pediatria Ospedaliera)

### ACTUALITIES IN PEDIATRIC MENINGITIS AFTER A DECADE OF EXPERIENCE

*Georgina Kuli-Lito\**, *R. Petrela\**, *B. Nezaj\**, *B. Gjonaj\**, *D. Shtembari\**, *J. Zdrave#*, *E.Hysenaj#*, *R. Gjini#*, *V.Mano\*\**, *N. Gjylameti\*\**, *E. Rustja#*, *D. Cela#*

*\* UHCMT, Pediatric service of Infectious Diseases, Tirana, Albania*

*\*\* Central Laboratory of UHCMT, Tirana, Albania*

*# Residents in Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Medicine, Tirana, Albania*

#### Background

Pediatric meningitis is a serious illness resulting from meninges inflammation which can be caused by bacteria, viruses or other infectious and non-infectious agents. A crucial role in severity of the infection plays bacterial meningitis. It is associated with high morbidity and mortality. Survivors commonly develop neurologic sequelae.

Therefore, meticulous attention must be paid to prompt recognition, timely treatment, and close monitoring of children with this disease. Every pediatrician has to be alert to classical signs and symptoms (Fever, Headache, Meningeal signs (Kernig and Brudzinski) in order not to lose not a single case from an early and prompt diagnosis.

In neonates and infants' signs are less specific such as: poor feeding, lethargy, irritability, inconsolability and increased crying when being held, fever or hypothermia, seizures, bulging fontanelle, jaundice etc.

Considering the importance of the infection and the impact that it has in children health, we analyzed the children with meningitis hospitalized in our hospital which is the only tertial medical center of Albania. The demographic data of 2022 reveals a population of 2 829 109 inhabitants, 374800 of which live in urban area of Tirana city, Pediatric age (0-14 years) accounts for 16,3% of total population (1).

Vaccines against H. Influenzae and Str. Pneumoniae (PCV13), MMR are included at the mandatory national schedule of immunization, offered free of charge for all children.

Aim of this study is to analyze epidemiological and etiological data of acute Meningitis of pediatric age, admitted to Pediatric infectious diseases Service of University Hospital Center Mother Teresa during last decade, to evaluate natural trend of this infection and factors that influenced in their natural course.

To find out the impact of pandemia of Covid 19 (if any) in the prevalence of this important invasive infection.

## Material and Methods

Study design and location: This 10 year (2014 – 2023) retrospective cohort study included all the children aged 1month – 14 years, admitted to UNHMT diagnosed as Meningitis. The diagnosis was established on.

Bacteria isolated from the CSF obtained via LP, CSF bacterial culture, CSF molecular assays (polymerase chain reaction [PCR] or other nucleic acid amplification tests (NAAT)). Meningeal inflammation demonstrated by increased pleocytosis, elevated protein level, and low glucose level in the CSF.

Bacterial meningitis score (2,3) is used, when bacteriological signs were not available.

Components of the bacterial meningitis score are as follows:

- Positive CSF Gram stain
- CSF absolute neutrophil count 1000/ $\mu$ L or higher
- CSF protein level 80 mg/dL or higher
- Peripheral blood absolute neutrophil count 10,000/ $\mu$ L or higher
- History of seizure before or at the time of presentation.

We reviewed the medical records, and obtained LCS data, analyzed by biochemical methods and microbiological studies. Epidemiological characteristics as age, gender, chronology of infections and incidence, were analyzed. Etiological data were provided by Central Laboratory of UHCMT and national laboratory of microbiology and investigations in National Institute of Public Health in Tirana.

The diagnosis of viral meningitis was based on: negative LCS culture, slight pleocytosis with normal protein, normal glucose values, confirmation of the virus by PCR, serology, or underlying viral disease (varicella, measles etc.).

Data are analyzed by SPSS and X2 and Meen Whitney test were applied.  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

186 children with meningitis were identified. 105 cases were with bacterial meningitis, 54 with viral and a small group of 33 patients (with negative microbiology and ambiguous LCs data) were with unconfirmed etiology.) Male (107- 57.5%) dominate among infected children as usual in infections, although in some etiological agent we found females significantly more affected ( $p < 0.04$ ).

The age distribution was as follows: 37 patients (19,8%) were younger than 12 months of age, 43 patients (23.3%) were 1 – 4 years of age, 106 patients (56.9%) were 4 - 14 of age, with a significant predomination of cases above 4 years of age. Bacterial meningitis was the most common etiological factor for children younger less than 4 years, while viral meningitis is found more above this age (fig 1).

The distribution of living area is divided into urban and rural areas where urban areas dominated with 176 cases (94.6%) and only 10 patients (4.4%) came from rural areas.

The majority of cases was recorded in Autumn with 56 patients (30,2%), followed by Summer with 44 patients (23,6%) and an equal number of cases in Winter and Spring with 43 patients (23,1%).

The incidence of meningitis by year are shown in (fig 2). As we see there was un significant decrease during the pandemic years with an increase of number of cases during 2023, more

than mean values or pre Covid 19 period ( $p < 0.02$ ). The mean incidence of bacterial meningitis during this decade was calculated 140/105 children for all bacterial causes.

The etiologic agents are shown in table 1.

As we see, the 3 main agents remain, *N. meningitidis*, *Str. Pneumoniae* and less *H. influenzae*, nevertheless a good coverage of immunization schedule. There were found even not common bugs as Group *Streptococcus* in 3 cases, usually associated with a primary infective focus, in our cases, respectively: sinusitis and mastoiditis. Our cases had a benign course without permanent sequelae. Usually, opportunistic microorganism are the main causes of bacterial meningitis in infants younger than 3 months.

Among viral agents causing meningitis, we found in more than 60 % enterovirus, followed by varicella zoster virus, Measles, herpes virus 6, West Nile virus and Sars Cov 2.

Important complications were found in 18% of children with bacterial meningitis, subdural empyema, brain abscess, hydrocephaly, persistence of seizures, some extra neurological complications as Purpura Schoenlein Henoch, Pericarditis, erythema nodosum. The most severe case was those associated with sepsis, multiorgan failure, severe hyponatremia, mainly caused by *N. meningitidis* and *Str. Pneumoniae*. And those with very young age, who developed different sequels. The overall case fatality rate was 1%.

### Discussion

Bacterial meningitis is an important invasive infection of pediatric age. It affects more younger children and infants and our data concord with that of literature where similar incidence is found in this age group. (4,5) Beyond the neonatal period, the 3 most common organisms that cause acute bacterial meningitis are *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophiles influenzae* type b (Hib) same found even in other studies in Europe and USA.

The routine use of pneumococcal vaccine has also resulted in a > 98 % decline of invasive disease and 80% of resistant *S pneumoniae* meningitis cases. The incidence of invasive *Haemophiles influenzae* disease has declined by > 99%. (6,7) Similarly, the rates of meningococcal meningitis have dramatically decreased since the 1990s. nevertheless, these 3 remain the most common causative agents of bacterial infection especially in younger children. The risk factors for meningitis seems to be: age less than 2 years, incomplete immunization, immunocompromising conditions, cranial structure defects. The decrease of incidence during Covid 19 pandemic seems to be related not only with the lock down, but some studies showed that Sars Cov2 by itself decrease the incidence of invasive infections (8,9) the increase of the incidence after 2022 in our country seems to be related with some gaps in routine immunization, modification of ecosystem, changes in host immunity.

*Streptococcus* group A meningitis although an uncommon course for meningitis is reported by other authors in different papers, (10,11, 12), usually associated with another infective conditions such as otitis media, sinusitis, skull infection etc. (12) Despite their findings showed a very severe and complicate course, our cases had a total improvement.

The positivity of culture usually it's not as high as we can expect, up to 60-70% referred by other authors, because of previous treatment with antibiotics, negative gram smears, pleocytosis between 500-1000 cells, without significant values of proteinorrachia and glycorrachia. That why, today the researches are concentrated in other biochemic markers as procalcitonin, Interleukin 6, lactate concentration in CSF which can be significantly higher in BM. (13,14) Despite improvements in antibiotic and supportive therapy, death and complication rates remain significant. Mortality and morbidity depend on the infectious agent, the age of the child, the child's general health, and the promptness of diagnosis and treatment. This rate varies by

organism, with S pneumoniae being associated with the highest rate of complications. (15) These complications include, purulent intracranial complications, sepsis with multiorgan failure, and permanent sequelae as nerve deafness, cortical blindness, hemiparesis, quadriplegia, muscular hypertonia, ataxia, complex seizure disorders, mental motor retardation, learning disabilities, obstructive hydrocephalus, and cerebral atrophy.

The rigorous implementation of immunization schedule is always a very important issue in children health.

**Conclusions**

Bacterial meningitis still is an important invasive infection among young children nevertheless contentious improvement of immunization schedule and very good coverage 98% for Albanian children).

The determination of causative agent and their serotyping remain a challenge for our pediatricians

Cocid 19 pandemic has modified the natural course of meningitis in children like as in other infections.

The main focus rare 3 major causative agents N. Meningitides, str, pneumoniae and H. influenzae without neglected other etiological agents depending on age, predisposing factors and underlying diseases.

Age group	Bacterial pathogens
0-3 months	Streptococcus sp, E coli, Staphylococcus spp., S.marcescenes, Corinebacterium durum, Bacillus citreus,etc.
4 months-1 year	H. influenzae, N.meningitidis, Str. Pneumoniae, Staphylococcus spp.
1-4 years	N. meningitidis, Str. Pneumoniae, Staphylococcus sp.
4-14 years	Str. Pneumoniae, N. meningitidis, Str. Pyogenes

Table 1. The most common bacterial agents.

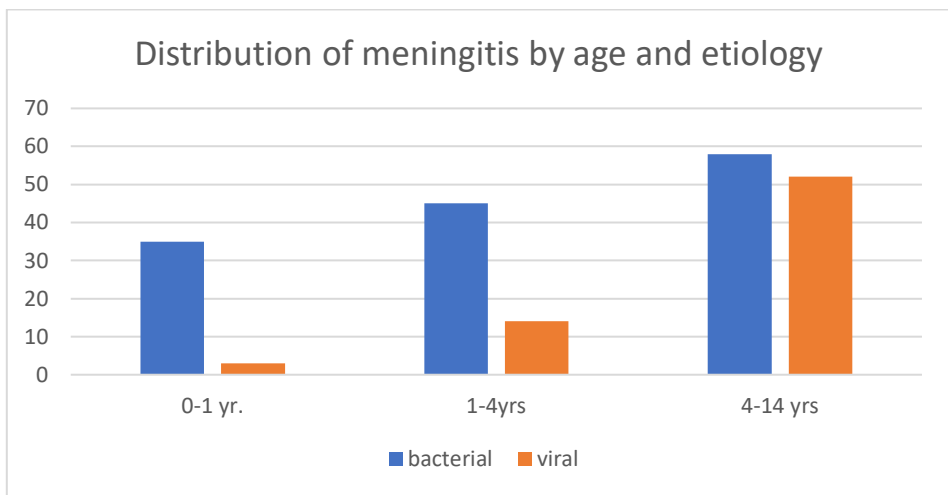


Fig. 1 Age distribution of meningitis.

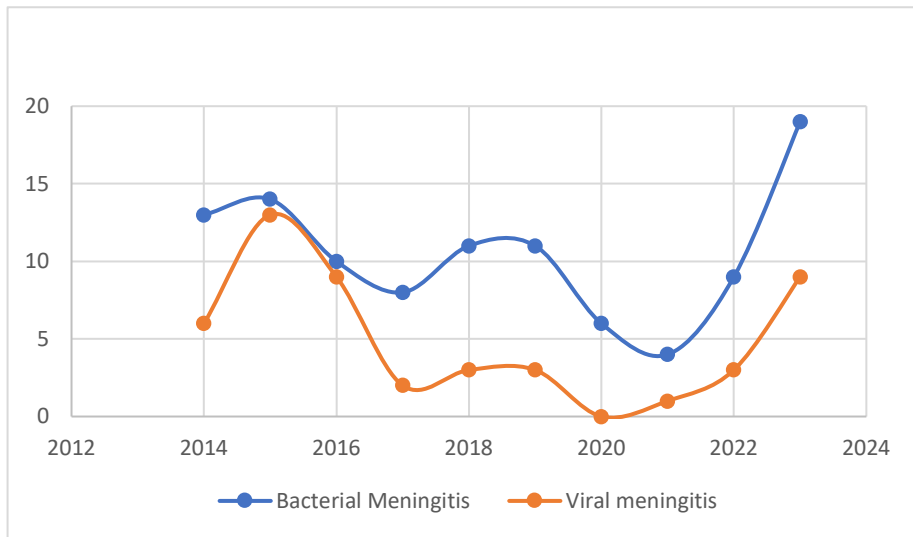


Fig. 2 Incidence of pediatric meningitis (2014-2023).

## References

- » 1. <https://www.instat.gov.al/en/statistical-literacy/the-population-of-albania>.
- » 2. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. StatPearls. 2022 Jan. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
- » 3. Runde TJ, Anjum F, Hafner JW. Bacterial Meningitis. StatPearls. 2022 Jan. [QxMD MEDLINE Link].
- » 4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011 May 26. 364(21):2016-25. [QxMD MEDLINE Link]
- » 5. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. Lancet Infect Dis. 2014 Sep. 14 (9):813-9. [QxMD MEDLINE Link]
- » 6. Oligbu G, Collins S, Djennad A, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. Emerg Infect Dis. 2019. 25(9):1708-1718.
- » 7. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Epidemiology of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. Meningitis Lab Manual. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; [Full Text]
- » 8. Siham Jbari, Widad Lahmini, Samia Boussaa, c,\* and Mounir Bourrousb
- » 9. Impact of Covid-19 pandemic on pediatric meningitis incidence in central Morocco
- » Sci Afr. 2022 Jul; 16: e01213. Published online 2022 May doi:10.1016/j.sciaf.2022.e01213
- » 9. Isba R., Edge R., Jenner R., Broughton E., Francis N., Butler J. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. Arch. Dis. Child. 2020;105(7):704. [PubMed] [Google Scholar]
- » 10. Diederik van de Beek, Jan de Gans, Lodewijk Spanjaard, Shlomo Sela, Marinus Vermeulen, Jacob Dankert. Group A Streptococcal Meningitis in Adults: Report of 41 Cases and a Review of the Literature, Clinical Infectious Diseases, Volume 34, Issue 9, 1 May 2002, Pages e32–e36, <https://doi.org/10.1086/339941>
- » 11. Berner R, Herdeg S, Gordjani N, Brandis M, Streptococcus pyogenes meningitis: report of a case and review of the literature, Eur J Pediatr 2000 vol.159, p 527-529
- » 12. Jimin Lee, MD, J. Blackburn, A. Pham-Huy, Uncommon clinical presentation of a common bug: group A streptococcus meningitis. Paediatrics & child health, vol 26, issue3, June 2021, p129-131
- » 13. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Dec. 162(12):1157-63. [QxMD MEDLINE Link].
- » 14. Buch K, Bodilsen J, Knudsen A, Larsen L, Helweg-Larsen J, Storgaard M, et al. Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. Infect Dis (Lond). 2018 Jul. 50 (7):514-521. [QxMD MEDLINE Link].
- » 15. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2009 Jun. 22(3):250-5. [QxMD MEDLINE Link].



## Umberto Simeoni

Professore di Pediatria, Direttore Divisione di Pediatria e DOHaD Lab, Ospedale Universitario e Università di Losanna, Svizzera

Honorary Ambassador of SIPO (Società Italiana di Pediatria Ospedaliera), IRPS (Italian-Romanian Pediatric Society), IAPS (Italian-Arabic Pediatric Society)

### IL BAMBINO, I GENITORI E L'AMBIENTE IN UN PIANETA EVOLUTIVO

I progressi dell'epidemiologia e della biologia dei sistemi, in particolare l'epigenetica, hanno permesso una migliore comprensione dell'importanza della prima fase dello sviluppo del bambino, detta dei primi mille giorni dopo il concepimento, e dell'ambiente che la circonda, per la salute dell'adulto che esso diventerà. Ci hanno rivelato che l'ecosistema nel quale si svolgono le prime fasi della vita di ciascuno di noi, in termini di stile di vita familiare, di esposizioni comportamentali, sociali ed ambientali, è determinante, quanto il genoma. Siamo stati così portati a considerare il concetto della salute, non più in fasi separate secondo l'età, ovvero la salute del bambino, dell'adulto, e della terza età, ma come un'unica continuità lungo l'intero percorso della vita. Come pure, e ben oltre, che questa continuità si estende senza interruzioni tra il benessere e la malattia. Infine, l'imprinting epigenetico acquisito durante lo sviluppo costituisce il supporto della trasmissione transgenerazionale di caratteri acquisiti precocemente, sin dal periodo preconcezionale, oltre a quelli ereditari.

#### L'implementazione del concetto DOHaD nella vita reale

Fino a pochi anni fa, il concetto di DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), e la programmazione dello sviluppo su cui si basa, erano puri concetti di ricerca (1). Oggi vengono applicati concretamente alla salute pubblica e alla vita reale dalle autorità pubbliche di vari paesi, con il termine più comunicativo dei primi mille giorni (il periodo che si estende dalla fase preconcezionale al secondo anniversario del bambino), adottato anche dall'OMS e dall'UNICEF. Il Ministero della Salute italiano ha intrapreso la promozione della strategia "Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita". In Francia, il primo programma dei mille primi giorni è stato lanciato dalle più alte autorità dello stato come priorità nazionale di salute pubblica.

Il potenziale di questo concetto risiede nel condizionamento della salute lungo il corso della vita, attraverso eventi che si verificano all'inizio di questa vita. È interessata la salute fisica, e quindi la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili, come la salute e la vulnerabilità psicologica e sociale. Si stabilisce così un legame precoce e duraturo tra i fattori ambientali che condizionano lo sviluppo precoce dell'individuo, e la salute dell'adulto che diventerà.

Questo orientamento recente delle politiche sanitarie pone i bambini, i giovani genitori e i futuri genitori al centro dell'azione preventiva di salute pubblica, su scala globale.

### **Le basi sulle quali può riposare una prevenzione precoce per la salute globale**

La comprensione del ruolo adattativo dell'ambiente, sia esso fisico, chimico, biologico o soprattutto umano e relazionale, nello sviluppo del bambino riposa oggi su basi scientifiche sufficientemente solide per che le politiche di prevenzione nel campo della salute si orientino non soltanto verso l'età evolutiva, ma soprattutto verso l'inizio della vita, *in utero* e pure prima del concepimento, con un approccio transgenerazionale. Infatti, mentre è noto che il modo in cui la genitorialità e l'educazione vengono svolte guida lo sviluppo del bambino dal momento in cui ha sufficienti funzioni cognitive e di linguaggio, è stato più difficile comprendere la realtà e l'importanza maggiore delle interazioni biologiche silenziose che condizionano e "programmano" questo sviluppo a partire dal periodo periconcezionale, durante la gravidanza e nella prima infanzia.

I dati provenienti dall'epidemiologia, così come dalla biologia sistemica, in particolare dall'epigenetica, ci hanno dimostrato che la maggior parte dei disturbi della salute e del benessere, e in particolare le malattie croniche note come "malattie della civiltà", cardiovascolari, metaboliche o mentali che colpiscono l'età adulta e il periodo della senescenza, originato durante questo periodo, e dalle traiettorie di salute che ne risultano.

Studi di follow-up su bambini esposti alle maggiori sindromi perinatali, come la restrizione della crescita intrauterina, la prematurità, o al contrario, l'esposizione all'ipernutrizione correlata al sovrappeso, all'obesità materna o al diabete gestazionale, hanno dimostrato che queste situazioni rappresentano un aumentato pattern di alterazione della programmazione evolutiva (figura n°1). Comunque, anche lievi variazioni nell'esposoma, negli stili di vita e nelle esposizioni ambientali dei primi 1000 giorni siano sufficienti per orientare favorevolmente o sfavorevolmente le traiettorie di salute, e che questo meccanismo sia reversibile (figura n°2). Si evidenzia quindi chiaramente il continuum tra lo stato di salute e la malattia, che riflette a suo turno la continuità nelle variazioni nell'ambiente precoce nelle sue componenti: alimentazione, esposizione a stress psicologico e sociale, come pure il benessere, la protezione e l'ambiente emotivo del bambino.

Inoltre, modelli sperimentali su animali confermano la riproducibilità del fenomeno di programmazione e ri-programmazione dello sviluppo in diverse condizioni ambientali, indipendenti dal contesto genetico. L'effetto delle variazioni nutrizionali, dell'esposizione a uno stress o a prodotti tossici come gli interferenti endocrini, nel periodo preconcezionale, durante la gestazione e il periodo postnatale è particolarmente dimostrativo. La ricerca traslazionale che ne deriva si orienta ora verso l'evidenziazione di biomarcatori utilizzabili in clinica, in particolare biomarcatori coinvolti nell'epigenetica, come i microRNA (2).

Alcuni meccanismi intracellulari e molecolari si rivelano comuni al fenomeno della programmazione dello sviluppo. In sistemi biologici e specie diversi, compreso l'uomo: l'accelerazione della senescenza cellulare legata allo stress, in particolare allo stress ossidativo, ne è un esempio. I nostri propri studi hanno evidenziato il ruolo particolare del deficit di sirtuina-1 in ciascuna delle condizioni studiate, con una modificazione epigenetica dell'espressione del gene SIRT, legata ad una modificazione della metilazione degli istoni. L'identificazione di questo e di altri meccanismi coinvolti nell'alterato programming dello sviluppo apre il maggior numero possibile di vie per agire, in modo preventivo o curativo, ai diversi livelli patogenetici, dalle proteine alla metilazione epigenetica e agli RNA non codificanti (3, 4).

L'evidenza della trasmissione transgenerazionale di impronte epigenetiche legate all'ambiente precoce aiuta a spiegare la ripetizione di alcuni tratti acquisiti, in particolare nell'ambito dei



comportamenti, della vulnerabilità sociale e della violenza, tra i discendenti della stessa famiglia (5). Questa trasmissione transgenerazionale e l'effetto leva del ciclo riproduttivo aiutano anche a spiegare la rapida evoluzione pandemica di alcune malattie croniche non trasmissibili, come l'obesità e il sovrappeso (6). Queste condizioni colpiscono attualmente sia i paesi ricchi che quelli con poche risorse. Il ruolo dell'epigenoma in questo fenomeno è sempre più riconosciuto, il che è difficile da spiegare con fattori genetici di predisposizione, oltre che con i consueti determinanti della salute.

L'importanza dell'ambiente all'inizio della vita si spiega probabilmente con il fatto che lo sviluppo dell'individuo coinvolge importanti meccanismi epigenetici, necessari per una trascrizione fine del genoma, sia nel tempo che nello spazio. Le modificazioni epigenetiche di un gene coinvolto nello sviluppo permettono la regolazione del livello di espressione di questo gene, senza modificarne la sequenza, attraverso meccanismi di metilazione differenziale del DNA, modificazione degli istoni e configurazione della cromatina, che regola l'accessibilità del DNA ai fattori di trascrizione, infine dagli RNA non codificanti, regolatori, che costituiscono la maggior parte dell'RNA di qualsiasi individuo. Dalle cellule staminali embrionali, il differenziamento cellulare coinvolge questi meccanismi epigenetici e la specificità della trascrizione del genoma interamente contenuto in ogni cellula. Ciò è stato dimostrato in particolare nello sviluppo del cervello.

L'epigenetica ha anche confermato il ruolo del padre, compreso l'epigenoma portato dai suoi gameti nel periodo preconcezionale, nella programmazione epigenetica delle funzioni e delle regolazioni del nascituro, accanto al ruolo della madre, che è stato più ampiamente studiato. Anche se incompleta, la comprensione delle interazioni epigenetiche tra l'ambiente primordiale e il genoma dimostra l'estensione della plasticità dello sviluppo; da qui il ruolo importante dell'acquisito e della cultura, a confronto di quello dell'innato e della natura.

Le condizioni psicosociali, educative ed economiche durante i primi 1000 giorni di vita hanno un ruolo nella programmazione dei comportamenti, nella regolazione delle emozioni e la gestione della reattività allo stress. Interagiscono pure con i circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione dell'appetito e i meccanismi di ricompensa. La regolazione di queste funzioni in età adulta e nelle generazioni successive può quindi essere influenzata, portando al ripetersi di comportamenti non ottimali, in particolare in termini di dieta e regolazione del bilancio calorico. Queste variazioni possono portare a un aumento del rischio di malattie metaboliche come l'obesità e il sovrappeso più tardi nell'infanzia, e il diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari in età adulta. E quindi sempre più probabile che il condizionamento precoce dei comportamenti e delle emozioni, e della gestione dello stress, per di più reversibile, rappresenti un'opportunità di intervento preventivo sia per la salute individuale che per la salute pubblica. Diversi studi randomizzati controllati, dimostrano che è possibile prevenire il rischio legato al stile di vita e le esposizioni ambientali durante i primi 1000 giorni attraverso interventi personalizzati sulla dieta, l'attività fisica e la riduzione dello stress durante il periodo preconcezionale e durante la gravidanza.

### **Un impatto possibile sulla salute umana come planetaria**

Oggi, bambini e genitori affrontano con l'insieme della popolazione mondiale il cambiamento climatico, una conseguenza diretta del comportamento umano, individuale e collettivo. Il parallelismo tra la «pandemia» dell'obesità e della malnutrizione, e il cambiamento climatico sottolinea la similitudine dei determinanti, legati al modo di vita, e delle risposte necessarie. È stato così proposto il concetto di "sindemia globale", il quale viene a costituire, sulla base dell'obesità, come delle carenze nutrizionali, e del cambiamento climatico, la principale priorità

di azione pubblica, per la salute delle persone e quella del pianeta. Il cambiamento climatico può in effetti essere considerato una pandemia, in quanto la diffusione dei suoi effetti sulla salute umana come sui sistemi naturali dai quali siamo dipendenti (cioè, la salute planetaria). Le tre pandemie vengono associate, nel tempo e nei luoghi, e interagiscono per produrre delle conseguenze e sequele complesse; condividono determinanti sociali sottostanti comuni, in particolare l'importanza delle capacità di gestione delle emozioni, acquisita nelle prime fasi dello sviluppo fetto-infantile e che è sottostante ai comportamenti. L'importanza dell'orientamento verso la salute umana delle azioni intraprese per limitare il cambiamento climatico è stata recentemente sottolineata (7). La similitudine dei determinanti comportamentali della salute umana e planetaria fa considerare che le alterazioni nei meccanismi biologici di programmazione dello sviluppo del bambino, possano essere coinvolte in entrambi i fenomeni. Considerando pure l'effetto di amplificazione prodotto dal ciclo della riproduzione e dalla trasmissione transgenerazionale, si apre la possibilità di agire con politiche di prevenzione sanitaria precoce per ridurre sia il peso umano e economico delle malattie croniche, che quello dell'evoluzione dei modi di vita sulla sostenibilità dell'ambiente. Con la speranza di potere così trasformare un cerchio vizioso in cerchio virtuale.

Il rapporto dell'International Panel on Climate Change 2023 evidenzia il rapido restringimento della finestra temporale di opportunità per lo sviluppo di un clima resiliente (8). Molteplici scelte e azioni interattive possono orientare le traiettorie di sviluppo verso la sostenibilità, l'obiettivo essendo di limitare il riscaldamento globale a 1,5° C entro il 2100, con un obiettivo intermedio nel 2030 consistente nel raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (SDGs) (figura n°3). È perciò necessario ottenere l'adeguamento dei comportamenti delle persone e le azioni dei governi e del settore privato a livello planetario, uno dei pilastri del programma essendo la riduzione delle emissioni di gas a effetto serra.

Il ciclo di vita degli alimenti ha un impatto particolare sulla sostenibilità delle risorse ambientali. È necessario un cambiamento delle abitudini alimentari, dominate dalle diete di tipo occidentali, ricche di componenti di origine animale e di calorie, zuccheri e carboidrati, grassi animali, sale, e grano raffinato. La proposta è l'adozione di diete sane e sostenibili, di tipo flexitariano, e diversificate a seconda del territorio. Le raccomandazioni devono comportare diete accessibili, anche dal punto di vista del costo, accettabili in termini di cultura e di religione, e con minori effetti avversi sull'ambiente: tipicamente la dieta mediterranea, o le nuove diete nordiche. Una dieta che fa un maggiore uso di piante può ridurre il rischio di obesità e delle malattie croniche non trasmissibili correlate, proteggendo al contempo la salute futura del pianeta. Un ridotto consumo di carne rossa e una moderata quantità di pollame, pesce, uova e latticini sono misure che possono essere adottate da popolazioni diverse senza la necessità di un'educazione alimentare spinta, o di complementi nutritivi a certi periodi della vita, come nel caso delle diete vegetariane, in particolare in paesi con basse risorse economiche. Le diete flexitarie permettono una produzione minore di rifiuti e sono più facilmente accettabili per persone abituate alle diete occidentali ricche di grassi e di contenuto energetico, soprattutto se si basano su alimenti stagionali e locali. L'allevamento di bovini, ovini e la coltivazione intensiva per l'alimentazione animale, la produzione, il trasporto, il confezionamento e la distribuzione di mangimi a base di carne rossa sono in effetti importanti fattori di emissioni di gas serra, deforestazione, consumo di acqua e riduzione della biodiversità (9, 10). I sistemi economici, sociali, sanitari e ambientali sono interconnessi e soltanto le azioni multi-sistemiche possono avere un effetto (figura n°4).

Si apre qui un intero campo di ricerca per determinare i mezzi ottimali per attuare i concetti di prevenzione adottati e trovare le soluzioni per implementarli in modo coordinato al fine di

indurre un co-beneficio per l'uomo e per il pianeta. La salute delle donne, delle madri e dei bambini, così come la salute dei padri, sono importanti determinanti della salute pubblica e dello sviluppo sostenibile. Il periodo di sviluppo precoce offre una finestra unica di opportunità per la salute delle popolazioni e del pianeta, nella quale è importante ed urgente investire.

(1) Rappresentazione schematica del rischio di malattie croniche in età adulta secondo il peso alla nascita (marcatore perinatale, concetto DOHAD): situazioni a **basso rischio perinatale**

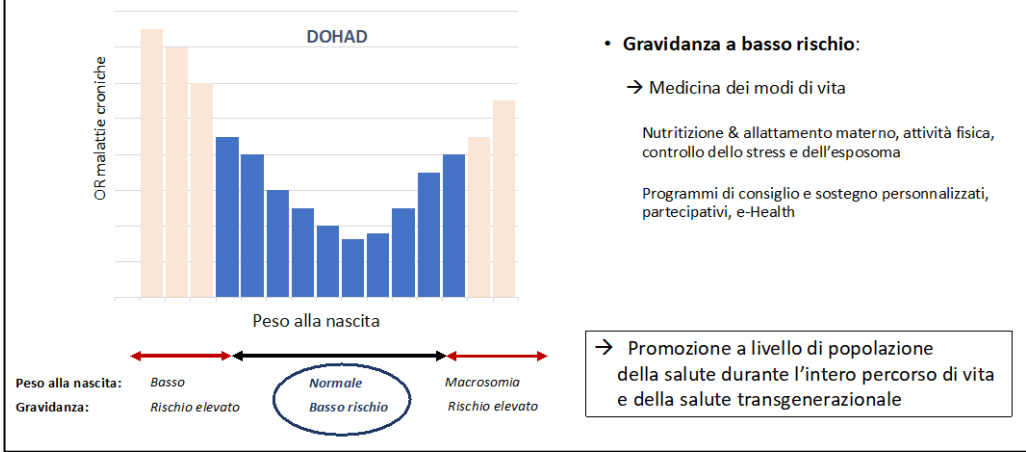


Figura n°1

(2) Rappresentazione schematica del rischio di malattie croniche in età adulta secondo il peso alla nascita (marcatore perinatale, concetto DOHAD): situazioni a **rischio perinatale elevato**



Figura n°2

Climate Change: IPCC 2023-Report - Summary for policymakers

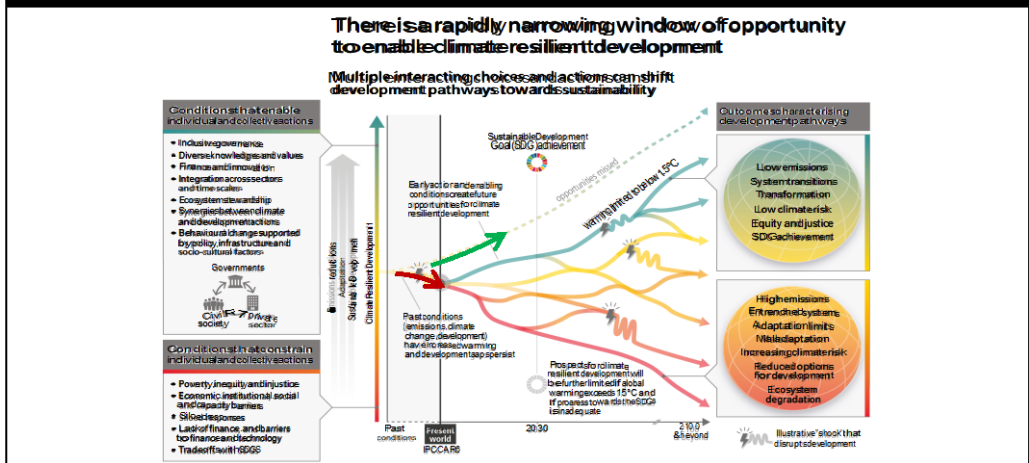


Figura n°3: Proiezioni del cambiamento climatico secondo l'IPCC 2023 Report



Figura n°4: Azioni raccomandate per limitare la sindemia Malattie croniche/Cambiamento climatico secondo il WHO Global Obesity Atlas, 2022.

**Referenze**

- » 1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
- » 2. Siddeek B, Simeoni U. Epigenetics provides a bridge between early nutrition and long-term health and a target for disease prevention. *Acta Paediatr*. 2022;111(5):927-34.
- » 3. Keshavjee B, Lambelet V, Coppola H, Viertl D, Prior JO, Kappeler L, et al. Stress-Induced Premature Senescence Related to Oxidative Stress in the Developmental Programming of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Rat Model of Intrauterine Growth Restriction. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(9).
- » 4. Juvet C, Siddeek B, Yzydorczyk C, Vergely C, Nardou K, Armengaud JB, et al. Renal Programming by Transient Postnatal Overfeeding: The Role of Senescence Pathways. *Front Physiol*. 2020;11:511.
- » 5. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356-e66.
- » 6. Comas-Armangué G, Makharadze L, Gomez-Velazquez M, Teperino R. The Legacy of Parental Obesity: Mechanisms of Non-Genetic Transmission and Reversibility. *Biomedicines*. 2022;10(10).
- » 7. Romanello M, Napoli CD, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet*. 2023;402(10419):2346-94.
- » 8. Change IIPoC. IPCC, 2023: Summary for Policymakers. In: *Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Core Writing Team, H. Lee and J. Romero (eds.)].
- » IPCC, Geneva, Switzerland, pp. 1-34. Geneva, Switzerland: IPCC; 2023.
- » 9. WHO. *World Obesity Atlas*. WHO; 2022.
- » 10. Moreno LA, Meyer R, Donovan SM, Goulet O, Haines J, Kok FJ, et al. Perspective: Striking a Balance between Planetary and Human Health-Is There a Path Forward? *Adv Nutr*. 2022;13(2):355-75.



## Gian Luigi Marseglia

Pediatric Unit, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic, and Pediatric Sciences, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy

Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 27100 Pavia, Italy

Honorary President of Italian-Arabic Pediatric Society (IAPS)

### PRECISION MEDICINE IN PEDIATRIC ALLERGY

*Gian Luigi Marseglia, Antonio Andrea Senatore, Francesca Rivano, Riccardo Castagnoli*

Recent advancements in Pediatric Allergology have achieved significant strides through the development and utilization of biological treatments. These therapies primarily focus on specific inflammatory pathways associated with the “Type 2 helper T cell” (Th2) response, commonly involved in allergic conditions like allergic asthma. The primary emphasis in this treatment approach lies in monoclonal antibodies. Currently, approved biologics for pediatric and adolescent populations include omalizumab, mepolizumab, and dupilumab (Table 1), demonstrating effective outcomes and safety in severe allergic diseases.

In the context of atopic dermatitis, dupilumab has proven successful in treatment. This human monoclonal IgG4 antibody targets the alpha subunit of the interleukin 4 receptor (IL-4R), inhibiting the activation of the Th2 inflammatory response through IL-4 and IL-13. It has received authorization from the European Commission to treat severe manifestations of atopic dermatitis in children aged six months and above. Clinical trials have indicated comparable safety and efficacy to the adult population, with injection site reactions and conjunctivitis being the most frequently reported adverse events, along with eosinophilia. Other biological treatments undergoing clinical trials include lebrikizumab and tralokinumab, both targeting soluble IL-13. Additionally, Janus Kinase Inhibitors (JAKi) addressing inflammatory pathways in atopic dermatitis displays promising results, especially in the pediatric population.

For chronic urticaria (CU), omalizumab is the currently available biological therapy. Chronic spontaneous urticaria (CSU), the most common form characterized by wheals and angioedema, is usually managed with second-generation antihistamines. However, if symptoms persist despite adequate antihistamine treatment, omalizumab is recommended. Omalizumab, a humanized monoclonal IgG1 antibody, binds to free IgEs, downregulating the expression of FcεRI and preventing attachment to IgE high-affinity receptors, thus mitigating the allergic response. Omalizumab is approved for treating CSU in pediatric patients aged 12 years and above and is administered subcutaneously monthly. Its common side effects include local reactions at the injection site and mild headaches. Ligilizumab, dupilumab, and benralizumab are also being explored as biological treatments for treatment-refractory CSU.<sup>6,7</sup>

Food allergy (FA) is a potentially life-threatening immune response triggered by specific food allergens, affecting a significant portion of the pediatric population. FA is categorized into IgE-mediated, non-IgE-mediated, or mixed types based on underlying immune processes. The

current approach for managing FA is removing allergenic food, but allergen-specific oral immunotherapy (OIT) is proving increasingly effective. Interestingly, omalizumab has been shown to raise the tolerance threshold for allergenic foods and is being tested in combination with OIT.<sup>8</sup>

Pediatric asthma, a heterogeneous chronic inflammatory disease, is characterized by airway hyperresponsiveness and reversible bronchoconstriction. Severe asthma, resistant to high-dose steroid treatments, is effectively managed by biological therapies. Adequate assessment and ruling out alternative conditions are crucial before initiating this therapy. The choice of the right biologic therapy considers the heterogeneity of severe asthma and the patient’s age. Omalizumab is approved for patients aged six years and older with moderate-to-severe asthma characterized by an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependence. Moreover, mepolizumab, a monoclonal antibody targeting IL-5, has shown positive outcomes in treating severe eosinophilic asthma in children. Benralizumab, a monoclonal antibody targeting IL-5R $\alpha$ , has recently been approved in the US as an additional therapy for severe eosinophilic asthma in patients aged  $\geq 12$  years. In Europe, it is recommended for adults with severe uncontrolled eosinophilic asthma despite high-dose inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting  $\beta 2$ -agonists (LABA). However, data for children under 12 years are currently unavailable, and a subgroup analysis of adolescents (12–17 years) showed no significant effect on asthma exacerbation rates. Dupilumab and Tezepelumab (anti-thymic stromal lymphopoietin, TSLP) have also been approved for asthma treatment in patients aged  $\geq 6$  years and  $\geq 12$  years, respectively.<sup>3,4,9,10</sup>

Overall, biological therapies targeting cytokines and receptors offer successful treatment options for pediatric patients with allergic diseases. However, careful consideration of indications, dosing, and safety profiles is fundamental to obtain optimal outcomes and offer a significant quality of life improvement for our patients.<sup>1,2</sup>

Biological drug	Target	Approved indications
Omalizumab	Fc $\epsilon$ RI portion of the IgE molecule	Asthma: patients aged 6 years and older with moderate-to-severe asthma characterized by an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent CSU: patients aged 12 and older who still experience symptoms even after treatment Nasal Polyposis: patients aged 18 or older who have not responded adequately to nasal corticosteroids
Dupilumab	$\alpha$ subunit of IL-4R	AD: patients aged 6 months and older with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. EoE: patients aged 12 years and older, weighting at least 40 kg Asthma: patients aged 6 years and older with moderate-to-severe asthma characterized by an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent asthma.

Mepolizumab	IL-5	Asthma: patients aged 6 years and older with refractory asthma characterized by an eosinophilic phenotype or a history of asthma exacerbations Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA
Tezepelumab	TSLP	Asthma: add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.

Table 1. Approved biological drugs targeting Th-2 inflammation in children and adolescents  
AD: Atopic Dermatitis; CSU: Chronic Spontaneous Urticaria; EoE: Eosinophilic esophagitis; IL-R: Interleukin-Receptor.

**References**

- » 1. Cenzato F, Castagnoli R, Marseglia GL. Focus on biological therapies in pediatric allergy. *Global Pediatrics*, Volume 7, 2024, 100102, ISSN 2667-0097, <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100102>.
- » 2. Votto M, De Filippo M, Licari A, Marseglia A, De Amici M, Marseglia GL. Biological Therapies in Children and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma: A Practical Review. *Biologics*. 2021 May 5;15:133-142. doi: 10.2147/BTT.S252574. PMID: 33981139; PMCID: PMC8107006.
- » 3. Castagnoli R, de Filippo M, Votto M, et al. An update on biological therapies for pediatric allergic diseases. *Minerva Pediatr*. 2020;72(5). <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05993-9>.
- » 4. Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. Biologics in children with allergic diseases. *Curr Pediatr Rev*. 2019;16(2). <https://doi.org/10.2174/1573396315666191029123822>.
- » 5. Galli E, Fortina AB, Ricci G, et al. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian society of pediatric allergology and immunology (SIAIP), of the Italian society of pediatric dermatology (SIDerP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP). *Ital J Pediatr*. 2022;48(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01278-7>.
- » 6. Votto M, Achilli G, De Filippo M, et al. Pediatric chronic spontaneous urticaria: a brief clinician’s guide. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(9).<https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2101999>.
- » 7. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in Children. *Pediatr Drugs*. 2014;16(6). <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0107-z>.
- » 8. Manti S, Pecora G, Patan e F, et al. Monoclonal antibodies in treating food allergy: a new therapeutic horizon. *Nutrients*. 2021;13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072314>.
- » 9. Castagnoli R, Brambilla I, Giovannini M, Marseglia GL, Licari A. New approaches in childhood asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(4). <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000922>.
- » 10. Castagnoli R, Brambilla I, Giudice MM Del, Marseglia GL, Licari A. Applying the new guidelines to asthma management in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(2). <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000892>.





## Francesco Raimondi

Direttore Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Università degli Studi di Napoli Federico II

### L'ECOGRAFIA POLMONARE IN TIN

L'Ecografia Polmonare (LUS), a dispetto di quanto si pensava fino a qualche anno fa, sta dimostrando di occupare un posto importante nella cosiddetta "Point-of-Care Ultrasound" (POCUS), la capacità di rispondere a quesiti di grande rilevanza clinica come estensione strumentale dell'esame obiettivo. Il polmone, infatti, ritenuto un organo non ecograficamente esplorabile a causa dell'alta impedenza acustica offerta dal contenuto aereo, viene oggi facilmente caratterizzato grazie alla interpretazione di artefatti legati proprio a questa limitazione. Lo studio e l'osservazione degli "artefatti" generati dal fascio di ultrasuoni che attraversano il parenchima polmonare, in contrasto con le immagini reali che si ottengono mediante visualizzazione diretta della linea pleurica, ha permesso pian piano una definizione di criteri di normalità, dapprima nella popolazione adulta, traslati successivamente anche in campo pediatrico e neonatale<sup>1,2</sup>. Per le Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) tutto ciò ha rappresentato una importante svolta, permettendo di utilizzare l'ecografia come una estensione dell'esame clinico, non solo come metodo descrittivo per la diagnosi differenziale di patologie polmonari ma anche come un esame funzionale, utilizzato, ad esempio, nella valutazione della necessità o meno di somministrazione esogena di surfattante nei neonati con distress respiratorio, nel predire la necessità di ricovero in Terapia Intensiva neonatale o il fallimento della ventilazione non invasiva<sup>3,4</sup>. Le scansioni vengono effettuate suddividendo idealmente il torace in tre porzioni, che consentono di esplorare i campi polmonari anteriori, laterali e posteriori (ove possibile) e possono essere longitudinali, posizionando la sonda perpendicolarmente agli spazi intercostali, oppure trasversali, posizionando la sonda parallelamente agli spazi intercostali.

Al di sotto della cute l'ecografia permette di visualizzare il tessuto sottocutaneo ed i piani muscolari della parete toracica, che tuttavia nel neonato appaiono scarsi rispetto all'adulto o al bambino. Le coste e lo sterno determinano una parziale riflessione e un imponente assorbimento del fascio ultrasonico, generando grossolani coni d'ombra posteriori.

Al di sotto delle coste si rendono subito visibili i due foglietti pleurici, che appaiono come un'unica immagine lineare iperiflettente, la linea pleurica, in corrispondenza della quale, ad ogni atto respiratorio, in maniera sincrona, è visibile lo scorrimento della pleura viscerale lungo la parietale (*lung sliding*). Nel polmone normale generalmente la linea pleurica è sottile (meno di 0,5 mm) e presenta un aspetto regolare. Essa rappresenta una immagine reale del polmone; è

sempre presente in condizioni normali e diventa visibile dopo i primi atti respiratori dalla nascita.

Al di sotto della linea pleurica si generano artefatti da riverberazione iperecogeni, paralleli ad essa e ripetitivi, denominati **linee A**, che indicano la normale areazione del polmone sottostante. In scansione longitudinale sono dunque visibili: cute e sottocute, coste con relativi coni d'ombra, linea pleurica e linee A. Nelle scansioni trasversali invece si rende evidente esclusivamente la linea pleurica e le sottostanti linee A, in quanto la sonda è posizionata parallelamente agli spazi intercostali.

Un ulteriore artefatto da riverbero riscontrabile in piccole quantità nel polmone dell'adulto normale in assenza di sintomatologia e talvolta in maniera transitoria in epoca neonatale, è rappresentato dalle linee B, iperecogene e molto ben definite (*laser like*), che prendono origine dalla linea pleurica e si portano in profondità nel polmone, cancellando lungo il loro decorso le linee A ed essendo sempre sincrone con il *lung sliding*. Le linee B possono essere presenti come singoli o multipli artefatti con tendenza alla coalescenza nei pazienti più gravi, tanto da dare origine al così detto "**polmone bianco**" o *white lung*. L'aspetto ecografico del *white lung* non rappresenta mai un segno di normalità.

La possibilità di effettuare una valutazione ecografica al letto del paziente, integrando l'esame clinico alle immagini ottenute mediante LUS, può essere fondamentale nel discriminare tra le varie patologie tipiche dell'epoca neonatale e soprattutto consentire un esame dinamico, in breve tempo e senza i rischi delle radiazioni ionizzanti legati all'esecuzione della classica radiografia del torace.

Numerosi studi hanno dimostrato come LUS abbia una notevole sensibilità e specificità nella diagnosi di RDS, attraverso la descrizione di un quadro ecografico tipico, caratterizzato dall'evidenza di linee B compatte e diffuse in modo simmetrico e bilaterale (*white lung*), aspetto irregolare e granuloso della linea pleurica con evidenza spesso di addensamenti iperecogeni subpleurici, legati verosimilmente ad aree di disventilazione<sup>6-8</sup>.

L'impiego dell'ecografia polmonare in neonatologia si sta diffondendo rapidamente grazie soprattutto ad evidenze sempre più forti che ne supportano l'uso nella gestione del neonato con patologia respiratoria.

## Bibliografia

- » 1. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 38, 577–591 (2012).
- » 2. Liu J, Copetti R, Sorantin E, et al. Protocol and guidelines for point-of-care lung ultrasound in diagnosing neonatal pulmonary diseases based on international expert consensus. *J Vis Exp.* 2019;(145):1-20.
- » 3. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit. Care* 16, R220 (2012). 66.
- » 4. Raimondi F Migliaro F, Sodano A et al. Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics* 134, e1089–e1094 (2014).
- » 5. Corsini I, Parri N, Ficial B, et al. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Jul;55(7):1550-1562.
- » 6. Corsini I, Parri N, Gozzini E, et al. Lung ultrasound for the differential diagnosis of respiratory distress in neonates. *Neonatology.* 2019;115:77-84.
- » 7. Rachuri H, Oleti TP, Murki S, et al. Diagnostic performance of point of care ultrasonography in identifying the etiology of respiratory distress in neonates. *Indian J Pediatr.* 2017; 84(4):267-270.
- » 8. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, et al. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis. *Neonatology.* 2008;94(1):52-59.
- » 9. Copetti R, Cattarossi L. The double lung point': an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2006; 91(3):203-209.
- » 10. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, et al. A multicenter lung ultrasound study on transient tachypnea of the neonate. *Neonatology.* 2019;115(3):263-268.

- » 11. Liu J, Chen XX, Li XW, et al. Lung ultrasonography to diagnose transient tachypnea of the newborn. *Chest*. 2016;149(5) 1269-1275.
- » 12. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res* 2018 Jul 20. doi: 10.1038/s41390-018-0114-9.
- » 13. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, et al. Lung ultrasound for diagnosing pneumothorax in the critically ill neonate. *J Pediatr*. 2016; 175:74-78.e1.
- » 14. Migliaro, F, Sodano A, Capasso L et al. Lung ultrasound-guided emergency pneumothorax needle aspiration in a very preterm infant. *BMJ Case Rep*. 2014.
- » 15. F. Raimondi et Alii: *Ecografia Polmonare in TIN: Atlante di Pediatria e Neonatologia per Immagini* - Pagg. 371-379 Cuzzolin Editore - Napoli.- Novembre 2022



## **Aspazija Sofijanova**

Head of the Department for Neonatal and Pediatric Intensive Care and Therapy

Director of the JZU Clinic for Children's Diseases

Chairman of the Association of Pediatricians of the Republic of Macedonia

### **FROM FETAL BRAIN TO FINAL DEVELOPMENT AN IMPACT OF THE FUTURE**

#### **INTRODUCTION**

The journey from fetal brain development to the final stage of development has significant impacts on a person's future health and potential. Here is a review of this journey and its results:

**Fetal Brain Development:** The development of the brain begins in the early stages of fetal life with the formation of layers of the nervous structure and the development of neurons. Important processes such as neural tube formation, cell migration, and synaptogenesis occur during pregnancy and form the basis of future brain functions.

**Early Childhood Development:** The early stages of life, including infancy and childhood, are critical for brain development. Brain development. During this time, the brain experiences rapid growth and develops neural connections in response to environmental stimuli and experiences. Early experiences such as social care, social interaction, and a positive environment play an important role in brain development and the development of neural processes that support learning, behavior, and emotional regulation.

**Critical period:** Certain periods during development, called critical periods, represent windows of plastic durability and sensitivity to environmental factors. These periods are characterized by rapid synaptic growth and pruning; during this time, neural circuits are refined and optimized in response to sensations. The best support and support during the critical period is necessary to ensure growth, sustain life experience and emotional health.

**Youth and Beyond:** Brain development continues throughout childhood, adolescence, and early adulthood with the development of neural networks and wisdom. During adolescence, significant changes occur in the prefrontal cortex, which is responsible for executive functions such as decision-making, energy management and planning. Adolescence is an important time for the development of self-control, social skills, and identity, with consequences for future learning and success.

**Implications for future health:** The way the brain develops from fetus to adulthood affects all aspects of a healthy, clean future, including education, health, relationships and combating depression. Early exposure or adverse effects during critical periods can cause long-term effects on the brain and functions, increasing the risk of developmental delays, learning disabilities, and later mental health problems.

**Investing in Early Childhood:** Prioritizing early brain development for future outcomes, investing in early childhood education, nurturing health and social support is crucial to promoting healthy growth and reducing inequality. Early interventions that provide a supportive environment, early childhood education, health care, and support for caregivers can help reduce the effects of

poverty and promote healthy development for all children. Breastfeeding premature babies presents unique challenges that can greatly impact their brain development and overall health. Premature babies are born with an immature brain and the ability to control sucking, swallowing and breathing, which are necessary for breastfeeding. Additionally, their digestive systems may not be fully developed, making it difficult for them to tolerate and digest food. Problems related to premature birth can have long-term effects on their brains. Adequate nutrition is essential for brain development, and inadequate nutrition can lead to malnutrition, which impairs brain growth and function. Proper nutrition, especially during the critical months of life, is important for cognitive development and reducing the risk of neurodevelopmental problems later in life.

In recent years, the survival rate of premature infants has steadily improved due to many advances in perinatal and neonatal medicine, such as antenatal corticosteroid administration, surfactant therapy, and new ventilator models. Despite this progress, the growth of premature infants has not reached the level of normal fetuses of the same gestational age based on anthropometric measurements and body composition. Optimal weight gain after birth is often not achieved because the growth of the fetus is more demanding than the growth of the uterus due to the intensive care environment, disease, and food scarcity. Chronic malnutrition among survivors remains problematic and is associated with adverse outcomes such as chronic obstructive pulmonary disease (CLD), necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis, and, most worryingly, neurodevelopmental disorders, particularly in Cognitive Behavioral Sciences. These adverse developmental outcomes may be secondary to neurodevelopmental disorders, postnatal trauma, and malnutrition during hospitalization. Therefore, it can be considered an emergency situation in terms of premature nutrition. Better outcomes in very low birth weight (ELBW) babies; CLD is associated with reduced rates of apnea, intraventricular hemorrhage (IVH), and other nutritional deficiencies [2]. Although there are many other factors that influence the baby's brain development, especially the health and educational status of the family, the role of nutrition is important and fortunately can be influenced [3,4]. In premature babies, the brain is the organ with the highest metabolic need and uses the most energy and nutrients for its functioning, growth and development. Beginning prenatally and continuing through the second year of life, the development of the white matter of the brain and the gray matter of the central nervous system (CNS) involves many processes, especially between 22 and 42 weeks after birth. Cell replication, neurogenesis, neuronal differentiation, cell migration, myelination, synaptogenesis, growth and degeneration of certain structures at different stages of development, and neuroplasticity are some of these processes. Neurodevelopment of premature infants is sensitive to nutritional factors in the first few weeks of life, and these effects may persist until the age of eight (7). Cerebellar development is often subject to nutritional deficiencies at birth and synaptic connections emerge before the age of three. Nutrition, weight gain with age, increased brain volume, and magnetic resonance imaging are associated with white matter maturation and neurodevelopment in infants.

### **EARLY FEEDING**

The brains of premature babies are vulnerable to malnutrition in the first few weeks of life (even as little as 4 weeks), and these effects can reach as early as age 8. Malnutrition can affect cognitive function later in life, so early feeding and breastfeeding is important [3]. Early initiation of enteral feeding to support or encourage bowel movements is effective even in critically ill infants (Figure 1). Several meta-analyses suggest that in very stable clinical settings and for very low birth weight infants, early breastfeeding does not exceed 48 hours of life and 24 mL/kg/day starting from day four of life is fine. These measures did not lead to increased

mortality or the previously reported increased risk of NECA. The brains of premature babies are vulnerable to malnutrition in the first few weeks of life, even as early as 4 weeks, and these effects last for up to 8 years after giving birth.

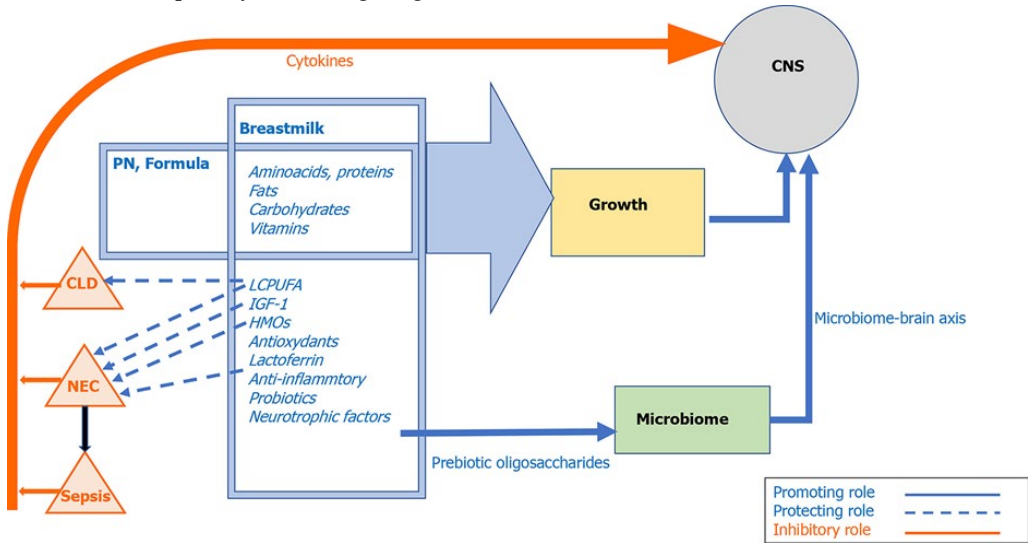


Figure 1

Despite stricter early feeding guidelines and improved energy and nutritional status, many preterm infants, especially infants with disease, do not receive recommended nutritional intake in the first week of life (Figure 2).

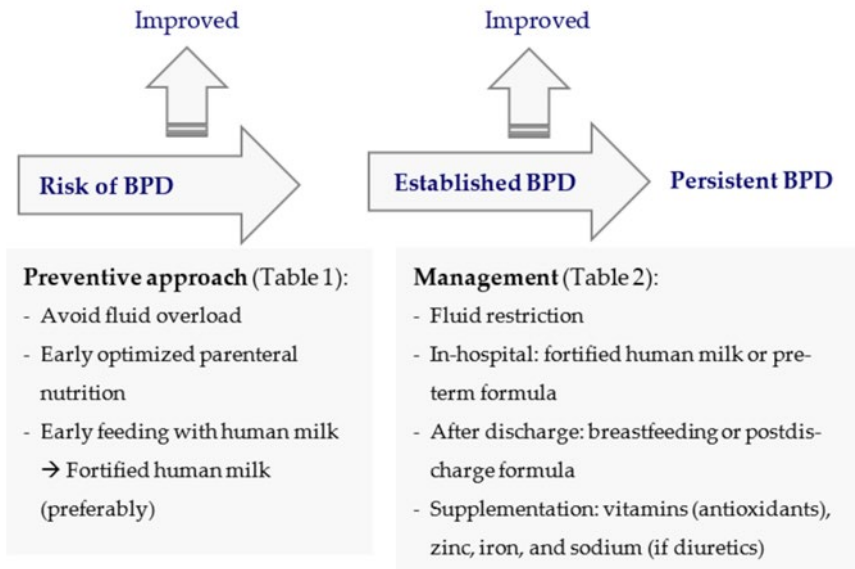


Figure 2

Breast milk alone cannot meet the nutritional needs (especially protein) of premature babies and needs to be supplemented. Macronutrients refer to carbohydrates, fats and proteins, while micronutrients include trace elements, electrolytes and vitamins. Nutritional requirements are defined as the type and amount of food required to support health, growth, and development

as the estimated average needs of a particular population group. However, since premature babies are not a homogeneous group, their needs must be individualized according to their treatment and developmental periods.

**GROWTH**

The long-term effects of premature postnatal growth (EPG) are a growing concern. Poor cranial development during hospitalization and after discharge is associated with delayed motor and cognitive development between 16 and 36 months. A systematic review of the relationship between EPG and neurodevelopmental outcomes 3 years ago found that EPG was not positively associated with neurodevelopmental outcomes, reaching a plateau with weight gain, suggesting that it reached a ceiling. Similarly, post-discharge developmental delay has been associated with poor neurodevelopmental outcomes. There was an association between treated low birth weight (<3%) and poor neurodevelopmental outcomes at 6, 12, and 24 months in 30% of children. Babies are born at a very slow rate. Extrauterine growth restriction (EUGR) in VLBW infants was associated with mental development index (MDI) at 24 months corrected age (Figure 3).

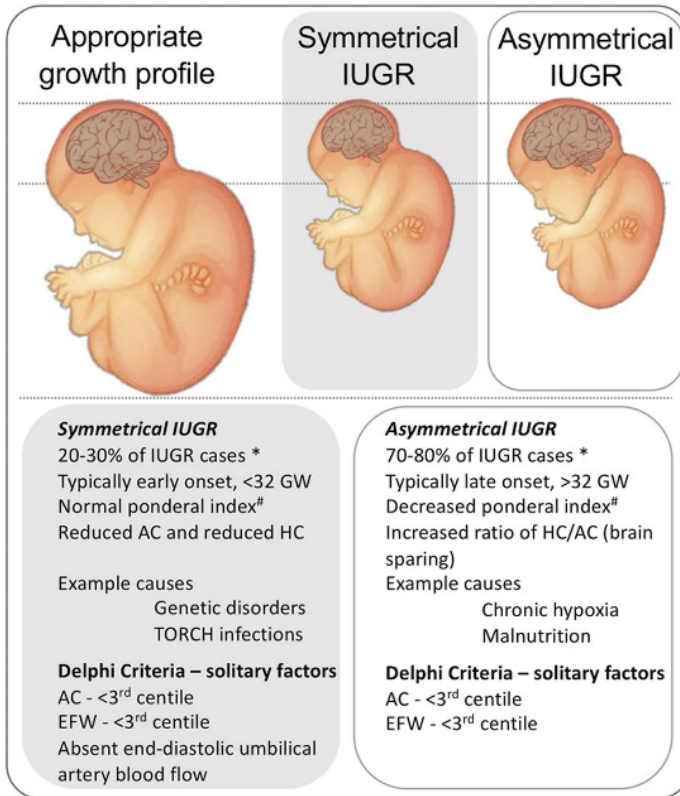


Figure 3

**NECROTISING ENTEROCOLITIS, INTESTINAL FAILURE AND SEPSIS**

Necrotizing enterocolitis, intestinal failure, and sepsis are interconnected conditions that often coexist, particularly in vulnerable populations such as premature infants or individuals with underlying gastrointestinal disorders. Early recognition, aggressive management, and multidisciplinary care are essential for improving outcomes and reducing complications associated with these complex medical conditions. NEC usually occurs in premature infants

during periods of rapid brain growth and development and is associated with poor outcomes. The pathogenesis of neurodevelopmental disorders after NEC is likely multifactorial, with both nutritional and non-nutritional factors. Many circulating cytokines are known to be associated with white matter. There is also a subsequent risk of secondary diabetes and malnutrition. Milk, probiotics, and lactoferrin have been shown to reduce the incidence of NEC and slow sepsis. NEC is also a common cause of intestinal failure (IF), which is associated with growth failure in many areas.

Although all motor skills appeared to be most affected, cognitive deficits appeared to be greater at 26 months. Of the children diagnosed with IF before the 15-month treatment age, 88% had an abnormal score and more than 50% had a different or abnormal motor score. Factors associated with worse outcomes at 12 to 15 months include preterm birth, low birth weight, central nervous system comorbidities, longer stay in foster care, NEC, number of surgeries, and conjugated hyperbilirubinemia. Therefore, many risk factors contribute to developmental delay in children with IF, and close developmental monitoring of these patients is important [26].

Caloric intake refers to the amount of energy derived from food and beverages consumed by an individual within a specified period, typically measured in kilocalories (kcal) or kilojoules (kJ). Understanding caloric intake is essential for maintaining energy balance, supporting bodily functions, and achieving optimal health and nutrition. High caloric intake in very preterm infants (born before the 28th week of pregnancy) has been associated with the development of retinopathy of prematurity (ROP). Caloric deficit in preterm infants was associated with lower scores on the Bayley-III functioning scale at 18–24 months corrected age.

In the same study, late-onset sepsis, NEC, and CLD were also found to be risk factors for the development of dementia. Therefore, it is necessary to promote good nutrition, especially total calorie intake, to prevent neurodevelopmental diseases. Adequate protein intake is essential for adequate growth and development in premature babies. High protein intake is recommended from the first day of life to prevent extrauterine growth that can have a negative impact on neurodevelopment. A brain magnetic resonance imaging (MRI) study of premature babies who received solid foods for the first month of life showed that babies who received high protein and calorie intake had larger brain size compared to controls.

In very low birth weight (VLBW) newborns, serial cranial ultrasound measurements of various brain lengths during the first months of life show a positive correlation between intestinal protein uptake and brain volume. Enteral protein supplementation has also been shown to reduce postnatal growth retardation and improve neurological outcomes in neonates and small for gestational age (SGA) infants (birth weight <10%, weight <1000 g).

Iodine supplementation to babies born before 31 weeks of gestation had no effect on neurodevelopment measured at 2 years of age. Similarly, a large study showed no benefit from iodine supplementation in premature babies. In infants born over 34 weeks of age, it is possible that intrauterine iron deficiency (serum ferritin <75 ng/mL at birth) may be associated. It is accompanied by abnormal maturation of the brain.[36] The age at which to start iron supplementation is still controversial.

It is usually given from the 28th day of life if the child has sufficient iron stores by then due to the breakdown of fetal hemoglobin. Because breast milk does not contain enough iron to maintain growth and hematopoietic function in preterm babies, breastfed babies need to take supplements. Since milk is rich in iron, breastfed babies do not need iron supplements.



## DISCUSSION

Premature babies also have problems with cognitive function and oral skills, which can affect their ability to feed well. While some premature babies may have problems with the breast or bottle, some may have problems with coordination or patience during feeding. These problems can lead to anorexia, where babies are reluctant or unable to eat, affecting their nutrition and overall development. Healthcare workers and those who care for premature babies need to be careful, pay attention to their health and react quickly to any problems. This may include working with a lactation consultant, speech therapist, or occupational therapist to develop a feeding strategy tailored to the baby's needs. Because premature babies are particularly sensitive to environmental stimuli, it is important to provide a supportive environment that reduces stress and promotes relaxation. Despite the challenges, there is hope for breastfeeding and premature babies. With the right support and intervention, many premature babies can overcome feeding problems and receive good breastfeeding or bottle feeding. Close monitoring of growth and development and early intervention programs can help identify and resolve developmental delays or problems. In addition, as premature babies grow and develop, their nutritional needs change and feeding and feeding strategies need to be adjusted. Less rice. Doctors play an important role in teaching parents and caregivers about proper nutrition, monitoring growth and development, and recommending early intervention services.

Fresh milk has antioxidant and anti-inflammatory properties, properties related to intestinal microbiome formation and intestinal microbial maturation. Immunity, proper nutrition and metabolism also protect babies from NEC.

For these and similar reasons, the first feeding option for premature babies is breast milk. It reduces the risk of disease and supports growth by increasing the level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which is an important factor in hormone regulation. Milk contains essential nutrients and other neurotrophic factors that are beneficial for the brain of premature babies. A review of neurodevelopmental outcomes of preterm infants found that breast-fed infants had better test scores than formula-fed infants in the first three years of life and between ages five and 11. A prospective study of 316 very low birth weight infants, adjusted for gestational age (GA), SGA at birth, and complications at birth and in hospital, found better neurological development at 24 months of age associated with breastfeeding. Breastfeeding is widely used to feed premature babies when the mother cannot express milk. The technique used to release breast milk reduces the level of resistance and promotes the growth of new breast milk. However, although breast milk still protects against NEC, it is still not as effective as breast milk in supporting the growth and development of very young babies. Although newborn microbiomes are mainly of the *Bifidobacterium* genus, the first part of *Lactobacillaceae* is more abundant in the microbial composition and activity of premature infants. It is established by intestinal dysbiosis (abnormal microbial colonization) caused by exogenous factors such as mode of birth, nutrition, and exposure to antibiotics. These conditions predispose premature infants to sepsis and NEC, which are associated with impaired gastrointestinal function and the immune system. It has been reported that long-term antibiotic use and parenteral nutrition significantly affect the levels of lactobacilli and bifidobacteria in the intestines of premature babies.

## CONCLUSION

Although there are many problems in nutrition research, many studies to date have shown a relationship between good nutrition and growth and neurocognitive effects in premature babies. Survival rates for preterm infants, including those born at minimal capacity, have

increased dramatically, but future research is needed to address how this can be achieved with improved growth and improved outcomes. With more information, neonatologists and anyone involved in child care can improve nutrition, especially in terms of efficiency, thus benefiting individuals, families and communities. Despite these challenges, early intervention programs, developmental support, and specialized medical care can help mitigate the adverse effects of premature birth on brain development. Close monitoring, developmental assessments, and multidisciplinary interventions are essential to optimize neurodevelopmental outcomes for premature infants.

## REFERENCES

- » 1. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S Neonatal Research Network, Japan. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. *J Perinatol.* 2018;38:917–928. [PubMed] [Google Scholar]
- » 2. Asami M, Kamei A, Nakakarumai M, Shirasawa S, Akasaka M, Araya N, Tanifuji S, Chida S. Intellectual outcomes of extremely preterm infants at school age. *Pediatr Int.* 2017;59:570–577. [PubMed] [Google Scholar]
- » 3. Embleton ND. Early nutrition and later outcomes in preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:26–32. [PubMed] [Google Scholar]
- » 4. Ramel SE, Georgieff MK. Preterm nutrition and the brain. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:190–200. [PubMed] [Google Scholar]
- » 5. Dobbing J, Hopewell JW, Lynch A. Vulnerability of developing brain. VII. Permanent deficit of neurons in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition. *Exp Neurol.* 1971;32:439–447. [PubMed] [Google Scholar]
- » 6. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019;95:42–66. [PubMed] [Google Scholar]
- » 7. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, Isgum I, Viergever MA, de Vries LS, Buonocore G, Carnielli VP, Benders MJNL. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2018;83:102–110. [PubMed] [Google Scholar]
- » 8. Sammallahti S, Kajantie E, Matinlinna HM, Pyhälä R, Lahti J, Heinonen K, Lahti M, Pesonen AK, Eriksson JG, Hovi P, Järvenpää AL, Andersson S, Raikkonen K. Nutrition after preterm birth and adult neurocognitive outcomes. *PLoS One.* 2017;12:e0185632. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- » 9. Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann P, Chakravarty MM, Hüppi PS, Beauport L, Truttman AC, Miller SP. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018;141 [PubMed] [Google Scholar]
- » 10. Marchi V, Stevenson N, Koolen N, Mazziotti R, Moscuzza F, Salvadori S, Pieri R, Ghirri P, Guzzetta A, Vanhatalo S. Measuring Cot-Side the Effects of Parenteral Nutrition on Preterm Cortical Function. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:69. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- » 11. Ramel SE, Haapala J, Super J, Boys C, Demerath EW. Nutrition, Illness and Body Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Implications for Nutritional Management and Neurocognitive Outcomes. *Nutrients.* 2020;12 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- » 12. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:1253–1261. [PubMed] [Google Scholar]
- » 13. Lithoxopoulou M, Rallis D, Christou H, Goutsiou E, Varaklioti A, Karagianni P, Tsakalidis C, Domeyer P, Kuriakeli G, Soubasi V. Early caloric deprivation in preterm infants affects Bayley-III scales performance at 18-24 mo of corrected age. *Res Dev Disabil.* 2019;91:103429. [PubMed] [Google Scholar]
- » 14. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/Low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005;57:95R–98R. [PubMed] [Google Scholar]
- » 15. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8–18. [PubMed] [Google Scholar]
- » 16. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr.* 2002;132:1395S–1577S. [PubMed] [Google Scholar]
- » 17. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A ELGAN Study Investigators. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2013;8:e64325. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- » 18. van Beek PE, Claessens NHP, Makropoulos A, Groenendaal F, de Vries LS, Counsell SJ, Benders MJNL. Increase in Brain Volumes after Implementation of a Nutrition Regimen in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr.* 2020;223:57–63.e5. [PubMed] [Google Scholar]
- » 19. Terrin G, De Nardo MC, Boscarino G, Di Chiara M, Cellitti R, Ciccarelli S, Gasparini C, Parisi P, Urna M, Ronchi B, Russo A, Sabatini G, De Curtis M. Early Protein Intake Influences Neonatal Brain

- Measurements in Preterms: An Observational Study. *Front Neurol.* 2020;11:885. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- » 20. Biasini A, Monti F, Laguardia MC, Stella M, Marvulli L, Neri E. High protein intake in human/maternal milk fortification for  $\leq 1250$  gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Biomed.* 2018;88:470–476. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  - » 21. Yang J, Chang SS, Poon WB. Relationship Between Amino Acid and Energy Intake and Long-Term Growth and Neurodevelopmental Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:820–826. [PubMed] [Google Scholar]
  - » 22. Kashaki M, Samghabadi FM, Bordbar A. Effect of Fortification of Breast Milk in Conjugation with Protein Supplement on Neurodevelopment of Preterm Low Birth Weight Infants at 3 Years. *Med Arch.* 2019;73:344–350. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  - » 23. Dogra S, Thakur A, Garg P, Kler N. Effect of Differential Enteral Protein on Growth and Neurodevelopment in Infants  $< 1500$  g: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:e126–e132. [PubMed] [Google Scholar]
  - » 24. Roelants JA, Vlaardingerbroek H, van den Akker CHP, de Jonge RCJ, van Goudoever JB, Vermeulen MJ. Two-Year Follow-up of a Randomized Controlled Nutrition Intervention Trial in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42:122–131. [PubMed] [Google Scholar]
  - » 25. Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J Perinatol.* 2015;35:1–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  - » 26. So S, Patterson C, Gold A, Rogers A, Belza C, de Silva N, Avitzur Y, Wales PW. Neurodevelopmental outcomes of infants with intestinal failure at 12 and 26 mo corrected age. *Early Hum Dev.* 2019;130:38–43. [PubMed] [Google Scholar]



### **Domenico Perri**

Direttore UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale “Real Casa Santa Dell’Annunziata, San G. Moscati”, Aversa

Direttore del Dipartimento Materno-Infantile ASL Caserta-2

Commendatore della Repubblica Italiana

Presidente della Società Italiana di Pediatria Ospedaliera (SIPO)

Segretario della Società Italo-Rumena di Pediatria (IRPS)

Tesoriere della Società Italo-Araba di Pediatria (IAPS)



### **Gaetano Bottigliero**

Dirigente Medico Ospedale Moscati, Ospedale “Real Casa Santa Dell’Annunziata, San G. Moscati”, Aversa

Membership del Gruppo di Studio di Rianimazione Neonatale della SIN

## **LA FEBBRE: CROCE E DELIZIA DELLA PEDIATRIA DI OGNI TEMPO**

La febbre rappresenta uno dei capitoli più complessi e avvincenti della Pediatria. Essa rappresenta la causa più frequente di accesso al pronto soccorso. È il sintomo che più di tutti è motivo di grande inquietudine per genitori e, di conseguenza, di chiamata del pediatra tant'è che nel 1980 Barton Schmitt introdusse il termine “fever phobia” per esprimere l’atteggiamento iperansioso genitoriale nei riguardi della febbre. Essa è il sintomo che ha dato connotazione ad entità nosologiche di una certa rilevanza come la febbre reumatica, la febbre tifoide, la febbre gialla, la febbre bottonosa, la febbre mediterranea familiare, la febbre puerperale, per citarne alcune. E ciò a testimoniare la peculiarità della febbre di essere comune denominatore di molteplici patologie pur di differente eziopatogenesi quali infezioni, affezioni immuno-mediate, infiammatorie ed oncologiche. La febbre si definisce senza localizzazione quando la causa non è identificabile sulla base della storia e dell’esame obiettivo e la cui durata è inferiore ad 8 giorni e ad eziologia principalmente infettiva. La singolarità che la febbre sia associata a svariate condizioni patologiche, fa capire come essa rappresenti una vera e propria sfida da vincere per il pediatra quando la febbre è di origine sconosciuta, condizione che si realizza quando la febbre ha una durata superiore ad 8 giorni con indagini di I livello non conclusivi dal punto di vista diagnostico e la cui causa deve essere ricercata oltre che nelle infezioni anche in possibili malattie reumatologiche ed oncologiche. La febbre è anche il sintomo dei miti da sfatare come

quello dell'associazione tra febbre e dentizione, credenza radicata nella cultura popolare. La febbre è anche immagine figurativa utilizzata per definire stati d'animo di irrefrenabile passione come la febbre da cavallo dell'indimenticabile Gigi Proietti. L'interesse per la febbre ha origini antichissime. Essa appare già descritta nel Corpus Hippocraticum. Per gli antichi Romani la febbre non era ritenuta un sintomo ma una vera e propria condizione morbosa che personificarono nella dea Febris, alla quale dedicarono diversi templi come offerta votiva per la guarigione. Il primo termometro per il controllo della temperatura corporea, fu realizzato da San Santorio intorno al 1600. Il più grande studioso della febbre di tutti i tempi rimane Karl Reinhold August Wunderlich che attribuì alla febbre non il significato di malattia, ma quello di sintomo ed introdusse il termometro nell'armamentario ospedaliero. La febbre è definita come un aumento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti della normalità che secondo l'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) è quella compresa tra 36.5°C e 37.5°C considerando come variazione della temperatura corporea quella al di sopra di 37.5°C e febbre la temperatura corporea a partire da 38°C sino a 40.9°C. Si definisce invece iperpiressia la temperatura corporea uguale o maggiore di 41°C. La febbre generalmente si manifesta quando nell'organismo si è instaurata una infezione, o un processo infiammatorio o neoplastico e può avere andamento intermittente, remittente, ondulante, continua. La febbre è parte di un complesso fenomeno biologico finalizzato alla difesa dell'organismo mediato da citochine. che trova nell'ipotalamo anteriore il centro regolatore di controllo tant'è che la febbre viene definita come aumento della temperatura corporea prodotta da un "resetting ipotalamico". Ed è il resetting ipotalamico a far aumentare la temperatura corporea attraverso meccanismi termoregolatori che portano ad un'aumentata produzione di calore con una ridotta dispersione. I pirogeni esogeni sono gli agenti infettivi. I pirogeni endogeni quali ad esempio l'interleuchina 1 (Il-1), l'Interleuchina 6 (Il-6) e Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TFN $\alpha$ ) attraversano la barriera ematoencefalica determinando l'insorgenza della febbre attraverso la produzione della prostaglandina E2 e la modifica del setpoint ipotalamico. La febbre va pertanto distinta dalla ipertermia da colpo di calore o da incubatrice, ad esempio, perché l'aumento della temperatura corporea è correlata ad un incremento della temperatura ambientale. È preferibile rilevare la temperatura del bambino per via ascellare con termometro elettronico perché di facile accessibilità e buona tollerabilità rispetto alla rilevazione rettale; sussiste ancora incertezza circa l'attendibilità della misurazione timpanica e di quella cutanea con termometro ad infrarossi. I farmaci antipiretici dovrebbero essere somministrati solo ai bambini con palese malessere generale essendo la febbre un meccanismo di difesa dell'organismo. Paracetamolo e ibuprofene rappresentano i farmaci di più comune utilizzo per il controllo della febbre in età pediatrica. Il paracetamolo agisce essenzialmente sulla genesi della febbre a livello ipotalamico. L'Ibuprofene, invece, fa parte della famiglia dei farmaci anti-infiammatori non steroidei ed esplica la sua azione bloccando la produzione di prostaglandine. L'uso combinato o alternato di paracetamolo e ibuprofene pur non risultando in linea con quanto raccomandato dalle indicazioni della Società italiana di Pediatria risulta purtroppo ampiamente diffuso. La possibilità di acquistare senza ricetta medica entrambi i farmaci certamente influisce sul loro utilizzo improprio con il rischio concreto di errori di posologia, trattamento eccessivo e tossicità. Paracetamolo e ibuprofene, per quanto molto maneggevoli, non sono privi di effetti collaterali e controindicazioni. Gli effetti collaterali più frequenti dei due antipiretici sono rappresentati da disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale come dolore addominale, nausea e vomito. Per quanto riguarda il paracetamolo, l'effetto avverso a destare più preoccupazione è l'epatotossicità determinata dalla capacità del farmaco di provocare danno ossidativo epatico depauperando le riserve di glutazione in caso di sovradosaggio. Tuttavia, il rischio di

epatotossicità risulta essere molto basso in relazione alla grande discrepanza tra dose terapeutica consigliata in età pediatrica e quella ritenuta epatotossica. Gli effetti collaterali di gravità maggiore per quanto riguarda l'ibuprofene sono sanguinamenti gastro-intestinali, disturbi emocoagulativi e danno renale da blocco della produzione di prostaglandine a livello delle arteriole renali. Ed in merito alla potenziale nefrotossicità dell'ibuprofene si correla la controindicazione al suo utilizzo in caso di disidratazione moderata-severa. L'ibuprofene è anche sconsigliato dalle linee guida italiane in corso di varicella per il rischio maggiore di sviluppo di sovrainfezioni batteriche cutanee e fascite necrotizzante poiché l'azione anti-infiammatoria potrebbe influire negativamente sulla risposta immune scatenando l'infezione batterica. E questo è anche il motivo per il quale in corso di infezioni virali respiratorie ci sono riserve circa l'utilizzo dell'ibuprofene per il rischio di complicanze, come l'empitema pleurico, in particolare nei pazienti che non assumono antibiotici e ciò certamente solleva dubbi circa l'indicazione all'utilizzo di ibuprofene corso di infezione da SARS-CoV2. Controindicata è anche la somministrazione dell'ibuprofene al di sotto dei 3 mesi di vita a differenza del paracetamolo che è l'unico antipiretico autorizzato nei soggetti di età inferiore a 28 giorni e sin dalla nascita adeguando, però, dosaggio e frequenza di somministrazione all'età gestazionale. Controindicato è anche l'uso dell'ibuprofene in associazione all'acido acetilsalicilico perché ne riduce l'azione antiaggregante, è il caso dei bambini con la malattia di Kawasaki. L'ibuprofene andrebbe anche evitato nei soggetti con asma da FANS. La somministrazione ideale per il paracetamolo e l'ibuprofene risulta essere quella orale, poiché consente un migliore assorbimento e una maggiore precisione della dose da somministrare rispetto alla somministrazione rettale da utilizzarsi solo in caso di vomito, con l'indicazione per l'ibuprofene alla assunzione esclusivamente a stomaco pieno. L'ibuprofene sembra inoltre causare oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso fetale se assunto dalla gravida negli ultimi tre mesi di gravidanza. Riserve esistono circa l'impiego della noramidopirina metansolfonato sodico (metamizolo), Novalgina, come antipiretico, per il rischio di agranulocitosi. Perplesità ci sono anche rispetto all'acido acetilsalicilico per il rischio di Sindrome e di Reye essendo le infezioni virali la causa più comune di febbre nei bambini. Discutibile e assolutamente controindicato è l'utilizzo dei cortisonici come antipiretici per il rischio che la sua somministrazione possa far ritardare la diagnosi di patologie di una certa rilevanza nel caso in cui la febbre, ad esempio, rappresenti il sintomo di esordio di una malattia oncologica. In caso di febbre, non sono consigliati l'utilizzo di mezzi fisici come spugnature fredde o frizione della cute con alcool e la borsa del ghiaccio perché agiscono in periferia mentre la febbre è un processo centrale di innalzamento della temperatura corporea ed inoltre, possono essere anche pericolosi come l'alcool che se inalato può dare ipoglicemia, coma e morte. I mezzi fisici sono consigliati solo in caso di ipertermia. Di utilità risulta un vestiario leggero per favorire la dispersione del calore.

### Bibliografia essenziale

- » 1. Moracas C, Nunziata R, Lo Vecchio A. Paracetamolo e ibuprofene nella gestione di febbre e dolore. *Area Pediatrica*, 2023;24,4,167-172, 2023
- » 2. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al Italian Pediatric Society Panel for the Management of fever in children 2016 Update for the Italian Pediatric Society Guidelines for management of fever in children. *J Pediatr* 2017; 180:177-83
- » 3. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 Aug; 175:47-53.e3.

- » 4. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol* 2021;36:993–1004.
- » 5. Feverish illness in children - Assessment and initial management in children younger than 5 years; NICE Guideline (May 2013)
- » 6. Febbre. Percorsi assistenziali in Ambulatorio e Pronto soccorso pediatrico 2015
- » 7. Childhood fever: a qualitative study on GPs' experiences during out-of-hours care. de Bont EG, Peetoom KK, Moser A, Francis NA, Dinant GJ, Cals JW. *Fam Pract*. 2015 Apr 25. pii: cmv029
- » 8. Feverish child - risk assessment; NICE CKS, September 2013.
- » 9. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, et al; Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD006452.



## Maria Vendemmia

Terapia Intensiva Neonatale, Università Federico II, Napoli

Segretaria Società Italo-Araba di Pediatria (IAPS)

Segretaria Società Italo-Rumena di Pediatria (IRPS)

Membro Direttivo JIIPA (Joint Iraqi-Italian Pediatric Association)

International Editorial Board of Romanian Journal of Pediatrics

### NUOVE LINEE GUIDA SULL'IPOTERMIA NEONATALE

L'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) è una delle cause più comunemente riconosciute di paralisi cerebrale infantile (6-23%). La principale causa è rappresentata dall'asfissia che si verifica in prossimità del parto, la cui incidenza è circa 3-4 per mille nati vivi. L'incidenza di encefalopatia ipossico-ischemica di grado moderato-severo è di circa l'1.1-1.3/1000 nati vivi e, in epoca pre-ipotermia, era gravata da una mortalità compresa tra il 10 ed il 60%, con un 25% dei sopravvissuti che sviluppava sequele neurologiche. Il danno cerebrale è un processo evolutivo che inizia durante l'insulto ipossico ischemico e che continua, dopo la riperfusione per settimane fino a mesi dall'insulto iniziale. Ad oggi sono state individuate tre fasi di danno. La fase acuta è caratterizzata dalla necrosi neuronale conseguente all'ipossia che causa l'esaurimento del metabolismo energetico cellulare (insulto neuronale primario). Successivamente si innesca un meccanismo di depolarizzazione cellulare anossica, che provoca edema e lisi cellulare acuta, e contestualmente accumulo extracellulare di neurotrasmettitori eccitatori con alterazione della funzionalità neuronale. Molti neuroni non muoiono durante la prima fase dell'insulto ma dopo la riossigenazione. Alla fase acuta fa seguito una fase di latenza, che si verifica dopo il ripristino dell'ossigenazione. In questa fase, l'iniziale alterazione del metabolismo ossidativo cerebrale, l'edema citotossico e l'accumulo degli aminoacidi eccitatori tendono a risolversi e l'attivazione dei meccanismi di morte cellulare è ancora potenzialmente reversibile. Questa è la fase secondaria del danno che si verifica 6 ore dopo l'insulto ipossico-ischemico e perdura per 72 ore. Il deterioramento metabolico secondario è caratterizzato da un quadro di edema citotossico, infiammazione, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale che esita in un processo di morte cellulare programmata (apoptosi). L'espressione più rilevante della morte cellulare ritardata è la comparsa di convulsioni. La comprensione di tali meccanismi patogenetici ha aperto nuove opportunità terapeutiche che si aggiungono alla stabilizzazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, glicemia, calcemia, diuresi) ed al controllo delle convulsioni. Il trattamento ipotermico si inserisce nell'intervallo che segue la rianimazione del neonato asfittico (fase di latenza), prima che la fase secondaria del danno energetico metabolico sia pienamente in atto. L'ipotermia agisce limitando la progressione della morte cellulare programmata (apoptosi), la reazione infiammatoria e l'attività eccitatoria anomala. Dopo circa tre giorni dall'insulto ipossico-ischemico, la fase secondaria evolve in una fase di danno terziaria, che prosegue coinvolgendo i processi di riparazione e riorganizzazione e può durare da settimane a mesi ed anche anni. La fase terziaria



è caratterizzata prevalentemente da un quadro di infiammazione cronica, alterazione dei meccanismi di proliferazione/maturazione e migrazione delle cellule gliali e neuronali. Per questa fase strategie neuro-protettive aggiuntive sono in fase di studio; la neuro-riabilitazione precoce è l'unico approccio disponibile in grado di migliorare l'outcome nella fase terziaria, favorendo la plasticità cerebrale. Attualmente l'ipotermia cerebrale, iniziata entro le sei ore di vita nei neonati a partire dalle 35 settimane di gestazione, rappresenta il trattamento di scelta dell'EII di grado moderato-severo, riducendo l'edema vasogenico, il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e di radicali liberi dell'ossigeno, l'attivazione di citochine ed il metabolismo cerebrale. Alcune metanalisi della letteratura hanno riportato una riduzione significativa di mortalità e di disabilità maggiori nei sopravvissuti a 18 mesi di vita nei trattati con ipotermia rispetto ai controlli. I risultati del Follow-up all'inizio dell'età scolare (6-8 anni) dei principali RCT (Toby trial, CoolCAP Trial, NICHD trial) dimostrano che gli effetti positivi del trattamento ipotermico nelle EII moderate-severe si mantengono anche nella prima infanzia. Il follow-up a 6-7 anni ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e disabilità grave nel gruppo trattato con ipotermia rispetto ai controlli.

L'obiettivo della terza revisione delle Linee Guida è quello di fornire al clinico le indicazioni più aggiornate in termini di efficacia e sicurezza per l'applicazione dell'ipotermia terapeutica nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica a rischio di disabilità e mortalità, basate sulle evidenze scientifiche ad oggi disponibili. I destinatari sono tutti gli operatori che forniscono assistenza al momento del parto e durante il ricovero del neonato in Terapia Intensiva Neonatale (TIN). La pubblicazione delle linee guida rappresenta uno strumento di diffusione della migliore evidenza riguardo l'applicazione del trattamento ipotermico per la prevenzione delle sequele correlate all'encefalopatia ipossico-ischemica perinatale. Il "panel" di esperti, costituito da medici, neonatologi e neuropsichiatri infantili, ha effettuato la revisione e la discussione della letteratura per ogni singolo outcome. Per la ricerca dei lavori scientifici pubblicati sull'argomento sono state utilizzate le banche dati internazionali disponibili. Il consenso alla raccomandazione finale è stato raggiunto, nel corso di incontri mensili svolti nell'arco di 12 mesi, dai componenti del gruppo di lavoro. La qualità dell'evidenza è stata attribuita in base al tipo di studio e alla valutazione delle sue caratteristiche metodologiche con le opportune correzioni secondo il metodo GRADE. Una qualità alta significa che ulteriori ricerche molto difficilmente cambieranno l'effetto stimato; una qualità moderata che ulteriori ricerche potrebbero avere un importante impatto sull'effetto; una qualità bassa che è molto probabile che ulteriori ricerche portino ad un cambiamento del risultato; una qualità molto bassa che ogni stima dell'effetto è molto incerta. La forza della raccomandazione deriva da una combinazione di qualità dell'evidenza. In questo caso riflette la misura in cui si stima che gli effetti attesi che si ottengono applicando il trattamento ipotermico a neonati selezionati attraverso precisi criteri di inclusione superino gli effetti indesiderati. Gli effetti attesi sono la riduzione del rischio di outcome combinato sfavorevole (morte o ritardo psicomotorio) e delle convulsioni neonatali. Gli effetti indesiderati sono legati ai potenziali effetti avversi del trattamento ipotermico che possono comportare complicità più o meno significative nel decorso clinico ed alla separazione mamma neonato nel caso di bassa specificità dei criteri di inclusione. Il sistema GRADE consta di sole due categorie di Raccomandazioni:

- La Raccomandazione è FORTE quando si è raggiunto il consenso, sulla base di evidenze disponibili di qualità alta o moderata, che gli effetti desiderabili derivati dall'aderenza a quella raccomandazione superano senza alcun dubbio gli effetti indesiderabili.

- La Raccomandazione è DEBOLE o CONDIZIONALE quando invece si ritiene che l'aderenza a quella pratica clinica probabilmente comporterà più effetti benefici che effetti indesiderati, ma l'evidenza è bassa o molto bassa ed il rapporto beneficio/rischio è inferiore.

Il neonatologo di fronte ad una Raccomandazione Forte sa che la maggior parte dei suoi pazienti trarrà vantaggio dal trattamento raccomandato. La Raccomandazione Forte diventa quindi uno standard di cura. Il neonatologo di fronte ad una Raccomandazione Condizionale sa che probabilmente il trattamento migliorerà l'outcome neurologico, ma il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili è meno certo. Una Raccomandazione Condizionale può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento. Nei casi in cui i presupposti fisiopatologici e clinici indichino la possibile efficacia dell'ipotermia, ma non esistano prove di efficacia tali da confermare tale ipotesi, il trattamento ipotermico può essere preso in considerazione esclusivamente in un contesto di ricerca clinica - Raccomandazione in un contesto di ricerca - anche di tipo osservazionale dopo raccolta di consenso informato al trattamento. Una volta approvato dal gruppo di lavoro, il documento è stato sottoposto a revisione critica da parte di un team multidisciplinare di esperti. Concluso questo iter il documento è stato approvato dal Direttivo della SIN. Si prevede una sua revisione a cadenza triennale o qualora vengano fornite dalla letteratura scientifica evidenze tali da suggerire un cambiamento nella pratica clinica. I problemi derivanti dall'applicazione di queste raccomandazioni sono legati agli eventuali effetti collaterali del trattamento ipotermico. È comunque importante precisare che il trattamento ipotermico è un trattamento a bassa incidenza di complicanze e deve avvenire in un contesto adeguato di Terapia Intensiva Neonatale, con tecnologie in grado di mantenere la temperatura del neonato all'interno di un range predefinito di temperatura, con adeguato monitoraggio e applicato da personale esperto in grado di trattare adeguatamente ogni complicanza.

La raccomandazione al trattamento ipotermico deriva dalla valutazione di 4 criteri di Inclusione. All'interno dei 4 criteri sono state definite delle soglie per considerare il singolo Criterio Forte o Debole, sulla base dei livelli di evidenza disponibili al momento in letteratura usando la metodologia GRADE. I criteri di inclusione per l'eleggibilità al trattamento ipotermico sono 4: 1. Caratteristiche di base dei neonati 2. Criteri di asfissia peripartum (Criterio A) 3. Criteri clinici neurologici (Criterio B) 4. Criteri neurofisiologici (Criterio C). All'interno di questi 4 criteri sono state definite delle soglie per considerare il singolo Criterio Forte o Debole, sulla base dei livelli di evidenza disponibili al momento in letteratura secondo la metodologia GRADE. A seconda della combinazione delle caratteristiche (forti o deboli) dei 4 criteri viene quindi prodotta una Raccomandazione Forte ad eseguire il trattamento ipotermico o Raccomandazione Condizionale o una raccomandazione in un Contesto di Ricerca. Nell'ipotermia terapeutica il bambino viene adagiato su un materassino all'interno del quale scorre dell'acqua la cui temperatura si regola in automatico per mantenere la temperatura rettale tra 33 e 34 °C. Per permettere ciò sarà necessario inserire un sondino rettale che farà in modo che la temperatura dell'acqua del materassino non diventi né troppo calda né troppo fredda. Il trattamento ipotermico dura 72 ore, dopodiché il bambino viene lentamente riscaldato fino a 36.5 °C, nel giro di 4-12 ore. Dopo il riscaldamento il bambino resterà ricoverato finché avrà bisogno di altre cure e non sarà in grado di alimentarsi autonomamente. Durante il trattamento ipotermico il bambino riceve dei farmaci sedativi ed analgesici per non fargli sentire il fastidio del freddo. In corso di ipotermia terapeutica si possono verificare alcune rare complicanze quali la riduzione del numero di piastrine e/o alterazioni della coagulazione, un abbassamento della frequenza cardiaca, alterazioni cutanee da freddo e come complicanza

estrema l'ipertensione polmonare. I neonati in ipotermia vengono sempre trattati in Centri in grado di individuare e trattare tempestivamente le complicanze che dovessero insorgere.

### Bibliografia

- » Ancora G et al. Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con Encefalopatia Ipossico-Ischemica candidato al Trattamento Ipotermico. III Edizione 2023. Idea Cpa Editore Roma
- » Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine* 2019; 47: 484–91.
- » Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemperton PJ, Stanley FJ. Antepartum risk factor for newborn encephalopathy: the Western Australian case control study. *BMJ*.1998;317:1549–53.
- » Chalak LF, Adams-Huet B, Sant'Anna G. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. *J Pediatr*. 2019 Nov;214:217–221.
- » Chalak LF, Pappas A, Tan S, Das A, Sánchez PJ, Laptook AR, Van Meurs KP, Shankaran S, Bell EF, Davis AS, Heyne RJ, Pedroza C, Poindexter BB, Schibler K, Tyson JE, Ball MB, Bara R, Grisby C, Sokol GM, D'Angio CT, Hamrick SEG, Dysart KC, Cotten CM, Truog WE, Watterberg KL, Timan CJ, Garg M, Carlo WA, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of Increased Seizures During Rewarming With Abnormal Neurodevelopmental Outcomes at 2-Year Follow-up: A Nested Multisite Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2021 Oct 18;78(12):1–10
- » Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan E, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1574–84.
- » Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(24):2629–39.



## Simone Rugolotto

Director, Division of Pediatrics, Rovigo Hospital, Rovigo, Italy

Director, AULSS 5 Maternal and Child Department, Rovigo Province, Italy

Organizing Secretary, National Association of Chiefs of Pediatrics

Member, National Board of the Italian Society of Pediatrics

Board Member Italian-Arabic Pediatric Society (IAPS)

Board Member Italian-Romanian Pediatric Society (IRPS)

### CLINICAL GOVERNANCE AND NEONATAL TRANSPORT SERVICE IN ITALY: A NEW PERSPECTIVE

The development of Neonatal Emergency Transport Service (NETS) started during the seventies of the XX century, along with the first Neonatal Intensive Care Units (NICUs). Since the beginning it seemed clear that NICUs level of care could not be the same among all of them. In other words, **regionalization of perinatal care** started along with NICUs and birth centers, and NETS was needed for this reason. Actually, NETS is considered one of the milestones reached by the regionalization of perinatal care since different levels of care are needed for newborns. The best transfer for a newborn is always in-utero transportation, however, when pregnant woman transportation is not possible, a highly organized neonatal transport service has to be provided to offer the best treatment. The first NETSs in Italy were based on a “Good Samaritan” or “pro bono” base, but later over the years official protocols and financial coverage were provided, as of 1995 in some regions. **A NETS is always composed by a neonatologist, a neonatal nurse, a dedicated ambulance** which can transport a transport crib, **a protocol, and an official authorization**. Almost all the Italian Regions have an official NETS while Sardinia only at the moment does not have one. We have to make a clear distinction between two classes of newborns: those who are transported by NETS and those newborns who are not transported by NETS. To be transported by a NETS a newborn must fulfill some requirements (inclusion criteria), which might differ a little bit among the specific regional protocols. For example, preterm newborns which require ventilation, or preterms with worsening RDS are always transported by NETS, while preterm newborns with mild congenital malformations are not. Every Italian region has its own transport protocol with specific inclusion criteria.

**The transport may be performed** commonly by ground ambulances, but also neonatal air medical transportation is possible either by airplane or by helicopter, always with neonatologists and neonatal nurses. In Italy about 9% of total transports are air-suitable, mainly by helicopter. Distance, weather, traffic conditions, time of the day, and mountainous landscape are important factors for the choice of transportation vehicle. A much less common vehicle of transportation is water ambulance (fig.1) which is used for example in Venice. It is easily understandable that when NETS takes place by airplane, helicopter, or chiefly by water ambulance, it requires highly **skilled personnel**. Differences in equipment, training, and clinical competencies are responsible for variable outcomes from region to region. Therefore, it is important to avoid a lack of standardization in these factors. The **key elements** are mainly:

team, equipment, ground ambulance/aircraft/helicopter/water ambulance service, training, administrative and supporting staff, clinical competencies, insurance coverage, audit, personnel payment and feedback. The above key elements belong to the **clinical governance** and are, today, the most important. Newborns have different needs than adults. A transport team with high neonatal competencies improves outcome and neonatal survivals. About **training**, the key elements for an efficient team are: leadership, flexibility, independence, critical thinking, favorable judgment, problem-solving skills, interpersonal and communication skills; these elements are reinforced by simulation, and appropriate Crisis Resource Management, which is a standard widely accepted. Transport teams need all the equipment necessary to ensure proper care and to guarantee safe ground, water, and air transport. Policies and procedures are necessary to guide transport teams, and communication with families is fundamental.

In our era of limited financial resources for health-care systems, NETS sustainability has to be maintained. At present in Italy we have **three main models of NETS**. The first model is a dedicated model where NETS is composed of neonatologists, neonatal nurses, and ambulances which are dedicated to neonatal transports only. We have one system like this based in Lazio Region. In this model the geographical served area is very larger, the number of transported newborns is high, with longer transportation times, and many served birth centers. The second model is the one based in Lombardia with many NETSs based mainly on every single NICU, with smaller numbers of transported newborns, smaller geographical areas, with neonatologists and neonatal nurses who do also neonatal transportation but who also work in the NICU, and short transportation times. This model is not cost effective, since the NETS in this region do not reach the number of 250 transport each per year. The third model is the one based in Veneto Region, where there are only two NETS based on the two Universitarian NICUs, larger geographical area, higher number of neonatal transports. The two systems cover each other, in case one is busy and a request of transportation is active. This last model is cost effective, neonatologists, and neonatal nurses do transports and work in the NICUs as well.

Taking into account both financial issues and advances in provided technologies, NETS remains pivotal for clinical governance particularly for neonatal care improvement, optimization of NICU beds, financial, human, and technical resources optimization, appropriateness of care, improvement of risk management, and neonatal networks enhancements, and last but not least improvements in newborn protocols sharing and reinforcement. In few words NETS makes possible a real neonatal network on a regional and national base.



Fig. 1: A neonatal emergency transport by water ambulance in Venice.

### References

- » 1. Bellini C, et al. Evaluation of neonatal transport in a European country shows that regional provision is not cost effective or sustainable and needs to be re-organized. *Acta Paediatr* 2018;107:57-62.
- » 2. White HE, Narvey M. Team models in interfacility transport-building and maintaining competencies. *Current Treatment Options in Paediatrics* 2017;3:327-341.
- » 3. White HE, Jeffries AL. The interfacility transport of critically ill newborns. *Paediatr Child Health* 2015;20(5):265-275.
- » 4. Standards for Levels of Neonatal Care: II, III, and IV. American Academy of Pediatrics Policy Statement. *Pediatrics* (2023) 151 (6): e2023061957.
- » 5. Gente M, Aufieri R, Agostino R, Fedeli T, Calevo MG, Massirio P, Bellini C. Neonatal Transport Study Group of the Italian Society of Neonatology (SIN). Nationwide survey of neonatal transportation practices in Italy. *Ital J Pediatr*. 2019 Apr 18;45(1):51. doi: 10.1186/s13052-019-0640-z.
- » 6. Bellini C, De Angelis LC, Gente M, Bellù R, Minghetti D, Massirio P, Andreato C, Mosca F, Ramenghi LA. Neonatal Air medical transportation practices in Italy: a nationwide survey. *Air Med J*. 2021 Jul-Aug;40(4):232-236. doi: 10.1016/j.amj.2021.03.015. Epub 2021 May 1.



## Carlo Capristo

Direttore Terapia Intensiva Neonatale, Seconda Università di Napoli

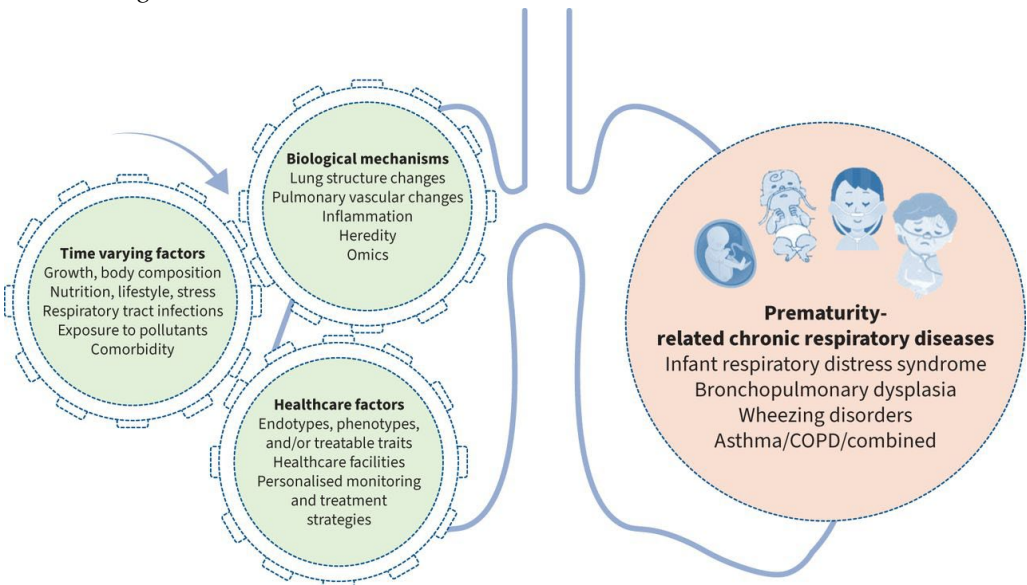
### PROBLEMATICHE RESPIRATORIE NEL NEONATO PRETERMINE

Andre Ciervo, Margherita Internicola, Giuseppina Campana, Carlo Capristo

La displasia broncopolmonare, la più frequente patologia cronica polmonare dell'infanzia, colpisce, ogni anno, circa 12000-15000 neonati pretermine (il 10% delle nascite totali) solo negli USA.

Tuttavia, risultano essere di crescente interesse i cosiddetti “**disturbi respiratori direttamente correlati alla prematurità**” (PPRD).


I neonati prematuri che, infatti, non rispettano la definizione di displasia broncopolmonare possono ugualmente andare incontro a problemi respiratori in epoche successive della loro vita, a partire dalla prima infanzia arrivando fino all'età adulta: tosse ricorrente, wheezing, intolleranza all'esercizio, ipossiemia, ridotta funzione polmonare e BPCO in età adulta sono solo alcuni dei segni e sintomi riscontrabili.




L'utilizzo di soluzioni terapeutiche sempre più efficaci (cortisonici prenatali, surfactanti postnatali e strategie di ventilazione protetta) ha, da un lato, favorito la sopravvivenza dei pretermine, ma, di contro, ha aumentato la casistica relativa all'arresto dello sviluppo alveolare, polmonare e dell'albero vascolare interessato, oggi definito come "Nuova displasia broncopolmonare".

Pertanto, l'American Thoracic Society, in seguito ad un approfondito lavoro di metanalisi, ha ritenuto opportuno stilare una guida, in sette punti, per la gestione clinica, diagnostica e terapeutica dei disturbi respiratori correlati alla prematurità.

Recommendations for patients with post-prematurity respiratory disease



- Do not routinely prescribe short-acting inhaled bronchodilator therapy for those without recurrent symptoms; a trial of short-acting bronchodilator with monitoring is recommended for those with recurrent symptoms
- Do not routinely use diuretics and discontinue chronic therapy in a judicious manner for those discharged from the neonatal ICU
- Perform airway endoscopy for those with unexplained symptoms



**Domanda 1: È consigliabile l'utilizzo di broncodilatatori short-acting in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD e sintomi?**

La domanda qui presente nasce dalla presenza, in pazienti affetti da PPRD, di sintomatologia respiratoria (wheezing, tosse ricorrente e ospedalizzazione) in circa il 25% dei casi e l'eventuale sovrapposizione con una patologia di natura asmatica di fondo che resta ancora da chiarire: l'iperresponsività bronchiale, infatti, caratteristica dei pazienti asmatici, è più complessa da dimostrare nei bambini affetti da PPRD.

Tuttavia, in seguito all'analisi di clinical trials, l'utilizzo di broncodilatatori b2 agonisti short-acting 1-2 volte al giorno per un tempo di almeno due settimane, ha dimostrato l'effettivo miglioramento della sintomatologia rispetto al placebo (soprattutto nei pazienti affetti da fenomeni di wheezing ricorrente): nello specifico, il 55% affetto da wheezing ha risposto alla terapia, contro il 12.5% dei bambini non affetti da wheezing. Interessante è notare come, allo stesso tempo, l'utilizzo dei farmaci in pazienti nati a termine sia sconsigliato perché poco efficace (data la funzionalità polmonare non diminuita).

Pertanto, considerando i lievi e rari effetti collaterali della terapia (tachicardia, tremori e desaturazione transitoria), l'ATS ritiene opportuno utilizzare i suddetti farmaci solo ed esclusivamente nei bambini affetti da **PPRD con sintomatologia ricorrente** (seguito da un attento monitoraggio per valutare l'effettiva riduzione/scomparsa dei sintomi).

**Domanda 2: È consigliabile l'utilizzo di corticosteroidi inalatori in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD e sintomi?**

Analogamente alla Domanda 1, e considerandone il fondamento clinico per patologie come l'asma, l'ATS ha ritenuto opportuno, analogamente ai farmaci b2 agonisti, approfondire l'utilizzo di cortisonici in pazienti affetti da PPRD. Interessante notare come, contrariamente a quanto dichiarato per i b2 agonisti, i corticosteroidi inalatori hanno dimostrato un'ottima risposta nei bambini a termine. Ciononostante, lo stesso non può essere affermato per i



pretermine. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come, anche con trattamenti di ben quattro mesi, la sintomatologia non solo non migliorava ma anche le misurazioni spirometriche restavano invariate. Tuttavia, considerati i buoni riscontri nei bambini a termine e la letteratura con esiti misti/contrastanti, non si può affermare a priori la non appropriatezza del trattamento e, pertanto, l'ATS ritiene valido l'utilizzo di cortisonici inalatori solo ed esclusivamente nei bambini affetti da PPRD con **sintomatologia ricorrente** (seguito da un attento monitoraggio per valutare l'effettiva riduzione/scomparsa dei sintomi).

### **Domanda 3: È consigliabile l'utilizzo routinario di diuretici in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD e sintomi?**

Considerando l'assenza di studi che analizzano l'efficacia del trattamento di lunga durata a base di diuretici nei neonati pretermine, si è ritenuto fondamentale analizzare l'associazione tra l'utilizzo di diuretici e la riduzione dell'incidenza di broncodisplasia polmonare.

L'attenzione è stata quindi posta su quei pochi studi disponibili che analizzavano gli outcome dei neonati dimessi dalla terapia intensiva con terapia diuretica (furosemide).

La metanalisi dell'ATS ha evidenziato come i diuretici, se da un lato erano in grado di aumentare significativamente la dinamica polmonare e ridurre le resistenze così come la richiesta di FiO<sub>2</sub>, dall'altro, ad una settimana dalla loro sospensione, non erano in grado di mantenere gli stessi risultati sul lungo termine. Difatti, già dopo sette giorni, i valori tornavano agli stessi livelli registrati pre-diuretici.

Inoltre, numerosi sono stati gli eventi avversi registrati in corso di terapia cronica: aumentato rischio di nefrolitiasi, alterazioni idroelettrolitiche, severe patologie metaboliche ossee e deficit neurosensoriali a carico dell'VIII nervo cranico, con conseguente riduzione/perdita della capacità uditiva.

Tenendo conto di quanto appena riportato, l'ATS ha ritenuto opportuno sconsigliare l'utilizzo di diuretici (fatta eccezione per quelle situazioni in cui la compliance polmonare sembra essere peggiorata severamente in acuto) nei pazienti con PPRD e, in caso di **terapia cronica** suggerita in dimissione dalla terapia intensiva, ne consiglia comunque la **sospensione ma in maniera giudiziosa**.

### **Domanda 4: È consigliabile lo studio polisonnografico routinario in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD?**

I neonati pretermine sono soggetti ad un più alto rischio di sperimentare disturbi del sonno con sequele che possono protrarsi fino all'età adulta, a causa di danni neurologici e cardiaci indotti da ipossiemia, apnea centrale e altre alterazioni del respiro.

Pertanto, l'ATS ha ritenuto opportuno effettuare metanalisi in merito alla necessità di sottoporre a polisonnografia i neonati affetti da PPRD dati gli innegabili benefici di supplementazioni di ossigeno nei pazienti pretermine. Numerosi studi (alcuni retrospettivi hanno valutato campioni di oltre 4 milioni di bambini) hanno infatti evidenziato come bambini affetti da BDP riducevano in maniera significativa gli episodi di desaturazione e distress respiratorio durante il sonno in seguito ad ossigeno terapia. Elemento da non sottovalutare risiede anche nel notare come gli stessi miglioramenti fossero mantenuti anche successivamente, una volta dimessi dalle strutture ospedaliere.

Inoltre, i miglioramenti ottenuti in bambini con alto indice di apnea centrale raggiungevano quasi i valori dei bambini sani.

Tuttavia, dato lo scarso consenso e la scarsa standardizzazione circa gli indici di apnea centrale, risulterebbe eccessivamente costoso in termini di risorse e personale sottoporre tutti i neonati pretermine con sospetto di PPRD ad una polisonnografia.

Pertanto, l'ATS si è espressa affermando che la polisonnografia è il gold standard per la diagnosi di disturbi del sonno ma, allo stesso tempo, andrebbe utilizzata esclusivamente per pazienti con apnea persistente, desaturazione intermittente e bradicardia persistente in via di dimissione dalla TIN, così come in presenza di russamenti persistenti, difficoltà di crescita e continua richiesta di supplementazioni di ossigeno fino ai due anni in ambiente domestico.

Qualora la polisonnografica non fosse disponibile (dati i costi, la necessità di personale formato e strutture adeguate) la valutazione della saturazione durante la notte o h24 può essere una valida alternativa per screenare alterazioni del sonno associate a PPRD e non e, solo successivamente, qualora il sospetto fosse valido, potrebbe essere opportuno approfondire con uno studio polisonografico.

**Domanda 5: È consigliabile la valutazione della deglutizione routinaria in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD?**

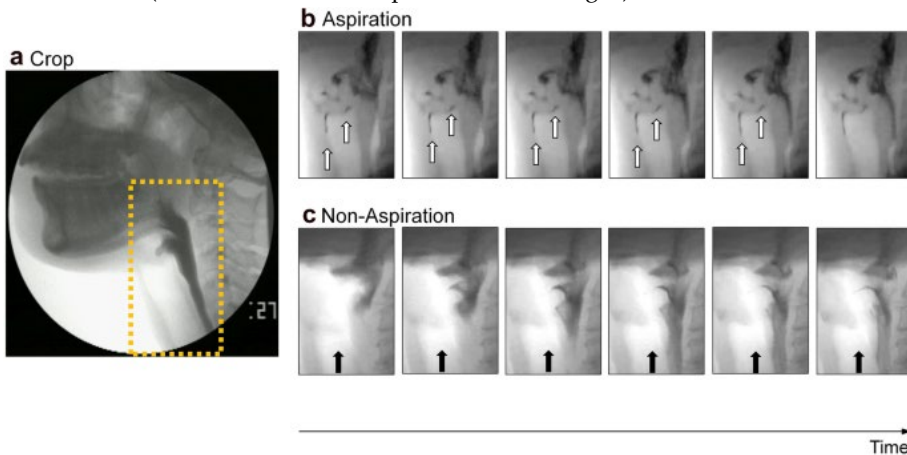
Data l'importante morbilità associata all'aspirazione cronica polmonare in pazienti affetti da PPRD risulta dirimente analizzare gli eventuali benefici di tecniche diagnostiche tese a migliorare la condizione clinica del paziente sul lungo termine.

I neonati prematuri sono infatti più facilmente colpiti da danni dovuti ad aspirazione in fase di deglutizione. Tale fenomeno si presenta a causa delle frequenze respiratorie più elevate nei suddetti pazienti che, riducendo il tempo tra i singoli respiri, vanno incontro più facilmente a disfunzioni della coordinazione della deglutizione.

Secrezioni orali, liquidi e solidi ingeriti e contenuto gastrico possono essere aspirati favorendo o esacerbando infezioni respiratorie, patologie croniche polmonari e lo sviluppo di bronchiectasie e ipertensione polmonare.

La valutazione dell'incompetenza deglutitoria è complessa ma strumenti come lo studio videofluorografico della deglutizione (VFSS) e la valutazione endoscopia a fibre ottiche della deglutizione (FEES) possono essere utili per la diagnosi di tale condizione.

Analizzando i vari studi effettuati, l'ATS ha infatti notato come, in seguito a diagnosi effettuate tramite VFSS e FEES, i bambini prematuri fossero più suscettibili ad aspirazioni silenziose e, qualora fosse stata presente di paralisi delle corde vocali, tale rischio sarebbe aumentato significativamente (così come il rischio di penetrazione laringea).



È importante ricordare come, tra i bambini prematuri, anomalie alla VFSS e FEES correlano maggiormente con infezioni acute delle vie respiratorie nei primi tre anni di vita.

Allo stesso modo, gli studi hanno dimostrato l'efficacia di una diagnosi precoce a favore dell'utilizzo di tecniche di alimentazione più adeguate e sicure, in grado così di ridurre drasticamente l'insorgenza di patologie polmonari come bronchiectasie e bronchioliti.

Di conseguenza, il suggerimento dell'ATS è quello di effettuare una VFSS in tutti i pazienti che, alimentandosi per via orale, sono soggetti ad aspirazione a causa di tosse persistente, desaturazione durante l'alimentazione, infezioni polmonari ricorrenti e sospetta/confermata paralisi delle corde vocali.

**Domanda 6: È consigliabile l'endoscopia delle vie aeree routinaria in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con PPRD?**

Data la necessità nei neonati pretermine di sottoporsi a procedure invasive come ventilazione meccanica, intubazioni ed estubazioni, è lecito aspettarsi in questi pazienti alterazioni anatomiche delle vie aeree (stenosi tracheali, cisti subglottiche, tracheobroncomalacia (TBM) e paralisi delle corde vocali (in seguito alla legatura del dotto arterioso di botallo).

Infatti, fino al 50% dei neonati con PPRD mostrano TBM durante esami endoscopici.

Tra i vari esami endoscopici ritroviamo: Laringoscopia Flessibile, Bronscopia Flessibile e Laringobroncoscopia rigida diretta (DLB).

Attraverso i suddetti esami è stato possibile dimostrare l'associazione tra la legatura del dotto arterioso di Botallo e la paralisi della corda vocale sinistra, così come la presenza di TBM, cisti subglottiche in pazienti affetti da BPD che spesso, inevitabilmente, saranno sottoposti a procedure di gastrostomia e ventilazione meccanica. Inoltre, è opportuno sottolineare come la DLB sia in grado di identificare lesioni addizionali rispetto alle altre tecniche.

Tali procedure non sono però esenti da rischi: è necessario infatti ricordare che, durante le suddette procedure, i pazienti potrebbero riportare severa ipossiemia e severa bradicardia e, inoltre, studi dimostrano come coloro che sono affetti da PPRD e quindi sottoposti a procedure endoscopiche sviluppano spesso sequele cardiopolmonari.

Va inoltre ricordato che il tempo di anestesia è un ulteriore fattore da attenzionare e, pertanto, la scelta di un eventuale seduta multiprocedurale va valutata con l'adeguato rapporto rischi/benefici dati i rischi legati all'alterazione del neurosviluppo che l'anestesia prolungata potrebbe comportare.

L'ATS ha pertanto stabilito, dati gli ottimi riscontri diagnostici ma i non sottovalutabili effetti collaterali, che sottoporre i pazienti a procedure endoscopiche delle vie aeree è opportuno solo qualora fosse presente il caratteristico quadro sintomatologico con tosse cronica, wheezing, dipendenza dalla ventilazione, ipossiemia persistente e storia di legatura del dotto arterioso pervio associato a stridore e pianto debole post-chirurgico.

**Domanda 7: Sono consigliabili tecniche di imaging delle vie aeree routinarie in neonati, bambini e adolescenti nati pretermine con sospetto di TBM?**

Considerando il rischio di TBM iatrogena dovuta alla pressione positiva utilizzata nella ventilazione assistita per i prematuri, risulta necessario avere strumenti per diagnosticare eventuali danni a carico dell'apparato respiratorio. La TBM si presenta infatti con una riduzione dei flussi d'aria intratoracici, episodi di cianosi ripetuti e difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione assistita, così come un più elevato tasso di mortalità.

Poter diagnosticare anticipatamente la presenza di TBM diventa quindi di fondamentale importanza per il management del paziente con PPRD.

Tuttavia, come riportato nella domanda 6, le migliori tecniche diagnostiche per tale condizione risiedono nell'endoscopia delle vie aeree (attuale gold standard), ritenute però eccessivamente invasive in condizioni critiche (a causa della necessità di sedazione o anestesia).

Viene pertanto proposta dall'ATS una strategia d'azione per le situazioni complesse: attraverso l'imaging dinamico delle vie aeree senza sedazione è possibile, infatti, stadiare la gravità della TBM secondo il grado di collasso delle vie (a partire da un grado nullo che corrisponde allo 0-25%, grado medio/moderato dal 26% al 75% e grado severo ovvero >75%).

Attraverso un'ulteriore metanalisi è infatti emerso come tra l'imaging (valutato tramite aree di sezione trasversale alla TC) e l'endoscopia vi sia una concordanza di circa il 75%.

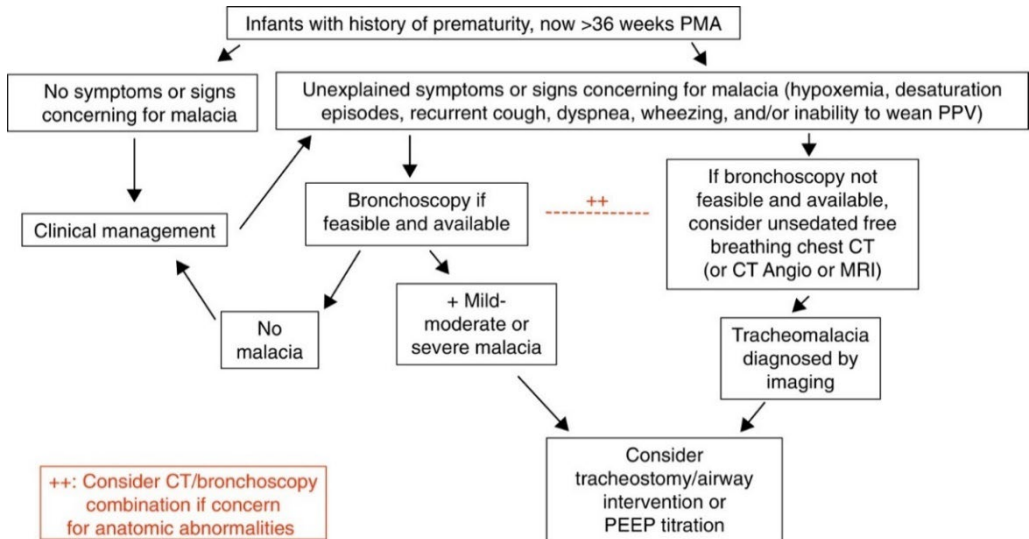
Le immagini ottenute via TC presentano circa l'81% di specificità e il 100% di sensibilità, con un valore predittivo positivo pari al 90% e uno negativo pari al 100%.

In alcuni studi è emerso che, raramente, le immagini ottenute via TC erano in grado di diagnosticare condizioni di malacia non riscontrate all'esame endoscopico. Va però precisato che tali valori possono cambiare a seconda della sezione trasversale considerata (in alcuni casi si può arrivare ad una sensibilità ridotta all'85% o a un aumento della specificità pari al 100%) e dello stato del paziente, non essendo quest'ultimo sedato.

Interessante sarebbe l'utilizzo, adesso ancora in stato embrionale, della diagnosi tramite studio funzionale attraverso risonanza magnetica.

Risulta pertanto evidente come la suddetta strategia possa essere utile in condizioni in cui la broncoscopia non è effettuabile per motivazioni anatomiche o per compressioni estrinseche, così come in pazienti il cui rischio anestesiológico supera quello dell'appropriatezza della broncoscopia.

Riportiamo di seguito la flowchart inerente alla gestione diagnostica del sospetto PPRD e relative comorbidità.



**Conclusioni**

Considerata la situazione attuale, poco approfondita, in merito a diagnosi e terapia per la PPRD e in assenza di un consensus univoco, è evidente l'utilità di possedere strumenti e indicazioni che siano in grado di guidare il clinico nella valutazione più appropriata di una patologia di recente scoperta e che, molto probabilmente, trascorso il tempo necessario alla crescita dei

singoli individui, mostrerà i suoi effetti sul lungo termine, potendo così essere studiata e definita ulteriormente. L'ATS ha pertanto deciso di fornire una guida, seppur basata su una letteratura recente o non sempre ritenuta appropriata, che fosse in grado di aiutare i pediatri nella gestione del paziente affetto da PPRD, con i mezzi attualmente a disposizione.

Infine, le ulteriori ricerche in età adulta, attualmente poco disponibili in letteratura, sono e saranno fondamentali per determinare il rischio dello sviluppo di malattie cardiopolmonari sul lungo periodo.



## **Emanuele Miraglia del Giudice**

Direttore Clinica Pediatrica, Seconda Università di Napoli

### **NOVITÀ DELL'OBESITÀ IN ETÀ PEDIATRICA**

Negli ultimi decenni la prevalenza dell'obesità in età evolutiva è aumentata soprattutto in Italia ed in misura del tutto particolare in Campania. Tale situazione lascia prevedere un forte aumento delle complicanze legate a tale patologia (sindrome metabolica, steatosi epatica, diabete tipo 2) non solo in età adulta ma anche, precocemente, già in età pediatrica. La misura di contrasto a questa situazione risiede certamente nella prevenzione che dovrebbe essere effettuata nei primi anni di vita.

I bambini e gli adolescenti che sono già obesi devono essere aiutati a ritornare ad una situazione di peso normale. Ciò passa attraverso il cambiamento dello stile di vita e delle abitudini alimentari. Spesso, però, questi necessari provvedimenti risultano inefficaci. Recentemente una serie di molecole che agiscono sulla perdita di peso con molteplici meccanismi sono state approvate per la terapia dell'obesità dell'adulto ed anche del bambino, a partire dai 12 anni. In questa relazione passeremo in rassegna tutte le opportunità terapeutiche, da quelle storiche alle più moderne offerte al bambino e all'adolescente obeso.

La prevalenza dell'obesità in età pediatrica è aumentata negli ultimi decenni, particolarmente nelle regioni dell'Italia meridionale con picchi che nella fascia di età compresa tra i 7 e i 9 anni raggiungono, mettendo insieme sovrappeso e obesità il 45%.

Spesso i bambini obesi presentano delle complicanze come la sindrome metabolica, la steatosi epatica e le apnee ostruttive durante il sonno.

La terapia dell'obesità in età pediatrica che punta al cambiamento dello stile di vita e a modifiche dietetiche è frequentemente gravata da un elevato tasso di fallimento. Per tale motivo terapie farmacologiche che si avvalgono di molecole inizialmente utilizzate per la terapia del diabete tipo due e successivamente per la terapia dell'obesità essenziale dell'adulto, cominciano a essere utilizzate, con buoni risultati anche in età pediatrica e particolarmente nel periodo adolescenziale.



## Giuseppe Masnata

SSD Malattie Complesse e Nefro-Urologia Pediatrica.  
ARNAS Brotzu – Cagliari

### ATTUALITÀ NELLA GESTIONE DELLA DISFUNZIONE VESCICO-INTESTINALE NEI BAMBINI

Giuseppe Masnata, Marta Mulargia, Camilla Trenta, Valeria Manca, Franca Zurrada, Marta Balzarini

#### Introduzione

La disfunzione vescico-intestinale (Bladder-Bowel Dysfunction – BBD), è una complessa condizione che coinvolge un coordinamento alterato tra la vescica e l'intestino, influenzando negativamente il normale controllo delle funzioni vescicali e intestinali (Figura 1).

#### MINIZIONE ED EVACUAZIONE DISFUNZIONALE

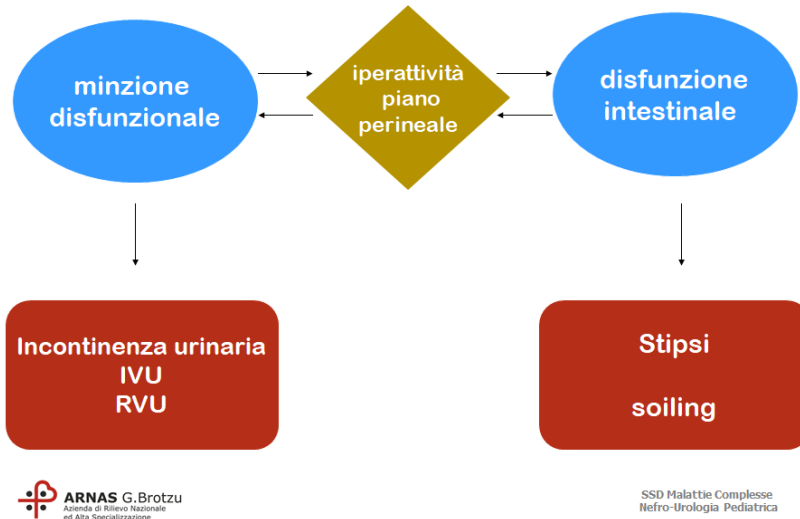


Figura 1

È una delle più frequenti cause di consulto nefro-urologico pediatrico ed è un fattore di rischio per infezioni delle vie urinarie (IVU) ricorrenti nei bambini. L'età tipica di comparsa di questa patologia è quella scolare, con una media di circa 8 anni.

## Eziologia

L'insorgenza della sintomatologia è determinata sia da fattori eredo-familiari che ambientali: va considerata non solo la predisposizione familiare, ma anche disturbi psicologici o stress emotivi ed eventuali abitudini di vita dei genitori che i bambini tendono ad imitare. È risaputo che i bambini con incontinenza urinaria e sintomi urologici siano più propensi a comorbidità psichiatriche, in particolare si è vista una forte correlazione tra DOC e BBD. Un trattamento comportamentale puro potrebbe aiutare questi piccoli pazienti dal punto di vista neuropsichiatrico e di conseguenza migliorare anche i sintomi urinari dati dalla BBD. Tutte le manifestazioni sembrano essere aumentate durante e dopo la pandemia da Covid19 o in periodi di forte stress.

## Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche possono includere: incontinenza urinaria e fecale, costipazione, frequenza giornaliera minzionale eccessiva e minzione disfunzionale (con eventuali elevati volumi post-minzionali che predispongono alle IVU). La stipsi, risultante da un insufficiente rilascio dei muscoli del pavimento pelvico, è spesso sottovalutata dai genitori e quindi non riferita al pediatra, a meno che non sia fonte di dolore o disagio (presenza di ragadi anali). La costipazione può derivare anche da una dieta scorretta e dalla tendenza a rimandare l'evacuazione. L'encopresi, spesso associata alla stipsi cronica, può influenzare pesantemente l'autostima del bambino e portarlo all'isolamento sociale.

La presenza di due organi dilatati come vescica ed ultimo tratto dell'intestino nel ridotto spazio dello scavo pelvico, non fa altro che peggiorare il normale riempimento/svuotamento di ciascun organo (Figura 2).



Figura 2

Data l'elevata prevalenza di BBD in bambini affetti da IVU è fondamentale per il pediatra indagare segni e sintomi di disfunzione vescico-intestinale in corso di episodi di infezione delle vie urinarie.

## Diagnosi

Per il pediatra gli strumenti fondamentali per valutare la BBD sono: anamnesi ed esame obiettivo, test di primo livello quali dipstick, esame urine con sedimento ed eventuale urinocoltura. Tramite l'utilizzo della carta minzionale ed una partecipazione attiva da parte della famiglia, assieme ad un diario evacuativo e la Bristol Stool Scale, è possibile mettere in evidenza una minzione disfunzionale e una stipsi, diagnosi fondamentali per poter essere



inviati ad uno specialista urologo e gastroenterologo pediatra. Recenti studi hanno considerato l'ipotesi di utilizzare un parametro ecografico come indicatore di risposta alla terapia della BBD, sia riferito alla componente urologica che a quella gastrointestinale. Nello specifico si è utilizzato il Sonographically Determined Fecal Width (SDFW) ovvero la misurazione del diametro trasverso dell'ampolla rettale. Si considera come fattore di rischio uno SDFW superiore a 3 cm, in quanto il valore medio dei pazienti con risposta completa alla terapia è di 2.8cm.

### Terapia

La chiave del trattamento della BBD è la corretta "igiene minzionale", che prevede minzioni regolari (ogni 2,5-3 h), un adeguato apporto idrico, associato alla correzione della stipsi mediante utilizzo di Macrogol e un corretto toilet training. L'aderenza terapeutica e l'insegnamento delle strategie di coping, oltre a ridurre i costi sanitari, è fondamentale per la qualità della vita dell'intera famiglia. Sarebbe molto utile la formazione di personale specializzato dedicato al follow up a lungo termine di questi pazienti e le loro famiglie, visto il loro alto tasso di risoluzione, basso costo e alta qualità delle cure fornite.

### Implicazioni Psicosociali

La BBD può avere un impatto significativo sulla vita quotidiana del bambino e della sua famiglia. Può portare a problemi di autostima, isolamento sociale e sfide nelle attività quotidiane, come andare a scuola o partecipare ad attività ricreative. È fondamentale fornire un sostegno psicologico sia al bambino che alla sua famiglia per affrontare gli aspetti emotivi della condizione.

### Conclusioni

Con una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato, molti bambini con disfunzione vescico-intestinale mostrano miglioramenti significativi nella gestione dei sintomi. Tuttavia, è essenziale un coinvolgimento multidisciplinare, che può includere pediatri, urologi, gastroenterologi e psicologi, per garantire un approccio completo e personalizzato.

In conclusione, la disfunzione vescico-intestinale nei bambini è una sfida complessa, ma con la giusta assistenza medica e il supporto della famiglia, è possibile gestire efficacemente la condizione, consentendo ai bambini di condurre una vita sana e attiva.

### Bibliografia

- » 1. Masnata G., Spiga C., Manca V., Esu F.. Bladder bowel dysfunction in children: an underestimated condition? Selected Abstracts of the 13th International Workshop on Neonatology. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine • vol. 6 • n. 2 • pag 86-87 • 2017
- » 2. Masnata G, Corona L. Extraordinary daytime urinary frequency (EDUF): warning signs pediatricians should not miss in times of COVID-19. J Pediatr Neonat Individual Med. 2021;10(1):e100156. doi: 10.7363/100156. Editorial
- » 3. Hayes LC, Cendron M. Comorbidity of Obsessive-Compulsive Symptomatology and Bowel and Bladder Dysfunction in a Tertiary Children's Hospital: A Case Series. Urology. 2023 Jun;176:156-161. doi: 10.1016/j.urology.2023.01.049. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36944400.
- » 4. Masnata G, Manca V, Incandela V, Mazza S. Bladder Bowel Dysfunction (BBD) in children during SARS-CoV2 pandemic - Continence, Volume 2, Supplement 1, June 2022, 100062 – Elsevier
- » 5. Hoppman T, Ouchi T, Dong Y, Barber TD, Weatherly DL, Steinhardt GF. Sonographically Determined Fecal Width: An Objective Indicator of Management of Bladder and Bowel Dysfunction in Children. Urology. 2024 Jan 2:S0090-4295(23)01111-1. doi: 10.1016/j.urology.2023.12.009. Epub ahead of print. PMID: 38176617.
- » 6. Liza M. Aguiar, Jean G. Hollowell. Hasbro Children's Hospital, Providence, RI. Address correspondence to: Liza M. Aguiar, M.D., Hasbro Children's Hospital, Providence, RI.
- » 7. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, Bhatnagar S, Ivanova A, Mattoo TK, Moxey-Mims M, Carpenter MA, Pohl HG, Greenfield S.



## Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

### NUOVE LINEE GUIDA SULL'ASMA

L'asma colpisce circa 300 milioni di individui in tutto il mondo. È un grave problema di salute a livello mondiale che interessa tutte le fasce d'età con elevati costi sia per i pazienti che per la società. Gli obiettivi a lungo termine nella gestione dell'asma sono controllare i sintomi e ridurre il rischio futuro. L'obiettivo è di ridurre l'impatto della malattia sul paziente, la mortalità correlata alla malattia, il rischio di riacutizzazioni, danni alle vie aeree e gli effetti collaterali dovuti all'assunzione di farmaci. Il trattamento dell'asma viene modificato nel tempo per utilizzare il minore numero di farmaci per controllare la malattia.

Il trattamento per prevenire le riacutizzazioni dell'asma e per tenere i sintomi sotto controllo prevede nelle ultime LG GINA che tutti gli adolescenti con asma dovrebbero assumere un farmaco di controllo che contenga ICS per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni, persino nei pazienti con sintomi infrequenti. Tutti i pazienti dovrebbero utilizzare ICS-formoterolo a basse dosi o SABA per le riacutizzazioni. È importante evitare di creare una forma di dipendenza del paziente dalla terapia con SABA nelle fasi iniziali della malattia. Anche se i SABA forniscono un rapido sollievo dai sintomi, il trattamento con solo SABA è associato ad un aumentato rischio di riacutizzazioni riduzione della funzione polmonare e aumentato rischio di morte per asma.

Per ottenere i migliori risultati possibili, un trattamento con ICS dovrebbe essere iniziato il più presto possibile perché il trattamento precoce con basse dosi di ICS porta ad una migliore funzione respiratoria rispetto alla terapia iniziata quando i sintomi sono presenti da più di 2-4 anni. I pazienti che non assumono ICS e soffrono di una grave riacutizzazione hanno una funzione respiratoria a lungo termine più bassa rispetto a coloro che hanno iniziato un trattamento con ICS.

Nel bambino in età prescolare gli episodi di respiro sibilante dovrebbero essere sempre trattati inizialmente con SABA. Nello step 2 GINA, il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di CSI è raccomandato come trattamento iniziale a lungo termine di prima scelta e va continuato per almeno 3 mesi per raggiungere il controllo dei sintomi. In età prescolare non è raccomandata l'associazione CSI-LABA per la scarsità di dati di efficacia e sicurezza. In Italia, al momento, solo l'associazione contenente budesonide-formoterolo è prescrivibile al di sopra dei 6 anni, mentre l'associazione fluticasone-salmeterolo è prescrivibile dai 4 anni in poi. Le basse dosi di CSI sono efficaci nella maggioranza dei bambini trattati, e dosi elevate sono necessarie solo in una minoranza di casi.

**ABSTRACT NUOVE LG ASMA 2023**

Il documento *Global Initiative for Asthma (GINA) 2023* indica una nuova strategia terapeutica anche per i pazienti in età pediatrica e adolescenziale.

Per gli adolescenti non è più previsto infatti l'uso in monoterapia di broncodilatatori a breve durata d'azione (SABA) allo Step 1 di trattamento, ma si prevede l'utilizzo al bisogno dell'associazione corticosteroidi inalatori (CSI)+formoterolo. Tale opzione terapeutica è prevista per tutti gli step, a dosaggi crescenti di CSI ma sempre in associazione con il formoterolo.

Anche nei bambini dai 6 agli 11 anni è possibile trattare con l'associazione CSI+formoterolo a partire dallo step 3 utilizzando tale associazione anche come farmaco reliever (opzione MART). In questa fascia d'età, in ogni caso, è prevista la somministrazione di CSI ogni qualvolta si utilizzano SABA anche al bisogno. Tale strategia terapeutica ha la finalità di limitare l'uso eccessivo di SABA e gli eventi avversi ad esso correlati, che si sono registrati negli ultimi anni soprattutto per la fascia d'età pediatrica. Inoltre, l'associazione CSI+formoterolo risulta essere più efficace dell'uso dei SABA al bisogno in risposta ai sintomi per la prevenzione degli attacchi acuti d'asma.

Per la fascia d'età sotto i cinque anni scompaiono i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) e la terapia si fonda unicamente sul CSI.



## **Pasquale Comberiati**

Department of Clinical and Experimental Medicine,  
Section of Pediatrics, University of Pisa, Pisa, Italy

### **ANAPHYLAXIS IN CHILDREN**

*Francesca Innocenti, Diego Peroni, Pasquale Comberiati*

#### **ABSTRACT**

Anaphylaxis is a potentially life-threatening event that requires prompt recognition and management. Although the frequency of hospitalization for anaphylaxis in children has increased in the last decades in several countries, trends of fatal anaphylaxis remained stable. Teenagers and young adults show a higher risk of near-fatal and fatal food-induced anaphylaxis. This short review addresses current knowledge of the epidemiology, diagnosis, and treatment of anaphylaxis in pediatric age.

#### **MAIN TEXT**

Anaphylaxis is a severe systemic hypersensitivity reaction that is potentially life-threatening and, therefore, requires prompt management [1].

It is difficult to estimate the true frequency of anaphylaxis and related mortality rates worldwide, because of regional variations in anaphylaxis coding, difficulties in recognition and notification, and lack of robust health data collecting system at an international level. The estimated population-based incidence of anaphylaxis across all ages ranges between 50 and 112 episodes per 100,000 person-years, whereas the estimated prevalence ranges between 0.3 and 5.1%, depending on the anaphylaxis definition used. Food-induced anaphylaxis seems more frequent in children and adolescents than in adults [2].

Although the frequency of hospitalization for anaphylaxis has increased in the last decades in many Westernized countries, particularly for some triggers (i.e. food and medication), trends of fatal anaphylaxis remained stable. Death from anaphylaxis remains very infrequent and is estimated to be less than 1 death per million person-years [2]. Teenagers and young adults are at higher risk of death from food anaphylaxis [3]. Cow's milk, peanuts, and tree nuts are the most frequent foods implicated in fatal and near-fatal anaphylaxis. On the contrary, nonfood allergens are the most frequent culprits of fatal anaphylaxis in mid-late adulthood [1,3].

Anaphylaxis may result from various mechanisms, with the most common being the IgE-mediated pathway. However, anaphylaxis can also result from non-IgE-mediated pathways, which include both immunologic and non-immunologic mechanisms. Of note, idiopathic

anaphylaxis (i.e. when no trigger is identified) accounts for 6.5-30% of cases, depending on the studies [1].

The risk and severity of an anaphylactic reaction can be increased by some factors which include physical exercise, acute infections, emotional stress, disruption of routine, and premenstrual state [1]. Concomitant diseases, such as cardiovascular diseases, systemic mastocytosis, and asthma (particularly uncontrolled or severe asthma), can also increase the risk of anaphylaxis [1].

The diagnosis of anaphylaxis and the decision to start the treatment is clinical and does not require any confirmatory laboratory testing [1,4]. Signs and symptoms of anaphylaxis typically manifest within minutes to two hours after exposure to an allergen, with food allergens often eliciting symptoms within 30 minutes, whereas drug and insect stings cause faster reactions [1,4].

When a pediatric patient has anaphylaxis, it is important to remove the trigger, optimize the posture (i.e., place the patient in a supine position), seek emergency medical services, and start pharmacological treatment. Epinephrine (or adrenaline) is the first-line medication for anaphylaxis, and it should be promptly administered as soon as anaphylaxis is recognized, to prevent life-threatening symptoms. Epinephrine should be administered via the intramuscular route into the vastus lateralis of the quadriceps (anterolateral thigh) using either a pre-dosed adrenaline autoinjector or an epinephrine vial (1 mg/ml; 1:1000) and a syringe at a dose of 0.01 mg/kg of body weight (maximum total dose 0.3 mg in children; maximum total dose of 0.5 mg in patients > 12 years). Epinephrine can be repeated every 5 to 15 minutes if symptoms are refractory [1]. The acute management of anaphylaxis also includes the administration of high-flow oxygen to patients with respiratory distress or refractory to first epinephrine dose, and intravenous fluids to patients with cardiovascular symptoms to restore circulatory volume and enhance adrenaline effectiveness. Second-line additional medications for anaphylaxis include inhaled/nebulized beta2-adrenergic agonists (i.e. salbutamol), nebulized adrenaline, systemic antihistamines, and glucocorticoids [1,4]. Monitoring patients who had with respiratory compromise for 6–12 hours and for at least 12–24 hours those who experienced hypotension is suggested [1,4].

Children and adolescents who experienced an anaphylactic reaction should be provided with an individualized action plan and an adrenaline autoinjector (ideally 2 devices) for prompt management in case of future anaphylaxis. Adrenaline auto-injectors are available in four strengths (0.1 mg, 0.15 mg, 0.3 mg, and 0.5 mg); however, in many countries, only the 0.15 mg (for children weighing between 7.5 kg and 25-30 kg) and 0.3 mg strengths (for children weighing over 25-30 kg) are available [1,4]. The prescription of both the adrenaline autoinjector and the action plan should ideally happen at discharge after the anaphylactic reaction. Such patients should also always be referred to an allergist-immunologist or specialized health care professional, who will confirm the diagnosis, identify the trigger(s), educate the patient about trigger(s) avoidance, acute management, prevention of anaphylaxis recurrence, and guide the transition process to adult care [5].

## REFERENCES

- » 1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
- » 2. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2015 Jun;45(6):1027-39. doi: 10.1111/cea.12418.

- » 3. Comberiati P, Spahn JD, Peroni DG. Anaphylaxis in Adolescents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(5):425–431. doi: 10.1097/ACI.0000000000000572
- » 4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*. 2006 Apr;47(4):373-80. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.01.018.
- » 5. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, Khaleva E, Alviani C, Angier E, Blumchen K, Comberiati P, Duca B, DunnGalvin A, Garriga-Baraut T, Gore C, Gowland MH, Hox V, Jensen B, Mortz CG, Pfaar O, Pite H, Santos AF, Sanchez-Garcia S, Timmermans F. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2734-2752. doi: 10.1111/all.14459.



## Guido Oppido

Direttore Centro di Cardiochirurgia Neonatale e Pediatrica, Ospedale Monaldi, Napoli

### LA CARDIOCHIRURGIA PEDIATRICA IN ITALIA E NEL MONDO

**Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel mondo (37%). Circa il 65% di questi decessi avviene nei Paesi a basso reddito**, complici: malnutrizione, mancanza di prevenzione, scarsità di centri medici specializzati e costo esorbitante delle cure.

Si stima che ogni anno nascano 1.300.000 bambini con cardiopatia congenita, ma solo 200.000 circa hanno accesso a cure mediche e chirurgiche adeguate. (fig.1)

Più di 300 mila nuovi nati muoiono ogni anno nel mondo per malattie cardiovascolari congenite senza alcun accesso ad appropriate cure. La metà dei decessi, sotto i 5 anni di età, si registra nell'Africa Subsahariana, dove il solo nascere può già rivelarsi una condanna a morte quando si ha una patologia cardiaca congenita.

Malnutrizione, scarsa prevenzione, mancanza di ospedali specializzati e costi esorbitanti delle cure, costituiscono ostacoli invalicabili che minano fortemente la probabilità di sopravvivenza di questi sfortunati pazienti.

**Due percentuali sono in forte contrasto: da un lato, la percentuale del 90%, di bambini cardiopatici che in Africa non ha accesso alla terapia chirurgica; dall'altra la percentuale dell'85% che è quella dei loro coetanei che nei Paesi occidentalizzati vengono salvati grazie agli interventi cardiochirurgici.**

Secondo lo studio: "*Cardiovascular diseases in Africa in the twenty-first century: gaps and priorities going forward*", le difficoltà che si incontrano nel trattamento delle cardiopatie congenite (al primo posto fra le cause di mortalità infantile) in Africa sono molteplici:

- 1) le diagnosi durante la gravidanza sono rarissime, a causa della limitata possibilità di effettuare uno screening prenatale, che permetterebbe, invece, di individuare la malattia e intervenire sul bimbo alla nascita con trattamenti mirati;
- 2) le malattie cardiache congenite presentano diagnosi estremamente tardive, e pertanto se non adeguatamente riconosciute per tempo, rischiano di compromettere irrimediabilmente la vita dei piccoli;
- 3) la maggior parte dei bambini (90%), comunque non ha accesso a cure mediche o chirurgiche appropriate, e pertanto si registra un numero elevato di decessi nel periodo neonatale e/o della prima infanzia;

4) le cause genetiche delle cardiopatie congenite in Africa sono attualmente ancora poco studiate, così come l'impatto dei fattori ambientali.

A questo si aggiunge il fatto che **in Africa occidentale non esiste alcun centro di chirurgia cardiaca pediatrica**, sebbene secondo l'Oms strutture del genere sarebbero necessarie ovunque ogni 2-4 milioni di abitanti; un dato che fa riflettere, se si considera che in alcune aree dell'Europa c'è un centro ogni milione di abitanti, mentre in tutto il continente africano la stima è di **uno ogni 50 milioni**.

Sono queste cifre antitetiche che hanno spinto alla creazione del progetto "Cuori ribelli", realizzato dall'organizzazione non profit "Una voce per Padre Pio" in collaborazione con il centro di Cardiocirurgia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite dell'Ospedale Monaldi di Napoli.

Il progetto consiste nell'individuare i piccoli pazienti con cardiopatie congenite in paesi del terzo mondo come Costa d'Avorio, Camerun, Ghana e Kosovo, e di offrire loro le appropriate cure, trasferendoli in Italia o organizzando missioni chirurgiche per trattarli direttamente in Africa.

Dall'inizio di questo progetto sono stati individuati circa 250 bambini con cardiopatia e con necessità di trattamento chirurgico, 80 circa sono stati operati in Italia nel centro di Cardiocirurgia pediatrica dell'Ospedale Monaldi di Napoli soprattutto, ma anche in altri centri italiani che si sono resi disponibili. In più altri 25 sono stati trattati in africa: in Burkina Faso ed in Nigeria con due missioni cardiocirurgiche organizzate dall'equipe di Cardiocirurgia dell'ospedale Monaldi di Napoli.

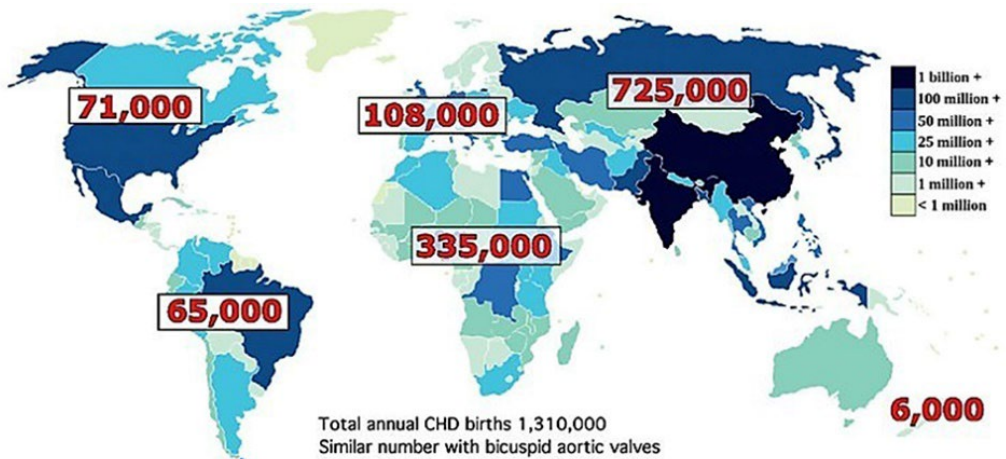


Fig. 1







## Domenico Minasi

Direttore UOC di Pediatria Grande Ospedale  
Metropolitano, Reggio Calabria  
Presidente CONAPO

### QUANDO UN QUADRO SINTOMATICO PUÒ NASCONDERE UN MALTRATTAMENTO: IL RUOLO DEL PEDIATRA

*Domenico Minasi, Rita Tutino\**

*\*\*Psicologa dell'età evolutiva- Università "Mediterranea" –Reggio Calabria*

La violenza di cui i bambini sono vittime è probabilmente più grande, più vicina a noi e più nascosta di quanto emerge dagli eventi eclatanti amplificati dai media.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera il maltrattamento e l'abuso all'infanzia un serio problema di salute pubblica, un fenomeno molto più esteso di quanto si possa immaginare, sia a livello globale che nazionale, con gravi conseguenze a breve, medio e lungo termine sulla salute e sul benessere dei bambini e dei futuri adulti, e con ripercussioni sulla società tutta

I dati dell'OMS nell'ultimo rapporto del 2020 sulla violenza sui bambini e adolescenti effettuati in 155 Paesi riportano dati allarmanti. Mancano purtroppo quelli italiani perché l'Italia non ha partecipato alla ricerca. I dati del nostro Paese ad oggi disponibili sono quelli della "Seconda Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia – risultati e prospettive", relativi al 2018 e pubblicati nel 2021, che ha valutato un bacino effettivo di 2,1 milioni di minorenni residenti in 196 comuni italiani (23,3%).

I bambini e adolescenti in carico ai servizi sociali erano a quella data 401.766, di questi 77.493 affidati per qualche forma di maltrattamento. In quasi la metà dei bambini (40,7%) il maltrattamento era legato alla patologia delle cure, la violenza assistita costituiva la seconda forma di violenza più diffusa (32,4%), il maltrattamento psicologico aveva un'incidenza superiore rispetto a quello fisico (14,1% contro 9,6%) mentre l'abuso sessuale era meno ricorrente interessando 3,5 bambini su 100 maltrattati. Le femmine vittime di maltrattamento risultavano essere più numerose (201 femmine ogni 1000 rispetto ai 186 maschi) e la prevalenza dei bambini stranieri maltrattati era addirittura tre volte maggiore rispetto a quella dei bambini italiani

La ricerca, in linea con la letteratura internazionale, ha messo in evidenza che nel 91,4% dei casi l'autore di violenze sui bambini e ragazzi appartiene alla cerchia familiare e solo nel 8,6% è un estraneo. Rispetto l'origine della segnalazione del maltrattamento un ruolo preponderante è rappresentato dall'Autorità giudiziaria (42,6%), seguito dalla famiglia (17,9%) e da fonti diverse (17,8%) in genere la scuola. Resta residuale la percentuale delle segnalazioni provenienti

dall'ambito ospedaliero e dai pediatri (4,2% e 1,4%). Un dato che si delinea come un elemento preoccupante che conferma l'opportunità e l'utilità di promuovere iniziative di formazione volte al rafforzamento della capacità di intercettazione e riconoscimento del maltrattamento.

È infatti proprio il pediatra, specie in Pronto soccorso, il primo soggetto che spesso può trovarsi di fronte a casi di presunto maltrattamento e che è chiamato a svolgere un ruolo fondamentale e di grande responsabilità: effettuare diagnosi differenziali corrette che non attribuiscono ad atti di violenza quadri clinici e sintomatologici naturali e viceversa. Per questo è fondamentale che il pediatra abbia le competenze necessarie per un tempestivo riconoscimento del maltrattamento considerato che il 2-18% dei bambini visitati in pronto soccorso sono vittime di maltrattamento/abuso. In ospedale riconoscere un bambino oggetto di maltrattamento è comunque è una condizione molto delicata, specialmente se dall'esame obiettivo non emergono segni chiari di violenza. Occorre pertanto procedere con prudenza prima di formulare una ipotesi di maltrattamento, utilizzando indicatori che dovranno essere correlati a contesti e situazioni dettagliate e tenendo altresì presente che i diversi tipi di maltrattamento hanno manifestazioni differenti che devono essere definite separatamente e, soprattutto, considerando che nessun operatore può affrontare e risolvere da solo una situazione di violenza all'infanzia. È infatti indispensabile che la valutazione sia effettuata da un'equipe multidisciplinare che consenta, nel rispetto dei singoli ruoli, la collaborazione ed il confronto tra i diversi professionisti ed i servizi interessati per fornire aiuto sia al bambino che alla sua famiglia, attuando adeguati interventi di tipo sociale oltre che sanitario.

Se nel corso di un accesso in PS, vengono riscontrati sul bambino segni evidenti di violenza ma chi lo accompagna è reticente, sdrammatizzante, o cerca di indurre il bambino al silenzio, oppure se la violenza è riferita direttamente da chi accompagna il minore, è indispensabile effettuare la segnalazione all'Autorità Giudiziaria, eseguire gli eventuali accertamenti medico-legali ed attivare le misure di protezione del minore. La segnalazione, che non presuppone necessariamente una conoscenza esaustiva della situazione, va trasmessa in forma scritta e senza ritardo, le informazioni in essa contenute devono essere espone in modo chiaro e con la massima obiettività. L'obbligo di riferire all'Autorità Giudiziaria sussiste anche solo sulla base di un sospetto, tenuto conto che stabilire la veridicità del fatto e la sua natura dolosa o accidentale non compete al segnalante, che deve astenersi da ogni giudizio personale, quanto piuttosto agli organi competenti della Magistratura.

La Segnalazione deve contenere:

1) i riferimenti della persona o del Servizio che segnala e il contesto in cui è stata accolta la rilevazione; 2) in che modo è emerso il sospetto; 3) la descrizione accurata delle lesioni, dei segni fisici e delle circostanze "sospette"; 4) le generalità della vittima, dell'aggressore e di tutti coloro che siano in grado di riferire su circostanze rilevanti per la ricostruzione del fatto (art. 332 c.p.c) e le informazioni, se in possesso, del nucleo familiare dove il minore è inserito. Nella segnalazione vanno inoltre riportati il comportamento del bambino ed i suoi atteggiamenti durante la visita, le frasi usate dallo stesso nella fase di verbalizzazione e le sue eventuali dichiarazioni spontanee. Il maltrattamento fisico grave e l'abuso sessuale configurano reato e devono essere denunciati alla Magistratura Minorile ed alla Magistratura Ordinaria (Procura della Repubblica presso il Tribunale Ordinario: compito di accertare la notizia di reato e perseguire il colpevole), Il maltrattamento psicologico, la trascuratezza, la violenza assistita (non configurano reato) vanno segnalati alla Magistratura Minorile (*Procura della Repubblica presso il Tribunale per i Minorenni: compito di attivare misure di protezione per il minore*).

Il Pediatra ha quindi un ruolo attivo nel riconoscimento e nella prevenzione del maltrattamento/abuso dei minori, in particolare nella prevenzione. E proprio in questa

direzione che il pediatra, dopo un'attenta valutazione dei deficit e delle problematiche dei caregiver e qualora ne riscontri la necessità, può recitare una parte attiva avviando opportuni collegamenti tra la famiglia e le strutture socio-assistenziali della comunità finalizzati a tutelare i bambini prima che si verifichino situazioni di abuso, maltrattamento o abbandono. In questa prospettiva il programma dei bilanci di salute raccomandato dai Pediatri di famiglia può essere di aiuto perché offre al medico ampie possibilità per osservare e valutare le pratiche e gli atteggiamenti genitoriali nelle diverse fasi dello sviluppo psico-fisico del bambino. Anche in ospedale il Pediatra esercita un ruolo attivo nel riconoscimento del maltrattamento e nelle cure correlate. Di conseguenza è auspicabile che in ogni Pronto Soccorso pediatrico sia definito un protocollo per la gestione dei minori vittime di maltrattamento/abuso che consenta di fornire agli operatori sanitari gli elementi essenziali per sospettare/identificare i casi dei minori in situazioni di rischio, per gestire, nel rispetto delle leggi e dell'esigenza del minore, l'iter diagnostico ed assistenziale dei casi accertati e per attivare un sistema di sorveglianza dei casi dubbi in collaborazione con i Servizi Territoriali.

### **Bibliografia**

- » 1. World Health Organization - World report on violence and health - 2002.
- » 2. Montecchi F. Dal bambino minaccioso al bambino minacciato. Gli abusi sui bambini e la violenza in famiglia: prevenzione, rilevamento e trattamento. Milano: Franco Angeli 2005.
- » 3. Child Welfare Information Gateway. Long-term consequences of child abuse and neglect. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Children's Bureau 2013.
- » 4. Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza – CISMAI - Terre des Hommes - Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia - 2015,
- » 5. World Health Organization, European status report on preventing child maltreatment, 2018,
- » 6. Apollonio MG, Berardi C, Paglino A, et al. Il maltrattamento all'infanzia. Manuale per gli operatori dell'area pediatrica. Roma - Il pensiero Scientifico Editore 2020.
- » 7. Latino - Il maltrattamento all'infanzia tra fattori di rischio e fattori di protezione - il medico pediatra 2020
- » 8. Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza, CISMAI, Fondazione Terre des Hommes Italia. Seconda Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia. Risultati e prospettive - 2021.
- » 9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Division of Violence Prevention website - 2022.



## Ilaria Pezone

Secretary of the Italian Society of Hospital Pediatrics (SIPO)

Board Member of the National Asthma Commission of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP)

Pediatric Unit "San Giuseppe Moscati" Hospital, Aversa, ASL Caserta

### NUOVE LINEE GUIDA SULLA BRONCHIOLITE

### NEW GUIDELINES ON BRONCHIOLITIS

Bronchiolitis is an acute respiratory illness that is the leading cause of hospitalization in young children in high-income countries. Respiratory syncytial virus accounts for 60-80% of bronchiolitis presentations. The diagnosis of bronchiolitis is based on the clinical history and physical examination. The mainstays of management are largely supportive, consisting of fluid management and respiratory support.

Evidence suggests that the use of high-flow therapy in bronchiolitis is limited to rescue therapy after standard subnasal oxygen failure only in hypoxic newborns and does not decrease the rates of admission or intubation of the intensive care unit. Glucocorticosteroids, salbutamol and antibiotics did not show benefits, and the use of hypertonic saline in bronchiolitis requires further testing. Evidence is very poor in the intensive care unit. Because of the lack of effective treatment, the reduction of morbidity must be based on preventive measures. Despite systematic reviews and international clinical practice guidelines promoting supportive rather than interventional therapy, universal de-implementation of interventional care in bronchiolitis has not occurred and remains a major challenge.

**Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)** è la causa più frequente di infezione delle vie aeree nei bambini al di sotto dei 2 anni e la bronchiolite ne è la principale manifestazione, che rappresenta a sua volta la principale causa di ospedalizzazione sotto l'anno di vita<sup>1</sup>.

Negli ultimi 2 anni in Italia e nel mondo ci sono state pesanti epidemie di bronchiolite che hanno messo in difficoltà i sistemi sanitari per saturazione dei posti letto nei reparti e nelle terapie intensive. La maggior parte dei ricoveri riguarda lattanti nel primo anno di vita. La pandemia legata al Covid ha comportato cambiamenti drastici nella curva epidemica di questo virus. Le misure di sanità pubblica imposte dai vari Paesi tra cui l'Italia, in particolare il distanziamento sociale, il lavaggio più frequente delle mani, l'utilizzo delle mascherine, i lockdown e la chiusura delle scuole, hanno portato a una drastica riduzione del numero di casi di bronchiolite e delle ospedalizzazioni in tutto il mondo nel tipico periodo epidemico, e poi ad un picco di diffusione del VRS al di fuori della canonica stagionalità. Quando tali misure sono state revocate abbiamo assistito ad un drastico aumento della circolazione del virus, con picchi in periodi atipici dell'anno e un impatto considerevole sui servizi sanitari<sup>2</sup>.

Il capside virale del VRS è composto da 10 proteine. La proteina G e la proteina F sono le più importanti per la patogenesi della infezione e per la risposta immunitaria dell'ospite.

Il rischio di infezione grave è particolarmente elevato nei bambini sotto ai 3 mesi di vita o con fattori di rischio quali la prematurità, la displasia broncopolmonare e le cardiopatie congenite<sup>3</sup>.

Nei bambini sotto le 6 settimane di vita e nei prematuri si verificano di frequente apnee. Nei bambini piccoli (< 12 mesi) bronchiolite e polmonite sono le principali manifestazioni mentre nei bambini sopra i due anni di vita si osservano quadri di rinofaringite<sup>4</sup>.

Le nuove linee guida Italiane pubblicate nel 2023 sanciscono alcuni punti cardine nella terapia e management della bronchiolite.

La diagnosi di bronchiolite si basa sulla storia clinica e sull'esame obiettivo.

I test di laboratorio di solito non sono indicati di routine dei neonati con bronchiolite<sup>1, 8-9</sup>. L'emocromo completo, gli elettroliti sierici, l'emogasanalisi, l'analisi delle urine e l'urinocoltura non devono essere eseguiti di routine. Una co-infezione batterica è raramente associata a bronchiolite; Pertanto, sia le linee guida nazionali che internazionali<sup>1, 8-9</sup> raccomandano di non eseguire emocromo e colture complete a meno che non vi siano prove cliniche o forti sospetti di sepsi.

Allo stesso modo, non è stato dimostrato il valore dell'identificazione di una specifica eziologia virale che causa la bronchiolite. Il test RSV (tampone nasofaringeo) può essere preso in considerazione in ambito ospedaliero per la coorte, la riduzione dell'uso di antibiotici e la sorveglianza epidemiologica. La reazione a catena della polimerasi tradizionale o in tempo reale (RT-PCR) rimane il test diagnostico gold standard. Tuttavia, è più costoso e non sempre disponibile rispetto al rilevamento dell'antigene (immunofluorescenza, immunodosaggio enzimatico).

La radiografia del torace non è raccomandata di routine e dovrebbe essere ampiamente limitata, in quanto potrebbe esporre il paziente a procedure non necessarie e dannose. È stato stimato che i bambini con bronchiolite sottoposti a radiografia del torace hanno una probabilità 10 volte maggiore di ricevere antibiotici<sup>11</sup>.

A questo proposito, l'ecografia polmonare eseguita in ambiente ospedaliero ha dimostrato di aiutare a stratificare il rischio di bronchiolite e prevedere l'insufficienza respiratoria e la necessità di ventilazione invasiva senza i rischi associati alle radiazioni ionizzanti.

Di conseguenza, l'ecografia polmonare sembra essere uno strumento fattibile che potrebbe aiutare il medico a confermare l'impressione clinica, prevedere il ricovero ospedaliero, la gravità della bronchiolite, la necessità di supporto respiratorio e la durata della degenza ospedaliera<sup>12,13,14</sup>.

Tuttavia, sono necessari studi multicentrici per determinare il suo valore nella routine clinica, l'impostazione più ottimale e la popolazione target.

I sintomi clinici sono suggestivi ma non specifici come rinorrea e/o infezioni del tratto respiratorio superiore; primo episodio di distress respiratorio associato a tosse; crepiti e/o sibili; dispnea; polipnea; aumento dello sforzo respiratorio che si manifesta con dilatazione nasale, grugniti, uso dei muscoli accessori o retrazioni della parete toracica intercostale e/o sottocostale; bassi livelli di saturazione di ossigeno, apnea; cambiamenti nel colore della pelle; difficoltà di alimentazione; letargia; e febbre.

I fattori di rischio per le forme gravi e i segni di peggioramento delle condizioni cliniche, quali l'alimentazione ridotta, l'aumento della frequenza respiratoria, la comparsa di respiro

affannoso, l'uso di muscoli accessori, la cianosi, l'apnea, la riduzione dei pannolini bagnati o aspetto generalmente tossico, dovrebbero essere prontamente riconosciuti.

I cardini della gestione terapeutica sono in gran parte di supporto, costituito dalla somministrazione di fluidi e del supporto respiratorio.

L'evidenza suggerisce che l'uso della terapia ad alto flusso nella bronchiolite è limitato alla terapia di salvataggio dopo l'insufficienza dell'ossigeno standard subnasale solo nei neonati ipossici e non diminuisce i tassi di ammissione o intubazione in unità di terapia intensiva. I glucocorticosteroidi, il salbutamolo e gli antibiotici non hanno mostrato benefici e l'uso di soluzione salina ipertonica nella bronchiolite richiede ulteriori test<sup>1</sup>.

Gli studi clinici non suggeriscono alcun beneficio con l'uso di glucocorticoidi o broncodilatatori, ulteriori lavori sono necessari invece per supportare l'uso della soluzione ipertonica nella bronchiolite.

La terapia della bronchiolite, quindi, è solamente di supporto: di conseguenza, la profilassi dell'infezione è fondamentale e il suo cardine è rappresentato dalla prevenzione igienico-ambientale consistente nel lavaggio accurato delle mani e nell'evitamento dell'esposizione al fumo di sigaretta e degli ambienti affollati e dall'utilizzo di anticorpi monoclonali come il Palivizumab e il Nirsevimab.

### Bibliografia

- » 1. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014;24(40):65.
- » 2. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in infants and young children. 2020.
- » 3. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1793–1794.
- » 4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–958.
- » 5. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):888–900.
- » 6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474–e1502.
- » 7. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19(9):485–498.
- » 8. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474–e1502.
- » 9. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health.* 2019;55:42–53. doi: 10.1111/jpc.14104.
- » 10. S. R. Dalziel, L. Haskell, S. O'Brien, M. L Borland, A.C. Plint, F.E Babl, et al. Bronchiolitis. *The Lancet.* 2022; 400 (10349), 392-406.
- » 11. Oakley E, Brys T, Borland M, Neutze J, Phillips N, Krieser D, et al. Medication use in infants admitted with bronchiolitis. *Emerg Med Australas.* 2018;30(3):389-397
- » 12. La Regina DP, Bloise S, Pepino D, Iovine E, Laudisa M, Cristiani L, Nicolai A, Nenna R, Mancino E, Di Mattia G, Petrarca L, Matera L, Frassanito A, Midulla F. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Jan;56(1):234-239
- » 13. San Sebastian Ruiz N, Rodríguez Albarrán I, Gorostiza I, Gallettebeitia Laka I, Delgado Lejonagoitia C, Samson F. Point-of-care lung ultrasound in children with bronchiolitis in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr.* 2021 Jan;28(1):64-68.
- » 14. Toma P. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 2013 May;172(5):713.



## Rino Agostiniani

Direttore Area Pediatria e Neonatologia, ASL Toscana Centro, Firenze.

Vice-Presidente Società Italiana di Pediatria (SIP)

### ECOGRAFIA CLINICA IN PEDIATRIA

La sempre maggiore diffusione dell'indagine ecografica nello studio di molteplici distretti corporei, ha profondamente modificato l'iter diagnostico strumentale in numerosi scenari clinici dell'età pediatrica.

L'innocuità, la facilità di esecuzione, il costo relativamente modesto e l'elevata sensibilità diagnostica rappresentano le principali peculiarità della metodica.

Alcuni aspetti tecnici, come i minori spessori da attraversare ed il minor contenuto in grasso dei tessuti, rendono i bambini soggetti ottimali per la diagnostica ecografica; inoltre gli esami sono ben tollerati dai piccoli pazienti ed apprezzati dai loro genitori, non dolorosi né invasivi e non necessitano (se non in casi particolari) di fastidiose preparazioni e/o sedazione.

I radiologi, spesso non in possesso di esclusive competenze pediatriche, sono sempre più diffusamente affiancati da clinici (neonatologi e pediatri) che vedono nell'ultrasonografia un utile strumento al servizio delle proprie capacità diagnostiche ("ecografia clinica").

Per le sue caratteristiche l'ecografia appare come uno strumento ideale di integrazione della visita medica, aumentandone l'accuratezza e fornendo risposte in tempo reale a molte delle questioni cliniche aperte, senza interrompere la comunicazione diretta col bambino e la sua famiglia.

L'esame può essere eseguito al letto del paziente, sia nel reparto di degenza che in ambulatorio, ma anche in situazioni di emergenza, nel DEU od in sala operatoria, in maniera tempestiva e con la possibilità di controlli seriati per apprezzare l'evoluzione della patologia e la risposta all'eventuale trattamento.

I campi di applicazione dell'ecografia appaiono ogni giorno più ampi: da sempre eccellente per i tessuti molli, si è dimostrata utile anche per lo scheletro ed il parenchima polmonare, per lungo tempo considerati tecnicamente non esplorabili con gli ultrasuoni.

Notevoli sono l'accuratezza diagnostica e l'efficacia della metodica ecografica nei confronti di una vasta gamma di patologie e situazioni cliniche, dall'addome acuto alle pneumopatie, dalle urgenze cardiologiche a quelle urogenitali, dalla traumatologia al supporto di procedure invasive.

I risultati ottenuti nel campo dell'emergenza-urgenza hanno determinato l'inserimento dell'ecografia in numerosi percorsi diagnostici, come la procedura FAST per i traumi addominali chiusi, la flow chart per la diagnosi delle dispnee acute e dello pneumotorace, i



protocolli per l'esclusione della gravidanza extrauterina nelle adolescenti, per il sospetto tamponamento cardiaco, per l'ipovolemia, l'appendicite, lo scroto acuto.

Le caratteristiche salienti dell'ecografia permangono la sicurezza, l'ottima performance e l'assenza di radioesposizione; per questo rappresenta quasi costantemente l'esame di prima scelta negli algoritmi diagnostici, soprattutto in età evolutiva.

Per evitare radiazioni ionizzanti, a supporto del concetto ALARA (as low as reasonably achievable), l'ecografia già abitualmente è la tecnica preferita nell'imaging pediatrico. L'innocuità, la facilità di esecuzione, il costo relativamente modesto e l'elevata sensibilità diagnostica rappresentano le principali peculiarità della metodica.

Ciò che i moderni apparecchi ecografici consentono di visualizzare nei bambini è completamente diverso rispetto ai pazienti adulti, soprattutto se obesi; alcuni aspetti tecnici, come i minori spessori da attraversare e il ridotto contenuto in grasso dei tessuti, giustificano queste differenze e rendono i bambini soggetti ottimali per la diagnostica ecografica.

In questo articolo ci concentreremo sulle applicazioni degli ultrasuoni come strumento diagnostico di comuni patologie addominali pediatriche, discutendo le relative diagnosi differenziali e come essi possano fornire, in modo rapido e affidabile, informazioni con implicazioni terapeutiche decisive.

Descriveremo l'utilità diagnostica dell'ecografia in tre situazioni dove la tempestività della diagnosi risulta determinante nelle scelte terapeutiche e nella prognosi: la stenosi ipertrofica del piloro, l'invaginazione intestinale e l'appendicite acuta.

### **Stenosi ipertrofica del piloro**

La stenosi ipertrofica del piloro è la causa più comune di vomito nei neonati che richiedono un intervento chirurgico. Sebbene l'eziologia non sia chiaramente definita, la malattia è causata da un ispessimento e allungamento della tonaca muscolare del piloro che determina un restringimento patologico del canale pilorico, con conseguente ostruzione.

L'incidenza è di 3 casi ogni 1000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 4 a 1.

Il periodo di insorgenza si colloca tra le 2 e le 8 settimane di vita, con maggior prevalenza tra 3 e 5 settimane.

Dopo aver ricordato che l'esame è più difficile a stomaco vuoto, elenchiamo le caratteristiche ecografiche da ricercare (figura 1):

- Tonaca muscolare ispessita (ipoecogena)
- Raccolta centrale di echi (lume, mucosa, sottomucosa)
- Muscolo pilorico protrudente nell'antro gastrico, incurvato e allungato ("a cervice uterina")
- Modificazioni funzionali (canale pilorico permanentemente chiuso, retroperistalsi gastrica, possibile RGE)

I valori soglia condivisi dalla letteratura sono:

- Spessore tonaca muscolare: = o >3 mm (parametro più importante, con accuratezza 100%)
- Diametro globale del piloro: 12 mm (accuratezza 92%)
- Lunghezza del canale pilorico: = o >15 mm (accuratezza 94%)

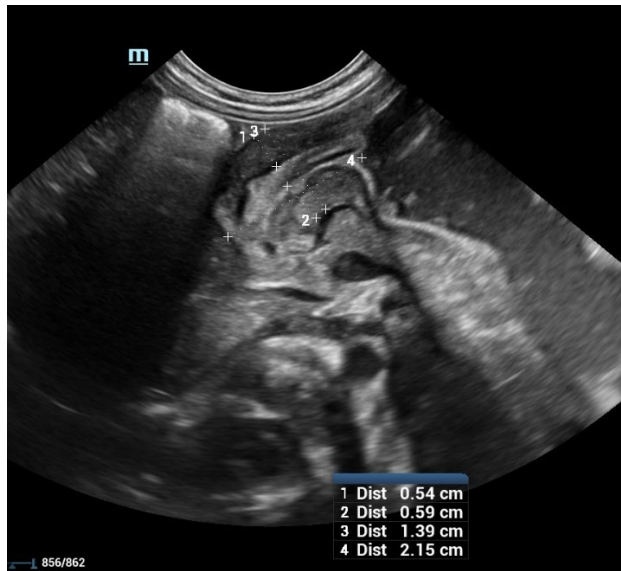


Figura 1

### Invaginazione intestinale

L'invaginazione è la principale causa di ostruzione intestinale nella popolazione pediatrica.

Si verifica principalmente nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni (80% dei casi) ed anche in questo caso il rapporto maschi/femmine è 4 a 1.

Tipicamente la sede è ileo-ceco-colica (90%).

L'incidenza è di 1-4 ogni 1000 nati vivi e nella maggior parte dei casi l'invaginazione è idiopatica; solo una piccola percentuale trova origine da una situazione patologica sottostante (polipi, duplicazioni, tumori, diverticolo di Meckel, porpora di Shönlein-Henoch).

Il clisma (con bario o con aria) è il trattamento iniziale di scelta, e risulta risolutivo in una larga percentuale di casi se la diagnosi è stata tempestiva (90%), mentre solo una piccola parte richiede un trattamento chirurgico.

Se la diagnosi non viene formulata in modo tempestivo possono verificarsi importanti complicanze, prima di tutto minore probabilità di successo nella riduzione con il clisma, ma anche necrosi intestinale con perforazione, peritonite, sepsi.

### Caratteristiche ecografiche

Abituamente l'invaginazione si trova sul lato destro dell'addome, dove ecograficamente risulta apprezzabile una "massa" di 3-5 cm di diametro.

La variabilità dell'aspetto ecografico dipende dall'entità dell'edema della parete del segmento invaginato. Possono infatti essere distinte due pareti dell'invaginato: una più interna ed una che, dopo essersi ribaltata su sé stessa, decorre parallelamente all'esterno della precedente. L'edema parietale del segmento invaginato è determinato dall'ostruzione venosa, con conseguente essudazione di liquido. L'edema è maggiore all'apice dell'invaginato ed interessa sia la parete esterna che quella interna.

Nell'immagine ecografica non compare la parete dell'invaginante, poiché la persistenza di una normale irrorazione evita l'edema della parete.

Nella scansione longitudinale si riconosce il caratteristico segno dello “pseudorene” (figura 2), mentre sul piano trasversale si può osservare un segno a “cerchi concentrici” o a “bersaglio”, in funzione del livello della sezione (figura 3).

L'ecografia è il metodo diagnostico d'elezione, con alto valore predittivo negativo (99,7%) ed una sensibilità e specificità rispettivamente del 97,9% e del 97,8%.

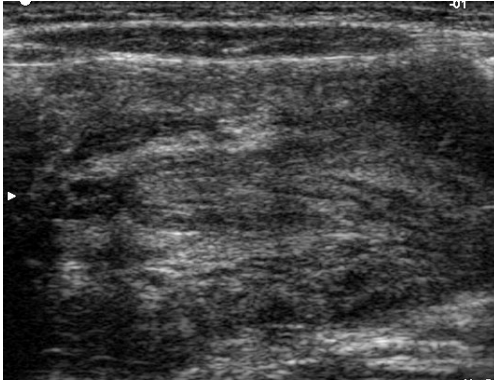


Figura 2



Figura 3

### Appendicite acuta

L'appendicite acuta è una delle indicazioni chirurgiche più comuni nella popolazione pediatrica. Frequentemente un'appendicolita, feci compatte o iperplasia del follicolo linfoide ostruiscono il lume dell'appendice causando una sequela di eventi progressivamente più gravi (ostruzione, distensione, ischemia, infezione, necrosi, perforazione).

Il picco di incidenza si verifica nella seconda decade di vita con età mediana della diagnosi tra 10 e 11 anni, mentre il rischio di perforazione è maggiore nei più piccoli (75% sotto i 4 anni).

La malattia è più comune nei maschi e la prevalenza aumenta nei mesi estivi.

La diagnosi di appendicite acuta è clinicamente difficile, poiché i sintomi di presentazione spesso sono aspecifici o atipici. Con una formazione adeguata, è possibile diagnosticare accuratamente l'appendicite nella popolazione pediatrica utilizzando l'ecografia point-of-care.

Sebbene la tomografia computerizzata (TC) sia considerata il gold standard per la diagnosi (in particolare negli USA), l'ecografia è la modalità di imaging iniziale preferita nella popolazione pediatrica per la ridotta esposizione alle radiazioni ionizzanti.

### Caratteristiche ecografiche

Per migliorare la visualizzazione dell'appendice si raccomanda di applicare una compressione graduale e continua dell'addome per spostare il gas intestinale e ridurre la distanza tra la sonda e l'appendice (tecnica della compressione graduata, Puylaert, 1986).

L'appendice normale appare come una struttura tubolare non peristaltica, comprimibile e a fondo cieco. La percentuale di visualizzazione dell'appendice normale in bambini ed adolescenti è compresa tra 10 e 67%.

Se il dolore del paziente è ben localizzato, conviene iniziare l'esame dal punto di massima dolorabilità.

In corso di appendicite la lunghezza aumenta (fino a 5-6 cm) ed il diametro trasverso appare > 6 mm; la struttura risulta non comprimibile, con assenza di peristalsi. (figure 4-5).

La stratificazione parietale permane ben evidente nelle forme catarrali, meno nelle forme flemmonose.

La presenza di appendicoliti è stimata nel 15-20% dei casi.

L'aumentata vascolarizzazione della parete dell'appendice, visualizzata dal color-doppler, è indicativa di infiammazione, ma ha una bassa sensibilità.

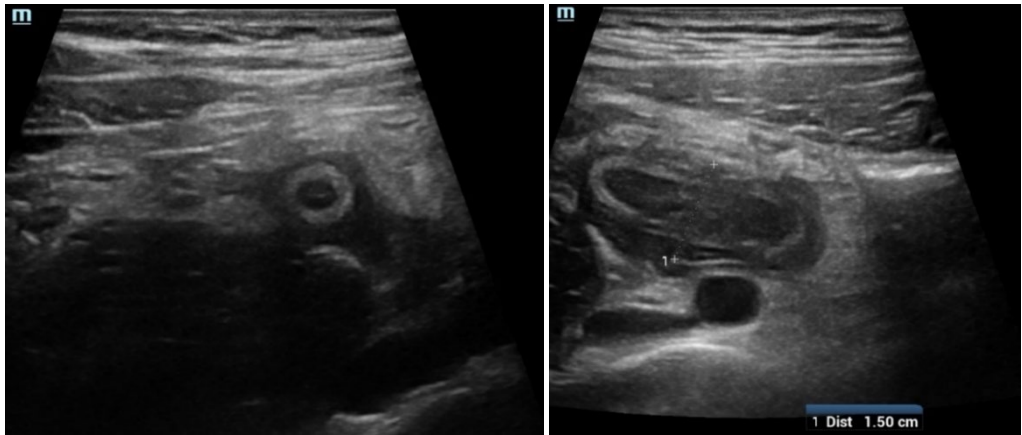
Come espressione di una evoluzione del quadro clinico è possibile apprezzare una raccolta liquida periappendicolare o pelvica, un ispessimento del fondo cecale (tiflite) ed il coinvolgimento flogistico del grasso mesenterico periappendicolare, che appare ispessito ed iperecogeno.

Frequente l'interessamento dei linfonodi mesenterici.

Riconoscere la perforazione dell'appendice può essere difficile: i marker associati alla perforazione includono la perdita della stratificazione parietale, la presenza di liquido periappendicolare e la formazione di ascessi. L'appendice può diventare comprimibile dopo la perforazione.

I falsi negativi all'esame ecografico possono essere dovuti all'impossibilità a comprimere adeguatamente la parete, obesità, posizione anomala dell'appendice e/o del ceco, ma, soprattutto, alla scarsa esperienza dell'operatore.

Importante ribadire che una ecografia "negativa" non esclude l'appendicite acuta se l'appendice normale non è stata identificata.



### Conclusioni

Un aspetto importante nel percorso di continuo miglioramento degli strumenti diagnostici in medicina è la consapevolezza delle sempre più ampie potenzialità legate all'impiego degli ultrasuoni.

Negli ultimi anni l'uso dell'ecografia da parte di non radiologi nelle problematiche addominali urgenti si è molto amplificato, con presenza di solide evidenze in letteratura che dimostrano come l'ecografia sia uno strumento prezioso per la diagnosi tempestiva di patologie gastrointestinali, anche nelle mani dei clinici.

I clinici vedono quindi nell'ultrasonografia un utile strumento al servizio delle proprie capacità diagnostiche ("ecografia clinica"), la cui affidabilità, però, dipende fortemente dalla competenza dell'operatore, che deve essere consapevole dei limiti e delle insidie che l'esame presenta.

I principali inconvenienti dell'ecografia addominale sono ben noti: oltre ai limiti legati alla fisica degli ultrasuoni, in particolare quando la presenza di aria a livello addominale è rilevante, va ricordato soprattutto la stretta dipendenza del risultato dalle capacità dell'operatore.

La mancata disponibilità di operatori dedicati 24/24 ore per 7 giorni la settimana è responsabile di ampie oscillazioni nell'impiego e nella accuratezza diagnostica della tecnica ecografica.

Certo è che, se il principale svantaggio nell'usare l'ecografia addominale è l'essere considerata "altamente dipendente dall'operatore", questo dovrebbe rappresentare un motivo per implementare percorsi formativi che mettano i pediatri nella condizione di imparare e perfezionare la tecnica, piuttosto che evitarla.

La definizione di percorsi formativi ben definiti all'interno della scuola di specializzazione in Pediatria rappresenterebbe la risposta ideale; in assenza, rimane compito delle società scientifiche di riferimento la realizzazione di iniziative formative dedicate di documentata efficacia.

### **Bibliografia**

- » The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology. August 18-19, 2001. *Pediatr Radiol* 2002;32:217-313.
- » Sivitz AB, Tejani C, Cohen SG. Evaluation of hypertrophic pyloric stenosis by pediatric emergency physician sonography. *Acad Emerg Med* 2013;20:646-651.
- » Gale HI, Gee MS, Westra SJ, Nimkin K. Abdominal ultrasonography of the pediatric gastrointestinal tract. *World J Radiol* 2016;8:656-667.
- » Doniger SJ, Salmon M, Lewiss RE. Point-of-care ultrasonography for the rapid diagnosis of intussusception: A case series. *Pediatr Emerg*
- » Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology* 1986;158:355-360.
- » Sivitz AB, Cohen SG, Tejani C. Evaluation of acute appendicitis by pediatric emergency physician sonography. *Ann Emerg Med* 2014;64:358-364.e354.
- » Doniger SJ, Kornblith A. Point-of-care ultrasound integrated into a staged diagnostic algorithm for pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:109-115.



## Enzo Tipo

Direttore Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Santobono, Napoli

### L'EQUILIBRIO ACIDO BASE IN URGENZA: I NUMERI CHE SALVANO LA VITA

L'equilibrio acido base è un fondamentale processo fisiologico che regola la stabilità del pH corporeo garantendo condizioni ottimali per il funzionamento cellulare e sistemico. Questo meccanismo intricato coinvolge la gestione equilibrata degli ioni idrogeno attraverso fenomeni di produzione, buffering ed eliminazione. Nel contesto pediatrico, la comprensione di questo equilibrio è essenziale per diagnosticare e gestire disturbi specifici che possono derivare da particolari condizioni cliniche. I principali disordini sono:

- **ACIDOSI RESPIRATORIA:** rappresenta una condizione clinica in cui vi è un eccesso di CO<sub>2</sub> risultante da una ventilazione polmonare insufficiente. Le patologie alla base sono essenzialmente respiratorie.
- **ALCALOSI RESPIRATORIA:** è una condizione caratterizzata da aumento eccessivo del pH ematico causato da una riduzione della pressione parziale della PaCO<sub>2</sub>. Questo disturbo è spesso associato a iperventilazione che può derivare da cause respiratorie, neurologiche o metaboliche.
- **ACIDOSI METABOLICA:** è caratterizzata da un accumulo anormale di acidi con riduzione del pH ematico. Questo squilibrio può derivare da varie cause. Disturbi renali, diabete ed altre condizioni metaboliche. La correzione di questa alterazione necessita dell'approccio alla patologia che ne è alla base
- **ALCALOSI METABOLICA:** è caratterizzata da un aumento del Ph ematico dovuto a un eccesso di bicarbonati o una perdita di acidi. Generalmente è causata da vomito o patologie renali. La correzione delle cause primarie comporta il riequilibrio dei gas ematici.

Per contrastare gli squilibri idroelettrolitici l'organismo mette in atto una serie di correttivi utilizzando, di priorità, i sistemi buffering fisiologici. Per questo molte di queste alterazioni non saranno assolute ma miste. Naturalmente con i calcoli dei compensi attesi si riuscirà, comunque, a stabilire l'origine del disturbo.



## Raffaele Falsaperla

Direttore Neonatologia e TIN, Policlinico San Marco, Catania

### DECALOGO DEL PEDIATRA: EMERGENZA NEUROLOGICA NEL PRIMO ANNO DI VITA

#### ABSTRACT

*Raffaele Falsaperla, Ottavia Avola*

*Pediatria e PS pediatrico, neonatologia e TIN, Policlinico San Marco Catania*

#### Introduzione

Le emergenze neurologiche nel primo anno di vita rappresentano un settore critico nella cura pediatrica, richiedendo una vigilanza particolare e competenze specifiche. L'identificazione precoce di anomalie neurologiche è fondamentale, poiché un intervento tempestivo può influire significativamente sui risultati a lungo termine. Questa presentazione affronta l'importanza generale del riconoscimento e della gestione delle emergenze neurologiche nei neonati, sottolineando la necessità di una comprensione approfondita dell'interazione complessa tra neurologia e pediatria.

#### Le Emergenze Neurologiche Più Frequenti

Il panorama delle emergenze neurologiche nei neonati è caratterizzato da una varietà di condizioni, ognuna delle quali richiede un approccio specifico. Tra le più frequenti emergenze neurologiche figurano i disturbi del Tono Muscolare. Invero, alterazioni nel tono muscolare rappresentano un segnale di possibile coinvolgimento neurologico, richiedendo una valutazione accurata. Inoltre, frequenti sono le **anomalie craniche e spinali**. Per questi motivi, esami cranici e spinali possono rivelare deformità o anomalie indicative di condizioni neurologiche sottostanti, come la spina bifida.

Vanno sicuramente citati i **problemi alimentari**: difficoltà durante l'alimentazione, la suzione o la deglutizione possono essere collegati a disturbi neurologici e richiedere un'attenta indagine.

In aggiunta, **ritardi nello sviluppo motorio**, inclusi raggiungimenti motori e postura, possono essere indicativi di problematiche neurologiche.

Considerando l'apparato visivo come un prolungamento visibile del Sistema Nervoso Centrale, le **alterazioni oculari e visive** sono sempre meritevoli di attenzione e monitoraggio. Cambiamenti nelle risposte visive, movimenti oculari anomali o anomalie oftalmologiche possono suggerire coinvolgimento neurologico.

Sicuramente, gli **episodi epilettici** rappresentano un'emergenza neurologica che richiede valutazione immediata, gestione appropriata e indagini specifiche.

Un aumento della pressione intracranica, spesso indicato da cambiamenti nelle dimensioni delle fontanelle, può essere causato da **idrocefalo**, richiedendo un'indagine più approfondita in considerazione di una possibile emergenza neurologica. Un segno importante è naturalmente l'irritabilità eccessiva o inconsueta, che può essere il primo campanello d'allarme di un'emergenza neurologica, come l'**encefalite**. Inoltre, vanno attenzionati i **disturbi del sonno**: alterazioni gravi nei modelli di sonno possono essere indicative di problemi neurologici, richiedendo una valutazione accurata.

Infine, i **Segni di Coma** rappresentano chiari segnali di disturbi neurologici che devono essere indagati e risolti con timing d'intervento estremamente rapido.

Comprendere la diversità di queste emergenze neurologiche è essenziale per garantire un approccio completo e mirato nella gestione di pazienti neonati con sospetto coinvolgimento neurologico.

### **Competenze Necessarie per una Gestione Efficace**

La gestione delle emergenze neurologiche richiede un insieme di competenze complesso. I pediatri devono dimostrare competenza nel riconoscimento precoce, utilizzando valutazioni meticolose dello sviluppo motorio, esami accurati del cranio e della colonna vertebrale e un'attenzione scrupolosa ai modelli di alimentazione neonatale. Inoltre, è necessaria una comprensione acuta dei parametri oculari e visivi per una valutazione completa. La collaborazione con neurologi specializzati e il mantenimento di un impegno continuo nello sviluppo professionale garantiscono una cura ottimale del paziente.

### **Decalogo per i Pediatri: Linee Guida per una Gestione Ottimale**

Viene presentato un decalogo che racchiude dieci linee guida imprescindibili per i pediatri coinvolti nella valutazione e gestione delle emergenze neurologiche nel primo anno di vita. Queste linee guida includono il riconoscimento precoce dei segni neurologici, il monitoraggio attento dello sviluppo motorio, la valutazione vigile delle fontanelle, l'esame completo delle strutture craniche e spinali, l'analisi scrupolosa dei modelli alimentari, regolari esami oftalmologici e il diligente follow-up dei risultati degli screening neonatali. È importante sottolineare l'importanza del coinvolgimento attivo dei genitori e l'impegno costante nell'apprendimento continuo, evidenziando l'approccio completo delineato in questo decalogo.

### **Conclusioni**

In conclusione, una solida base nel riconoscimento e nella gestione delle emergenze neurologiche nel primo anno di vita è indispensabile per gli operatori pediatrici. Integrando una comprensione completa delle emergenze più frequenti, perfezionando le competenze necessarie e aderendo al decalogo, i medici possono elevare lo standard di cura fornito ai neonati che affrontano sfide neurologiche. Questa presentazione cerca di sottolineare la natura critica dell'intervento precoce e dello sviluppo professionale continuo nell'ottimizzazione degli esiti per questa vulnerabile fascia di pazienti.





## Giuseppe Di Mauro

Presidente SIPPS (Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale)

Pediatra di Famiglia, Aversa

### IL RUOLO DELLA PEDIATRIA CHE CAMBIA VERSO LE NUOVE FAMIGLIE

Il progresso economico e tecnologico moderno e l'urbanizzazione hanno negli ultimi decenni rivoluzionato il modo di vivere nei paesi industrializzati modificando radicalmente il concetto stesso di famiglia. È sufficiente un rapido confronto fra le famiglie di oggi e quelle dei nostri genitori per renderci conto del cambiamento radicale verificatosi. Cos'è diventata oggi la famiglia? La profonda trasformazione subita meraviglierebbe non poco i nostri avi. Ho consultato diverse enciclopedie tutte prestigiose. La definizione che mi è sembrata più completa l'ho rinvenuta nell'enciclopedia francese "L'Univers Documentaire": "Unità di produzione, di riproduzione biologica e di consumo, la famiglia è ciò che permette alle società di esistere e di perpetuarsi".

Uno degli elementi nuovi che più ha contribuito a rivoluzionare il concetto di famiglia, comune a tutti i paesi industrializzati, è l'emancipazione femminile. La donna ha rivendicato e ottenuto parità dei diritti, pari opportunità di carriera e di trattamento economico, maggior voce in capitolo nell'educazione dei figli, possibilità di gestire la propria fecondità, di divorziare con maggiori tutele legali ecc. Il modello tradizionale della famiglia, cioè della coppia che vive insieme per tutta la vita e che accoglie sotto il suo tetto i nonni, tende a scomparire, mentre sono sempre più numerose le famiglie ricomposte da diverse unioni, sancite o meno dal matrimonio. I divorzi aumentano. In Francia si assiste oggi a un divorzio ogni due matrimoni, in Italia 1 ogni 5. Un numero sempre maggiore di coppie vive al di fuori dei modelli tradizionali. Il 30% dei bambini nasce al di fuori del matrimonio in Francia, il 15% in Italia.

Nell'odierna famiglia tipo i figli sono al massimo due. È la cosiddetta famiglia "nucleare" ridotta al nucleo essenziale: genitori più uno o due figli. Il numero limitato di figli fa sì che su di essi si focalizzi l'attenzione non solo dei genitori ma dell'intera società. Ciò perché va sempre più rafforzandosi il concetto dell'utilità del bambino per la collettività.

Ma cerchiamo di analizzare più da vicino come sono cambiate le figure del padre, della madre e del bambino di oggi.

Certamente il padre di oggi non somiglia per nulla a suo padre. Lavora e si impegna a fondo nel suo lavoro. Cerca di mantenersi giovane, di instaurare un rapporto amichevole con i figli, cerca di condividere le responsabilità e i lavori domestici con sua moglie, dialoga con i figli. In tal modo il gap generazionale pian piano scompare. Si sente colpevole per qualsiasi condizione in grado di rendere infelice il proprio figlio. Ha scarsa capacità di porre dei limiti alle richieste dei

figli. Ci ritroviamo con bambini per i quali si mette in atto ogni sorta di protezione dal mondo esterno, viziati all'inverosimile ai quali sono stati risparmiati persino i no più ovvii e naturali. Una generazione di bambini cresciuti in questo modo è destinata a produrre una generazione di adolescenti con scarsa capacità di dare prova di sé.

Problemi sostanziali in grado di riverberarsi sui bambini e sugli adolescenti si rinvergono anche nella figura materna. Sul piano sociale e professionale la maggior parte delle donne ha effettuato una scalata evidente e sostanziale. Hanno conquistato leggi più giuste, raggiunto l'indipendenza e dimostrato di riuscire ad assumersi responsabilità di rilievo nella società. Ma ovviamente subiscono le conseguenze di questa emancipazione.

Una madre che lavora non ha la possibilità di seguire il figlio a casa e a scuola. Il bambino pranza alla mensa scolastica, viene affidato alla baby-sitter, frequenta il doposcuola. Questa donna corre da una parte all'altra, si sente continuamente colpevole di non poter seguire il figlio, è costretta a delegare il suo ruolo a persone e a strutture che si prendano cura del figlio. Molte donne scelgono di dedicarsi prima alla carriera e di avere un figlio più in là. Non è raro che una donna diventi madre a quarant'anni. In tutto ciò resta poco spazio per l'uomo con cui vive per cui spesso il rapporto entra in crisi. In Francia sei milioni di donne vivono da sole.

Nella società moderna il bambino è sempre più abbandonato a se stesso e sempre più solo. Torna a casa e non trova nessuno. In famiglia lavorano tutti. Subito la sua attenzione si rivolge alla Tv, tastiera del computer, al frigorifero. Se i mezzi finanziari della famiglia lo consentono, a casa trova una studentessa che lo assiste nei compiti o la baby-sitter. Ma probabilmente deve anche andare a pianoforte, a calcio, a ginnastica o a danza. Oggi si fa uno sport o addirittura due, si fa musica e in più bisogna farcela a scuola: si fa, si fa... senza avere il tempo di riflettere, di meditare, di sognare il futuro. I giovani "fanno" e non pensano più.... Risultato fanno male e si angosciano!

I bambini rischiano di essere assorbiti da mille (pre)occupazioni che impediscono loro di vivere momenti di serenità e di riposo; e spesso i genitori neanche se ne accorgono.

I bambini di oggi fanno molte più cose di quante ne sapessimo noi alla loro età. Per apprendere e conoscere il mondo non hanno più soltanto i genitori e la scuola a loro disposizione ma altri strumenti più attraenti come la televisione e i computer. Diventano impazienti di crescere e si deprimono se non ottengono subito ciò che desiderano. Tutto ciò riflette bene la filosofia della nostra società dell'"usa e getta".

Il bambino ha bisogno dei suoi genitori e degli adulti per crescere. Deve sentirsi amato, rispettato e rassicurato. Da parte dei genitori è importante far accettare i divieti e le regole indispensabili per il suo equilibrio fisico e psichico. Il bambino li accetta tanto più facilmente quanto più si sentirà amato e rispettato.

In tale contesto non è più ammissibile un pediatra ancorato ad una concezione "fisica" della medicina. Si rende necessario un pediatra diverso per bambini che sono cambiati, un pediatra che si faccia carico del disagio emozionale, psicologico e ambientale del bambino prima e dell'adolescente poi. Dovrebbe ridisegnarsi un nuovo ruolo di ... amico, difensore e manager diventando il fulcro della rete di protezione, tutela e assistenza del bambino e dell'adolescente. A differenza di altre figure professionali il pediatra di famiglia è in una posizione privilegiata per svolgere tale ruolo in quanto è costantemente a contatto con il bambino, la famiglia e il suo ambiente di vita, per cui si trova più di altri in condizione di cogliere i primi segnali di allarme di una condizione di disagio da discutere con i genitori, gli insegnanti e gli altri operatori sociali in modo da concordare un programma di intervento.

Il disagio giovanile viene molto spesso interpretato partendo da un'ottica adulta per cui si arriva facilmente ad affermare che i bambini e gli adolescenti sono "difficili da capire" e "difficili da educare". In realtà come sostiene la psicoanalista francese Françoise Dolio: "Parliamo molto dei bambini ma poco con i bambini". L'esperienza del pediatra, invece, insegna che, se debitamente interrogati e ascoltati, anche i più piccoli sanno dire che cosa dovremmo fare per migliorare la qualità della loro vita.

Il pediatra di famiglia si trova nella posizione più favorevole per leggere questo disagio, per essere il portavoce dei diritti dei bambini e degli adolescenti, per divenire il moderno difensore dell'infanzia.

L'istituzione della pediatria di libera scelta, diffusa ormai capillarmente su tutto il territorio nazionale, ha rappresentato un'esigenza non altrimenti eludibile e garantisce la prima protezione dell'infanzia. Il pediatra di libera scelta arriva in tutte le famiglie dove c'è un bambino. In questo modo non solo si fa carico dei problemi di salute ma è in condizione di orientare i genitori verso corrette pratiche di accudimento e di relazione. Costituisce il fulcro per assicurare una risposta unitaria e globale ai bisogni emergenti (tutela dell'età evolutiva, tutela della famiglia, delle fasce socialmente deboli, dell'handicap) tramite l'integrazione con le Unità Operative Territoriali e le Unità Operative Ospedaliere.

Ma per farsi carico di tali nuove esigenze è necessario riorganizzare la risposta sanitaria e far fronte all'improprio aumento della domanda di prestazioni da parte delle famiglie. Negli ultimi decenni le infezioni, che costituiscono il 90% della patologia infantile, sono state falcidiate da efficaci prevenzioni e terapie innovative. Il poco che resta rischia l'eliminazione a breve: i vaccini per farlo sono già in arrivo. Nel contempo una quantità enorme anche di patologia non infettiva è diminuita grazie alla migliorata assistenza, alla diagnosi prenatale, agli screening post-nascita ecc. Oggi hanno poche possibilità di nascita patologie che solo ieri comportavano centinaia di ricoveri (esempi sono la talassemia major e le tetraparesi spastiche).

Ma in controtendenza a tale benessere è corrisposto un aumento della domanda di prestazioni delle famiglie per i figli influenzato da vari fattori, tra cui la bassa natalità. I figli rari, unici e tardivi sono circondati da un mondo di anziani (genitori, zii, nonni, bisnonni) che li ritengono di continuo malati o potenzialmente ammalabili. L'attesa tra comparsa dei sintomi e richiesta di visita si è andata sempre più riducendo. Ne è derivato un aumento incontrollabile di prestazioni improprie negli studi dei pediatri di famiglia e dei codici bianchi e verdi nei Pronto Soccorso (+ 400% nell'ultimo decennio). Il lavoro delle mamme rende inevitabile il ricorso all'Asilo Nido. Il bambino immesso in comunità nelle prime fasi della vita ammalava cinque volte di più. Prevalgono virus innocui che una volta si autorisolvevano con un po' di pazienza. Oggi determinano visite negli ambulatori dei Pdf, nei PS sino a ricoveri urgenti. Tale realtà va gestita per permettere al pediatra di famiglia di rivolgere le sue energie alle nuove esigenze poste dalle mutate condizioni sociali: assistenza a bambini a rischio sociale, assistenza al bambino con malattie croniche attraverso adeguati piani in grado di favorire la "deospedalizzazione", il preservare e ripristinare il benessere psichico in età evolutiva, salvaguardia della salute degli adolescenti attraverso la partecipazione attiva a percorsi di prevenzione, informazione ed educazione sanitaria, attenzione ai maltrattamenti, abusi, sfruttamenti sessuali dei minori, lotta contro il lavoro minorile e contro il lavoro nero degli adolescenti, attenzione ai minori stranieri favorendo l'integrazione e l'utilizzo dei servizi.

Purtroppo le organizzazioni sanitarie dell'assistenza sono disposte come se esistessero ancora malattie scomparse e non fossero cambiati i bisogni di salute. Tali bisogni emergenti vengono di fatto trascurati in una "disorganizzazione organizzata" della pediatria italiana.

Appare evidente da tutto quanto detto che nel prossimo futuro ci si presenta una sfida entusiasmante per ridisegnare il ruolo e la funzione del pediatra in grado di rispondere efficacemente alle nuove esigenze sanitarie che sono poste dalle mutate condizioni sociali.

**V. Manni**

Direttore UOC – ORL, Ospedale San Giuseppe Moscati, Aversa

**M. L. Romano**

Ospedale San Giuseppe Moscati, Aversa

## URGENZE IN ORL PEDIATRICA: EMORRAGIA POSTOPERATORIA NELL'INTERVENTO DI ADENOTONSILLECTOMIA

*V. Manni, E.A. Massimilla, G. Motta, M.L. Romano*

**Premessa**

L'intervento di adenotonsillectomia rappresenta una delle procedure chirurgiche più frequentemente attuate nella chirurgia ORL sia nel paziente pediatrico che nel paziente adulto. La maggior parte di questi interventi chirurgici vengono ora eseguiti in giornata, con conseguente spostamento della gestione delle complicanze postoperatorie dal contesto ospedaliero alle cliniche di assistenza primaria e ai dipartimenti di emergenza e pronto soccorso. Quindi, oggi oltre allo specialista ORL, il medico d'urgenza, il pediatra di fiducia, dovrebbero avere familiarità con la procedura, il decorso postoperatorio e la gestione delle complicanze potenzialmente letali associate alla tonsillectomia. La mortalità associata alla tonsillectomia è principalmente correlata alle complicanze dell'anestesia, emorragia e all'iponatremia postoperatoria. L'emorragia rappresenta la complicanza più temibile nell'intervento di adenotonsillectomia.

In base ai dati del *Nationl Prospective Tonsillectomy Audit* e ai numerosi studi in letteratura, viene evidenziata l'importanza dei fattori correlati all'evento emorragico: la tecnica chirurgica, l'età e

il genere. La prevenzione dell'emorragia postoperatoria si basa sulla vigile attesa del piccolo paziente che deve essere rivalutato al momento dell'uscita dal blocco operatorio, diverse volte durante la degenza post-operatoria e infine durante i controlli periodici post-operatori. Inoltre, è importante ricordare che nella sola adenoidectomia può essere previsto il ricovero in *day surgery*, mentre nell'adenotonsillectomia si ricorre ad un ricovero che prevede almeno una notte di degenza; ciò è previsto per una maggiore incidenza di emorragia postoperatoria.

L'alta incidenza dell'intervento di adenotonsillectomia ha creato la convinzione nel mondo scientifico che esso sia un intervento facile e routinario, che per quanto sia un concetto condivisibile da un punto di vista tecnico, nella pratica chirurgica nonostante l'evoluzione e l'affinamento delle svariate tecniche, necessita di un'estrema attenzione e rigore per le possibili e temibili complicanze fino all'exitus. Infatti, la tonsillectomia si associa ad un rischio peri-operatorio intorno al 2%, e di mortalità post-operatoria di 1 decesso ogni 10.000-35.000 casi.

### **Epidemiologia**

L'obiettivo in accordo con i dati presenti in letteratura è quello di ricercare tecniche chirurgiche in grado di limitare i rischi e le complicanze che possano portare all'emorragia tonsillare. L'emorragia tonsillare post-tonsillectomia ha un rischio di incidenza tra lo 0,5% ed il 24%, tuttavia questi dati sono basati su una miscellanea di parametri diversi. In una revisione della letteratura di Blakley (2008), viene riportata un'incidenza di emorragia media del 4,5%. Tuttavia, questi ultimi devono tener conto di una differenza tra emorragia primaria e secondaria. Per l'appunto, in uno studio multicentrico di Tomkinson (2011), si fa riferimento a percentuali specifiche riguardanti lo 0,1% di emorragie primarie minori (senza ritorno in sala operatoria), l'1,8% riguardanti le emorragie secondarie minori (senza ritorno in sala operatoria) ed infine l'1,5% riguardanti emorragie che hanno richiesto intervento chirurgico. Per quanto riguarda gli episodi di sanguinamento post-adenoidectomia, il tasso di incidenza di sanguinamento è più basso rispetto al sanguinamento post-tonsillectomia e sembra essere nettamente meno correlato alle tecniche utilizzate. Il tasso di incidenza varia tra lo 0,8% e l'1,1% secondo i dati riportati in letteratura.

In conclusione, la differenza tra i dati di letteratura risulta correlata al fatto che possa essere considerata come emorragia una complicanza richiedente ricovero ospedaliero o semplicemente un'emorragia facilmente gestibile ambulatorialmente.

Emergono tuttavia delle congruenze dai vari studi in letteratura, nei quali si evidenzia come un episodio di sanguinamento lieve abbia in una percentuale del 10,2% un secondo episodio di sanguinamento grave e necessiti di ospedalizzazione per intervento. Altre evidenze spiegano come le tecniche a freddo, rispetto alle tecniche chirurgiche a caldo, possano dare una percentuale minore di emorragia; i maschi risultano avere una percentuale maggiore di emorragia rispetto alle femmine; i bambini di età inferiore ai 6 anni hanno un rischio emorragico tre volte minore rispetto ai bambini di età superiore ai 6 anni ed infine tassi più elevati di emorragia post-tonsillectomia sono associati all'età più avanzata (tra gli 11 e i 17 anni). È stato inoltre dimostrato che un'indicazione alla tonsillectomia in caso di infezioni croniche/ricorrenti è associata a un rischio più elevato di emorragia. In ultimo, si evince che gli interventi chirurgici eseguiti da chirurghi più giovani hanno una percentuale di emorragia minore rispetto ad interventi eseguiti di chirurghi più anziani.

### **La complicanza emorragica**

Le manifestazioni cliniche dell'emorragia post-tonsillectomia sono rappresentate dalla presenza di ematemesi e/o sangue cafeeo se parzialmente digerito, e dalla formazione di coaguli. Le

complicanze emorragiche possono essere distinte in primarie, quando si manifestano entro le 24 ore dopo l'intervento e secondarie quando avvengono entro le due settimane post-chirurgia.

Le emorragie primarie sono correlate allo stillo ematico in sede chirurgica, ad una incompleta emostasi per distacco accidentale o imperfetta legatura dei punti per perdita della forza dei materiali di sutura dovuta all'abbondante salivazione, ovvero dalla imperfetta causticazione delle arteriole o dalla conseguente perdita della forza di contrattura vascolare generata dalla componente antalgica esercitata dal muscolo costrittore e dal picco ipertensivo che si può verificare per stress chirurgico.

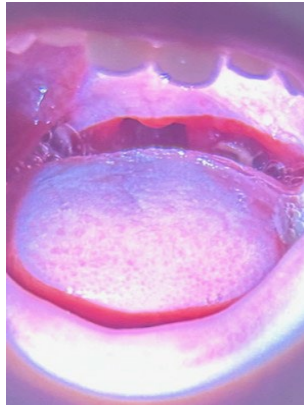


Fig.1 Punto di sutura in loggia tonsillare sinistra

È fondamentale, infatti, un'accurata emostasi durante l'intervento chirurgico.

Le emorragie secondarie sono correlate alla caduta dell'escara, che avviene in 6°-7° giornata e in 15° giornata più tardivamente. L'emorragia secondaria è definita come sanguinamento superiore a 24 ore dopo l'intervento chirurgico. È importante rendersi conto che, mentre l'esperienza clinica e gli studi scientifici hanno focalizzato l'attenzione sul picco di incidenza del sanguinamento tra i 5 e 7 giorni dopo l'intervento, i pazienti possono avere un'emorragia significativa in qualsiasi momento durante il periodo postoperatorio.

Il fattore principale che può favorire il sanguinamento è nella maggior parte dei casi rappresentato dalla ripresa di una regolare alimentazione che traumatizza la loggia tonsillare, dalle infezioni, dalla ripresa delle attività fisiche, dall'esposizione al sole. È interessante notare come le tecniche chirurgiche a caldo non sono un fattore di rischio indipendente per l'emorragia, ma le tecniche a freddo sono associate ad una minore incidenza di sanguinamento. In corso di una emorragia è necessario attuare repentinamente manovre di emostasi che possono essere diverse a seconda dell'entità dell'emorragia.

Una piccola digressione sulle emorragie sostenute da coagulopatie è doverosa. Distinguiamo difetti congeniti o acquisiti della coagulazione, piastrinopenie, vasculopatie. La malattia di Von Willebrand è il difetto della coagulazione più frequentemente riscontrato, con un'incidenza di 1 caso su 800-1000 pazienti, a seguire, l'emofilia A (deficit del fattore VIII), l'emofilia B (deficit del fattore IX). Pertanto, il medico dovrebbe concentrarsi sulla storia personale e familiare di eventuali pregressi sanguinamenti, di pregresso episodio di emorragia anomala o massiva. Nei pazienti con una storia riguardante la malattia di Von Willebrand o altra coagulopatia, è utile considerare la somministrazione di terapia sostitutiva, piastrine e plasma fresco congelato.

### Valutazione e gestione del paziente post-tonsillectomia

Per le prime due ore dopo l'intervento il piccolo paziente non deve bere e trascorso quest'arco temporale, può bere liquidi chiari, non caldi, zuccherati. Dopo 4-6 ore dall'intervento il paziente può mangiare un gelato. Nei più piccoli non è consentita la suzione (biberon) nella prima settimana post-operatoria. Nei 10 giorni seguenti il paziente non deve ingerire cibi caldi, solidi o duri, deve seguire una dieta semiliquida e fredda. Si raccomanda di non utilizzare farmaci a base di acido acetilsalicilico o FANS che favoriscano il sanguinamento. Il piccolo paziente non deve esporsi al sole o ad altre fonti di calore, evitare sforzi fisici, evitare di lavare i capelli e non è inoltre consigliabile la scuola per i giorni seguenti l'intervento chirurgico.

Considerati gli alti tassi di sanguinamento e il rischio di emorragia pericolosa per la vita, nel momento in cui si presenta questa complicanza, la valutazione del medico che per primo ha approccio al paziente, sia esso lo specialista ORL, il pediatra o il medico urgentista, è fondamentale per identificare quei pazienti che sanguinano attivamente e sono a maggior rischio di emorragia grave. La letteratura scientifica ha riscontrato che tra i pazienti che hanno eseguito tonsillectomia che si presentano al pronto soccorso con preoccupazione per un sanguinamento secondario, il 22,8% sanguinava attivamente; 9,5% erano anemici e il 3,3% erano ipotesici. La valutazione iniziale del paziente dovrebbe concentrarsi sul sanguinamento attivo e sulla stabilità emodinamica. Un'anamnesi mirata dovrebbe includere il volume di sangue visualizzato dai genitori o dal paziente, la durata del sanguinamento, il numero di episodi di sanguinamento e il tempo trascorso dal sanguinamento. Ulteriori informazioni di cui si dovrebbe avere conoscenza sono: la storia medica del bambino, storia familiare o personale di diatesi emorragica, data dell'intervento e ora dell'ultima somministrazione orale di farmaci, utile anche per determinare la necessità di una terapia aggiuntiva e la tempistica dell'intervento chirurgico urgente.

In un paziente stabile è necessaria un'attenta ispezione dell'orofaringe con una buona fonte di luce. La valutazione può essere difficoltosa a causa della scarsa compliance e del disagio del paziente, della luce inadeguata, e con l'aiuto di un abbassalingua è possibile una migliore visualizzazione del cavo orale, facendo attenzione a non indurre la tosse né ad entrare in contatto con il sito chirurgico. Il laringoscopio può essere utilizzato, se disponibile, consentendo una migliore visualizzazione diretta del rinofaringe per valutare il sanguinamento adenoideo e per una attenta valutazione della loggia tonsillare, consentendo inoltre di acquisire le immagini e registrarle.

### Gestione del sanguinamento minore

Quando si valutano i sanguinamenti minori, è importante tenere presente che anche negli episodi che si risolvono o presentano un coagulo notevole, esiste il rischio continuo di sanguinamento grave. Infatti, è stato dimostrato che il 41% degli episodi di sanguinamento grave sono preceduti da un sanguinamento minore, e il 10,2% di tutti i pazienti con sanguinamenti minori sviluppano sanguinamenti gravi. Gli elementi anamnestici e i risultati dell'esame fisico e laboratoristico (emocromo completo, PT/PTT) sono indispensabili per determinare e aiutare a stratificare il rischio di ulteriore sanguinamento e necessità di ulteriore intervento. Per quanto riguarda il trattamento specifico, nelle emorragie lievi può essere sufficiente un'aspirazione di coaguli attraverso il naso o il rinofaringe, ovviamente previo ricovero e valutazione ematologica.

### Gestione dell'emorragia pericolosa per la vita

Il paziente che presenta un sanguinamento attivo deve essere considerato un'emergenza chirurgica. Al momento della presentazione del paziente in pronto soccorso, deve esserci



un'immediata valutazione clinica, avvisando di conseguenza la sala operatoria e l'otorinolaringoiatra. Nei dipartimenti di emergenza senza accesso al consulto di otorinolaringoiatra, deve essere contattato il centro pediatrico più vicino dotato di attività chirurgiche ORL, che devono essere avviate immediatamente mentre si tenta di stabilizzare il paziente.

La valutazione iniziale e l'indagine primaria dovrebbero concentrarsi sulla stabilità delle vie aeree ed emodinamica del paziente. La gestione iniziale comprende l'accesso endovenoso immediato e il ripristino della volemia con soluzione salina isotonica. Un sanguinamento grave può richiedere una trasfusione di sangue per ipovolemia e anemia grave. È necessario ottenere l'emocromo e l'assetto coagulativo. La maggior parte del sangue perso dal sito sanguinante viene inghiottito; pertanto, i pazienti pediatrici raramente hanno difficoltà con l'aspirazione o la respirazione mentre il loro stato mentale è intatto. Inizialmente, posizionare il paziente sveglio in posizione eretta e a piegarsi in avanti, aiuterà la gestione del sangue nell'orofaringe. Se il piccolo paziente riesce ad essere compliant, si può effettuare una pressione sul sito chirurgico del sanguinamento, che rappresenta la migliore opzione iniziale per la gestione di una grave emorragia. Qualsiasi coagulo o sangue nell'orofaringe deve essere evacuato con aspirazione o garze per consentire un'adeguata visualizzazione e per applicare pressione sul sito del sanguinamento. La pressione diretta può essere applicata con una garza fissandola con uno strumento che rappresenta uno strumento più sicuro. La garza può inoltre essere imbevuta con epinefrina, lidocaina con adrenalina, trombina topica, acido tranexamico o possono essere utilizzati altri agenti emostatici come gelfoam e surgicel.

Nei pazienti che hanno difficoltà a tollerare questa procedura o nei quali l'attività mentale inizia a diminuire, si dovrebbe prendere in considerazione l'uso giudizioso della sedazione o dell'intubazione a sequenza rapida. La gestione delle vie aeree con intubazione in pazienti con emorragia post-tonsillectomia è complicata oltre che proprio dal sanguinamento, dai rischi di vomito, ipossia, aspirazione, ipovolemia, shock e dal rischio potenziale di difficoltà di intubazione delle vie aeree. Dopo l'intubazione, è importante mantenere una pressione diretta sulla tonsilla sanguinante per l'emostasi.

Nei casi di gestione dell'emergenza/urgenza in cui non è necessaria l'immediata intubazione, per la scarsa collaborazione del piccolo paziente e per il rischio di laringospasmo da inalazione di sangue, è sempre necessario praticare l'intervento in anestesia generale.

In caso di emorragie recidivanti nelle prime 24-48 ore si può ricorrere ad eseguire chirurgicamente una chiusura dei pilastri tonsillari. L'emorragia può essere arrestata da suture e diatermocoagulazione. Un altro accorgimento chirurgico potrebbe essere rappresentato dal fissare un tampone di garza in loggia tonsillare e suturarlo ai pilastri tonsillari. In casi estremi potrebbe essere necessaria la legatura della arteria carotide esterna che viene praticata prima dell'emergenza dell'arteria linguale o può essere eseguita embolizzazione della carotide. Particolare attenzione deve essere fatta nella conservazione del nervo ipoglosso. Nel caso in cui un'emorragia tonsillare massiva non sia risolvibile con la legatura della a. carotide esterna, si procede ad arteriografia nel sospetto di un'emorragia anche se rara, della a. carotide interna.

Un concetto da tener presente, come prima accennato per quanto riguarda le emorragie interessanti l'intervento di adenoidectomia, è il riscontro di basse percentuali di sanguinamento post-operatorio, senza differenze significative in base alla tecnica utilizzata. L'emorragia post-adenoidectomia spesso si presenta con uno o più episodi di vomito ematico, per l'accumulo di sangue nello stomaco.

In casi minori si può verificare un'emorragia massiva che necessita di provvedimenti di urgenza in sala operatoria e anestesia generale. Il primo provvedimento da attuare è una revisione della cavità rinofaringea, in quanto l'emorragia è spesso dovuta ad un residuo adenoideo, e può essere necessaria emostasi con diatermocoagulazione, e infine nel caso di persistenza dell'emorragia si potrebbe attuare un tamponamento antero-posteriore con sondino di Nelaton. Alcune volte può essere sufficiente apporre un merocel in fossa nasale fino alla coana e così arrivare in rinofaringe.

### Complicanze non emorragiche

Complicanze postoperatorie dopo la chirurgia adenotonsillare possono essere rappresentate da odinofagia e otalgia, alitosi, edema dell'ugola, difficoltà ad alimentarsi, torcicollo, malessere o prostrazione, febbre, vomito e disidratazione. Le complicanze anestesilogiche consistono nello shock anafilattico, nella depressione respiratoria per la quale i bambini con OSAS grave sono particolarmente a rischio e nell'ipertermia maligna. Meno possibili ma da annoverare, sono le complicanze infettive come la meningite batterica, l'endocardite, e rari casi di fascite necrotizzante insorti dopo la tonsillectomia. Sono stati riportati dopo la tonsillectomia o l'adenoidectomia alcuni casi di sindrome di Grisel, sindrome di Lemierre, e osteomielite cervicale. Per quanto riguarda le complicanze neurologiche, sono state descritte lesioni del ramo linguale del nervo glossofaringeo e sindrome di Horner. Non ultime le complicanze ematologiche, infatti, sono riportati casi di crisi emolitiche in pazienti con anemia falciforme. Infine, sono da rimarcare le complicanze traumatiche come conseguenza di un traumatismo operatorio (lussazione o disfunzione dell'ATM), ustioni e o lesioni del cavo orale (ugola, lingua e arcata dentaria), insufficienza velofaringea, enfisema sottocutaneo o mediastinico e pseudoaneurisma dell'arteria carotide esterna.

### Conclusioni

In conclusione, anche se la percentuale di complicanze emorragiche per adenotonsillectomia non ha dei valori numerici molto elevati, rappresenta comunque un'emergenza drammatica. Gli scenari clinici sono rappresentati sicuramente da perdite ematiche importanti con necessità di emotrasfusioni nelle ipotesi migliori, ma anche di situazioni cliniche che in poco tempo possono portare all'exitus.

Di non minore rilevanza merita un accenno la questione medico-legale, in quanto da parte dei familiari in caso di complicanze ci sono spesso rivalse medico-legali o comunque azioni violente di ritorsione nei confronti dei medici, ed è per questo che la prevenzione deve essere il primo passo per un'attenta gestione della patologia e delle sue complicanze. Lo scarso controllo del dolore post-tonsillectomia e la preoccupazione per la disidratazione, oltre l'evento emorragico, sono ragioni comuni per la consultazione dello specialista pediatra e ORL nel periodo postoperatorio e infine per l'accesso al pronto soccorso da parte dei genitori del piccolo paziente. Le famiglie dovrebbero essere istruite alla dimissione dopo l'intervento chirurgico sugli obiettivi di assunzione di liquidi nel periodo postoperatorio e di prestare attenzione ai segni di disidratazione e infine sulla accortezza verso le temibili complicanze emorragiche.

La prevenzione deve essere intesa a partire dalla indicazione all'intervento, dalla necessità dell'intervento, dalla gestione del caso clinico correttamente sia nel preoperatorio che nel postoperatorio da parte dell'otorinolaringoiatria, in un rapporto multidisciplinare in prima istanza con il pediatra di fiducia per le norme da seguire per evitare e scongiurare complicanze, come il sanguinamento nel postoperatorio.

*La tonsillectomia va considerata come intervento di chirurgia "intermedia" e presenta un rischio non trascurabile di morbosità e di complicanze postoperatorie. Per questi motivi appropriatezza di utilizzo e*

*sicurezza della chirurgia adenotonsillare sono due dimensioni da considerare in modo integrato e con massima attenzione nella pratica clinica (Relazione linea guida per l'adenotonsillectomia, 2008).*

### Bibliografia

- » Achar P, Sharma RK, De S, Donne AJ. - "Does primary indication for tonsillectomy influence post-tonsillectomy haemorrhage rates in children? – Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):246-50.
- » Altamimi Z.A. R. "Recurrent Post Tonsillectomy Secondary Hemorrhage in Patients with Factor XIII Deficiency: A Case Series and Review of Literatur". Am J Case Rep, 2016; 17: 850-854.
- » Arora R, Saraiya S, Niu X, Thomas RL, Kannikeswaran N. - "Post tonsillectomy hemorrhage: who needs intervention?" - Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2): 165-9.
- » Belyea J, Chang Y, Rigby MH, Corsten G, Hong P. - "Post-tonsillectomy complications in children less than three years of age: a case-control study." Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 May; 78(5):871-4.
- » Betancourt A. R. et al. - "Does Surgical Technique Influence Post-Tonsillectomy Haemorrhage? Our Experience" - Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(4):218-223.
- » Blakley, B.W. (2008), "Post-tonsillectomy Bleeding as a Stochastic Process" - Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 139: P72-P72.
- » Cadd B, Rogers M, Patel H, Crossland G - "(Ton)silly seasons? Do atmospheric conditions actually affect post-tonsillectomy secondary hemorrhage rates?" - J Laryngol Otol. 2015 Jul; 129(7):702-5.
- » Coordes A, Soudry J, Hofmann VM, Lenarz M. - "Gender-specific risk factors in post-tonsillectomy hemorrhage." - Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Dec;273(12):4535-4541.
- » Duval M, Wilkes J, Korgenski K, Srivastava R, Meier J. - "Causes, costs, and risk factors for unplanned return visits after adenotonsillectomy in children." - Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Oct;79(10):1640-6.
- » Elinder K, Söderman AC, Stalfors J, Knutsson J - "Factors influencing morbidity after paediatric tonsillectomy: a study of 18,712 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden." - Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Aug;273(8):2249-56.
- » Foki E, Seemann R, Stelzer K, Lill C. - "The effect of tonsillectomy on chronic recurrent tonsillitis in children" - Act Otolaryngol. 2017 May 4:1-5.
- » Goldman JL, Baugh RE, Davies L, Skinner ML, Stachler RJ, Brereton J, Eisenberg LD, Roberson DW, Brenner MI - "Mortality and major morbidity after tonsillectomy: etiologic factors and strategies for prevention." - Laryngoscope. 2013 Oct;123(10):2544-53 360.
- » Harounian JA, Schaefer E, Schubart J, Carr MM - "Pediatric adenotonsillectomy and postoperative hemorrhage: Demographic and geographic variation in the US." - Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Aug; 87:50-4.
- » Hessén Söderman AC, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Månsson I, Roos K, Stalfors J. - "Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations." - Laryngoscope. 2011 Nov;121(11):2322-6.
- » Hinder D, Ischopp K. - "Topical application of tranexamic acid to prevent post- tonsillectomy haemorrhage" - Laryngorhinootologie. 2015 Feb;94(2):86-90.
- » Hopkins C, Geyer M, Topham J. Post-tonsillectomy haemorrhage: a 7-year retrospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260: 454-5.
- » Jessica J.Wall, Khnoon-Yeen Tay, "Postoperative Tonsillectomy Hemorrhage"- Emerg Med Clin North Am. 2018 May;36(2):415-426.
- » Kim JW, Mun SJ, Lee WH, Mo JH. - "Post-tonsillectomy hemorrhage in children: a single surgeon's experience with coblation compared to diathermy." - Eur Arch Otorinolaryngol. 2013 Jan;270(1):339-44.
- » Kontorinis G, Schwab B. - "Significance of advanced haemostasis investigation in recurrent, severe post-tonsillectomy bleeding." - J Laryngol Otol. 2011 Sep;125(9):952-7.
- » Kshirsagar R, Mahboubi H, Moriyama D, Ajoye-Popoola O, Pham NS, Ahuja GS. - "Increased immediate postoperative hemorrhage in older and obese children after outpatient tonsillectomy." - Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 May; 84:119-23.
- » Lane J C, Dworkin- Valenti J, Chiodo L, Hauptert M - "Postoperative tonsillectomy bleeding complications in children: A comparison of three surgical techni- ques." - Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Sep; 88:184-8.
- » Magdalena ML, Solé A, Blanco V, Rodrigo JP. - "Histological analysis of tonsillectomies: relationship with surgical technique, post-operative pain and haemorrhage." - J Laryngol Otol. 2016 Dec;130(12): 1142-1146.
- » Mowatt G, Cook JA, Fraser C et al. Systematic review of the safety of electrosurgery for tonsillectomy. Clin Otolaryngol 2006; 31: 95-102.
- » National Prospective Tonsillectomy Audit. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative hemorrhage. Lancet 2004; 364: 697-702.
- » Perkins JN, Liang C, Gao D, Shultz L, Friedman NR. - "Risk of post-tonsillectomy hemorrhage by clinical diagnosis. Laryngoscope. 2012 Oct;122(10):2311-5.

- » Saravakos P, Hartwein J - "Surgical technique and post-tonsillectomy hemorrhage: a single institution's retrospective study." - *Eur Arch Otorinolaryngol.* 2017 Feb;274(2):947-952. 26.
- » Sharma S, Yao A, Mahalingam S, Persaud R. - "Compliance of ENT emergency surgery with the Royal College of Surgeons standards." - *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 Jan;98(1):45-8.
- » Söderman AC, Odhagen E, Ericsson E, Hemlin C, Htulnerantz E, Sunnergren O, Stalfors J. - "Post-tonsillectomy haemorrhage rates are related to technique for dissection and for haemostasis. An analysis of 15734 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden." - *Clin Otolaryngol.* 2015 Jun;40(3):248-54.
- » Spektor Z, Saint-Victor S, Kay DI, Mandell DL. - "Risk factors for pediatric post-tonsillectomy hemorrhage." - *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 May; 84:151-5.
- » Spriano G. et al. - "Complicanze della tonsillectomia" in *Quaderni monografici aggiornamento AOOI 2005* pag. 105-117 30.
- » Thottam PJ, Christenson JR, Cohen DS, Metz CM, Saraiya SS, Hauptert MS. - "The utility of common surgical instruments for pediatric adenotonsillectomy." - *Laryngoscope.* 2015 Feb; 125(2):475-9. 32.
- » Van der Meer G, Gruber M, Mahadevan M - "Recurrent post tonsillectomy bleeds: Presentation and characteristics in the paediatric population." - *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Jul; 98:68-70.
- » Venkatesan NN, Rodman RE, Mukerji SS. - "Post-tonsillectomy hemorrhage in children with hematological abnormalities." - *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Jun;77(6):959-63.
- » Windfuhr JP, Chen YS. Post-tonsillectomy and adenoidectomy hemorrhage in nonselected patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 63-70.
- » Windfuhr JP, Schloendorff G, Baburi D, Kremer B - "Serious post-tonsillectomy hemorrhage with and without lethal outcome in children and adolescents." - *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jul;72(7):1029-40.



## Pasquale Gallo

Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Giuseppe Moscati, Aversa

### VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA

A. Lettieri, P. Gallo

In gravidanza il Sistema immunitario materno è alterato per garantire tollerabilità nei confronti del feto. Le cellule immunitarie deciduali, come le cellule natural killer uterine (uNK) e i macrofagi, producendo citochine locali e fattori angiogenetici, regolano l'impianto della blastocisti, la placentazione e svolgono un ruolo importante nell'accettazione del feto semi-allogenico.

Si assiste dunque ad una riduzione delle difese immunitarie materne che rende la donna più suscettibile a contrarre infezioni e le relative complicanze.

Si stima che le infezioni contratte durante la gravidanza siano responsabili di circa il 10-50% dei nati morti e del 25% delle morti neonatali. Si ritiene che molti di questi esiti avversi siano prevenibili con il vaccino.

L'immunizzazione durante la gravidanza è una strategia relativamente nuova in cui la somministrazione di vaccini nel secondo o terzo trimestre alle donne in gravidanza fornisce protezione al feto e, successivamente, al neonato attraverso il trasferimento transplacentare degli anticorpi materni. Il trasporto dell'immunoglobulina G (IgG) attraverso la placenta inizia a circa 17 settimane di gestazione e aumenta con l'aumentare dell'epoca gestazionale; infatti, a 40 settimane di gravidanza sono stati riscontrati livelli di IgG fetali più elevati rispetto ai livelli sierici materni.

Gli anticorpi immunoglobuline G (IgG) formati dalla madre e trasferiti al feto attraverso la circolazione placentare, nonché gli anticorpi IgG, IgA e IgM della mucosa, secreti nel colostro e nel latte, proteggono il neonato nel periodo postpartum prima che sviluppi un'immunità attiva dopo la vaccinazione neonatale.

Si è sentita, quindi, l'esigenza di creare un Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) per le donne in gravidanza che attualmente include:

- **Vaccinazione Difterite-Tetano-Pertosse (dTpa):** il razionale è quello di stimolare la risposta anticorpale nella madre che favorisce il passaggio di tali anticorpi al feto attraverso la placenta; in questo modo i neonati hanno una copertura anticorpale nell'intervallo di tempo che intercorre tra la nascita e la prima vaccinazione. L'epoca di gestazione in cui è raccomandabile eseguire tale vaccinazione è tra 27-36 settimane, idealmente alla 28°

settimana; inoltre, poiché il titolo anticorpale tende a ridursi rapidamente, è necessario effettuare la vaccinazione ad ogni gravidanza della donna.

- **Vaccinazione anti-influenzale:** I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, i dati derivanti dall'impiego su scala mondiale dei vaccini dell'influenza non indicano alcun evento avverso fetale e materno attribuibile al vaccino. In Italia la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata e offerta gratuitamente alle donne che all'inizio della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza. Può essere somministrato durante l'allattamento. È raccomandata la ripetizione della vaccinazione in ogni gravidanza anche se ravvicinate nel tempo.
- **Vaccinazione COVID-19:** La vaccinazione primaria anti COVID-19 e le dosi di richiamo (terza e quarta dose) con vaccini a mRNA sono raccomandate a tutte le donne in gravidanza in qualsiasi momento della gestazione, specialmente in caso di maggior rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19 (donne con fattori di rischio come età  $\geq 30$  anni, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, comorbidità, cittadinanza di Paesi ad alta pressione migratoria).

I vaccini da somministrare in presenza di fattori di rischio e, quindi, se i benefici superano i rischi sono:

- epatiti A e B
- febbre gialla
- meningococco

Infine, tutte le donne in età fertile e, in particolare, in previsione di una gravidanza, dovrebbero essere protette dall'infezione per varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione. Qualora la donna non risulti immune contro tali infezioni, è importante vaccinarla in fase preconcezionale (attendendo almeno 4 settimane per il concepimento) o subito dopo il parto alla dimissione ospedaliera.

Allo stesso modo è raccomandabile valutare lo stato immunologico della donna in fase preconcezionale anche per quanto riguarda la vaccinazione per l'epatite B, in modo da poter provvedere alla somministrazione del vaccino in caso di negatività anticorpale.

È, quindi, auspicabile che la valutazione dello stato immunologico della donna in epoca preconcezionale diventi sempre più una routine per i ginecologi e per le pazienti.



## Vincenzo Petrella

Direttore UOC di Laboratorio di Immunodiagnostica,  
Ospedale San Giuseppe Moscati, Aversa

### NOVITÀ IN IMMUNODIAGNOSTICA PER LA DIFFERENZIAZIONE DELLE INFEZIONI BATTERICHE E VIRALI

La sepsi viene definita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una risposta sregolata dell'ospite alle infezioni. È caratterizzata dalla presenza di batteri nel torrente circolatorio, la cui incidenza è in continuo aumento ed è correlata ad un elevato rischio di mortalità. Una rapida diagnosi è fondamentale per consentire al clinico di somministrare una adeguata terapia nel più breve tempo possibile, infatti la probabilità di sopravvivenza dei pazienti diminuisce drasticamente, ritardando l'inizio del trattamento. La diagnostica di laboratorio si avvale di numerosi strumenti, come la ricerca di biomarcatori sierici (procalcitonina, adrenomedullina, presepsin), test rapidi immunocromatografici e la spettrometria di massa, ma l'emocoltura rimane sempre il metodo di riferimento, poiché consente l'isolamento dell'agente eziologico e la valutazione della sensibilità agli antibiotici. La recente introduzione di metodi di biologia molecolare ha consentito di aumentare la velocità di identificazione dei microrganismi patogeni e di eventuali antibioticoresistenze.



## Antonio Leccia

Direttore UOC di Laboratorio di Immunodiagnostica,  
Ospedale San Giuseppe Moscati, Aversa

### URGENZE IN PRONTO SOCCORSO

La gestione dell'emergenza urgenza, nell'ambito neonatale e della prima infanzia, è sempre caratterizzata dalla necessità di reperire e governare, in un ristretto ambito temporale, risorse, conoscenze e competenze specifiche di natura tecnica, etica e relazionale, per garantire l'outcome più favorevole possibile in termini di mortalità e morbilità. Lo scenario è determinato dalla fragilità oggettiva tipica del piccolo paziente e dalla alta emotività che coinvolge i genitori ma anche gli operatori, in cui l'approccio in equipe, la conoscenza, la programmazione e l'attuazione dell'assistenza clinica, con il coinvolgimento della famiglia, diventano indispensabili. Indispensabile è l'organizzazione coordinata dell'intervento assistenziale, dalla definizione di "chi fa che cosa", alla corretta applicazione sequenziale dei contenuti tecnici, in un ambito tipicamente multidisciplinare, in cui ciascun componente della equipe (neonatologo, pediatra, anestesista rianimatore, cardiologo, medico e infermiere del pronto soccorso, infermiere pediatrico, personale del "118", ostetrica) è chiamato ad apportare il proprio know-how, a beneficio del piccolo paziente.

Tra i tanti bambini afferenti ad un dipartimento di emergenza, circa il 2-5% viene classificato come emergenza immediata (scala di triage australiana (ATS) 1 e 2) e richiede una valutazione e una gestione urgenti. È comunque importante tenere presente che anche i bambini classificati al triage come categoria meno urgente, possono rapidamente peggiorare per una rapida evoluzione di una sepsi o per compromissione delle vie aeree. I bambini possono presentare numerosi problemi comprendenti un ampio spettro di lesioni e patologie. In alcuni la diagnosi non è subito evidente. I pazienti di età pediatrica, quindi, vengono di solito suddivisi in tre grandi gruppi: i sani, i malati e i potenzialmente malati. Uno dei principali compiti del medico di emergenza è quello di identificare il "bambino malato" fra un numeroso e indifferenziato gruppo di bambini che si presenta come potenzialmente malato. Attraverso un "filtro" effettuato con l'anamnesi, l'osservazione, l'esame obiettivo, indagini appropriate e consulenze si riesce ad identificare il bambino potenzialmente malato.





## Silverio Perrotta

Responsabile di Ematologia e Oncologia pediatrica del Policlinico Luigi Vanvitelli di Napoli

### GESTIONE DEL BAMBINO CON ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

*Silverio Perrotta, Maddalena Casale*

*Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Centro ERN-EuroBloodNet, Università della Campania "L. Vanvitelli"*

L'Anemia Falciforme (AF) o Falcemia o "Sickle-Cell Anemia" è l'espressione allo stato omozigote di una alterazione congenita delle catene beta della emoglobina. Questa emoglobina anomala è chiamata Emoglobina S (HbS) dall'inglese Sickle = falce ed è caratterizzata dalla sostituzione di un singolo aminoacido. La malattia drepanocitica o Sickle Cell Disease o Drepanocitosi comprende la forma omozigote SS e le doppie eterozigoti S $\beta$ , SC o altre emoglobinopatie associate alla presenza di una catena S. A causa di questa anomalia in condizioni di bassa tensione di ossigeno l'emoglobina polimerizza all'interno del globulo rosso provocandone la caratteristica deformazione a falce (fenomeno denominato Sickling = falcizzazione). I globuli rossi così deformati tendono ad impilarsi causando ostacoli nella circolazione sanguigna. Questo processo può interessare qualsiasi organo o apparato con manifestazioni cliniche imprevedibili gravate da un alto rischio di mortalità. La AF si trasmette per via autosomica recessiva, l'associazione dell'eterozigosi per falcemia con l'eterozigosi per beta-talassemia è causa di una forma di anemia denominata Micro-drepanocitosi o Thalasso-drepanocitosi che ha caratteristiche cliniche simili alla Anemia Falciforme. La coesistenza allo stato eterozigote della HbS con altre emoglobinopatie quali la HbC, diffusa in Africa occidentale e la HbD diffusa in Asia, è causa di quadri clinici simili alla AF.

Le "crisi falcemiche" possono essere dovute principalmente ad una di queste singole condizioni o da una loro combinazione:

- vaso-occlusive (VOC) interessanti osso, organi addominali, polmone, cervello etc.
- emolitiche
- aplastiche
- sequestro splenico o epatico

Gli episodi di dolore acuto sono il tratto distintivo dell'Anemia Falciforme e la causa più comune di ospedalizzazione. I pazienti con AF sperimentano differenti tipi di dolore, inclusi episodi dolorosi acuti (crisi), dolore cronico, dolore neuropatico e dolore dovuto a condizioni di co-morbilità. Tre eventi che operano all'unisono sono causa del dolore: vaso-occlusione, infiammazione e stimolazione nicettiva. Il dolore è causato dall'occlusione del microcircolo e dal conseguente danno tissutale di tipo ischemico-riperfusionale. Il danno tissutale, di tipo

ischemico-riperfusionale conseguente alla occlusione del microcircolo, causa il rilascio di numerosi mediatori dell'infiammazione che innescano uno stimolo doloroso trasmesso attraverso le fibre nervose periferiche al corno dorsale del midollo spinale. Da qui lo stimolo attraversa la sezione controlaterale e sale lungo i tratti spinotalamici sino al talamo, che invia il messaggio al cervello dove lo stimolo viene percepito come dolore.

I pazienti in età inferiore a 6 anni sono di regola posti in terapia antibiotica profilattica e viene loro raccomandata l'esecuzione di un programma di vaccinazioni che comprenda i capsulati. Nelle crisi dolorose è necessario l'impiego di farmaci analgesici maggiori e nei casi più gravi anche di morfina o molecole morfino-like come il tramadolo. Le emotrasfusioni, che hanno indicazioni specifiche, vengono praticate non solo per correggere lo stato anemico, che normalmente non è grave, ma principalmente per ridurre la quota di HbS nel sangue del malato. Sono necessarie quindi in corso di gravi crisi dolorose non responsive alla terapia farmacologica, di sequestri, di complicanze principali quali sindrome polmonare acuta o eventi cerebrali. Si praticano anche a scopo preventivo in corso di gravidanza oppure in preparazione di interventi chirurgici maggiori, (es: splenectomia, appendicectomia, ecc.). In alternativa alla trasfusione può essere eseguita l'eritro-afèresi (EEX) con lo scopo di ridurre in modo più rapido la percentuale di HbS sostituendo i GR del paziente. Lo scambio eritrocitario è obbligatorio se i valori di Hb del paziente sono  $>10$  g/dL. Questa metodica può essere eseguita tramite separatore automatico o in modo manuale (salasso/trasfusione). Nelle forme di Microdrepanocitosi è presente splenomegalia e spesso si rende necessario sottoporre i pazienti a splenectomia sia per la comparsa di segni di ipersplenismo sia per le grandi dimensioni raggiunte dall'organo, che possono essere causa di sequestro acuto di grosse quantità di sangue con conseguente grave stato di shock. Nel bambino il sequestro acuto può verificarsi anche in pazienti senza precedente splenomegalia. In questi pazienti la successiva splenectomia può essere indicata per prevenire ulteriori episodi. Nella Drepanocitosi viceversa la milza ha dimensioni ridotte a seguito dei ripetuti fatti infartuali. Nelle drepanocitosi può inoltre verificarsi una colestasi intraepatica che si manifesta con ittero intenso, aumento della bilirubina e delle transaminasi, senza anemizzazione e manifestazioni algiche, ma che può evolvere in insufficienza epatica acuta per cui è indicata la EEX d'urgenza. L'idrossiurea si è rivelata capace di stimolare la produzione di HbF, riducendo di conseguenza la percentuale di HbS, di allungare i tempi di polimerizzazione dell'HbS riducendo quindi la falcizzazione delle emazie nel microcircolo a favore del letto venulare. L'utilizzo di questo farmaco ha consentito di ridurre in molti pazienti la frequenza e la gravità delle crisi e delle complicanze maggiori, ma non di evitarle completamente. È comunque un farmaco che richiede un tempo di risposta di diverse settimane e quindi non impiegato in urgenza. Può essere sospeso in acuto. L'idrossiurea può essere somministrata anche nel bambino dai 6 mesi di età.

I pazienti sottoposti a frequenti trasfusioni possono essere in terapia con farmaci chelanti il ferro. Nella Drepanocitosi sono prescrivibili la desferoxamina e il Deferasirox. Queste terapie in acuto possono o devono essere sospese.

Gli episodi di dolore acuto sono il tratto distintivo della Drepanocitosi e la causa più comune di ospedalizzazione. Il paziente con anemia falciforme è, tra i pazienti affetti da emoglobinopatie gravi, l'utilizzatore più frequente dei Dipartimenti di Emergenza. Il Paziente Falcemico può giungere in Pronto Soccorso con manifestazioni conclamate comparse acutamente, ma sovente con una sintomatologia algica minore.

Le crisi dolorose possono essere scatenate da infezioni, febbre, perdita di grandi quantità di liquidi (vomito incoercibile, diarrea, sudorazione profusa), soggiorno in alta montagna, lunghi viaggi, freddo, intensa fatica, stress di varia origine, traumi, uso di farmaci diuretici, anestetici,

cortisonici e da tutte quelle condizioni che direttamente o indirettamente possono causare una diminuzione della disponibilità di ossigeno.

Tali Pazienti devono essere considerati come immunodepressi anche se non splenectomizzati in quanto possono avere asplenia funzionale da infarti multipli. Considerare quale terapia è già stata effettuata dal paziente o che terapia di base stava effettuando.

Le Linee guida per il trattamento della Anemia Falciforme della "Sickle Cell Society" britannica e le recenti raccomandazioni ENERCA, AIEOP e SITE raccomandano: la somministrazione della prima dose di un analgesico appropriato entro 30 minuti, incluso il tempo trascorso in Triage, dall'accesso in ospedale. Si ritiene indispensabile, a tal fine, che a tutti i pazienti venga attribuito almeno un codice giallo.

Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50%.

#### **FASE DIAGNOSTICA** – esami ematici e strumentali

- Se diagnosi nota inutile chiedere il dosaggio della HbS; se diagnosi sospetta ricerca HbS, possibilmente anche Test di Sickling e striscio periferico.
- ECG (nel bambino su indicazione clinica)
- Valutare PA, SaO<sub>2</sub> periferica, FC, Emocromo, profilo biochimico epato-renale, coagulazione, PCR, reticolociti, LDH.
- Gruppo sanguigno, ricerca anticorpi irregolari e prova di compatibilità per trasfusione di concentrato eritrocitario.
- Se T.C. >38°C emocolture, PCR, PCT, valutare la conta dei neutrofili

Se dolore toracico e/o dispnea e/o neutrofilia: Rx torace ed eventuale Angiotac polmonare, raramente indicata in urgenza nel bambino, solo dopo idratazione per via parenterale (almeno 1000 cc nell'adulto), per prevenire possibili complicanze legate all'iperviscosità.

Se dolore addominale e anemizzazione: ECO addome ev. Angiotac addominale, raramente indicata in urgenza nel bambino, solo dopo idratazione per via parenterale (almeno 1000 cc nell'adulto), per prevenire possibili complicanze legate all'iperviscosità, per escludere sequestro splenico o epatico e stick urine.

**Per i pz pediatrici in codice rosso:** Nel bambino il trattamento segue il seguente schema:

- idratazione (soluzione fisiologica 0,9% 2000 ml/m<sup>2</sup> /die)
- MORFINA 10 mg/ml e.v. (bolo: 100-200 mcg/Kg ev in 5-10 min) e, a seguire, infusione continua (partire da un minimo di 10-30 mcg/Kg/h per poi aumentare gradualmente)

**Schema diluizione morfina:** morfina cloridrato 1 fiala da 1ml = 10mg = 10.000 mcg (1mg = 1000mcg).

**Portare 1 fiala da 1 ml a 50 ml** si ottiene così una diluizione in cui 0,05ml=0,01 mg morfina.

**Infondere cominciando con 0,01 mg (0,05 ml)/Kg/ora.**

**Moltiplicare per 2-3...6 per somministrare 0,02-0,03...0,06mg/Kg/h.**

*es. un bambino di 10 Kg a cui vogliamo somministrare 0,01 mg/Kg/h farà 1 fiala portata a 50 ml in pompa siringa alla velocità di 0,5 ml/h (=0,05 ml/Kg/h moltiplicato 10 Kg), se voglio aumentare a 0,02 mg/Kg/h, portare la velocità a 1 ml/h (=0,5 moltiplicato 2), se vogliamo aumentare a 0,03 mg/Kg/h portare la velocità a 1,5 ml/h (=0,5 moltiplicato 3) e così via.*

- Valutazione dopo 30 min: se analgesia inadeguata o diffusione del dolore associare KETORALAC 0,5-1 mg/Kg ev ogni 6-8 ore (non più di 72 h) (soprattutto nel dolore addominale) oppure aumentare i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose oraria.

Nei pazienti che eseguono terapia con morfina è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione al fine di evitare la possibile, seppur rara, insorgenza di depressione respiratoria.

- Valutazione dopo un'ora: se analgesia inadeguata nei bambini di età superiore ai 2 anni si può passare a Fentanest 2-3 mcg/Kg ev (*nota bene: l'utilizzo è off-label*).

#### **BIBLIOGRAFIA e RIFERIMENTI LEGISLATIVI**

- » 1. Carroll CP, Haywood C Jr, Fagan P, Lanzkron S. The course and correlates of high hospital utilization in sickle cell disease. Evidence from a large, urban Medicaid managed care organization. *Am J Hematol.* 2009 Oct;84(10):666-70.
- » 2. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA.* 2010 Apr 7;303(13):1288-94.
- » 3. Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. London: Sickle Cell Society. 2008 Available at <http://www.sicklecelsociety.org/app/webroot/files/files/CareBook.pdf>, Accessed on 30/06/2012.
- » 4. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):72-5.
- » 5. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso della Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica, AIEOP 2012. Available at [www.aieop.org/?q=lineeguida.html](http://www.aieop.org/?q=lineeguida.html), Accessed on 01/09/2012
- » 6. Decreto 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. (G.U. Serie Generale, n. 160 del 12 luglio 2001)
- » 7. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle Cell Disease. *Lancet* 2010;376:2018-31
- » 8. Talano JA, Hilery CA, Gottschall JL, et al. Delayed haemolytic transfusion reaction/Hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003;111:661-65
- » 9. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors and transfusion management. *Blood.* 2012 Jul 19;120(3):528-37.
- » 10. GFT Gruppo Formazione Triage. Triage Infermieristico. 2/ed Mc Graw-Hill 2005
- » 11. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion.* 2002 Jun;42(6):684-90.
- » 12. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion.* 2011 Aug;51(8):1732-9.
- » 13. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfusion Medicine Review.* 2007 Apr;21(2):118-33.
- » 14. Miller S. T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-05.
- » 15. Laurie G.A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Internal Medicine Journal,* 2010; 40:372-80
- » 16. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health/Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2001;108:793-7.
- » 17. De Franceschi L, Finco G, Vassanelli A, et al. A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain. *Haematologica* 2004;89:1389-91
- » 18. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood.* 2012 Nov 1;120(18):3647-56. doi: 10.1182/blood-2012-04-383430.



## COMUNICAZIONI E POSTERS

**Cedant arma togae, concedat laurea linguarum.**

*De consulatu meo, Cicerone*



La Pediatria Ospedaliera e la Sanità Militare Italiana per la pace nel mondo





Gian Luigi Marseglia

## Nuove prospettive terapeutiche nelle malattie allergiche

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

Negli ultimi decenni sono stati ottenuti significativi progressi terapeutici nel campo dell'allergologia pediatrica. La scoperta di meccanismi patogenetici comuni tra le diverse patologie allergiche ha permesso l'introduzione di farmaci *target* condivisi, tra cui gli anticorpi monoclonali, ovvero immunoglobuline umane o chimeriche generate in vitro a partire da cloni cellulari immortali, in particolare da specifici linfociti B.

Attualmente, in età pediatrica e adolescenziale sono approvati Omalizumab (anti-IgE), Mepolizumab (anti IL-5) e Dupilumab (anti IL-4/anti IL-13).

Nei prossimi paragrafi verrà analizzato l'uso di ciascuno di questi farmaci nelle principali patologie allergiche.

### Asma

L'asma è la malattia respiratoria cronica più frequente nell'età pediatrica. Gli obiettivi della terapia dell'asma sono rappresentati dal controllo dei sintomi e dalla prevenzione delle esacerbazioni, del rimodellamento bronchiale e degli effetti collaterali dei trattamenti di lunga durata. Secondo le linee guida (LG) *Global Initiative for Asthma* (GINA), la gestione dell'asma nel bambino prevede un approccio farmacologico costituito da 5 step progressivi, partendo dalla somministrazione di basse dosi di corticosteroidi inalatori (ICS), che possono essere aumentati o associati ad altri farmaci, come i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA). Circa il 5% dei pazienti asmatici presenta un fenotipo più grave di malattia che spesso richiede terapie con steroidi per via orale (OCS) o terapie aggiuntive con farmaci biologici (step 5).

### Omalizumab (anti-IgE)

Il primo farmaco biologico usato per il trattamento dell'asma moderata-severa è l'Omalizumab; l'Omalizumab è stato approvato per gli adolescenti con 12 anni o più nel 2003 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e per coloro con una fascia di età compresa tra i 6 e i 12 anni nel 2009 dall'*European Medicines Agency* (EMA). Tale farmaco è particolarmente indicato nei bambini con elevati livelli di IgE sieriche totali e sensibilizzazione per almeno un inalante perenne. Il meccanismo d'azione del farmaco prevede il legame con le IgE libere circolanti, che impedisce quindi il legame con i recettori presenti sulla superficie di mastociti, basofili, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario; tale legame ne previene l'attivazione e il conseguente rilascio di citochine, principali mediatrici dell'infiammazione allergica. La riduzione delle IgE circolanti determina, tramite un meccanismo di *down-regulation*, anche la ridotta espressione dei



recettori ad alta affinità per le IgE, diminuendo quindi la differenziazione delle cellule T linfocitarie in Th2 e bloccando di fatto tutte le vie di amplificazione della risposta immune di tipo allergico. L'Omalizumab è somministrabile per via sottocutanea ogni 2-4 settimane, con dosi variabili, in base al peso e ai livelli di IgE totali basali (comprese tra 30 e 1500 UI/ml). Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici "responders" all'Omalizumab sarebbero quelli con: comorbidità (dermatite atopica, allergia alimentare e polisensibilizzazioni), con eosinofilia periferica ed elevati livelli di IgE totali. Inoltre, livelli basali di FeNO > 20 ppb suggerirebbero una migliore risposta clinica al trattamento. La risposta al farmaco va valutata dopo 4-6 mesi dall'inizio. La valutazione dell'efficacia si basa su numero di esacerbazioni e/o ospedalizzazioni, riduzione della dose giornaliera di corticosteroidi, miglioramento generale dei sintomi diurni e notturni e della qualità della vita, miglioramento del parametro FEV1. La durata della terapia dovrebbe essere di due anni, essa può essere eventualmente sospesa se il paziente ha una malattia "non attiva", con bassi livelli di eosinofili periferici, riduzione dei livelli di FeNO, asma controllato e nessun attacco acuto grave da almeno un anno. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente riferite negli studi pubblicati sono la cefalea e le reazioni locali nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito) riportate soprattutto nei pazienti di età > 12 anni. Nei pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni si sono registrati più frequentemente cefalea, febbre e dolore addominale. Il rischio di anafilassi si attesta attorno allo 0,14%, valore sovrapponibile a quello di altri farmaci attualmente in commercio per l'età pediatrica come i FANS e le penicilline. Anche per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, l'analisi degli studi clinici pubblicati negli ultimi 10 anni non ha dimostrato un'aumentata incidenza di neoplasie nei soggetti trattati con Omalizumab.

### **Mepolizumab (anti-IL5)**

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG1 diretto contro l'IL-5. Tale citochina svolge un ruolo cruciale nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, di cui stimola la sopravvivenza, la proliferazione e l'attivazione a livello dei tessuti periferici. L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è mediata dalla degranolazione di questi tipi di granulociti con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla patogenesi dell'asma, ossia al danno epiteliale, al rimodellamento, all'ipersecrezione mucosa e all'iperreattività delle vie aeree. Impedendo il legame dell'IL-5 con il proprio recettore, questo farmaco inibisce l'attivazione degli eosinofili. Mepolizumab è attualmente indicato come trattamento aggiuntivo dell'asma grave eosinofilo (> 150 cellule/ $\mu$ L) negli adulti, e nei bambini di età superiore ai 6 anni. Mepolizumab è somministrato sottocute ogni 4 settimane alla dose di 100 mg nei pazienti di età superiore ai 12 anni (o con peso > 40 kg) e 40 mg nei bambini tra 6 e 11 anni (o nei pazienti > 12 anni e peso < 40 kg). Mepolizumab è un farmaco ben tollerato e gli effetti collaterali più comunemente riportati sono la cefalea, le reazioni al sito di iniezione e mal di schiena.

### **Dupilumab (anti-IL4 $\alpha$ )**

Dupilumab è un anticorpo monoclonale che lega la catena  $\alpha$  del recettore IL4R, inibendo il *signaling* dell'IL-4 e IL-13. In Italia, dupilumab è stato approvato a partire dai 12 anni di età per il trattamento dell'asma grave tipo 2 caratterizzata da alti livelli di eosinofili sierici e/o di FeNO. Il farmaco è disponibile in siringhe preimpilate da 200-300 mg da somministrare per via sottocutanea ogni 2 settimane.

L'efficacia maggiore di dupilumab è stata osservata in adulti e adolescenti asmatici che presentavano biomarcatori dell'infiammazione Th2 elevati (eosinofilia >150 cellule/ $\mu$ L e FeNO > 25 ppb). In particolare, dupilumab è risultato efficace nel ridurre sia il tasso annuale di

esacerbazioni asmatiche sia la funzionalità polmonare in adolescenti (> 12 anni) con asma grave. Nei pazienti (adulti e adolescenti) con asma steroideo-dipendente, la terapia con dupilumab ha ridotto la dose di steroidi del 70%, migliorando i parametri polmonari globali. Il trattamento con dupilumab è generalmente ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni al sito di iniezione (edema, dolore, prurito), congiuntivite, blefarite, prurito oculare e herpes orale.

### **Dermatite atopica**

La dermatite atopica (DA) è una patologia allergica molto comune che colpisce circa il 30% dei bambini, con un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari. Le attuali Linee Guida europee raccomandano un approccio terapeutico *stepwise*, basato sul riconoscimento ed eliminazione dei trigger e l'applicazione di trattamenti topici per ripristinare l'integrità della barriera cutanea. Nelle forme moderate, il trattamento della DA deve essere precoce, basandosi sul ricorso a steroidi topici. Le forme severe e refrattarie di DA richiedono terapie con immunosoppressori off-label, come la ciclosporina, il metotrexate, l'azatioprina o il micofenolato mofetile. Tutti questi farmaci, sebbene efficaci, sono gravati da frequenti effetti collaterali a medio e lungo termine. Pertanto, negli ultimi anni, la ricerca scientifica si è focalizzata soprattutto sull'identificazione di potenziali *target* di terapie biologiche in grado di agire su specifici meccanismi infiammatori. I maggiori traguardi terapeutici sono stati raggiunti con il dupilumab. Nel 2019 la FDA e l'EMA hanno dunque approvato l'uso del Dupilumab per le forme moderate-severe di DA negli adolescenti (12-17 anni) non responsive ai trattamenti standard. L'indicazione è stata successivamente estesa ai bambini con più di 6 anni di età. Infine, a marzo 2023, il Dupilumab è stato approvato per il trattamento dei bambini con età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni. Il Dupilumab è disponibile attualmente in siringhe o penne pre-riempite da 200 o 300 mg per iniezione sottocutanea, con posologia variabile sulla base del peso del paziente. Dupilumab ha dimostrato di conferire una migliore qualità di vita con riduzione del prurito e consente sia una riduzione dei livelli di IgE allergene specifiche che della conta eosinofila. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono legati al sito di iniezione (dolore, iperemia, gonfiore cutanei) e congiuntivite. La congiuntivite è stata osservata più frequente in pazienti DA più grave al momento dell'arruolamento o con una pregressa storia di infiammazione congiuntivale. A differenza di quanto osservato nella popolazione adulta, l'aumento delle infezioni virali cutanee (soprattutto erpetiche) e degli eosinofili periferici non è stato riportato negli adolescenti arruolati, confermando la maggiore tollerabilità della terapia con il dupilumab in questa fascia di età. A lungo termine (52 settimane) il dupilumab ha mostrato una persistenza dell'efficacia clinica e del suo profilo di sicurezza. Nella fascia d'età compresa tra i 6 e gli 11 anni, il dupilumab ha mostrato benefici clinici, in termini di riduzione del IGA score, e un profilo di sicurezza equiparabile a quello osservato negli adolescenti

### **Orticaria cronica**

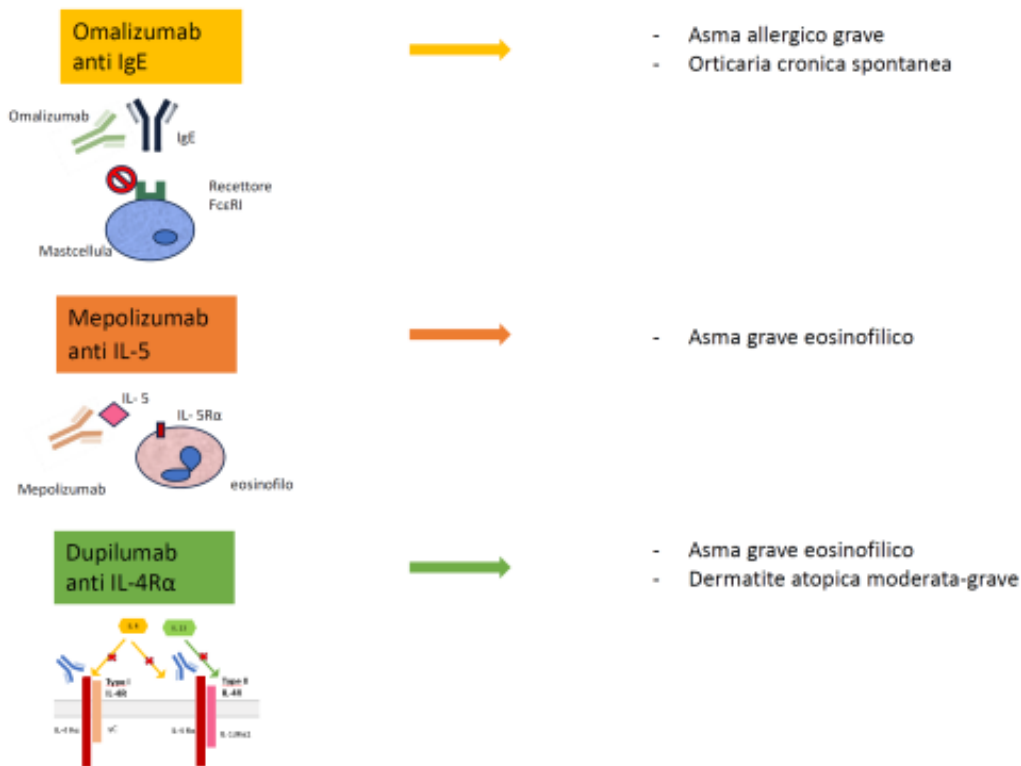
L'Orticaria Cronica Spontanea (CSU), è una condizione clinica di non particolare raro riscontro nella pratica clinica, caratterizzata dalla persistenza delle lesioni orticarioidi per un periodo di almeno 6 settimane, senza che vi sia un fattore scatenante evidente. Nel 40% circa dei pazienti, la CSU si associa ad angioedema. La CSU impatta severamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, soprattutto di quelli scarsamente responsivi alle terapie standardizzate. Per tale motivo, è stato necessario introdurre nuove terapie in grado di "spegnere" in maniera specifica il meccanismo che alimenta la comparsa dell'orticaria e dell'angioedema.

Attualmente, la terapia di prima linea per l'Orticaria cronica consiste nella somministrazione di antistaminici di seconda generazione, utilizzabili da una fino a quattro volte al giorno in caso di

mancata risposta o persistenza della sintomatologia dopo 2-4 settimane. Se con l'incremento del farmaco e con una buona aderenza terapeutica si ha una risposta inadeguata, è possibile ricorrere all'uso dell'Omalizumab. È stata dimostrata una riduzione della comparsa di pomfi e di angioedema con l'utilizzo di tale farmaco. Dal 2014 l'Omalizumab è indicato negli adolescenti con più di 12 anni. Esso viene somministrato per via sottocutanea, a dosi pari a 300 mg ogni 4 settimane per 6 mesi. L'efficacia dell'Omalizumab è riscontrabile dopo 6 settimane.

In conclusione, si può affermare che gli anticorpi monoclonali hanno portato al raggiungimento di risultati promettenti nelle diverse patologie allergiche; Dupilumab, Omalizumab e Mepolizumab sono quelli correntemente utilizzati con notevole efficacia e sicurezza anche in età pediatrica.

Ulteriori studi sono necessari al fine di identificare e definire rispettivamente biomarcatori predittivi di risposta e la durata terapeutica ottimale.



## Bibliografia

- » Votto M, Sabino L, Crapanzano C, et al. Le terapie biologiche nelle malattie allergiche. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):I-XVI
- » Eyerich S, Metz M, Bossios A, et al. New biological treatments for asthma and skin allergies. Allergy. 2020;75:546-560.
- » Licari A, Manti S, Castagnoli R, et al. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. Paediatr Drugs. 2019;21:215-237.
- » Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. Paediatr Drugs. 2020;22:295-310.
- » Licari A, Brambilla I, De Filippo M, et al. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. Expert Rev Respir Med. 2017;11:855-86
- »



Vassilios Fanos



Karolina Kopec

## Artificial Intelligence in Pediatrics

*Karolina Kopec<sup>1</sup>, Federico Cannas<sup>1</sup>, Antonio Noto<sup>2</sup>, Cristina Piras<sup>2</sup>, Martina Spada<sup>2</sup>, Luigi Atzor<sup>2</sup>, Vassilios Fanos<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> *Department of Mechanical, Chemical and Materials Engineering, University of Cagliari, Italy*

<sup>2</sup> *Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy*

<sup>3</sup> *Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy*

The incorporation of artificial intelligence (AI) into pediatric healthcare stands as an innovative frontier, providing unprecedented possibilities for improved diagnostic precision and personalized treatment approaches. This extensive analysis explores the diverse applications of AI in pediatrics, spanning from early diagnosis to therapeutic interventions. A meticulous review of recent literature illuminates the varied applications of AI in pediatric healthcare. Artificial intelligence, a dynamic field within computer science aiming to emulate human intelligence, is notably beneficial across various human activities, including medicine. Hence, the pivotal role of innovation in advancing medical and health services is not surprising [1].

Machine learning, a key component of AI, finds applications in radiology, encompassing automated disease detection, lesion segmentation, and quantitation. Across medical image analysis domains, including non-radiologic tasks like diagnosing skin lesions and retinal photographs, machine learning exhibits diagnostic capabilities comparable to skilled physicians. Larson et al. have successfully developed and validated a machine-learning system for assessing skeletal maturity on pediatric hand radiographs. Sparsifying machine-learning models contribute to identifying stable subsets of predictive features for behavioral detection of autism. Additionally, machine-learning algorithms aid in predicting periventricular leukomalacia in neonates post-cardiac surgery, showcasing the promise of computer-aided diagnosis systems in the diagnostic process [2].

AI's potential extends to medical research, leveraging clinical databases for impactful applications. A research group identified four subtypes of sepsis from 6708 pediatric cases using natural language processing (NLP), deep auto-encoding, and unsupervised clustering. Significantly, these subtypes presented distinctive clinical features, aligning accurately with testing results. The model accommodates multiple data lists, encompassing structural data like demographic characteristics and laboratory tests, as well as extracting valuable information from unstructured data such as medical records and image reports. This aligns with clinical retrospective research results.

In the realm of medical advancements, Gomberg-Maitland and Souza (2017) leveraged artificial intelligence (AI) coupled with deep machine learning techniques to enhance the diagnosis and management of pediatric pulmonary hypertension (PH) and its associated disorders. The primary objective was to facilitate more prompt and precise identification of these conditions.

Exploring the intricate interplay between brain volume overgrowth and the manifestation of autistic social deficits (ASDs), researchers undertook a prospective study employing a deep-learning algorithm. Through the application of AI technology, the investigation successfully validated the correlation between early alterations in brain structure and behaviors associated with autism. This breakthrough is poised to significantly contribute to the early detection of autism spectrum disorders. In the domain of neonatal healthcare, Aydın et al. developed a sophisticated system for detecting neonatal jaundice. The system utilizes the k-nearest neighbors (KNN) algorithm and support vector regression algorithms during the stage of estimating bilirubin levels. These algorithms are employed to regress feature-extracted datasets, enhancing the precision and efficacy of neonatal jaundice detection [3].

Advancements in computer science and AI have noteworthy implications for medicine and pediatrics. The application of AI in pediatric care centers, particularly intensive care units, aids in efficiently processing substantial medical data for timely diagnoses and treatments. Through the analysis of health data and patient symptoms, AI facilitates the rapid and accurate identification of conditions. This stems from generating inferences about risks, diagnoses, treatments, and prognoses from diverse data sources, including genomics, images, patient-generated health data, textual and structured clinical data, and even speech. Furthermore, AI has demonstrated utility in diagnosing rare diseases through algorithms identifying unique patterns of potentially related signs and symptoms [4].

In conclusion, the integration of AI in pediatrics presents significant potential for transforming healthcare delivery. The discussed findings underscore the imperative for ongoing research and collaborative efforts to ensure the ethical and responsible implementation of AI applications in pediatric healthcare.

Table 1. Table summarizing analysed research studies.

Study	Number of subjects	Algorithm	Purpose
Shu et al. 2	14 036	Deep-learning convolutional neural network	Assessment of skeletal maturity
Li et al. 3	6708	Natural language processing (NLP), deep auto-encoding, unsupervised clustering	Diagnosis of sepsis and its differentiation
Li et al. 3	186	Deep machine learning, Bayesian research network, noisy-OR model, bootstrap modeling, network clustering	Diagnosis of pulmonary hypertension (PH)
Lie et al. 3	148	Deep learning (DL)	Diagnosis of autistic social deficits (ASDs)
Lie et al. 3	80	K-nearest neighbors (KNN), support vector regression (SVR)	Diagnosis of jaundice

- » 1. Balla Y, Tirunagari S, Windridge D. Pediatrics in Artificial Intelligence Era: A Systematic Review on Challenges, Opportunities, and Explainability. *Indian Pediatr.* 2023 Jul 15;60(7):561-569. PMID: 37424120.
- » 2. Shu LQ, Sun YK, Tan LH, Shu Q, Chang AC. Application of artificial intelligence in pediatrics: past, present and future. *World J Pediatr.* 2019 Apr;15(2):105-108. doi: 10.1007/s12519-019-00255-1. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30997653.
- » 3. Li YW, Liu F, Zhang TN, Xu F, Gao YC, Wu T. Artificial intelligence in pediatrics. *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 5;133(3):358-360. doi: 10.1097/CM9.0000000000000563. PMID: 31929357; PMCID: PMC7004621.
- » 4. Otero P. Will artificial intelligence shift the paradigm in pediatrics? *Arch Argent Pediatr.* 2023 Dec 1;121(6):e202310090. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2023-10090.eng. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37471440.



Mahmoud M. Rashad

## Tyrosinemia TYPE 1: a case report

*Mahmoud M. Rashad and Carmen Nassar*

*Pediatric Department, Al Azhar University, King Fahd Hospital, Al Baha, Saudi Arabia*

### ABSTRACT:

Tyrosinemia type 1 is an inherited metabolic disorder attributable to deficiency of Fumarylacetoacetatehydrolase enzyme. Here we report an eight month-old male Saudi infant presented with complaints of jaundice, fever, melana and disturbed level of consciousness accompanied by abdominal distension, hepatomegaly and ascites with findings of rickets, that was diagnosed to have tyrosinemia type 1.

### INTRODUCTION:

Tyrosinemia type 1 is an autosomal recessively inherited metabolic disorder attributed to deficiency of Fumarylacetoacetatehydrolase (FAH), which is a terminal enzyme in the metabolism of tyrosine. The gene for this enzyme has been mapped to the long arm of chromosome 15(1). Its prevalence has been reported as 1: 100.000(2). While primarily synthesized in the liver, FAH is also synthesized at moderate amounts in kidneys, adrenal gland, lungs, heart, intestines, stomach, pancreas, lymphocytes and skeletal muscles(1). The patients with tyrosinemia expire in the early years of their lives as a result of hepatic insufficiency. The literature reveals a markedly increased risk of hepatocellular carcinoma among the survivors(2).

### CASE REPORT:

An eight-month-old male infant presented with complaints of abdominal distension, fever, jaundice, melana and disturbed level of consciousness for 3 days prior to admission to PICU (in King Fahd Hospital, Al-Baha). He was the 1st child of first degree consanguineous parents. His paternal uncle died at the age of 8mo. with unknown cause.



Fig. (1) Eight months male patient

He experienced an upper respiratory tract infection a week before admission. He had no other significant medical history or history of travel abroad. Immunizations were up to date, his motor and mental development were delayed. The child has been born by NVD after uneventful pregnancy, birth weight was 3.1kgm. One day after admission, the infant developed repeated daily attacks of neurological crises in bouts of irritability, crying with increased tone and deep tendon reflexes in the lower limbs.

On physical examination patient looked sick, pale, jaundiced and drowsy. His weight and length were 7.5kgm and 69cm comparative with 10th and 25th percentile of his age, with a 43.5cm head circumference which was at 10th percentile for his age and sex. He had wide anterior fontanel (3x4cm), and broadening of the wrists. There was mild lower limb edema. Fine crackles were audible bilaterally on the chest. Abdomen was distended with everted umbilicus. Liver was palpable 5cm below right costal margin and 7cm span, with irregular firm surface and it was not tender. Spleen was just palpable below left costal margin. There was positive shifting dullness test for ascites, with scrotal edema and normal male genitalia. The infant was drowsy, with poor vision, and markedly increased tone in lower limbs, with exaggerated deep tendon reflexes.

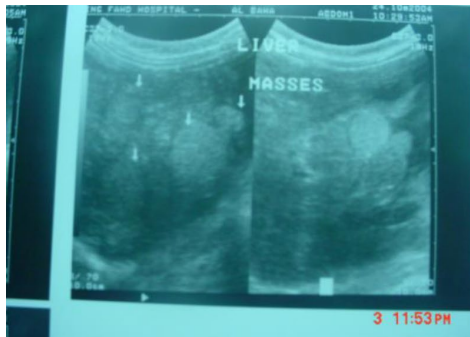
Hematological screening: CBC showed that the Hb. level was 8gm/dl, platelets count was 28.000/cmm, RBC: 3.3x106/cmm, WBC: 4.8x103/cmm (N.: 43%, L: 55, M: 2%). ESR was 12mm, CRP was positive and urine analysis showed albumin & RBCs.

Biochemical examination showed that: Na: 143mmol/L, K: 3.7mmol/L, chloride: 105mmol/L, BUN: 12.5mmol/L, creatinine 27 mmol/L, glucose: 2.9mmol/L, Ca: 2.2mmol/L, phosphorus: 0.74mmol/L, Mg: 0.57mmol/L, albumin: 28 $\mu$ mol/L, T. bilirubin: 35 $\mu$ mol/L, direct bilirubin: 17 $\mu$ mol/L, alk. phosphatase 426U/L, AST: 65U/L, gamma GT: 130U/L, LDH: 566U/L, ammonia: 121 $\mu$ mol/L.

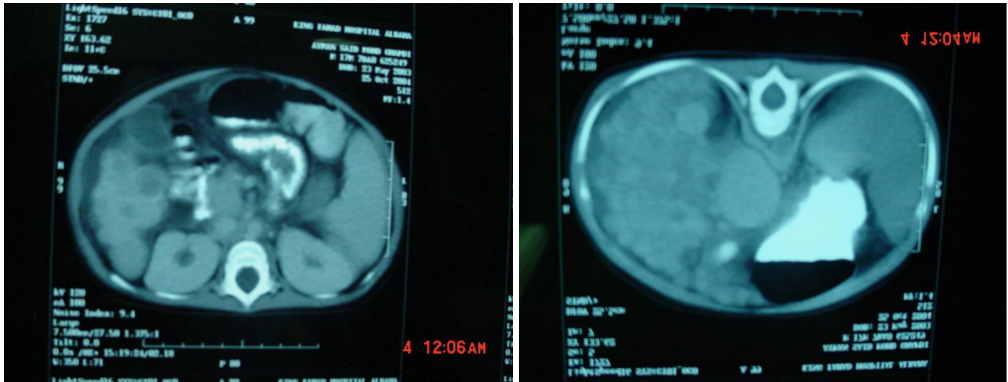
Coagulation screening showed that: PT: 26.8sec (control: 12.5sec.), PTT: 61.1sec. (C.: 32.5), fibrinogen: 0.5gm/L (C.: 3.3) and FDP: 2UG/ML (Normal value: 0), peripheral blood film exam. showed no abnormal cells.

Blood Alpha feto protein was very high as 24804 I $\mu$ /ml (N.: 0-11.3), arterial blood gases examination showed compensated metabolic acidosis.

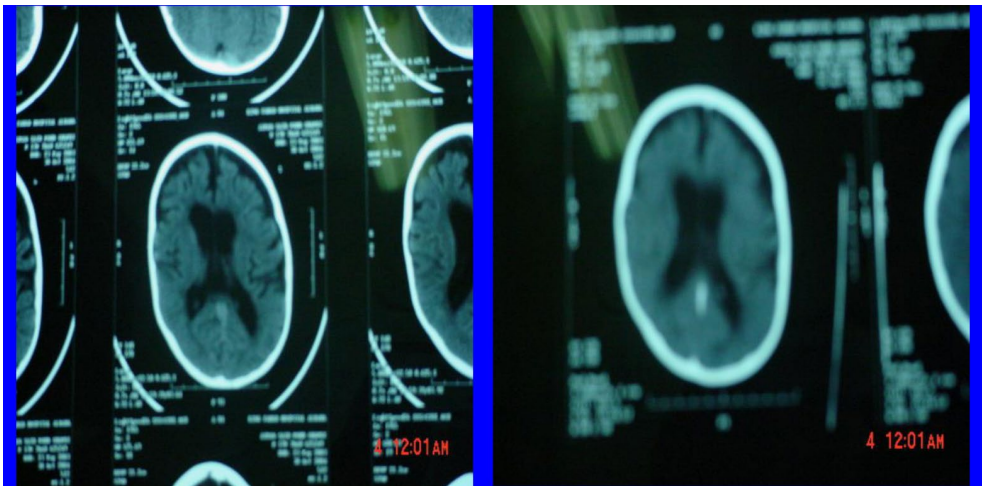
Blood, urine and eye swab culture & sensitivity (C/S) showed no growth. Tracheal aspirate C/S showed MRSA (only sensitive to vancomycin). The left wrist graphy showed evidence of rickets. Abdomen ultrasonography revealed hepatosplenomegaly with moderate ascites. Liver examination showed multiple hyperechoic masses (Figs. 2&3). Abd. CT showed hepatomegaly with multiple rounded, hyperdense masses of varying size, splenomegaly and ascites (Figs. 4&6). CT brain showed marked bifrontal cerebral atrophy (Figs. 6&7). EEG study was normal.



Figs. (2 & 3) Abdominal ultrasonography of the patient



Figs. (3 & 4) Abdominal CT of the patient



Figs. (5 & 6) Brain CT of the patient



Fig. (7) Chest X-ray of the patient



Blood phenylalanine, tyrosine and methionine levels were 269 $\mu$ mol/L (N.: 37-129), 897 $\mu$ mol/L (N.: 32-275) and 897 $\mu$ mol/L (N.: 32-275) respectively. Urine examination for organic acids, showed increased levels of succinylacetone, P-hydroxyphenylacetate, P-hydroxyphenylpyruvate levels.

In the light of these findings, the infant was diagnosed as tyrosinemia type I and was prescribed a phenylalanine and tyrosine restricted diet (special formula milk). Then he was also enrolled in 2-(nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3- cyclohexanedione (NTBC) treatment program with calcitriol and phosphorus solution for Vit. D resistant rickets.

Following the NTBC treatment, there was much improvement regarding neurological crises, also PT and PTT were improved, but not to the safe level to conduct liver biopsy.

## **DISCUSSION:**

Tyrosinemia has three distinctive types. Type I is characterized by progressive liver disease, increased risk of hepatocellular carcinoma, neurological crises and renal tubular dysfunction. It is also characterized by hypophosphatemic rickets. In acute type, hepatic insufficiency develops before six months as a result of micro and macronodular cirrhosis. In subacute type, however, hepatomegaly, irregular bleeding and rickets are observed after six months. Chronic type manifests itself with hepatomegaly, rickets and growth retardation after one year of age (3).

Tyrosinemia type II which is also known as oculocutaneous tyrosinemia, develops as a result of the deficiency of hepatic tyrosine amino transferase. Clinical findings include mental and motor retardation, corneal ulcerations and hyper keratotic lesions of the digits, palms and soles (4).

In tyrosinemia type III, there is a lack of 4- hydroxyphenyl- pyruvate dioxygenase enzyme. All the patients suffer from growth retardation, convulsions, and ataxia. The most distinguishing characteristic of type I tyrosinemia is liver and kidney involvement(4) as in our patient.

The increased levels of serum tyrosine and methionine and urine succinyl acetone provided the key for diagnosis. Conventional treatment involves phenylalanine and tyrosine limited diet prescription. Liver transplantation has proven effective in many of the patients. Another treatment modality is the use of (NTBC), which are strong inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dehydrogenase involved in the 2nd step of tyrosine destruction (3,4).

Our patient whose complaints started at eight months of age was reported to have no complaints previously. He presented with bleeding, and hepatomegaly, clinical, laboratory and radiological evidence of rickets, and neurological crises. Laboratory studies revealed prolonged PT, PTT, low level of fibrinogen and higher FDP level.

Through the findings of clinical and laboratory examination, the diagnosis was established as sepsis, DIC and rickets. The patient was also further investigated for metabolic diseases. He was put through a 14 day vancomycin due to 100.000 MRSA colonies growth in the tracheal aspirate culture. Fibrinogen and FDP levels improved toward normal after antibiotic treatment but prolongation of PT and PTT continued. However, the prolonged PT, PTT were also incompatible with the liver function tests and unresponsive to three consecutive days intramuscular injection of vitamin K and fresh frozen plasma transfusions. Since the patient had findings of rickets, oral 800.000 units vitamin D was administered. When the rickets findings prolonged in the wrist graphy obtained three weeks later, and the serum phosphorus remained low, the rickets was considered as vitamin D resistant and the patient was administered 20ng/kg/day calcitriol and 3gr/kgm/day phosphorous solution.

In a study conducted on 32 tyrosinemia type 1 patients, nephromegaly (47%), hyperechogenicity of kidneys (47%) and nephrocalcinosis (16%), aminoaciduria (82%),

hypercalciuria (67%), tubular acidosis (59%), decreased glomerular filtration rate (48%) were found (5). Our patient also had decreased tubular phosphorus reabsorption and aminoaciduria. Another study, conducted on 8 patients, reports nephromegaly, tubulopathy and vitamin D resistant rickets in 50%, 80% and 50% of the patients respectively(6). In our case there were no findings of tubulopathy except for phosphaturia, but there were vitamin D resistant rickets findings.

Succinylacetone, the actual toxic substance in tyrosinemia type I is responsible for liver and kidney pathologies. The toxic substance accumulation is prevented through NTBC treatment. According to the literature, risk for hepatocarcinoma risk has been markedly prevented following the treatment(7,8). Furthermore, the results of a study conducted on 101 patients have shown no hepatocellular carcinoma development for two years(9). There may also be a 10-15 fold increase in the serum alfa feto protein (AFP) level. An abrupt increase in serum AFP level is significant in detection of hepatocellular carcinoma(3-5). Our patient had very high AFP level.

In the differential diagnosis, the existence of multiple nodular lesions in the liver in the abdominal MRI and the markedly high value of AFP level were suggestive of hepatoma. Some other considerations were hereditary tyrosinemia, ataxia telangiectasia, embryonic carcinoma, malignant teratoma and testicle tumor. While it is not possible to conduct a liver biopsy analysis due to the disorder in the coagulation tests, the diagnosis was tyrosinemia type 1 considering the high serum level of tyrosine, the increase in urinary excretion of succinylacetone, and the involvement of the liver (9).

Despite the normal findings of liver function tests, the prolonged PT and PTT along with multiple nodular lesions of the liver should be thought-provoking as to the differential diagnosis of tyrosinemia type 1. In addition, high serum level of tyrosine and succinylacetone finding in the urine are diagnostic aids.

#### REFERENCES:

- » 1. Bergeron A; D'Astous M; Timm DE and Tanguay MR (2000): Structural and Functional Analysis of Missense Mutations in Fumarylacetoacetate Hydrolase, the Gene Deficient in Hereditary Tyrosinemia type 1. *The Journal of Biological Chemistry*; 276 (18): 1525-1531.
- » 2. Croffie JM; Gupta SK; Chong SKF et al. (1999): Tyrosinemia Type 1 Should Be Suspected in Infants With Severe Coagulopathy Even in the Absence of other signs of Liver failure. *Pediatrics*; 103 (3): 675-678.
- » 3. Grompe M (2001): The pathophysiology and Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Seminars in Liver Disease*; 21 (4): 563-571.9
- » 4. Van Spronsen FT; Thomasse Y; Smit GP et al. (1994): Hereditary tyrosinemia type 1: A New clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*; 20 (5): 1187-1190.
- » 5. Forget S; Patriquin BH; Dulrois J et al. (1999): The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol*; 29: 104-108.
- » 6. Laine J; Salo MK; Krogerus L; et al (1997): Nephropathy of Tyrosinemia and its Longterm outlook. *J Pediatr Gastroenterology and Nutrition*; (24): 113-114.
- » 7. Grant A Mitchell and Maria A Lambert (2002): Hereditary Tyrosinemia: An over-view, [www.meadjohnson.com/metabolics/hereditary\\_tyrosinemia.html](http://www.meadjohnson.com/metabolics/hereditary_tyrosinemia.html).
- » 8. Holme E and Lindstedt S (1998): Tyrosinemia type 1 and NTBC (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1, 3-cyclohexanedione) *J Inher Metab Dis*; 21 (5): 507-17.
- » 9. C. Ronald scott and seattle WA (2002): Tyrosinemia: Background; [www.meadjohnson.com/metabolics/tyrosinemia.html](http://www.meadjohnson.com/metabolics/tyrosinemia.html).



Aspazija Sofijanova



Besim Vejseli

## A Comprehensive Evaluation of Nusinersen and Risdiplam Treatment in SMA Patients – Experiences and Clinical Outcomes in North Macedonia

*Aspazija Sofijanova\**, *Besim Vejseli\*\**

*\* Head of the Department for Neonatal and Pediatric Intensive Care and Therapy, Director of the JZU Clinic for Children's Diseases, Chairman of the Association of Pediatricians of the Republic of Macedonia, Skopje (North Macedonia)*

*\*\* University Children's Hospital, Skopje (North Macedonia)*

### Background:

Spinal Muscular Atrophies (SMAs) represent a group of autosomal-recessive disorders characterized by progressive weakening of lower motor neurons, first documented in the late 19th century by Werdnig and Hoffman. The introduction of disease-modifying therapies, such as Nusinersen (Spinraza®) and Risdiplam, marked a significant breakthrough, with Nusinersen receiving FDA and EMA approval in 2017.

This essay delves into the experiences and clinical outcomes of SMA patients treated with Nusinersen and Risdiplam in North Macedonia, offering a 12-month follow-up.

### Epidemiology:

SMA's prevalence is approximately 1 in 10,000 live births, with a carrier frequency of about 1 in 50. The severity of SMA varies, with early-onset cases associated with higher mortality rates, especially due to respiratory complications.

### Initiating Spinraza in North Macedonia:

The year 2020 witnessed a groundbreaking chapter in North Macedonia's healthcare landscape with the introduction of Spinraza. This innovative therapy, administered intrathecally, aimed to modulate the splicing of the SMN2 gene, addressing the root cause of SMA. The collaborative effort involving healthcare professionals, regulatory bodies, and patient advocacy groups showcased the country's commitment to providing cutting-edge treatments.

### Treatment and Assessment Schedule:

The essay outlines a detailed treatment and assessment schedule, highlighting the importance of a preparational day hospital evaluation, the loading phase with four Nusinersen administrations within the first 2 months, and subsequent treatments every 4 months. Intrathecal injections were administered by a multidisciplinary team, including neurologists, neuroradiologists, physical therapists, and pulmonary unit specialists.

### Methods:

The retrospective examination involved eight SMA patients identified between January 2019 and January 2022. Demographic and clinical characteristics, genetic diagnoses, and therapeutic needs were recorded. Preterm and term neonates were treated with Nusinersen, with complications reported in three preterm cases, leading to two unfortunate deaths.



Figure 1: Treatment and assessment schedule. We began treatment shortly after a preparational day hospital evaluation. Within the first 2 months of treatment, four administrations of Nusinersen take place within the loading phase. The treatment has to be repeated every 4 months thereafter. Intrathecal injections of Nusinersen were conducted by neurologists and neuroradiologists, the assessments involved neurologists, physical therapists, the pulmonary unit, and the laboratory for blood and urine workup.

### Clinical Outcomes:

The majority of term infants were released and moved to the neonatal critical care unit, underscoring the significance of early intervention with Nusinersen. A comprehensive assessment at the 12-month follow-up revealed a positive impact on motor capabilities in six out of eight patients, though challenges were noted in one patient who opted to discontinue Nusinersen medication.

### Drug Administration and Unfavorable Outcomes:

Under the pioneering guidance of Prof. Aspazija Sofijanova (Chief of the Neonatal Intensive Care, University Children's Hospital Campus Mother Theresa, Skopje, North Macedonia), the first to administer this groundbreaking therapy, intrathecal injections of Nusinersen were executed successfully over the reported time period. Notably, no serious adverse effects were observed after 40 applications, underscoring the therapy's commendable safety profile.

The successful administration of Nusinersen under the leadership of Prof. Sofijanova adds a significant dimension to the treatment narrative. Prof. Sofijanova's role as a pioneer in initiating and overseeing this therapy reflects not only on the success of the drug administration process but also on the expertise and dedication of the medical team.

This accomplishment not only reinforces the safety and feasibility of Nusinersen but also highlights the importance of skilled healthcare professionals in pioneering innovative treatments. Prof. Sofijanova's leadership in this context not only ensures the efficacy of the treatment but also instills confidence in the medical community and patients alike.

As the treatment progresses, collaboration between the Intensive Care Unit and Pediatric Neurology, guided by pioneers like Prof. Sofijanova, is indispensable for maintaining stringent standards of safety and efficacy. The absence of serious adverse effects after 40 applications not only attests to the therapy's safety but also positions Prof. Sofijanova as a trailblazer in advancing the field of Spinal Muscular Atrophy (SMA) treatment.

Additionally, the seamless continuation of the therapy with Risdiplam further demonstrates the adaptability and progressive nature of the collaborative effort between the Intensive Care Unit

and Pediatric Neurology, guided by Prof. Sofijanova. In navigating this dynamic healthcare environment, the combined expertise of these units forms a robust foundation for optimal patient outcomes, ensuring a comprehensive and evolving approach to Spinal Muscular Atrophy (SMA) management.

The commitment to ongoing collaboration reflects a dedication not only to maintaining high standards of safety and effectiveness with Nusinersen but also to embracing innovative approaches in SMA treatment with the introduction of Risdiplam. This dual commitment exemplifies the team's adaptability and responsiveness to emerging therapies, contributing to the evolving landscape of SMA care.

### **Discussion**

The essay emphasizes the critical importance of defining individual treatment objectives before initiating Nusinersen. It addresses complications in preterm and term infants, emphasizing the need for a multidisciplinary approach in managing SMA patients.

In conclusion, the experiences and clinical outcomes discussed in this essay underscore the transformative impact of Nusinersen and Risdiplam in treating SMA patients in North Macedonia. The collaborative efforts, comprehensive assessments, and a careful consideration of individual treatment objectives contribute to a holistic approach in managing this rare genetic disorder.

### **Bibliography**

- » S Vendemmia, N Vendemmia, M Vendemmia. NUSINERSEN A New perspective for the future of SPINAL MUSCULAR ATROPHY? JPNIM, 14th International Workshop on Neonatology, Cagliari, October 24-27, 2018, ABS10
- » S Vendemmia, N Vendemmia, M Vendemmia. Nusinersen and montelukast: a new perspective in the therapy of spinal muscular atrophy. Atti del Convegno X Incontro Nazionale, XXIV Giornate Neonatologiche e Pediatriche Normanne. Caserta 15-16 Febbraio 2019, pag. 167



Alfonso D'Apuzzo



Roberta Pia Andreozzi

## La sindrome di Rett

*Alfonso D'Apuzzo - S. Giuseppe Vesuviano, Ilaria Pezone - Aversa, Roberta Pia Andreozzi - Aversa, Renato Arena - Aversa, Mario Arena - Napoli*

La sindrome di Rett, descritta per la prima volta da Andreas Rett nel 1966, è un disturbo neurodegenerativo che colpisce prevalentemente le bambine fra i sei e i 18 mesi e dopo un periodo di apparente normalità. Presentano un arresto dello sviluppo seguito da una regressione; in questa fase le pazienti perdono le abilità precedentemente acquisite e presentano movimenti stereotipati delle mani, tipo lavaggio e regressione del linguaggio. La circonferenza cranica alla nascita è normale, ma è presente un rallentamento del suo incremento fra i sei mesi e i quattro anni di vita. La sindrome, dovuta a una mutazione nel gene MECP2, e con un'incidenza di circa 1/10.000, è oggi riconosciuta come la seconda causa di ritardo mentale.; di recente sono stati scoperti altri due geni: CDKL5 e FOXP1. Accanto alla forma classica, esistono varianti della Sindrome di Rett. \*La variante di Zappella con linguaggio preservato, in cui dopo alcuni anni di decorso si verifica un graduale miglioramento sia nell'uso delle mani che nella comunicazione con la comparsa successiva di un linguaggio che può essere fatto di singole parole o anche di frasi complete e complesse. \*La variante congenita (variante di Rolando), con ritardo psicomotorio evidente dalla nascita, ipotonia, alterazioni eegrafiche, assenza dell'iniziale tipico periodo asintomatico. \*La variante frusta caratterizzata da un quadro generale più sfumato. \*La variante di Hagberg, in cui le manifestazioni cliniche hanno un'insorgenza in un'epoca più tardiva. \*La variante di Hanefeld con esordio precoce delle crisi epilettiche prima della regressione. \*La variante maschile. La n/s paziente A.M. è nata a termine da parto eutocico e con normale evoluzione dei fenomeni neonatali. Alla nascita 3450 gr., 2° genita da genitori non consanguinei, anamnesi familiare negativa per patologie di interesse neurologico. Lo sviluppo psicomotorio della bimba si è presentato adeguato fino al 10° mese di vita. A questa età la madre osservava una progressiva riduzione delle capacità relazionali della piccola e la progressiva riduzione delle abilità motorie. A 17 mesi non era ancora in grado di deambulare autonomamente e il linguaggio limitato a poche parole per cui le veniva prescritta l'esecuzione di un ciclo di fisiokinesiterapia. Non avendo sortito nessun effetto, veniva ricoverata all'età di 24 mesi; le indagini di routine, metaboliche e radiologiche non risultavano contributive per cui la piccola continuava la fisiokinesiterapia e aggiungeva la terapia logopedica. Per la comparsa di una crisi convulsiva caratterizzata da crisi di assenza, tremori e clonie agli arti superiori all'età di 30 mesi iniziava terapia anticonvulsiva. All'età di tre anni per la perdita parziale dell'utilizzo finalistico delle mani e comparsa di movimenti stereotipati delle mani che includevano torsione, pressione, battimani e lavaggio, assenza del linguaggio parlato, anomalie della deambulazione di tipo atassico, accentuazione della tendenza all'isolamento, bruxismo, si ricoverava. Durante la

degenza, la bambina alternava momenti di intensa irrequietezza con accentuazione delle stereotipie, grida, tachipnea e talvolta aggressività, ad altri momenti caratterizzati da sonnolenza, spiccata riduzione dei movimenti attivi e quotidianamente crisi di pallore, arresto dell'attività motoria e sguardo fisso. Esami di routine e metabolici nella norma. Veniva valutata, in base alla sintomatologia, secondo l'International Scoring System, che è una scala costituita da 21 items caratteristiche tipiche della sindrome di Rett, distribuite in 5 sottoscale: "Crescita e sviluppo" (circonferenza cranica e progressione dello sviluppo nel 1°anno di vita), "Apparato muscolo-scheletrico", "Motricità fine e grossolana", "Compromissione corticale", "Compromissione delle funzioni autonomi che". Per ogni item veniva attribuito un punteggio da 0 a 2. Valutazione del fenotipo cardio-respiratorio con il Neuroscopio, che è uno strumento che valuta molti fenomeni osservati nei soggetti Rett (funzione cardiorespiratoria, tono vagale cardiaco, frequenza cardiaca, frequenza e modelli respiratori, SaO<sub>2</sub>), Elettroencefalogramma: anomalie diffuse a prevalente localizzazione fronto-centro-temporale, il quadro di RMN encefalo: lieve iperintensità della sostanza bianca in regione sub insulare bilaterale e periventricolare posteriore. La diagnosi era di S. di Rett, confermata dalla mutazione del gene MEC2P. La S. di Rett simula la paralisi cerebrale infantile, la Sindrome di Angelman, il Ritardo mentale con alfa talassemia, l'Autismo. I soggetti affetti dalla S.di Rett somigliano agli autistici: sono belli, non presentano dimorfismi facciali, se ne differenziano perché il loro sguardo è vivace e comunicativo, caratteristiche assenti nell'Autismo. La Sindrome di Angelman è caratterizzata da segni dismorfici: prognatismo; occipite piatto, stereotipie laterali, lo sviluppo psicomotorio è lento e non hanno disturbi respiratori. Veniva dimessa con la seguente terapia: Carbamazepina per la patologia epilettica, Risperidone per la sintomatologia psicotica e farmaci contenenti riboflavina (cofattore di molte attività enzimatiche attive nel metabolismo cerebrale, Carnitina per l'attività mitocondriale.

### **Bibliografia**

- » Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F, et al Rett syndrome criteria for inclusion and exclusion. Brain Dev 1985;7:372-3
- » Zappella M, Meloni I, Longo I, et al. Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls. Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet 2003; 119B:102-7
- » Rolando S. Rett Syndrome: report of eight cases. Brain Dev 1985;7:290-6
- » Campos M Jr, Abdalla CB, dos Santos AV, et al. A MECP2 mutation in a highly conserved amino acid causing mental retardation in a male. Brain Dev 2009; 3: 176-8

## Atypical teratoid rhabdoid tumor in pediatric age

*S. Vendemmia – Aversa, G. Della Corte – Aversa, Domenico Perri – Aversa, R. P. Andreozzi – Aversa, M. Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

È un tumore maligno e rapidamente aggressivo che generalmente colpisce il sistema nervoso centrale e spesso, contemporaneamente, aggredisce anche altri organi e tessuti.

Gli Autori anglosassoni lo designano con la sigla AT/RT (Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor).

Colpisce bambini molto piccoli e spesso, come nel caso da noi osservato, può essere presente, già nelle prime settimane di vita, sia nel cervello che nel fegato.

### COME SI PRESENTA

Nella maggioranza dei casi (60%) esordisce nel sistema nervoso centrale con particolare prevalenza e localizzazione nella fossa cranica posteriore (cervelletto), nei casi restanti (40%) in altre regioni cerebrali.

Caratteristica di questa neoplasia è la sua rapidissima diffusibilità non solo nel S.N.C. ma anche in altri organi.

Le metastasi possono aggredire il fegato, i reni, i polmoni, tessuti molli ed altri organi e, nonostante vengano praticate precise e precoci terapie, si evidenziano in poche settimane.

La terminologia AT/RT indica specificamente le forme a localizzazione nel S.N.C.

Le rarissime forme primitive a carico del fegato o di altri organi, vengono denominate tumore teratoide o rabdoide del bambino.

### SINTOMATOLOGIA

I sintomi sono più facilmente intuibili nei bambini di età superiore ai due anni e sono i seguenti: sonnolenza, vomito, macrocrania, diplopia, paralisi del facciale o altre alterazioni del volto per il coinvolgimento di diversi nervi cranici.

Più raramente si presentano disturbi dell'equilibrio, crisi convulsive, emiplegia.

Nel lattante e nel bambino di pochi mesi la diagnosi è molto difficile perché, nonostante la neoplasia sia già evidente a livello del sistema nervoso centrale o del fegato, non c'è evidente sintomatologia.

Il medico che visita un tale paziente di poche settimane di vita, potrà ritenersi fortunato se apprezzerà un aumento di volume e di consistenza del fegato per una localizzazione in tale organo, oppure una macrocrania con lieve diastasi delle suture.

La diagnosi è comunque molto ardua, nelle prime settimane di vita.

### QUALI LE CAUSE?

La maggior parte dei pazienti affetti da un tumore teratoide/rabdoide presentano inattivato il gene SMARCB1.

Tale gene svolge attività di "onco-soppressione" e quindi, ha una attiva funzione di "regolazione" sia nella proliferazione che nella differenziazione cellulare.

Quando il gene SMARCB1 è inattivato, le cellule non hanno alcun controllo, si replicano attivamente e si espandono, costituendo un tumore.

Più raramente si tratta di un altro gene mutato, lo SMARCA4 che, similmente a SMARCB1, governa i meccanismi di proliferazione e differenziazione cellulare.

### CASO CLINICO



Bambina di giorni 41, venuta a normale visita di controllo in apparente pieno benessere.

Primogenita, nata a termine da parto cesareo, dopo gravidanza normodecorsa.

Normale evoluzione dei fenomeni neonatali, allattamento in formula, colorito roseo, assenza di ittero, diuresi ed alvo regolari, attività cardiorespiratoria normale Assenza di tremori, ipertono, nistagmo, ecc. Normale la pressione Arteriosa, peso kg 4.500.

L'addome era lievemente globoso per meteorismo.

Ad una attenta palpazione si apprezzava il lobo destro del fegato di volume e consistenza aumentata e la percussione dell'area interessata confermava tale evidenza.

Veniva subito richiesta ecografia dell'addome che mostrava aumento dimensionale del lobo dx e la presenza di due alterazioni focali:

- tra i segmenti V e VI una struttura cistica con scarsa componente solida e priva di vascolarizzazione di dimensioni 5,5 x 5 x 4,7cm;
- nel segmento VII, adiacente alla vena sovraepatica destra che è improntata ma non infiltrata, una struttura solida, con aspetto ipoecogeno di dimensioni 2x 2,2 cm.

La piccola veniva trasferita in un reparto specializzato per tali malattie e dopo ulteriori indagini (TAC, Risonanza, Ecografie, Biopsie, ecc.) veniva confermata la diagnosi di tumore rabdoide/teratoide al cervello, fegato, polmoni.

La piccola è attualmente intubata in TIN e pratica tutte le terapie prescritte dai protocolli per questo difficile caso.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- » Cerrato S, Vendemmia S, Pezone I, Vendemmia M. Rabdomyosarcoma pelvico *ATLANTE di Pediatria e Neonatologia* Cuzzolin Editore Napoli pag. 338, anno 2022
- » Plesca Doina Anca et Alii *Embryonal Rabdomyosarcoma Atlante di pediatria e neonatologia* Edizione Cuzzolin Napoli Anno 2022, pag. 84-85



Mattia Brutti



Cristina Loddo

## A tangled case of Jejunoileal atresia in a preterm twin

*Mattia Brutti\*, Fabiola Serra\*, Roberto Cacace\*, Francesco Romeo\*, Cristina Loddo°, Luigi Mascia\*\*, Vassilios Fanos§*

*\*School of Pediatrics, University of Cagliari, Italy*

*° Neonatal Intensive Care Unit, AOU Cagliari, Italy*

*\*\* Department of Pediatric Surgery, Brotzu Hospital, Cagliari*

*§ University of Cagliari, Italy*

### INTRODUCTION

Jejunoileal atresia (JIA) is a rare congenital condition characterised by a partial or complete blockage of the small intestine. It occurs in 1 in 5000 to 14000 live births and it is occasionally associated with cardiac anomalies, gastroschisis and cystic fibrosis.<sup>1,2</sup> JIA typically presents with abdominal distension, emesis and, sometimes, delayed passage of meconium. Preoperative management includes decompression with a nasogastric tube, fluid resuscitation and broad-spectrum antibiotics in case of perforation or infection. The gold standard of treatment is surgical intervention.<sup>3</sup>

### CASE REPORT

We report the case of a preterm twin male infant born at 28 weeks of gestational age, by a C-section for IUGR. Pregnancy was achieved by in vitro fertilization and it was complicated by gestational diabetes. APGAR score was 8-9-10. Birth weight was 1170 g. After birth, he was admitted to our UTIN, where he underwent positive pressure ventilation for a mild respiratory distress, requiring surfactant therapy. Antibiotic therapy was started for early onset sepsis. On the 2nd day of life enteral feeding was introduced, but it was repeatedly discontinued for biliary stagnation and abdominal distension. He was also never able to evacuate spontaneously. Therefore, abdominal ultrasound was performed at 7 days of life, showing bowel distension and a slight pelvic effusion. At 8 days of life, after continuous biliary stagnation, associated with mucus plug after enema and a mild abdominal distension, abdominal x-ray was requested, reporting subdiaphragmatic air with diffuse dilatation of bowel loops, with suspected wall thickening. After paediatric surgical consultation, he underwent surgical intervention. Three punctiform perforations were found 15 cm from ileum-cecal valve (ICV). More importantly, ileal atresia was detected at 1 cm from ICV, where a principle of volvulus was reported. The last 20 cm of ileum were removed and a colostomy and ileostomy were packaged. After surgery, a therapy with omeprazole and antibiotics was introduced. Cystic fibrosis and other malformations were excluded. Exclusively parenteral nutrition was started. Enteral feeding was reintroduced on 12th postoperative day after a negative abdominal ultrasound and a normal abdominal examination with a progressively lighter biliary stagnation, which completely

disappeared in 10 days. Currently, he is full enteral fed with optimal tolerance. A further surgical approach to close ostomies will be performed.

## CONCLUSIONS

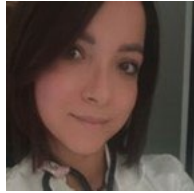
JIA is a relatively rare condition, and the treatment approach need to be tailored to the individual patient's needs. Close monitoring and follow-up care are essential. Although JIA typically presents with characteristic symptoms, our patient showed a non-specific clinical presentation. It is therefore important, in case of nonspecific gastrointestinal symptoms in preterm, to quickly rule out any surgical issues, in order to avoid adverse complications.<sup>4</sup>

## REFERENCES

- » 1 Adams SD, Stanton MP. Malrotation and intestinal atresias. *Early Hum Dev.* 2014 Dec;90(12):921-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.09.017. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25448782.
- » 2 Osuchukwu OO, Rentea RM. Ileal Atresia. 2023 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491332
- » 3 Oh C. Jejunoileal Atresia: A Contemporary Review. *Adv Pediatr Surg.* 2023 Dec;29(2):89-99. <https://doi.org/10.13029/aps.2023.29.2.89>
- » 4 Tolaymat Y, Irons R, Taylor JA, Rajderkar D, Cacho N. Does Preterm Status Hinder the Timely Diagnosis of Intestinal Atresia? *Neoreviews.* 2023 May 1;24(5):e300-e305. doi: 10.1542/neo.24-5-e300. PMID: 37122053.



Ilaria Pezone



Cinzia Mautone



Carlo Cioffi



Domenico Perri



Gagliardo Cristina

## L'utilizzo dell'ondansetron verso placebo in bambini con vomito da gastroenterite acuta in pronto soccorso

*Pezone I., Gagliardo C., Della Corte G., Mautone C., Cioffi C., Fusco C., Perri D.  
UOC Pediatria e Neonatologia, P.O. "San Giuseppe Moscati", Aversa, ASL Caserta*

### Obiettivo dello studio:

Il vomito nei bambini affetti da gastroenterite acuta interferisce con il processo di reidratazione orale e determina in molti casi l'accesso in PS. In passato sono stati utilizzati molti farmaci, ma alcuni di questi gravati da effetti collaterali anche severi ed altri poco efficaci. L'ondansetron, un antagonista del recettore 5-HT<sub>3</sub>, è un antiemetico sicuro ed efficace ampiamente utilizzato nei pazienti pediatrici oncologici e postoperatori. Abbiamo valutato l'effetto antiemetico dell'ondansetron rispetto al placebo sull'esito clinico dei pazienti pediatrici con vomito da gastroenterite in un pronto soccorso pediatrico.

### Metodi:

Abbiamo condotto uno studio clinico randomizzato, prospettico, in aperto, unicentrico. Sono stati inclusi i bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, che avevano vomitato almeno 5 volte durante le 24 ore precedenti, con esame obiettivo negativo per patologie chirurgiche, senza patologia di base e non disidratati o con uno stato di lieve disidratazione. Sono stati randomizzati a ricevere ondansetron i.m. o un placebo per os. La reidratazione orale è stata avviata 15 minuti dopo a 5 ml/min secondo i protocolli standard di reidratazione orale in entrambi i gruppi. I pazienti sono stati dimessi dopo aver effettuato la minzione e hanno continuato la reidratazione orale standard a domicilio con l'introduzione di una dieta a base di pane, crackers, banane o mele, riso o pasta. Qualsiasi paziente che richiedesse il ricovero veniva considerato un fallimento terapeutico e non venivano somministrate ulteriori dosi. I pazienti dimessi sono stati contattati telefonicamente 24 e 48 ore dopo la dimissione per registrare il numero di episodi di vomito e diarrea.

### Risultati:

Sono stati arruolati 72 pazienti, di cui il 51% (n=37) è stato randomizzato a ricevere ondansetron e 35 nel gruppo placebo. Al basale, la distribuzione per età, sesso e gravità della malattia non differiva tra i gruppi ondansetron e placebo. Durante il periodo di osservazione nel pronto soccorso, il numero di episodi di vomito è stato significativamente inferiore nel gruppo ondansetron ( $P = 0,001$ ). Il numero di episodi di vomito in pronto soccorso dopo l'arruolamento variava da 0 a 7 nel gruppo placebo e da 0 a 2 nel gruppo ondansetron. Durante le 48 ore di follow-up, il numero medio di episodi di vomito è stato pari a 2, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nella somma degli episodi di diarrea nel pronto soccorso tra i gruppi ( $P = 0,622$ ); tuttavia, durante le successive 48 ore, i pazienti del gruppo ondansetron hanno avuto una diarrea significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo. Una

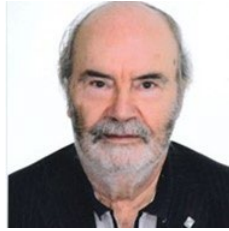
percentuale inferiore di pazienti trattati con ondansetron rispetto al placebo ha richiesto una terapia con liquidi per via endovenosa ( $P = 0,015$ ). Anche il tasso di ricovero era più basso nei pazienti trattati con ondansetron ( $P = 0,007$ ).

**Conclusione:**

L'ondansetron si è rivelato efficace nel ridurre l'emesi da gastroenterite durante la fase acuta della reidratazione orale in pronto soccorso e nel ridurre il tasso di somministrazione di liquidi per via endovenosa e di ricovero ospedaliero. Questa è una prima parte di uno studio più ampio condotto nel nostro PS. È auspicabile, comunque, che tale farmaco rientri tra linee guida internazionali e non rimanga un farmaco off label per indicazione.



S. Vendemmia



G. Parisi



R. Mormile



G. della Vecchia

## La medicina narrativa nei secoli: una esemplare testimonianza di quanto sia utile un "narrativo" approccio al paziente

*S. Vendemmia – Aversa, G. Parisi – Vasto, R. Mormile – Aversa, G. della Vecchia – Aversa, M. Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

La narrazione del paziente è molto importante ed utile per poter consentire ipotesi diagnostiche ampie e varie. La storia narrativa, resa tale dal medico che ha acquisito notevoli competenze ed esperienza narrativa, stimola ed incoraggia il paziente a raccontare, con emozionante fervore, la storia della sua vita e della famiglia.

Nel nostro caso sarà il padre o la madre a ravvivare questo rapporto e questo legame peculiare che instaura, tra il paziente ed il medico, un cooperativo legame.

### RADICI DELLA NARRAZIONE IN MEDICINA

Affinché tale cooperazione possa realizzarsi in modo proficuo sono indispensabili tre tipi di competenze: normative, comunicative, narrative. Di tali competenze quella normativa consiste nell'applicare, con rigoroso rispetto, determinati compiti, adottare un ordine morale e farlo comprendere ed accettare. La medicina narrativa è un particolare ed attivo atteggiamento mentale del medico, spontaneo e naturale, un atteggiamento che richiede una abile capacità nell'ascoltare la narrazione della malattia, capirne il significato, interpretare, recepire e capire la storia che un altro racconta.

Il medico deve agire con rispetto ed umiltà, deve affascinare il paziente con il suo peculiare interesse e familiarità.

Le storie devono servire a capire e riparare il danno provocato dalla malattia. I pazienti devono collaborare ed imparare a pensare in modo diverso e, per questo motivo, la narrazione orale o scritta può aiutarli a dominare le paure e le preoccupazioni.

Concludendo possiamo affermare che la medicina narrativa ci permette di scoprire ed esplorare un vasto territorio, cangiante ed inesplorato: il MONDO DELL'ALTRO. Tale esplorazione spetta al medico e dipende dalla autorità e dalla esperienza dello stesso. La relazione tra esseri umani consiste, oltre che nelle buone intenzioni, nella lealtà ed onestà, con uno scambio di narrazioni che il medico deve interpretare per capire il paziente ed orientarsi professionalmente.

### STUDIARE LA NARRAZIONE

Durante il colloquio anamnestico la narrazione rappresenta la modalità con cui i pazienti descrivono i sintomi della loro malattia, stimolando una empatica comunicazione, favorevole ad un rapporto più fiducioso tra medico e paziente.

L'intimo colloquio consente di esplorare l'esperienza della malattia, di comprendere la persona ed il suo contesto, potenzia il rapporto comunicativo tra medico, paziente ed i suoi familiari.

**CONCLUSIONI**

La carta di Ottawa esplicitava la necessità, segnalata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (Alma Ata 1978), di un nuovo concetto di salute. Un concetto che identifica ed esalta il diritto di un individuo a realizzare le proprie aspirazioni ed i propri bisogni: vedere riconosciute e realizzate le proprie potenzialità.

Lo shift dal modello "Bio-Medico" a quello "Bio-Psico-Sociale", sia in medicina che in pediatria rappresenta un'impresa ardua, ma può costituire una epocale e radicale cambio di rotta.

Bisogna ritornare alla vecchia metodologia di indagini, a quel fiduciario ed empatico rapporto che apre una fruttuosa e facile intesa tra medico e paziente, rapporto che può essere rapidamente e straordinariamente utile per identificare una sintomatologia espressiva di un quadro morboso.

Concludiamo questa presentazione, e con grande piacere, vi mostriamo alcune ricette di un medico Santo, San Giuseppe Moscati.

Sono centenarie annotazioni e prescrizioni che fanno intuire e capire come, nel passato non tanto remoto, i medici narrando, comunicando, ispezionando e visitando il paziente, in assoluta mancanza di aiuti tecnologici, riuscivano a capire, descrivere e curare gli ammalati.

Ci auguriamo che l'emozionante lettura di queste vecchie e "sante" prescrizioni ed annotazioni siano utili, stimolanti ed incoraggianti per il vostro quotidiano lavoro.

**RICETTE DI SAN GIUSEPPE MOSCATI, MARZO 1927**

Dott. Prof. GIUSEPPE MOSCATI  
 Docente di Clinica Sostitutiva e Clinica medica  
 nella R. Università di Napoli  
 Medico Primario e Direttore dei laboratori  
 di Clinica Sostitutiva di Napoli  
 Socio onorario della R. Accad. medicobirurgica  
 Via Cloturno dell'Orto, 10

Napoli 20 marzo 1927

in lar. fin. clonosa,  
 per il fondo epilettico.

Coliche epatiche  
 (calcolose)

esamin. le urine.

me in sospetto con epilessia  
 larvata  
 ella infatti ha, a scadezza di  
 mesi, il quadro della colica  
 epatica (dolore all'epigastrio,  
 proiezione alla spalla, vomito,  
 ma senza febbre); ma e' importante  
 ha coincidenza costante dell'insor-  
 gere (molto improvviso) del  
 dolore, durante il catamenio; e con  
 estenti di perdita di coscienza;  
 una sorella e' epilettica  
 ossia una colica epatica diventa

se nelle urine nulla esiste di  
 anormale, pratiche le seguenti  
 cure:  
 1) uno o due cucchiaini di olio  
 di ulive, a digiuno.  
 2) 10 iniezioni di cefalotropina  
 Schering: una a giorno.  
 3) un cucchiaino di estratto fluido  
 di rebarbaro, con venti gocce di  
 estratto fluido di boldo.  
 4) a cominciare da 7-8 giorni

prima della regola mensile,  
fino al suo termine, prendere  
un grosso cucchiaino di caffè,  
di bromuro di sodio polverizzato,  
nell'acqua: e non inventare  
il grasso.

evitare emozioni, colpi d'aria,  
sudore raffreddato.  
non abusare di stovola.

Moscato.

Dott. Prof. GIUSEPPE MOSCATI  
Docente di Chimica fisiologica e Clinica medica  
nella R. Università di Napoli  
Medico Primario e Direttore dei laboratori  
degli Ospedali Riuniti di Napoli  
Socio onorario della R. Accad. medico-chirurgica  
Via Clatterna dell'Orto, 10

Napoli 29. maggio 1927

eretismo nervoso!  
(?) tipo transitorio  
leggierissimo;

(perché nulla ha 9. grad.)

e non perde il tempo a contem-  
plare i suoi pretesi malanni!

prende todo (2 gocce 9. peptone  
basta 2 cannuclette: 9. 5 e 50  
gocce, aumentando 2 gocce a  
giorno)

o dopo colazione o dopo pranzo,  
in cucchiaino di Sifos Bala; ma  
non per molto tempo (un mese,  
un mese e mezzo).  
Moscato.

**BIBLIOGRAFIA**

- » S. Piovani: Per una medicina Narrativa, *Pediatrics SIP* 2022, 9, pagg. 14-15
- » V. Fanos: *Metabolomica e Microbiomica*, Hygeia Press, 2015
- » S. Vendemmia, M. Vendemmia: Third Millennium: The ecologic and epidemiologic transition in nature, man, medicine, International Conference UMEMPS-IAPS, Amman October, 26-28, 2022
- » G. Parisi, S. Vendemmia, M. Vendemmia: *Medicina Narrativa: Tra storie, trame, punti di svolta e significati*. *Il Medico Pediatra* Vol. 2, 2023, pagg. 23-28
- » SIMeN: Primo Forum Italiano di Medicina Narrativa, 28 Settembre 2022, Roma
- » Lindemann Nelson Hilde: *Damaged identities, narrative repair*. Ithaca: Cornell University Press, 2001





Gaetano Bottigliero



Domenico Perri



Raffaele Coppola



Iolanda Schiavone

## Esordio di una Malattia di Kawasaki atipica con sintomi gastrointestinali

*Pezone I, Bottigliero G, Coronella A, Coppola R, Mormile R, Schiavone I, Della Corte G, Perri D  
UOC Pediatria, P.O. "San Giuseppe Moscati", ASL Caserta, Aversa*

### Introduzione

La Malattia di Kawasaki (MK), è una vasculite multisistemica che colpisce i vasi di medio calibro, si verifica generalmente nei bambini di età inferiore ai cinque anni. La diagnosi tempestiva e il trattamento appropriato sono fondamentali per una prognosi favorevole. Il termine di malattia incompleta di MK è utilizzato in presenza di almeno un minimo di due criteri diagnostici della malattia clinica di Kawasaki accompagnati da almeno 5 giorni di febbre, in assenza di altri motivi causali la malattia, e la presenza di una grave infiammazione sistemica. Anche se i termini "incompleta e "atipica" nella MK sono spesso utilizzati in modo intercambiabile in letteratura il termine malattia atipica di Kawasaki dovrebbe essere utilizzato più propriamente per la presenza di sintomi non tipicamente osservati nella malattia di Kawasaki, come la pancreatite, l'insufficienza renale e la meningite asettica. Il coinvolgimento coronarico è osservato nel 20% dei casi non trattati e costituisce la complicanza più temibile della malattia. I sintomi gastrointestinali di più frequente riscontro descritti in letteratura sono la diarrea, il dolore addominale, l'ipertransaminasemia e il vomito mentre meno frequenti e/o rari sono la colite ischemica, l'idrocele della cistifellea, la necrosi epatica, l'infarto splenico, la colite e la pseudo-ostruzione intestinale. Le manifestazioni atipiche impediscono ai medici di diagnosticare tempestivamente la malattia di Kawasaki. Inoltre, è stato riportato in letteratura anche manifestazioni iniziali di malattia di Kawasaki che simulano un quadro di addome acuto. Riconoscere la malattia di Kawasaki con sintomi atipici all'esordio rimane una priorità e una sfida per il pediatra.

### Caso clinico

Un bambino di sei anni, precedentemente sano, giunge in pronto soccorso per febbre da 3 giorni associato a un quadro di addome acuto, caratterizzato da dolore addominale in fossa iliaca destra in peggioramento. Non aveva congiuntivite, vomito, brividi, diarrea sanguinosa, eruzione cutanea, o porpora nelle gambe. Gli esami ematochimici hanno mostrato una neutrofilia (G. B. 10300/mm<sup>3</sup> con 85% di neutrofili) con aumento degli indici di flogosi, proteina C-reattiva 8 mg/dL. La radiografia del torace era negativa e Rx addome non ha mostrato alcuna perforazione o ostruzione delle viscere. L'ecografia addome e la successiva TC addome hanno rivelato un'appendice congestionata con aumento della parete, adiacente ispessimento della parete cecale, e filamento di grasso perifocale sopra l'addome inferiore destro, suggerendo un quadro di appendicite acuta. È stata quindi eseguita un'appendicectomia laparoscopica ed è stata asportata un'appendice iperemica infiammata e congestionata. Dopo l'intervento

chirurgico, persisteva la febbre alta nonostante terapia antibiotica a largo spettro. Ha ripetuto l'ecografia addome che risultava nella norma. Nei 2 giorni successivi all'intervento, è comparso un rash orticarioide pruriginoso e nel sospetto di una reazione allergica agli antibiotici è stato somministrato un antistaminico e la terapia antibiotica modificata. L'iperemia congiuntivale e le labbra screpolate sono comparse tre giorni dopo l'intervento per cui solo allora è stata sospettata la KD ed è stato richiesto un ecocardiogramma che risultava nei limiti.

L'elevato numero di globuli bianchi (15000/mm<sup>3</sup>), e la proteina C-reattiva (4 mg/dL) e la persistenza di febbre elevata insieme agli altri sintomi associati ci ha fatto porre diagnosi di malattia di Kawasaki.

Il piccolo è stato sottoposto a terapia con immunoglobuline (2 g/ kg) e aspirina (30 mg/ kg in 1 giorno). Dopo la terapia la febbre del bambino e gli altri sintomi sono scomparsi. Anche il numero normale di globuli bianchi e la proteina C-reattiva si sono normalizzati. La desquamazione delle dita e delle palme si è sviluppata dopo 2 settimane dalla malattia. Il bambino ha recuperato completamente e seguito con il monitoraggio ecocardiografico.

### **Discussione**

Le manifestazioni classiche della malattia di Kawasaki includono febbre, congiuntivite non secretiva, linfadenite cervicale, modifiche della mucosa orale, alterazioni delle estremità ed eruzioni cutanee. Tuttavia, le manifestazioni cliniche sono varie e le presentazioni atipiche con una diagnosi ritardata non sono rare. La MK può esordire con sintomi addominali, compreso un quadro di appendicite acuta. Sono riportati in letteratura diversi casi con differente sintomatologia prevalentemente gastrointestinale, come l'addome acuto, l'adenite mesenterica, la stenosi intestinale e l'idrope della cistifellea, soprattutto nella fase iniziale della malattia. Il dolore addominale con febbre prolungata e biomarcatori infiammatori elevati dovrebbe essere valutato da un team pediatrico multidisciplinare e la possibilità della malattia di Kawasaki dovrebbe essere considerata, idealmente prima dell'intervento chirurgico.

In uno studio di coorte su 219 bambini con MK, Zulian et al. hanno riportato 10 bambini (4,6%) con sintomi gastrointestinali come loro prima presentazione. Metà dei 219 bambini hanno sviluppato gli aneurismi dell'arteria coronaria malgrado il trattamento iniziale con immunoglobuline. Inoltre, la presentazione atipica di MK è stata accompagnata da un addome acuto in 9 dei 10 bambini. Negli ultimi anni abbiamo conosciuto la pandemia da COVID-19 che ha messo in crisi tutto il mondo. La sindrome da infiammazione multisistemica nei bambini (MIS-C) è una malattia recente causata da una grave infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), che imita la MK. Il coinvolgimento gastrointestinale è comune nei bambini con MIS-C e circa due terzi hanno più di cinque anni. La MIS-C con appendicite acuta è stata recentemente segnalata da Jackson et al. durante l'era pandemica COVID-19. Pertanto, la presentazione clinica di queste due malattie mostra somiglianze per cui dobbiamo avere un approccio attento nella diagnosi differenziale. Il tampone molecolare e il film array del nostro paziente erano negativi per SARS-CoV-2 e nessun contatto o sintomatologia sospetta era associata.

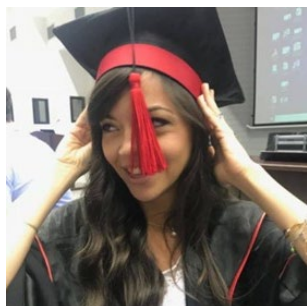
La MK può presentare sintomatologia gastrointestinale e l'appendicite può essere una presentazione iniziale rara. L'appendicite precede le altre caratteristiche tipiche come manifestazione principale della malattia e questo impedisce la diagnosi tempestiva ed il trattamento adeguato entro i dieci giorni. Per i bambini che presentano febbre elevata accompagnata da addome acuto, è necessario un sospettare anche la malattia di Kawasaki, specialmente se associati ad un elevato numero di globuli bianchi e una proteina C-reattiva elevata. La diagnosi precoce della malattia di Kawasaki aiuta a prevenire ulteriori complicazioni cardiache nei bambini.

**Bibliografia**

- » 1. Garnett, G.M.; Kimball, S.; Melish, M.E.; et al. Appendicitis as the presenting manifestation of kawasaki disease. *Pediatr. Surg. Int.* 2014, 30, 549–552.
- » 2. Zulian, F.; Falcini, F.; Zancan, L.; et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2003, 142, 731–735. [
- » 3. Yasukawa, K.; Terai, M.; Shulman, S.T.; Toyozaki, T.; Yajima, S.; Kohno, Y.; Rowley, A.H. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute kawasaki disease. *Circulation* 2002, 105, 766–769.
- » 4. Miyamoto, K.; Yamazaki, Y.; Okamoto, K.; et al. Kawasaki disease: Relationship between acute surgical abdomen and cytokine profiles. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013, 32, 1299.
- » 5. Maggio, M.C.; Liotta, A.; Vitaliti, S.M.; Corsello, G. A case of kawasaki disease mimicking acute appendicitis. *Med. J. Aust.* 2007, 187, 316–317.
- » 6. Bartlett, A.H.; Dishop, M.K.; Baker, C.J. An unusual cause of appendicitis in a child. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2006, 17, 111–112.
- » 7. Velez-Tirado, N.; Ridaura-Sanz, C., Venegas-Montoya, E, et al. Acute abdomen in kawasaki disease. *Indian J. Pediatr.* 2019, 86, 1151–1152.
- » 8. Dufort, E.M.; Koumans, E.H.; Chow, E.J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in new york state. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 347–358.
- » 9. Jackson, R.J.; Chavarria, H.D.; Hacking, S.M. A case of multisystem inflammatory syndrome in children mimicking acute appendicitis in a COVID-19 pandemic area. *Cureus* 2020, 12, e10722.



S. Leone



S. Cioffi



C. Gagliardo

## Fidaxomina nell'infezione da Clostridium Difficile

*Pezone I<sup>1</sup>, Mautone C<sup>1</sup>, Cioffi C<sup>1</sup>, Cioffi S<sup>1</sup>, Gagliardo C, Leone S<sup>2</sup>*  
<sup>1</sup>UOC Pediatria, P.O. "San Giuseppe Moscati", Aversa, ASL Caserta  
<sup>2</sup>UOC Malattie infettive, AORN "San Giuseppe Moscati", Avellino.

### Caso clinico

D.L 11 anni, giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso per diarrea da diversi giorni, sonnolenza e inappetenza. Il nostro piccolo paziente era stato ricoverato ben 4 volte in 18 mesi per infezione da Clostridium Difficile recidivante, tra l'altro familiare, dopo essere stato sottoposto a terapie antibiotiche multiple per infezioni respiratorie ricorrenti.

Sua madre, affetta da Rettocolite Ulcerosa e colectomizzata, aveva iniziato la terapia orale con vancomicina 3 giorni prima del ricovero ma senza alcun beneficio significativo.

L'esame obiettivo all'ingresso mostrava un grado di disidratazione moderato-grave con refill allungato, TC 38,5°C, estremità fredde e un addome trattabile diffusamente. Gli esami mostravano una leucocitosi neutrofila con una conta dei GB di 18.000/mm<sup>3</sup> e 80% di neutrofili.

Il ricovero precedente era più di 2 mesi fa e aveva terminato la sua terapia con vancomicina a regime pulsato 14 giorni prima del ricovero. Nei ricoveri precedenti era stato trattato anche con metronidazolo. Emocoltura, coprocultura, parassitologico e rotavirus sono risultati negativi. Il film array gastrointestinale eseguito all'ingresso era positivo per la tossina del C. difficile

Alla luce delle multiple recidive dopo terapia con vancomicina e metronidazolo è stata intrapresa terapia con fidaxomicina 200 mg per due volte al giorno. La sintomatologia è migliorata dopo 24 ore e lui è stato dimesso dopo 10 giorni. Ha terminato la sua terapia dopo 10 giorni di fidaxomicina ed è rimasto asintomatico al suo ultimo follow-up dopo 3 mesi.

Il trattamento del Clostridium Difficile ricorrente nella popolazione pediatrica è spesso difficile a causa di opzioni terapeutiche limitate. Le opzioni attuali includono metronidazolo e vancomicina, che sono associati a un tasso di ricorrenza simile (27,1% e 24,0%, rispettivamente). Il metronidazolo ha un tasso più elevato di fallimento terapeutico. Tuttavia, la fidaxomicina è una valida alternativa alla vancomicina e al metronidazolo ed attualmente disponibile.

La Fidaxomicina funziona inibendo DNA-dipendente RNA polimerasi e quindi la sintesi di RNA. Ha un t<sub>1/2</sub> di 11,7 h e un intervallo MIC di 0,03-0,25 mg/ L. Rispetto la vancomicina, la fidaxomicina ha un effetto post-antibiotico di 24 h e ha scarsa attività contro la normale flora batterica intestinale.

Fidaxomicin determina anche un minore numero di spore dopo il trattamento rispetto alla vancomicina ed è associato a una minore ricorrenza.

**Discussione**

Il Clostridium infezione difficile (CDI) è una malattia in costante aumento nella popolazione pediatrica, con un'incidenza in aumento dal 7,24 a 12.80/10000 ricoveri dal 1997 al 2006 negli USA. La spiegazione di questo aumento non è ancora stata determinata, e un bias di segnalazione a causa di un aumento ricoveri per le infezioni rotavirus-associate non possono essere escluse. I tassi di ricorrenza nella popolazione pediatrica sono intorno al 25%, e i tassi di mortalità sono bassi, con un decesso osservato su 82 pazienti con Clostridium difficile. La dose raccomandata per gli adulti è di 200 mg due volte al giorno e il nostro paziente ha assunto tale dosaggio, nonostante l'età pediatrica, in relazione al peso e alla sua storia passata di ricorrenza del Clostridium difficile.

**Bibliografia**

- » 1. Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald LC. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 604–9.
- » 2. Kim J, Smathers S, Prasad P et al. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Paediatrics* 2008; 122: 1266–70.
- » 3. Kim J, Shaklee JF, Smathers S et al. Risk factors and outcomes with severe Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 134–8.
- » 4. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K et al. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infections following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 1–8.
- » 5. Fidaxomicin (Package Insert). San Diego, CA: Optimer Pharmaceuticals, 2011.
- » 6. Johnson AP, Wilcox MH. Fidaxomicin: a new option for the treatment of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2788–92.
- » 7. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–31.



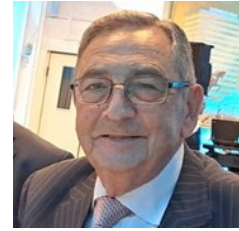
Maria Vendemmia



Marilena Galdiero



Domenico Perri



Salvatore Vendemmia

## ARBOVIRUS: una specie soggetta a speciale sorveglianza in Italia

*Maria Vendemmia – Napoli, Domenico Perri – Aversa, Marilena Galdiero – Napoli, Salvatore Vendemmia – Aversa*

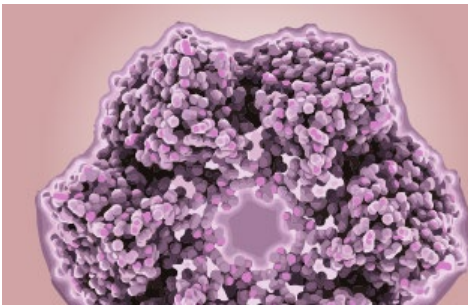
### INTRODUZIONE

In Italia gli arbovirus possono causare malattie importate dall'estero o autoctone, con varie espressioni cliniche. Per tale motivo sono sorvegliate, con notevole attenzione, le seguenti arbovirosi: DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA, WEST NILE, USUTU, Tbe – NEURO ENCEFALITE DA ZECHE, INFEZIONI NEURO-INVASIVE DA VIRUS TOSCANA.

Sono interessati a questa sorveglianza l'Istituto Superiore della Sanità, l'istituto zooprofilattico d'Abruzzo e Molise. Tali istituti in collaborazione con il Ministero della Salute elaborano, periodicamente, speciali piani di sorveglianza, per garantire una precoce individuazione dei casi e ridurre una eventuale diffusione. Le infezioni da Arbovirus sono zoonosi trasmesse da vettori artropodi, in modo particolare da zanzare, zecche e flebotomi. Quelle che più ci interessano, appartenenti a Famiglie e Generi, sono rappresentate da Togaviridae (Alphavirus), Flaviviridae (Flavivirus), Bunyaviridae (Bunyavirus).

### VIRUS TOSCANA (TOSV)

Viene trasmesso da flebotomi e precisamente dal *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*, nella maggioranza dei casi, provoca una lieve sintomatologia simil-influenzale. Solo in casi rari si possono verificare forme severe di meningite e meningoencefalite. Fu isolato per la prima volta in Toscana, dalla virologa Paola Verani nel 1971.



Nel periodo 2010-2022 sono stati notificati, nella Regione Emilia-Romagna N° 568 casi. Questa malattia si riscontra, prevalentemente da giugno a novembre, con punte più alte in luglio, agosto, settembre.

### CHIKUNGUNYA

È una malattia virale trasmessa da una puntura di zanzara infetta, *Aedes Albopictus* e/o *Aedes Aegypti*.

La sintomatologia si manifesta dopo un periodo di incubazione di 2-12 giorni: febbre, forti dolori articolari che fanno contorcere e curvare i pazienti che restano immobili in posizioni antalgiche. Possono essere presenti dolore ed affaticamento muscolare, cefalea. Il quadro clinico può presentare, in alcuni casi, manifestazioni cutanee maculo-papulose, a volte di tipo emorragico, petecchie, ecchimosi, melena, epistassi, gengivorragie.

Generalmente la sintomatologia si riduce e si risolve in pochi giorni ma, a volte, i dolori articolari persistono per diversi mesi. Rarissime le complicanze neurologiche o emorragiche.

Nell'anno 2024, al 31 gennaio, sono state segnalati 10.000 casi nel mondo (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control).

### **ZIKA VIRUS**

Vettore di questa malattia è la zanzara e precisamente la *Aedes Albopictus* e/o *Aedes Aegypti*. Il periodo di incubazione è di 2-3 giorni, e la sintomatologia è simil-influenzale. I sintomi vengono avvertiti dai pazienti per circa una settimana e sono prevalentemente rappresentati da cefalea, congiuntivite, rash maculo-papuloso, mialgie, artralgie.

Il soggetto infettato, se viene ripunto da un'altra zanzara non infetta, può innescare un focolaio endemico. Ciò rende possibile, anche il contagio interumano, attraverso i liquidi biologici: passaggio materno-fetale e neonatale, trasfusione, rapporti sessuali, sudore.

### **DENGUE (Febbre Rompiossa)**

Infezione trasmessa da un patogeno del genere *Flavivirus*, famiglia *Flaviviridae*.

È una malattia febbrile acuta a volte emorragica, trasmessa dalla puntura di una zanzara infetta del genere *Aedes Aegypti* o *Albopictus* (Tigre).

Esistono quattro sierotipi e, per ognuno di essi, possiamo distinguere un diverso genotipo: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4.

Molti soggetti sono asintomatici e si comportano come temporanei serbatoi del virus Dengue.

La sintomatologia esordisce con aumento della temperatura corporea, cefalea, dolore intorno e dietro agli occhi, artralgie, mialgie, eruzioni maculo-papulose, gengivite emorragica, vomito, diarrea, melena. Alcuni casi si presentano con gravi emorragie, con trombocitopenia, perdita di liquidi, gravi manifestazioni emorragiche, con collasso o una grave sindrome da shock Dengue.

Il virus viene trasmesso solo con la puntura di zanzare *Aedes* infette, non per contagio diretto interumano. La viremia dura per tutto il periodo febbrile (5-12 giorni) e, pertanto, i pazienti infetti devono essere isolati e protetti dalle zanzare.

Esiste dall'anno 2022, in Europa, un vaccino per tale malattia: Tak003 della Sakeda, costituito da virus vivo ed attenuato della dengue. Tale vaccino fornisce al sistema immunitario informazioni genetiche su sui quattro sierotipi del virus e sembra essere efficace e protettivo per almeno tre anni.

Si sta anche pensando di arginare il flusso della malattia utilizzando zanzare *Aedes Aegypti*, infettate in laboratorio con il batterio naturale *Wolbachia*, per ridurre la capacità di questo insetto di trasmettere malattie derivanti dagli arbovirus. La strategia consiste nell'introdurre – in laboratorio – la *Wolbachia* nelle uova delle zanzare che una volta diventate adulte vengono rilasciate nelle aree d'intervento. Ciò serve a ridurre la diffusione di queste malattie e garantire la trasmissione del batterio anche nelle successive generazioni di zanzare, attraverso l'accoppiamento con le specie locali.

È importante ricordare che le zanzare tipo *Aedes*, contrariamente alle zanzare tipo *Anopheles*, vettori di malaria, pungono anche nelle ore diurne, con picchi all'alba, al mattino, e prima del tramonto.

### WEST NILE VIRUS (WNV)

Questo virus appartiene alla famiglia *Flaviviridae*. La malattia esordisce dopo un periodo di incubazione di 2-14 giorni e spesso è asintomatica.

Una sintomatologia grave si riscontra eccezionalmente ed è rappresentata da febbre elevata, mal di testa, tremori, disorientamento, torpore, debolezza muscolare, convulsioni, disturbi visivi. Nei casi gravissimi si riscontrano paralisi e coma.

Serbatoi del virus sono gli uccelli selvatici e le zanzare del tipo *Culex*.

### USUTU (USUV)

Virus poco noto, ma molto dannoso per alcune specie di uccelli e per l'uomo. Nel genere umano può produrre forme cliniche neuro-invasive. Viene trasmesso prevalentemente da zanzare ornitofile del genere *Culex*. La nostra comune zanzara è la *Culex Pipiens*, che punge generalmente dal tramonto all'alba.

Ad Oristano, nel mese di giugno 2022, sono stati notificati 6 casi di infezione da USUTU virus: 4 casi erano asintomatici e 2 febbrili. Sempre nello stesso periodo, nella Provincia di Oristano, furono diagnosticati 8 casi di infezione da West Nile Virus.

Le trasfusioni di sangue e i derivati, trapianti di organi e tessuti infetti, possono rappresentare altre vie di infezione.

### Tbe (TICK BORNE ENCEPHALITIS) - MENINGOENCEFALITE DA ZECCHIE

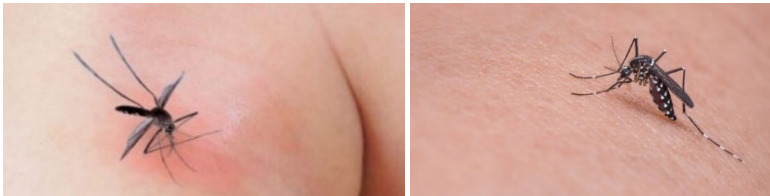
È un Arbovirus appartenente al genere *Flavivirus*, molto simile al virus Dengue ed a quello della febbre gialla. Viene trasmesso dal morso di una zecca infetta.

Di tale virus esistono tre sottotipi: il sottotipo europeo, il sottotipo siberiano, il sottotipo dell'estremo oriente.

La forma europea è trasmessa dalla puntura di una zecca *Ixodes Ricinus*, e nei bambini può provocare la meningite, mentre negli adulti prevale l'encefalite. La mortalità di questa forma è dello 0,5%-2%.

Il sottotipo siberiano è endemico in Siberia, negli Urali e nella Russia; può determinare anche patologie meningo-encefaliche. La mortalità raggiunge valori dell'1%-3% e in alcuni casi si trasforma in forma cronica.

La variante dell'estremo oriente rappresenta la forma più grave e colpisce, soprattutto, le popolazioni della Russia orientale, del Giappone, della Cina. I dati della letteratura ci danno una mortalità del 35%.



### CONCLUSIONI

Tali malattie, ormai, saranno sempre più presenti anche nelle nostre regioni, per vari, differenti e particolari motivi. La posizione geografica della nostra penisola, collocata tra l'Europa e



l’Africa, sembra sempre più esporci alle evidenti mutazioni climatiche ed ambientali. L’aumento della temperatura, concorre favorevolmente all’insediamento di molti vettori che favorevolmente si ambientano e proliferano, anche in zone dove non erano presenti. Le zecche, ad esempio, non sono più diffuse soltanto nei boschi, ma si ritrovano anche nei parchi e nei nostri giardini!

Così pure, nuove tipologie di zanzare (z. tigre), ormai endemiche nel nostro territorio, sia per il clima umido che per le lunghe e calde stagionalità, sono drammaticamente aumentate. Tutti i virus trasmessi da “vettori stagionali” quasi sicuramente, con il favore dei mutamenti climatici, potrebbero colpirci in tutti i mesi dell’anno!

I dati Europei ed Italiani, riferiti alle malattie da Arbovirus, sono preoccupanti. Il Centro Europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie (ECDC) ha registrato, nell’anno 2022, in undici Paesi Europei, 1.112 casi di West Nile, con 92 decessi. Nello stesso anno, in Italia, tale malattia è stata diagnosticata in 723 pazienti, ed ha provocato 51 decessi. Anche la febbre Dengue, dal mese di gennaio 2023 fino ad oggi, è stata diagnosticata in 261 pazienti. Per fortuna non sono stati segnalati decessi. Inoltre l’ECDC ci comunica che, in Europa, sono notevolmente aumentate le malattie da Arbovirus. Tali infezioni ci preoccupano e ci inducono a pensare che pure noi, nei nostri ospedali e nei nostri ambulatori, possiamo visitare pazienti affetti da queste “rare” malattie.

Per tale eventualità sarebbe opportuno che gli ospedali ed i laboratori specializzati, potessero metterci a disposizione validi e rapidi test per individuare tali patologie che, non tanto raramente, presentano gravi e pericolose complicanze.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- » Salvatore Vendemmia, Maria Vendemmia, settembre 2023: Arbovirus in Europa ed Italia: rappresentano un pericolo reale? Siti WEB: [www.irps.it](http://www.irps.it), [www.pediatriaospedaliera.org](http://www.pediatriaospedaliera.org), [www.iaps.online](http://www.iaps.online)
- » Vania Giacomè: Cambiamento climatico e nuovi virus, Riv. Pediatria SIP Novembre 2023, pag. 18



Pezone I.



Bottigliero G.



Coppola R.



Schiavone I.



Gagliardo C.

## Un coma inspiegabile

*Pezone I, Bottigliero G, Cioffi C., Coppola R, Coronella A, Mautone C, Schiavone I., Fusco C, Gagliardo C, Perri D*

*UOC Pediatria e Neonatologia, P.O. "San Giuseppe Moscati", Aversa, ASL Caserta*

### Caso clinico

S.L., 11 aa, giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso Pediatrico, in codice rosso, per stato comatoso alle ore 13:30. La madre riferisce che la piccola aveva lamentato a casa comparsa improvvisa di cefalea, eloquio rallentato associati a stato confusionale e coma dopo un aver partecipato a una maratona al mattino e aver mangiato una pizzetta circa 30 minuti prima.

Alla visita coma di II° grado della Glasgow Coma Scale: AVPU® V/P con localizzazione del dolore. Sono assenti segni meningei e neurologici focali. PA 120/75 mmHg. La TC cerebrale risulta negativa. Gli indici di flogosi sono negativi; elettroliti, glicemia, funzionalità epatica e renale sono nella norma. Liquor negativo. L'EEG dimostra un'attività lenta theta e delta diffusa. Considerando l'anamnesi personale della bambina di precedenti episodi di cefalea di breve durata e l'anamnesi familiare positiva della madre per emicrania, si procede con la somministrazione e.v. di Salicilato di lisina 1000 mg e Ondasetron 8 mg, cui segue un miglioramento delle condizioni cliniche. A distanza di 3 ore S.L. è completamente vigile, normoreattiva e ben orientata, ricorda l'accaduto e lamenta solo una modesta cefalea. L'EEG di controllo, ripetuto il giorno seguente l'episodio acuto, dimostra una completa normalizzazione. Viene posta diagnosi quindi di emicrania confusionale.

### Discussione

L'emicrania può presentarsi in forma atipica come stato confusionale acuto, sopore, agitazione e disorientamento, che raramente può progredire verso uno stato comatoso. Fondamentali per un corretto inquadramento diagnostico sono un'accurata anamnesi personale e familiare, l'EEG eseguito durante la crisi e l'ex adiuvantibus con un antiemcranico. Talvolta possono essere presenti segni neurologici, (atassia, nistagmo, allucinazioni, ecc) e disturbi vegetativi (nausea, vomito, ipotensione, aritmie, apnee). In alcuni casi il quadro clinico è dominato da un'amnesia globale transitoria. La crisi può essere precipitata da uno stress fisico/psichico intenso o da un trauma cranico e tipicamente si risolve nell'arco di alcune ore. Proprio così come è capitato nel nostro caso lo stress fisico (la maratona) ha fatto precipitare il quadro clinico. Spesso si evidenzia una anamnesi personale e/o familiare positiva per emicrania.

Le immagini neuroradiologiche sono nella norma e l'esame del liquor è negativo. Particolarmente utile è l'EEG che può mostrare la presenza di un tracciato lento diffuso transitorio.

### Bibliografia

- » 1. Shaabat A. Confusional migraine in childhood. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 23-25.
- » 2. Pietrini V. et al. Acute confusional migraine: clinical and electroencephalographic aspects. *Cephalalgia* 1987; 7: 29-37.

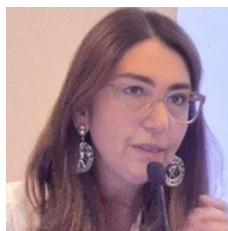
- » 3. Haan J. et al. Acute confusional migraine. Case report and review of literature. Clin Neurol Neurosurg 1988; 90: 275-278.
- » 4. Soriani S. et al. Confusional migraine precipitated by mild head trauma. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 90-91.
- » 5. Sheth R.D. et al. Acute confusional migraine: variant of transient global amnesia. Pediatr Neurol 1995; 12: 129-131.



S. Vendemmia



S. Cherubini



M. Vendemmia



G. della Vecchia

## Anemia da carenza di ferro per "abuso" di latte vaccino

*Salvatore Vendemmia – Aversa, Simonetta Cherubini – Busto Arsizio, Renato Arena – Aversa, Giuseppe della Vecchia – Aversa, Maria Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE E CASO CLINICO

Esagerare nell'assunzione di latte vaccino può ridurre notevolmente l'assorbimento del ferro e causare una grave anemia ipocromica che, in età pediatrica, è più dannosa e crea spiacevoli conseguenze.

Infatti la sintomatologia che preoccupa i genitori è rappresentata da notevole pallore, decadimento fisico e psichico, scarsa attenzione, riduzione del rendimento scolastico, stanchezza, perdita di capelli e tachicardia.

Tale sintomatologia, all'inizio è sottovalutata. Poi, con l'accentuarsi dei disturbi e, soprattutto per il volontario rifiuto degli alimenti e la predilezione per il latte vaccino, sono costretti a consultare il pediatra.

Lo specialista, dopo una attenta e scrupolosa narrazione ed un minuzioso esame clinico, sospetta una anemia microcitica da probabile abuso di latte vaccino e prescrive appropriati esami per chiarire e certificare la diagnosi.

I risultati evidenziano microcitosi e valori estremamente bassi di sideremia, ferritina, transferrina, emoglobina, ematocrito, ecc.

Pertanto viene confermata la diagnosi di "ANEMIA DA ESAGERATA ASSUNZIONE DI LATTE VACCINO".

### PRESENZA, QUANTITÀ, TIPI DI FERRO ED ASSORBIMENTO NELL'ORGANISMO

Un soggetto adulto possiede, in totale, 3-4 g di ferro, e di tale materiale, i due terzi, cioè il 68% del ferro, è contenuto nei quattro gruppi eme dell'emoglobina.

Il 27% è contenuto nella ferritina, il 4 % nella mioglobina, lo 0,6 % in enzimi (gruppo prostetico, ecc.) e nella transferrina, dove rappresenta solo lo 0,1%.

Una notevole parte del ferro è rilasciata dal midollo osseo per essere incorporata negli eritrociti. Una alta quantità di ferro è presente, inoltre, nella ferritina della mucosa intestinale, nel fegato e nella milza.

In caso di carenza marziale l'organismo si rifornisce di ferro da queste riserve naturali. Se le riserve si esauriscono, si ha una diminuzione della ferritina nel sangue che perde sempre più la sua saturazione.

Come conseguenza di ciò si abbassa sempre più il livello dell'emoglobina, si altera la forma degli eritrociti e, nei casi più gravi, gli enzimi del gruppo prostetico che contengono ferro, riducono e perdono la propria efficienza, creando ulteriori e gravi turbe metaboliche.

Il ferro viene assorbito, prevalentemente nel tratto prossimale dell'intestino tenue, nel duodeno.

Gli enterociti assorbono il tipo "eme" del ferro, mentre per le forme inorganiche è solo assorbito il ferro bivalente.

Negli alimenti il ferro è presente sotto la forma di "FERRO NON EME" o "FERRO INORGANICO", oppure sotto forma di "FERRO EME".

Il ferro NON EME si presenta in due forme: ione ferroso  $Fe^{2+}$ , bivalente; oppure sotto forma di ione ferrico, trivalente,  $Fe^{3+}$ .

Il bivalente  $Fe^{2+}$  è solubile a pH 7, il trivalente a pH 3.

Il ferro eme è presente negli alimenti di origine animale: nella carne (emoproteine muscolari) ed è molto più assimilabile del ferro non eme.

Il ferro non eme è presente nella carne rossa, nel fegato, nei vegetali, tuorlo di uovo, legumi ecc. Broccoli e cavoli hanno un alto contenuto di ferro e vitamina C.

Gli spinaci sono ricchi di ferro ma non rappresentano una fonte ben utilizzabile perché il ferro, legandosi all'ossalato è poco assorbibile e, legandosi all'inositolo esafosfato (fitolo) non riesce a dissociarsi e non viene assorbito nell'intestino.

Diverse sostanze limitano l'assorbimento del ferro:

- tannini, tè e caffè;
- fitati: crusca di cereali, spinaci;
- apporto eccessivo di calcio;
- polifenoli: vino rosso;
- HEP: epcidina, ormone peptidico prodotto nel fegato, scoperto nell'anno 2000, molto probabilmente è il principale regolatore della omeostasi del ferro.

## CONCLUSIONE

Abbiamo riportato questo caso espressione di una particolare forma di anemia che può non essere riconosciuta, soprattutto nei casi meno gravi.

L'abuso di latte vaccino e dei suoi derivati può causare micro sanguinamento intestinale occulto in circa il 40/45% dei bambini, specialmente nella prima infanzia.

Tale situazione quasi sempre si riduce o termina dopo i 12 anni di età.

Purtroppo, in casi più rari, può perdurare, causando una cronica e pericolosa perdita di ferro.

Anche il calcio e la caseina, presenti nel latte, inibiscono il riassorbimento di una parte del ferro introdotto con il cibo.

È indispensabile pensare a questa malattia dopo una anamnesi minuziosa ed attenta, supportata da esami di laboratorio molto indicativi ma soprattutto dalla incapacità che, la somministrazione di ferro al paziente, non riesce a riequilibrare le gravi alterazioni ematologiche.

## BIBLIOGRAFIA

- » Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. Blood - Vol 106 - N°12, 2005, pag 3710-7
- » Hallberg L. et alii - the role of vitamin C in iron absorption, Blood 2010



Francesco Comisi



Salvatore Savasta

## PPP2R5D-related neurodevelopmental disorder and multiple haemangiomas. A novel phenotypic trait? Case report.

*F.F. Comisi<sup>1</sup>, M. Marica<sup>2</sup>, C. Soddu<sup>2</sup>, S. Sedda<sup>3</sup>, S. R. Giglio<sup>4</sup>, V. Fanos<sup>5</sup>, S. Savasta<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>*School of Pediatrics, University of Cagliari*

<sup>2</sup>*Pediatric Clinic and Rare Diseases, Microcitemico Hospital "A. Cao", Cagliari*

<sup>3</sup>*Genetics and Rare Diseases, Microcitemico Hospital "A. Cao", Cagliari*

<sup>4</sup>*Medical Genetics, "Binaghi" Hospital, University of Cagliari*

<sup>5</sup>*Neonatal Intensive Care Unit and Neonatal Pathology, Department of Surgical Sciences, School of Medicine, University of Cagliari*

<sup>6</sup>*Pediatric Clinic and Rare Diseases, Microcitemico Hospital A. Cao", University of Cagliari*

### INTRODUCTION

PPP2R5D-related disorder is an early childhood onset condition, resulting from "de novo" germline mutations in the PPP2R5D gene, which encodes for the PPP2R5D protein (B56δ subunit). The clinical phenotype includes intellectual disability with language deficits, autism spectrum disorders, macrocephaly, seizures, generalized hypotonia, facial dysmorphisms, skeletal, endocrine, cardiac, and genital anomalies [1]. We present the first PPP2R5D-related neurodevelopmental disorder case from Sardinia, a child with transient hypoglycaemia, facial dysmorphisms and multiple haemangiomas. Moreover, we aim to highlight a possible link between PPP2R5D-related disorder and altered angiogenesis, characterizing diffuse haemangiomas as a novel phenotypic trait.

### CASE REPORT

M.C. is a 1-year-old male, born by normal pregnancy and delivery to non-consanguineous parents. Birth weight 3280g, length 51 cm, head circumference 37 cm. After birth, he was investigated for an episode of transient hypoglycaemia and metabolic acidosis. Clinical examination revealed macrocephaly, wide anterior fontanelle, frontal bossing, low-set ears, telecanthus, down-slanting palpebral fissures, depressed nasal bridge, deep philtrum, cupid bow upper lip, mandibular asymmetry, micrognathia, pectus excavatum, skin laxity, and joint hyperlaxity. Blood tests, brain MRI, EEG, ABR and transabdominal ultrasound were normal. At three months, the patient underwent surgery for inguinal hernia and removal of a chest angioma. When 12 months old, axial hypotonia, epilepsy, stereotypies, and multiple cutaneous haemangiomas were observed. Whole Exome Sequencing (WES) identified a "de novo" heterozygous mutation in the PPP2R5D gene (c.592G>A, p.Glu198Lys), classified on major international databases (Varsome, Clinvar, HGMD) as a pathogenic variant and associated with intellectual developmental disorders. Additionally, three heterozygous inherited mutations in GJB2, RPE65, and CD36 were identified.

**CONCLUSIONS**

PP2A-PPP2R5D is known to be involved in the regulation of the PI3K/AKT signalling pathway, which plays a key role in numerous cellular functions, including pathogenesis and progression of haemangiomas [2-3]. To date, there has been no reported correlation between cutaneous haemangiomas and this syndromic phenotype. After a thorough review of the literature, it is reasonable to hypothesize that the structural alteration of the PP2A enzyme in the PPP2R5D-related disorder may lead to an activation of the PI3K/AKT signalling pathway, promoting haemangiogenesis. Further studies are needed to better understand the pathogenesis.

**REFERENCES**

- » [1] Biswas D, Cary W, Nolta JA. PPP2R5D-Related Intellectual Disability and Neurodevelopmental Delay: A Review of the Current Understanding of the Genetics and Biochemical Basis of the Disorder. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 14;21(4):1286. doi: 10.3390/ijms21041286. PMID: 32074998; PMCID: PMC7072873.
- » [2] Ueda K, Takimoto E, Lu Q, Liu P, Fukuma N, Adachi Y, Suzuki R, Chou S, Baur W, Aronovitz MJ, Greenberg AS, Komuro I, Karas RH. Membrane-Initiated Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. *Diabetes.* 2018 Aug;67(8):1524-1537. doi: 10.2337/db17-1342. Epub 2018 May 15. PMID: 29764860; PMCID: PMC6054435.
- » [3] Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Front Mol Neurosci.* 2011 Dec 2;4:51. doi: 10.3389/fnmol.2011.00051. PMID: 22144946; PMCID: PMC3228996.



Antonio Mazza



Suor Dores Villotti



Casa Accoglienza alla Vita  
Padre Angelo Onlus

## Progetti di cooperazione Internazionale presso l'Ospedale di Kouvé in Togo

Antonio Mazza<sup>1</sup>, Suor Dores Villotti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Primario Emerito di Pediatria, Cles

<sup>2</sup>Missionaria Trentina da 40 anni in Togo, Responsabile Ospedale di Kouvé

L'Associazione Casa Accoglienza alla Vita Padre Angelo di Trento, in coerenza con la sua mission, pone un'attenzione particolare all'infanzia e alla maternità anche nei Paesi più poveri del mondo. Dai primi anni Novanta ha realizzato più di quaranta progetti di solidarietà e cooperazione internazionale, dapprima nei Paesi dell'Est Europa, successivamente nel continente Africano, in Uganda, Togo, Costa d'Avorio, Tanzania e Sierra Leone, al fine di offrire aiuto a minori e a madri con bambini che vivono situazioni di disagio.



Attualmente è impegnata a sostenere l'attività sanitaria dell'ospedale di Kouvé in Togo, gestito dalle Suore della Divina Provvidenza. In questa realtà, in quindici anni, ha realizzato importanti interventi che hanno permesso di ampliare e migliorare la struttura, dotandola di strumentazioni e attrezzature sanitarie e qualificando le competenze, anche attraverso la creazione di aree di terapia semintensiva dedicate alla gestione dei pazienti più critici. Contestualmente sono stati eseguiti dei percorsi di formazione rivolta al personale locale in



differenti ambiti, quali ad esempio la prevenzione e l'aggiornamento della cura dell'AIDS (anche per ridurre il rischio di trasmissione verticale), l'attività clinica e di ricerca sulla diagnosi e la presa in carico del paziente con drepanocitosi (patologia molto diffusa in questa regione, con gravi conseguenze specie in ambito pediatrico), il riconoscimento precoce e la gestione del bambino critico, anche attraverso corsi di rianimazione teorico-pratici secondo le più recenti raccomandazioni ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*), con particolare riferimento a contesti a risorse limitate soprattutto per quanto concerne l'ambito neonatale (*Helping Babies Breathe, American Academy of Pediatrics*).



Il dottor Alessandro Mazza e la moglie Anita Cappellari, infermiera pediatrica, con parte del personale dell'ospedale di Kouvè, dove come volontari hanno gestito più volte attività di formazione sanitaria.

In Togo, ancora oggi si vive in condizioni di grande povertà, scarse condizioni igieniche e con forti problemi sanitari. Le strutture sanitarie sono molto carenti e fortemente inadeguate ad affrontare le emergenze della popolazione: malnutrizione, malaria, infezioni respiratorie acute e gastroenteriche e la grave diffusione dell'AIDS. L'estrema povertà sta sicuramente alla base di molte patologie della popolazione; a loro volta, queste ultime costituiscono esse stesse delle barriere per lo sviluppo economico necessario per porre fine alla povertà. In Togo il 23,8% dei bambini sotto i 5 anni soffre di malnutrizione cronica.



Corso di formazione e gemellini nascosti tra i colori dell'incubatrice.

In questo contesto opera l'Ospedale di Kouvè, fondamentale realtà sanitaria a cui fanno ricorso gli abitanti della vasta regione dello Yoto (180 000 abitanti, di cui 50 000 appartengono al grande villaggio di Kouvè). Vi accedono persone, quasi sempre estremamente povere e bisognose, anche da zone più lontane ed offre assistenza e cura alla popolazione locale colpita da una molteplicità di malattie aggravate dalla miseria locale. Aperto inizialmente come dispensario pediatrico e centro nutrizionale per curare ed aiutare i bambini vittime di gravi forme di malnutrizione (nel 2022 sono stati 1786 i bambini seguiti, di cui 92 ricoverati per malnutrizione severa), nel tempo è stato ampliato per cercare di rispondere alle gravi emergenze sanitarie locali.



Consegna attestati certificati del corso PBLS (Pediatric Basic Life Support) ed ecografo, parte delle ultime apparecchiature fornite all'ospedale.

Particolarmente importante l'attività di prevenzione e cura nell'ambito dell'AIDS, che la nostra Associazione ha sostenuto nel tempo promuovendo l'attività di informazione, formazione e assistenza nelle cure sanitarie. Nel reparto di ginecologia le donne sieropositive o con AIDS conclamato sono seguite prima, durante e dopo il parto perché possano far nascere il proprio figlio senza trasmettergli il virus.



Il dottor Antonio Mazza con suor Dores, responsabile dell'ospedale di Kouvè.

Durante l'anno appena trascorso, 2023, per due periodi della durata di circa quindici giorni ciascuno, nei mesi di gennaio/febbraio e giugno/luglio, grazie anche e soprattutto al contributo fornito da un progetto approvato dalla nostra Provincia Autonoma di Trento e da un istituto bancario Cassa Rurale di Trento, abbiamo acquistato importanti presidi sanitari per l'ospedale e manichini per la formazione di medici, ostetriche e personale infermieristico nella gestione del paziente critico. Finalità prioritaria è stata anche quello di creare istruttori locali per favorire l'educazione continua. In tale occasione è stato anche realizzato un aggiornamento dedicato al trattamento delle malattie infettive, in particolare dell'HIV. L'intervento ha permesso anche di svolgere attività di sensibilizzazione per la prevenzione di varie malattie specie in aree distanti dal centro sanitario, difficilmente raggiungibili per assenza di modalità di trasporto.

Nel corso del corrente anno 2024, nel mese di febbraio verrà compiuta nuova missione che oltre a svolgere attività strettamente clinica, grazie al contributo fondamentale della nostra Regione Trentino Alto Adige legato all'approvazione di un progetto presentato lo scorso anno, fornirà un mezzo di trasporto per le attività sanitarie e sociali dell'ospedale in sostituzione di un mezzo non più utilizzabile.

L'ospedale di Kouvé fino a poco tempo fa era dotato di un pulmino come mezzo di trasporto che veniva utilizzato per le visite domiciliari con possibilità di praticare controlli sanitari, accertamenti diagnostici quali prelievi ematici, monitoraggio dell'aderenza alle terapie mediche, specie degli adolescenti, consegna di farmaci o di presidi sanitari, sostegno psicologico. Tali attività sono principalmente rivolte a mamme con bambini piccoli affetti da importanti malattie, persone anziane con gravi impedimenti o pazienti con disabilità, tutte situazioni che rendono quasi impossibile raggiungere il presidio ospedaliero. Il pulmino può consentire agli operatori del Centro di raggiungere presso le loro abitazioni gli ammalati di AIDS "persi di vista", per offrire loro assistenza, motivarli ad assumere regolarmente i farmaci della triplice terapia e mantenere i legami di fiducia con il Centro, offrendo comunque anche la possibilità di esservi trasportati per visite, terapie e partecipazione ai gruppi di mutuo aiuto. Tale mezzo potrà raggiungere anche i malati terminali che, lasciato l'ospedale, si trovano abbandonati nelle loro capanne, privi di assistenza e cure nella fase finale della loro vita.

Il pulmino, di cui il Centro ha veramente bisogno, viene utilizzato anche per raggruppare alcuni pazienti nei vari villaggi che necessitano di controlli più approfonditi presso il centro sanitario ospedaliero e che avendo difficoltà per lo spostamento, vengono raggiunti al loro domicilio e al termine degli accertamenti riaccompagnati nelle loro abitazioni.

Un altro utilizzo dell'automezzo veramente importante è quello che permette di svolgere attività di sensibilizzazione per la prevenzione di varie malattie specie in aree distanti dal centro sanitario, difficilmente raggiungibili per assenza di modalità di trasporto.

Particolarmente preziosa è l'attività dei volontari del Centro che promuovono iniziative di informazione e formazione nel campo dell'AIDS nei vari accampamenti e nei villaggi di Ahépe (distante 7 Km di pista) e Tabligbo (18 Km di pista) fra i giovani delle varie scuole medie e liceali della zona, sensibilizzando così le persone a rischio.

Naturalmente tale mezzo serve anche per trasferire dalla capitale Lomé all'Ospedale di Kouvé il materiale sanitario che viene acquistato (presidi sanitari, farmaci, alimenti per diete speciali...).



Marcella Cerrato



Maria Pia Capasso



Carlo Cantelli

## ASCESSO Odontogeno con esterizzazione sottomandibolare. Caso clinico e diagnostica differenziale

*Vendemmia S. – Aversa, Capasso M. P. – Aversa, Vendemmia M. – Napoli, Cantelli C. – Aversa, Cerrato S. – Napoli, Cerrato M. – Napoli*

### CASO CLINICO

Bambino di anni 2 con vistosa tumefazione della regione sottomandibolare destra, molto arrossata, dura e dolente, sofferente, con temperatura ascellare di 39,8° C.



Figure 1, 2

In terza giornata, per il persistere di temperatura elevata ed assenza di segni evidenti di esterizzazione della raccolta purulenta, è stata intrapresa terapia antibiotica, idratazione per os, antipiretico, applicazione locale di impacchi caldi ed unguento topico al solfoitilato di ammonio.

La temperatura elevata è persistita per altri tre giorni, poi è regredita gradualmente per lisi. Contemporaneamente la tumefazione aumentava di volume, era sempre più fluida al tatto, lo stato generale migliorava.

In decima giornata le condizioni cliniche erano migliorate notevolmente, l'ascesso si esterizzava con emissione di abbondante materiale purulento lievemente striato di sangue. Dopo altri 10 giorni la cavità era in rimarginazione ed il bambino in buone condizioni generali.



Figura 3

### ASCESSO DI NATURA ODONTOGENA

Indubbiamente si trattava di un ascesso di natura odontogena, diagnosi piuttosto facile ad una attenta osservazione ed ispezione del paziente.

Tali forme ascessuali, non riscontrabili frequentemente in piccoli bambini, possono essere situate in regione sottoperiosteale, sottomucosa, sottocutanea, periodontale.

Per tale motivo bisogna bene ispezionare il cavo orale del paziente, Tale lesione viene definita “calda” per l’iperemia che la circonda, iperemia da cui dipendono gli evidenti segni clinici di arrossamento congestizio ed il notevole calore e dolore locale. La genesi di un tale ascesso è dovuta alla necrosi colliquativa che, nelle forme suppurative, è caratterizzata da una intensa partecipazione leucocitaria.

Tale forma ascessuale, viene definita “calda” per distinguerla dall’ascesso “freddo”, di eziologia tubercolare o da altre più rare varietà, come l’ascesso amebico L’essudato è di colore giallastro, cremoso inodore. È costituito da uno strato sieroso e da un sedimento di detriti amorfi e leucociti.

Nella parete ascessuale si distinguono tre strati:

- Il PRIMO, interno, biancastro, è la membrana piogenica, formata da fibrina, leucociti e microrganismi patogeni.
- Il SECONDO, strato intermedio di connettivo ricco di capillari neoformati, e fibroblasti (tessuto di granulazione)
- Il TERZO, strato esterno, dove è presente neoformazione di fibrille collagene che costituiscono la zona di sclerosi connettivale. Tale zona delimita l’ascesso dai tessuti circostanti.

### EVOLUZIONE

Generalmente la raccolta purulenta perfora la corticale ossea e si raccoglie sotto il periostio. Inizialmente è di lieve entità, poi aumentando gradualmente, genera una ampia tumefazione

reattiva dei tessuti adiacenti. Il paziente manifesta dolore intenso, pulsante, malessere e temperatura elevata.

La tumefazione è dura-elastica, intensamente arrossata, dolente e caldissima.

Dopo la perforazione della membrana periosteale, il materiale purulento diffonde nelle strutture muscolari e connettivali circostanti, fino alla sua esterizzazione cutanea o mucosa.

### **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

La diagnostica differenziale deve prendere in considerazione le seguenti patologie, dalle quali è facilmente distinguibile: il flemmone, il granuloma piogenico (fig. 4), il foruncolo, il favo, l'erisipela, ecc.

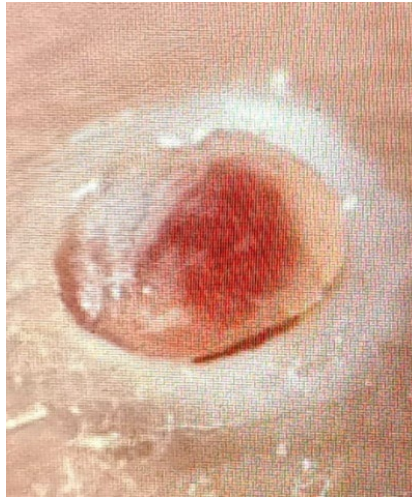


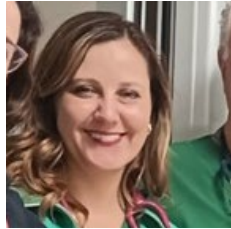
Fig. 4. Granuloma piogenico

### **BIBLIOGRAFIA**

- » Luigi Gallone - *PATOLOGIA CHIRURGICA* Vol. I, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, Anno 1963, pag. 44-49
- » S. Vendemmia- M. Vendemmia, *ATLANTE DI PEDIATRIA E NEONATOLOGIA*, Cuzzolin Editore Napoli, Anno 2020, pag. 135 – 137



A. Zerbato



P. Di Martino



M. Imparato



R. Cinelli

## Blueberry Muffin Syndrome

*Zerbato A., Imparato M., Di Martino P., Alfano S., Pluvio R.\*, Cinelli R.*

*UOC Neonatologia e TIN PO San Leonardo ASL Napoli 3 Sud*

*\*UOS Neonatologia PO S. Maria delle Grazie ASL Napoli 2 Nord*

Si descrive il caso della piccola G., primogenita di genitori caucasici non consanguinei, nata alla 40a sett. di EG, da taglio cesareo urgente per mancata progressione del travaglio, con peso alla nascita 3030 gr, adeguato per età gestazionale. I fenomeni perinatali apparivano normo evoluti, con Apgar 8 a 1 min e 9 a 10 min. Non vi erano elementi da segnalare all'anamnesi gravidica: la mamma risultava immune per il complesso TORCH e la gravidanza veniva descritta come normo decorsa. L'esame obiettivo effettuato al momento della nascita era da considerarsi nella norma, eccetto che per la presenza, a livello di alcune regioni cutanee (cuoio capelluto, dorso, torace, viso e gambe) di aree circolari ipercromiche, di tipo maculo-papulare e di colore bluastro, alcune piane, altre rilevate, con diametro compreso tra 2 e 5 mm (figura 1). Si obiettivava, inoltre, un piccolo tumore da parto in sede occipitale. La piccola veniva, dunque, trasferita in Patologia Neonatale, con il sospetto diagnostico di Blueberry Muffin Syndrome, condizione clinica contraddistinta dalla diffusa presenza a livello cutaneo di lesioni maculo-papulari, legate alla persistenza di focolai ematopoietici intradermici e, quindi, di ematopoiesi extramidollare fetale persistente oltre il limite fisiologico, ossia il secondo trimestre di gestazione. Tale definizione, sebbene sia stata coniata negli anni Sessanta del secolo scorso, in riferimento alle tipiche lesioni associate a rosolia congenita, ad oggi, in realtà, abbraccia svariate condizioni cliniche, molto eterogenee per caratteristiche e prognosi. Si procedeva, dunque, ad effettuare esami ematochimici di routine; l'emocromo effettuato in prima giornata di vita evidenziava un aumento nel valore assoluto e percentuale di linfociti (10.140/ $\mu$ L, 66.1%), monociti (4.110/ $\mu$ L, 26.8%) e lieve piastrinopenia (105.000/ $\mu$ L), con indici di flogosi, coagulazione, elettroliti ed indici di funzionalità d'organo nella norma. Al fine di effettuare un monitoraggio clinico e laboratoristico seriato, in seconda giornata di vita, la piccola ripeteva l'emocromo, da cui emergeva l'insorgenza di leucocitosi (29680/ $\mu$ L), a spiccata prevalenza linfocitaria (16520/ $\mu$ L) e monocitaria (9470/ $\mu$ L), con normalizzazione dei valori piastrinici (177000/ $\mu$ L). Contestualmente, la piccola veniva sottoposta a valutazione infettivologica con analisi del complesso TORCH, risultato negativo, così come la sierologia per parvovirus, varicella, EBV e sifilide. Per escludere disordini ematologici, tra cui la MEN ABO, si effettuava test di Coombs diretto, risultato negativo. Per quanto concerne gli esami strumentali, invece, sempre in prima giornata di vita, si sottoponeva la piccola ad ecografia transfontanellare ed ecocardio, risultate nella norma, oltre che ad ecografia addome superiore, anch'essa nella norma, con normale volumetria splenica (diametro bipolare 35 mm). Nel corso del ricovero, l'alimentazione mediante biberon risultava tollerata, con accrescimento ponderale regolare e parametri vitali sempre nei limiti di norma per età. Le lesioni riscontrate, tuttavia, mostravano un aumento nel numero e nelle dimensioni, rendendo necessaria la programmazione di una

biopsia delle stesse. In quinta giornata di vita, veniva ripetuto l'emocromo, con evidenza di notevole incremento della leucocitosi ( $44850/\mu\text{L}$ ), con quota linfocitaria più che raddoppiata ( $36790/\mu\text{L}$ ), a scapito della conta monocitaria ( $7810/\mu\text{L}$ ) e piastrinica ( $38000/\mu\text{L}$ ). Risultavano incrementati anche i valori di HFR (16.8% vn 0.0-2.0%), IRF (33.6% vn 3.0-12.8) e MFR (16.8% vn 2.9-11.1). Da segnalare, inoltre, all'ecografia addome, il notevole aumento di dimensioni del diametro bipolare splenico, pari a 54mm. La piccola veniva, dunque, in quinta giornata di vita, trasferita per competenza presso l'ospedale Santobono-Pausilipon di Napoli, dove, in seguito all'analisi della biopsia midollare, riceveva diagnosi di leucemia linfoblastica acuta.



Figura 1 Primo giorno di vita





Roberto Trunfio

## Miosite Acuta Benigna (BACM): descrizione di un caso

*R. Trunfio, Pediatra Ecografia Clinica Pediatrica Locri*

*C. Celentano, G. D'Ascola Pediatri di base ASP RC*

La miosite acuta benigna (MACM) è una infiammazione di incerta eziologia spesso associata ad infezioni prevalentemente respiratorie, più raramente gastroenteriche, virali. L'interessamento dei muscoli è simmetrico con prevalente coinvolgimento dei polpacci e delle cosce che provocano difficoltà del paziente a deambulare. Vogliamo segnalare 2 casi giunti alla nostra osservazione nel periodo gennaio 2024.

**1° Caso clinico:** A.C. di anni 7 da circa 24 ore presenta gravi mialgie che interessano i polpacci con difficoltà a mantenere la posizione eretta e a deambulare. Da circa una settimana sintomatologia catarrale febbrile curata con terapia antibiotica ed aerosolica. Edema duro dei polpacci; normali i riflessi osteotendinei.

Esame emocromocitometrico: GB 5880 (L 29, N.60) VES 1 h 36, PCR<3.05, GPT 97, GPT 80, CPK 1104, LDH 725. Dopo circa 48 ore dal ricovero regressione spontanea della sintomatologia.

Dimessa dopo tre giorni e controllo degli enzimi dopo una settimana: GOT 30, GPT 15, CPK 98 LDH 541.

**2° caso Clinico:** BD di anni 4 +4/12 ha febbre con sintomatologia catarrale da 5 gg, e successivamente la madre riferisce che il piccolo "ha dolore ai polpacci" con difficoltà alla deambulazione. Obiettivamente riflessi osteotendinei nella norma con edema duro ai polpacci

Esame emocromocitometrico GB 5080, GR 4530000, HB12,4, Ht 35, Piastrine 202000, Neutrofili 41, Linfociti 51, Monociti 8, VES 1h 26, PCR 0,27, Azotemia 28. Creatinina 0,40, GOT 95, GPT 60, CPK 1717, LDH 630. Dopo circa 1 settimana CPK 90, LDH 400, GOT 15, GPT 30.

### Discussione:

La BACM colpisce i b. dopo una infezione delle vie aeree superiori e il più delle volte è dovuta a virus influenzali (A e B), ma anche a virus parainflenzali, herpes simplex, Epstein Barr e Adenovirus. I dolori tipici al polpaccio non sono associati a compromissione dei riflessi osteotendinei. Il dolore si associa a 4 differenti modalità di andatura: il 17% hanno andatura alla Frankenstein, il 18% si rifiuta a camminare, nel 32% deambulazione sulle punte e nel rimanente dei casi l'andatura si accompagna a movimenti goffi e incostanti

### Conclusioni

I nostri pazienti, avevano accusato iniziale sintomatologia catarrale seguita, dopo un certo miglioramento, da mialgie e disfunzione dei muscoli colpiti. L'esame ecografico, richiestomi dai colleghi pediatri curanti non ha evidenziato, in ambedue i casi, segni degni di nota.

In tutti i 2 casi abbiamo osservato elevazione transitoria degli enzimi muscolari e soprattutto del CPK.

Tenendo conto dei dati della letteratura che considerano tale forma di malattia “common and distinct”, non abbiamo attuato nessuna terapia e nessun approfondimento diagnostico particolare. La sintomatologia in tutti i casi si è risolta spontaneamente nel giro di qualche giorno, mentre gli enzimi muscolari si sono normalizzati ai controlli ematologici eseguiti dopo circa una settimana.



Simonetta Cherubini



Salvatore Vendemmia



Domenico Perri

## Eritema figurato o figurativo? Aggiornamento ed approccio diagnostico

*Salvatore Vendemmia – Aversa, Domenico Perri – Aversa, Simonetta Cherubini – Busto Arsizio, Forgione Patrizia – Napoli, Maria Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

La dermatologia nella vastità delle sue espressioni cliniche si rivela quotidianamente sorprendente ed emozionante: “nuove visioni” di peculiari patologie espresse sulla pelle con una perfetta, deliziosa ed armonica composizione, molto simile ad un disegno o un tatuaggio!

Il caso in esame è particolare, forse molto raro, addirittura unico, ci sorprende e ci fa riflettere perché difficilmente riscontrabile e spiegabile (Fig. 1, 2, 3).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Può essere inserito nel capitolo degli eritemi figurati (o più precisamente figurativi), per la prima volta descritti da Fox nell'anno 1889 nell'Atlante "RARE SKIN DISEASES".

Ma cosa significa o rappresenta il nostro caso? È un eritema figurato o figurativo?

Indubbiamente la risposta non è facile, ma cercheremo di dare una possibile interpretazione a questo misterioso e splendido "disegno" che una "patologia incognita" ha creato.

Disegno originale, tanto è che una immagine simile si ritrova su un vecchio francobollo della Repubblica Italiana emesso nell'anno 2013, che riporta una immagine abbastanza somigliante (Fig. 4).

## CASO CLINICO

Soggetto adolescente recatosi in osservazione per dermatite figurativa situata al terzo inferiore dell'avambraccio sinistro. La lesione non provocava prurito, non era dolorosa, non si evidenziavano ulteriori manifestazioni simili su altre zone cutanee del corpo. Al centro della figura, a forma di stella radiata, si poteva riconoscere un punto più evidente, simile ad una superficiale puntura di spillo. La cute dell'avambraccio e di altre zone del corpo, ad una attenta osservazione nell'area circostante la lesione, faceva intravedere uno sfumatissimo esantema maculoso confluyente. Non c'era febbre, l'anamnesi escludeva punture di insetti o altre patologie. Non presentava segni peculiari per la scarlattina ed i vari tamponi ed esami virologici erano negativi.

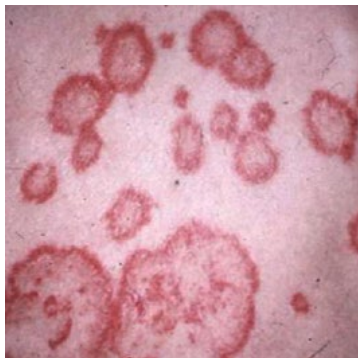
Cosa poteva essere? Un eritema figurato o figurativo?

## ERITEMI FIGURATI O FIGURATIVI

Comprendono un gruppo eterogeneo di malattie dermatologiche che si presentano con caratteristiche lesioni cutanee circolari, ellittiche, fusiformi, di aspetto eritematoso. La diagnosi è generalmente clinica, a volte necessita di un riscontro istologico, ma molto spesso viene posta per esclusione, fidandosi dell'esperienza e della competenza di un esperto. Alcuni Autori li considerano espressione di una "reazione clinica" e non come entità clinicamente distinte. Altri, invece, hanno identificato ben quattro forme di eritemi figurati: ERITEMA FIGURATO CENTRIFUGUM, ERITEMA MARGINATO, ERITEMA MIGRANTE, ERITEMA GYRATUM REPENS. Attualmente rappresentano un gruppo molto eterogeneo di malattie, a prevalente espressione cutanea, che possono manifestarsi in qualunque epoca della vita, con lesioni cercinate, concentriche, eritematose, anulari, arciformi, policicliche, ecc.

Possono iniziare con piccole macule eritematose spesso lievemente rilevate che lentamente si strutturano a forma di anello il cui centro si schiarisce. La etiologia è molto eterogenea: farmaci, infezioni, malattie autoimmuni, neoplasie, malattie metaboliche, allergiche, ecc.

Esaminiamo rapidamente le quattro principali forme di questa classificazione.



### ERITEMA GIRATO REPENS, ERITEMA GYRATUM REPENS

Patologia molto rara, spesso associata a processi neoplastici, caratterizzata da formazioni concentriche, pruriginose ed eritematose, a rapida migrazione. Molto caratteristica è la configurazione a "grana di legno di cipresso nodoso" delimitata da evidenti bordi scagliosi. Le tipiche lesioni cutanee precedono la comparsa delle neoplasie di almeno 4-9 mesi.

**ERITEMA ANULARE CENTRIFUGUM**

È rappresentato da lesioni eritematose di forma circolare, policiclica o arciforme.

Si ritiene che tale patologia sia provocata da una reazione di ipersensibilità a farmaci, gravidanza, disturbi endocrini, infezioni micotiche della cute, ecc.

Anche alcuni alimenti (pomodori e formaggio blu) e lo stress sono associati a questa malattia.

**ERITEMA MARGINATO**

Peculiare eruzione cutanea provocata da flogosi e dal danneggiamento dei capillari, di solito provocata da una reazione di intolleranza a farmaci, oppure da una malattia.

Può comparire in qualunque regione del corpo, con forme e colori variabili: rosso, viola, marrone.

I casi lievi rapidamente guariscono, anche senza trattamento. I casi gravi richiedono idonea terapia.

**ERITEMA MIGRANTE**

Lesione cutanea che inizialmente si presenta con una piccola papula di colore rossiccio, poi si diffonde per il corpo. Questa lesione è tipica della malattia di Lyme, causata da una spirocheta, la *Borrelia Burgdorferi*, iniettata nell'uomo dal morso di una zecca: *IXODES DAMMINI* negli USA e *IXODES RICINUS* in Europa.

Quattordici giorni dopo la puntura della zecca si nota una zona eritematosa che migra centrifugamente, rispetto al punto di inoculazione. Facilmente può notarsi, intorno al punto di inoculazione, un pallido anello che si alterna ad un altro di colore rosso.



### ALTRE TIPOLOGIE DI ERITEMI FIGURATIVI

#### ERITEMA A FARFALLA

Si manifesta nelle regioni esposte alla luce, si presenta in forma acuta, con un rash malare ed eritematoso con “aspetto a farfalla”.

Quasi esclusivamente si forma sul ponte nasale risparmiando le pieghe naso-labiali, sulle sopracciglia e sulle guance (aree malariche).

L'eritema a farfalla si riscontra anche nel lupus eritematoso sistemico, dove ugualmente colpisce le aree malariche, il ponte nasale e le sopracciglia (aree fotosensibili).

Anche in questa patologia le aree nasolabiali non sono colpite.



### CONCLUSIONI

Il caso riportato ci ha stimolati a rivedere questo complicato capitolo della dermatologia. Indubbiamente orientarsi in questa specialità, soprattutto per casi rari per chi non è specialista in dermatologia, non è tanto facile ma, dice un vecchio detto: *“Numquam minus otiosus quam cum otiosus”* (Cicerone, Repubblica 1,27).



Giovanni Chello

## Il dosaggio della ADM: un nuovo marcatore diagnostico nella sepsi neonatale

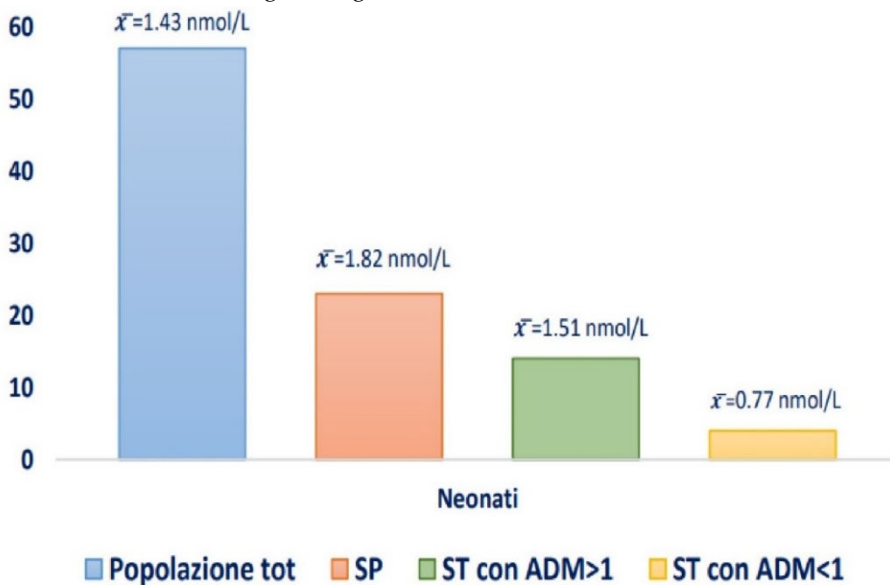
Silvia Leonardi\*, Benedicta Maione\*, Sara Sarpa\*, Filomena Pisacane\*, Maria Fioretti\*\*, Daniela Magri\*\* e Giovanni Chello\*\*

\*UOC Biochimica Clinica, Ospedale Monaldi

\*\*UOC Terapia Intensiva Neonatale Ospedale Monaldi, Napoli

**Background:** La sepsi neonatale è una sindrome clinica derivante dalla presenza di microrganismi patogeni isolati da sangue normalmente sterile<sup>1</sup>. Questa patologia è un'importante causa di sequele neurocognitive e mortalità<sup>5</sup> e viene classificata in: precoce (EOS) che si presenta nelle 72 ore di vita e tardiva (LOS) che si manifesta dopo 72 ore di vita<sup>1-2</sup>. I neonati affetti da sepsi manifestano segni clinici aspecifici, difficili da differenziare da altre condizioni non infettive<sup>3</sup>. L'impiego tempestivo di un'adeguata terapia condiziona l'esito e le sequele, per cui una diagnosi precoce rappresenta una sfida di perentoria importanza per i neonatologi. In alcuni centri, allo screening di routine, è stato affiancato il dosaggio della adenomedullina (ADM) che sembra avere un ruolo significativo nel predire l'insorgenza di sepsi. **Obiettivo dello studio:** Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare se il dosaggio di ADM nei neonati, affiancato a quello dei comuni marcatori, possa assumere un significato di marcatore precoce di sepsi oltre che di insufficienza d'organo, in grado di stratificare il rischio di mortalità dei piccoli pazienti. **Materiali e metodi:** Il nostro studio esplorativo osservazionale ha arruolato una coorte di 57 neonati afferenti alla UOC della TIN AORN "Monaldi" (NA), tra ottobre 2022 e marzo 2023, con età gestazionale compresa tra 31 e 40 settimane alla nascita. Tutti i neonati sono stati sottoposti ad un prelievo ematico alla nascita/ricovero (T0), e dopo 72 ore (T1) al fine di dosare i livelli plasmatici di ADM oltre ai marcatori convenzionali. Abbiamo scelto di usare per ADM valori  $\geq 1$  come cut-off, in accordo con la letteratura corrente<sup>5</sup>. **Risultati:** Dei 57 neonati in esame, 23 (40%) presentavano alla nascita/ricovero una diagnosi di sepsi precoce (SP). Questo gruppo è stato assunto a gruppo di controllo per i valori positivi di ADM al T0 ( $\bar{x}=1,82$  nmol/L). Dei restanti 34 neonati (60%) ricoverati per cause diverse dalla SP, 19 (56%) mostravano valori di ADM  $\geq 1$  ( $\bar{x}=1,51$  nmol/L) al T0, mentre 15 (44%) mostravano valori di ADM  $< 1$  ( $\bar{x}=0,77$  nmol/L). (Figura 1) Confrontando i dati di laboratorio ottenuti al T0 e lo stato clinico dei pazienti ad una settimana dal ricovero, è emerso che dei 19 neonati che presentavano valori di ADM elevati, 14 (74%) sviluppavano una sepsi tardiva (ST). Mentre, dei 15 neonati che presentavano valori di ADM normali al T0, soltanto 4 (27%) sviluppavano una ST. Per cui, è risultato evidente che i neonati con valori di ADM elevati al T0 presentavano un maggiore rischio di sviluppare uno stato settico rispetto ai pazienti che presentavano livelli di ADM più bassi. Il dosaggio della ADM è stato ripetuto al T1 per tutti i pazienti e rimaneva elevato nei neonati con sepsi. **Discussione:** L'interesse per il dosaggio della ADM nelle TIN è

significativamente aumentato nonostante i dati sulle sue prestazioni in ambito pediatrico siano limitati. Recenti studi hanno messo in evidenza che i livelli di ADM possono essere significativamente più alti nei neonati con sepsi rispetto ai controlli sani e che i suoi valori diminuiscono più rapidamente nei pazienti con sepsi controllata evidenziando che riduzioni dei livelli di ADM correlano positivamente con la probabilità di sopravvivenza del 90%<sup>4</sup>. Su queste premesse, la ADM può essere considerato un valido marcatore precoce in grado di stratificare il rischio di mortalità nei pazienti con sepsi. **Conclusioni:** Nel nostro studio abbiamo potuto evidenziare che i neonati che alla nascita/ricovero presentavano valori elevati di ADM, sembravano mostrare una maggiore suscettibilità a sviluppare uno stato settico rispetto ai pazienti che al T0 presentavano livelli di ADM più bassi. Il piccolo numero dei pazienti studiati e il breve follow-up rappresentano, tuttavia, un limite per queste osservazioni che necessitano di ulteriori approfondimenti. Confidiamo che il dosaggio della ADM possa entrare nella pratica comune, affiancando i test diagnostici già in uso.



#### Bibliografia:

- » <sup>1</sup> Admaty D. et al. "Plasma midregional proadrenomedullin in newborn infants: Impact of prematurity and perinatal infection", *Pediatric Research*, 2012.
- » <sup>2</sup> Fahmey SS et al. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. Epub May 2018.
- » <sup>3</sup> Garazzino, S. et al. The Role of Pro-Adrenomedullin as a Marker of Severe Bacterial Infection in Children: A Review. *Reports* 2019.
- » <sup>4</sup> Kannan R. et al. "Diagnostic and Prognostic Validity of Proadrenomedullin among Neonates with Sepsis in Tertiary Care Hospitals of Southern India." *Int J Pediatr*, 2018.
- » <sup>5</sup> Oncel MY et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. Epub Nov 2012.





Francesco Comisi

Vassilios Fanos e Salvatore Savasta

## Early diagnosis in a case of superior sagittal sinus thrombosis

F. F. Comisi<sup>1</sup>, V. Fanos<sup>2</sup>, S. Savasta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Pediatrics, University of Cagliari

<sup>2</sup>Neonatal Intensive Care Unit and Neonatal Pathology, Department of Surgical Sciences, School of Medicine, University of Cagliari

<sup>3</sup>Pediatric Clinic and Rare Diseases, Microcitemico Hospital "A. Cao", University of Cagliari

### INTRODUCTION

Pediatric cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare yet potentially fatal disease, representing between 0.5% and 3% of all stroke cases. Its annual incidence in adults and children has been estimated as 3–4 and 7/million, respectively [1]. Different opinions have been expressed on the most frequently affected sinus in pediatric CVST, with some studies pointing to the transverse sinus and others to the superior sagittal sinus [2]. Early symptoms, such as headache, seizures, paresis, papilledema, and sensory disturbances, are nonspecific and may overlap with predisposing conditions, like infections and dehydration [2]. This often leads to a delay in diagnosis, with an average of seven days lapse from the onset of clinical manifestations [3]. In one-third of cases, CVST can evolve into intracerebral haemorrhage.

### CASE REPORT

A 19-month-old male was brought to the Emergency Department late in the evening with asthenia and vomiting in the last 24 hours. Upon admission, his clinical conditions were stable. Routine tests showed a slightly increased CRP and thrombocytopenia, without any haemorrhagic manifestations. The following day, although quiet in the earliest hours, the patient began to appear hypoactive. Suspecting meningoenzephalitis, he was admitted for further diagnostic investigations. No focal neurological deficits or meningeal signs were observed. Additional tests revealed a mild prolongation of the INR, decreased fibrinogen, and significantly increased D-dimer levels. Brain MRI was then performed, four hours after admission, which revealed a thrombosis of the superior sagittal sinus. The patient was immediately referred to the Pediatric Intensive Care Unit.

### CONCLUSIONS

Thrombotic events are a rare occurrence in the pediatric population. Our patient, aged 19 months, showed nonspecific symptoms, only vomiting and asthenia. Such clinical presentation is more commonly related to infectious conditions, which frequently serve as the primary reason for Emergency Department admissions. The onset of hypoactivity, without further neurological signs was the key factor. This prompted further investigations and led to the suspicion of a cerebrovascular disorder, subsequently confirmed by neuroimaging in a

significantly shorter time than reported in literature. This report highlights the importance of not underestimating uncommon conditions. Even though infrequent, cerebrovascular diseases should be considered among the potential causes of vomiting and hypoactivity in pediatric patients.

## REFERENCES

- » [1] Al-Sulaiman A. Clinical Aspects, Diagnosis and Management of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: A Literature Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2019 Sep-Dec;7(3):137-145. doi: 10.4103/sjms.sjms\_22\_19. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31543733; PMCID: PMC6734737.
- » [2] Cornelius LP, Elango N, Jeyaram VK. Clinico-Etiological Factors, Neuroimaging Characteristics and Outcome in Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 Nov-Dec;24(6):901-907. doi: 10.4103/aian.AIAN\_221\_21. Epub 2021 Dec 17. PMID: 35359540; PMCID: PMC8965941.
- » [3] Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1918-1931. doi: 10.1111/jth.14210. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29923367.



Cleide Giardino



Cristina Loddo

## A fatal case of acute kidney injury and intravascular disseminated coagulation in a preterm newborn

*Cleide Giardino<sup>1</sup>, Martina Casadio<sup>1</sup>, Camilla Melis<sup>1</sup>, Gian Mario Cortes<sup>1</sup>, Cristina Loddo<sup>2</sup>, Vassilios Fanos<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*School of Pediatrics, University of Cagliari, Monserrato, Italy.*

<sup>2</sup>*Neonatal Intensive Care Unit, Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Monserrato, Italy.*

### INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) in preterm infants is a serious condition that requires prompt attention and management. It is one of the most common diseases in neonatal intensive care units (NICUs), and it is characterized by a sudden decline in kidney function. Common causes of AKI are renal congenital malformations, sepsis, renal artery or vein thrombosis, nephrotoxic medications and obstructive uropathy, but also disseminated intravascular coagulation (DIC), especially in patient with septic shock [1], considering the pivotal role played by coagulation regulators and receptors in hemostasis and non-hemostatic functions of the kidneys. DIC is a severe secondary condition characterized by the uncontrolled formation of micro-clots in the peripheral vasculature, due to abnormalities in the clotting cascade [2,3].

### CASE REPORT

L. was a preterm male born at 34 weeks and 4 days of gestation, weighing 2075 g, via urgent C-section for growth arrest and anhydramnios. APGAR score was 6-7-7. Due to mild respiratory distress, he was transferred to our NICU. Clinical examination revealed grey colour of the skin, perioral cyanosis, lower limbs petechiae and dysmorphic features. The acute respiratory acidosis and the persistence of respiratory distress led to the execution of a chest X-ray that showed initial consolidation of the right hemithorax. The baby was therefore initially assisted with non-invasive ventilation, and antibiotic therapy was started. Subsequently, due to cardio-respiratory instability and an increase in oxygen requirement, orotracheal intubation and high-frequency ventilation became necessary. Cardiac ultrasound revealed dysplastic pulmonary and aortic valves.

Gastric bleeding was also reported with a difficult control of haemostasis from venepuncture sites despite the administration of vitamin K and tranexamic acid. Blood exams showed: normal AST, ALT and bilirubin, but a progressive drop in the platelet count from an initial value of 100000/mm<sup>3</sup> to a value of 28000/mm<sup>3</sup>, PT-INR > 6, APTT absence of coagulation at 120 seconds, ATIII 6%, undetectable fibrinogen with a notable increase in Ddimer to 2400 mcg/L. Sepsis indexes were always negative. Therefore, several red blood cells and platelets transfusions and fresh frozen plasma were performed. Considered the suspected diagnosis of DIC, coagulation factor VII and antithrombin III were carried out.

Due to the presence of diffuse oedema and anuria from birth, renal function tests were performed, showing increased creatinine and BUN values, as 1,71 mg/dL and 8 mg/dl respectively. Renal ultrasound showed no cortical-medullary representation bilaterally and hypo-agenesis of the bladder. Despite furosemide, dopamine and fenoldopam administration, anuria persisted, with a further increase of creatinine until 2,42 mg/dl. Bladder catheterization was also performed, with negative results. After nephro-urological consultation, total-body CT scan was performed, reporting peritoneal effusion in all abdominal quadrants, inhabited bladder lodge in the absence of urinary distension and no signs of pyelectasis.

Given the worsening clinical conditions and the need to perform peritoneal dialysis and cardiorenal replacement therapy, not available at our Centre, L. was transferred to a tertiary referral center NICU, where he died after a few days due to its severe clinical conditions. Cystic fibrosis (CF) screening performed at 72h of life showed altered results. Genetic investigations are still ongoing.

## CONCLUSIONS

DIC is a serious clinical condition that quickly leads to multi-organ dysfunction with early involvement of the kidney [1,2]. AKI and DIC are usually correlated in patients with sepsis [1] even if inflammation indexes were always negative in our patient.

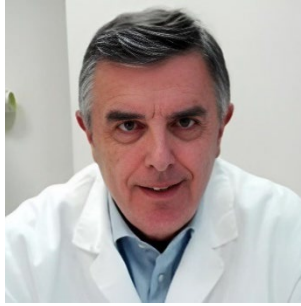
Infants with CF are more at risk of developing AKI, even if this usually happens later in life, considering the need to undergo multiple potentially nephrotoxic drugs [4]. In our case, CF was altered in the first days of life, without the possibility to confirm this finding due to the early departure of the infant. Considering cardiac anomalies, we can assume that other factors, as for examples genetic alterations, were involved in AKI-CID correlation.

## REFERENCES

- » [1]. Gul R, Anwar Z, Sheikh M, Salamat A, Iqbal S, Saleem F, Fatima S. Neonatal AKI profile using KDIGO guidelines: A cohort study in tertiary care hospital ICU of Lahore, Pakistan. *Front Pediatr.* 2022 Dec 7; doi: 10.3389/fped.2022.1040077. PMID: 36568426; PMCID: PMC9768174.
- » [2]. VanVooren DM, Bradshaw WT, Blake SM. Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate. *Neonatal Netw.* 2018 Jul;37(4):205-211. doi: 10.1891/0730-0832.37.4.205. Epub 2018 Jul 1. PMID: 30567917.
- » [3] Thachil J. Disseminated intravascular coagulation - new pathophysiological concepts and impact on management. *Expert Rev Hematol.* 2016 Aug;9(8):803-14. doi: 10.1080/17474086.2016.1203250. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27314681.
- » [4]. Rachel M, Galiniak S, Biesiadecki M, Gala-Błądzińska A. Renal Function in Patients with Cystic Fibrosis: A Single-Center Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 29;19(9):5454. doi:10.3390/ijerph19095454. PMID: 35564849; PMCID: PMC9105043.



Francesco Vierucci



Raffaele Domenici

## Prematurità e salute ossea

*Francesco Vierucci, Raffaele Domenici, Angelina Vaccaro  
U.O.C. Neonatologia-Pediatria, Ospedale San Luca, Area Vasta Toscana Nord Ovest*

### Abstract

La malattia metabolica dell'osso o osteopenia della prematurità rappresenta una condizione caratterizzata da una riduzione significativa del contenuto minerale osseo a livello scheletrico e da un aumentato rischio di frattura. Le forme più gravi di osteopenia della prematurità possono associarsi a veri e propri quadri di rachitismo.

Il rischio di sviluppare osteopenia della prematurità è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita del neonato. Altri fattori di rischio sono rappresentati da: restrizione di accrescimento intrauterino, nutrizione parenterale prolungata, terapia con diuretici dell'ansa o corticosteroidi, enterocolite necrotizzante, alimentazione enterale con insufficiente apporto di calcio e fosforo.

Nel presente articolo vengono discusse le strategie consigliate per la promozione e per il monitoraggio della salute ossea del neonato pretermine.

### Introduzione

Il nato pretermine presenta un rischio importante di alterazioni del metabolismo osseo, fino al possibile sviluppo della cosiddetta "malattia metabolica dell'osso" o "osteopenia della prematurità", condizione caratterizzata da una riduzione significativa del contenuto minerale osseo a livello scheletrico e da un aumentato rischio di frattura. Le forme più gravi di osteopenia della prematurità possono associarsi a veri e propri quadri di rachitismo.

La frequenza dell'osteopenia della prematurità è inversamente proporzionale al peso alla nascita del neonato (può interessare fino al 55% dei nati di peso < 1.000 grammi e fino al 23% dei nati di peso < 1.500 grammi) [Bozzetti 2009].

In caso di nascita pretermine un neonato non può ricevere gli apporti minerali che avrebbe ricevuto proseguendo la vita intrauterina, in quanto il maggiore apporto di calcio e fosforo e la gran parte del processo di mineralizzazione ossea avvengono fisiologicamente proprio durante il terzo trimestre di gestazione [Rigo 2007]. Le attuali modalità di alimentazione disponibili per i nati pretermine (sia alimentazione parenterale che enterale) difficilmente sono in grado di fornire al nato pretermine apporti di calcio e fosforo sovrapponibili a quelli intrauterini. Inoltre, la necessità di ricorrere a nutrizione parenterale prolungata e a specifiche terapie farmacologiche come diuretici d'ansa o steroidi contribuisce a influenzare negativamente i processi di mineralizzazione ossea [Harrison 2013].

### Fattori che influenzano la salute ossea neonatale [Rigo 2007, Abrams 2013]

- **Rapido accrescimento.** A causa della rapida crescita, i neonati pretermine presentano un elevato fabbisogno di calcio e fosforo, minerali fondamentali per i processi di mineralizzazione ossea.
- **Prematurità.** Il parto pretermine interrompe il normale apporto intrauterino di calcio e fosforo. Infatti, il trasferimento placentare di minerali è massimo a 32-36 settimane di gestazione (calcio 100-130 mg/kg/die e fosforo 60-70 mg/kg/die). Di conseguenza, i neonati con peso alla nascita estremamente basso (< 1.000 g) o quelli nati prima della 27° settimana di gestazione sono particolarmente a rischio di osteopenia della prematurità e rachitismo.
- **Assorbimento intestinale.** L'assorbimento di calcio e fosforo dall'intestino tenue avviene sia per trasporto attivo (attraverso l'azione della vitamina D) che per diffusione passiva. Nelle prime settimane dopo un parto pretermine la maggior parte dell'assorbimento minerale sembra avvenire passivamente. I neonati con malassorbimento e quelli in terapia con farmaci che interferiscono direttamente o indirettamente con l'assorbimento intestinale di calcio (es. glucocorticoidi, fenitoina, fenobarbital) sono particolarmente a rischio.
- **Escrezione e assorbimento renale.** In circostanze normali, quasi tutto il calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo renale. Nel neonato, i diuretici d'ansa e la carenza di fosforo possono causare ipercalciuria e conseguente deplezione di calcio.

### Fattori di rischio di rachitismo [Abrams 2022]

Il rachitismo nei neonati prematuri è causato principalmente da scarso apporto e/o ridotto assorbimento di calcio e fosforo. I principali fattori di rischio di rachitismo sono:

- Prematurità (in particolare età gestazionale < 27 settimane)
- Peso alla nascita < 1.500 g (VLBW, very low birth weight)
- Restrizione dell'accrescimento intrauterino (in particolare se peso alla nascita < 3° centile per l'età gestazionale)
- Nutrizione parenterale prolungata (> 4 settimane)
- Displasia broncopolmonare trattata con diuretici dell'ansa e/o restrizione di liquidi
- Uso post-natale prolungato di corticosteroidi
- Storia di enterocolite necrotizzante o di altre malattie che causano insufficienza intestinale, soprattutto in pazienti sottoposti a intervento chirurgico
- Alimentazione enterale con insufficiente contenuto di calcio e fosforo (es. scarsa tolleranza di latte umano fortificato o a formula per pretermine)
- Patologie metaboliche o endocrine, incluse colestasi grave e malattie renali.

### Strategie per la promozione della salute ossea del neonato pretermine (Figura 1)

**Nutrizione parenterale.** L'apporto di calcio e fosforo è generalmente inadeguato nei neonati con peso alla nascita < 1.500 g trattati con nutrizione parenterale totale per più di 2 settimane [Nehra 2013]. Più in generale, tutti i neonati che ricevono nutrizione parenterale per più di 4 settimane possono sviluppare un deficit minerale che richiede un'integrazione orale con calcio e fosforo.

**Nutrizione enterale.** Il latte umano non fortificato, la nutrizione parenterale e le formule per neonati a termine non forniscono apporti di calcio e fosforo sufficienti per soddisfare le esigenze di mineralizzazione ossea nei neonati pretermine.

Di conseguenza, l'uso di questi alimenti non adeguatamente fortificati aumenta il rischio di osteopenia, rachitismo e fratture ossee.

**Fabbisogno raccomandato di calcio e fosforo** [Abrams 2013]:

- Calcio: 150-220 mg/Kg/die
- Fosforo: 75-140 mg/Kg/die
- Rapporto calcio: fosforo: 1,5-1,7 (mg/mg).

Tuttavia, altre Società Scientifiche raccomandano apporti inferiori di minerali; ad esempio, l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) raccomanda un apporto enterale di calcio da 120 a 140 mg/kg/die e di fosforo da 65 a 90 mg/kg/die [Agostoni 2010].

**Profilassi con vitamina D nel nato pretermine.** Anche le raccomandazioni sulla supplementazione con vitamina D nel nato pretermine variano tra diverse Società Scientifiche Internazionali. Nel valutare i fabbisogni di vitamina D dei nati pretermine durante la degenza ospedaliera, in particolare dei neonati con peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi, è opportuno considerare la quota di vitamina D contenuta nei preparati per l'alimentazione parenterale, nel latte materno se fortificato e nelle formule per pretermine. Per quanto riguarda la situazione italiana, i fortificanti possono arricchire il latte materno di un contenuto di vitamina superiore a 100 UI/100 ml, mentre le formule per nati pretermine con peso inferiore a 1.500 grammi possono contenere fino a 160 UI/100 ml di tale vitamina.

Nel 2013 l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ha diversificato gli apporti di vitamina D raccomandati nel pretermine in base al peso alla nascita del neonato. Nei pretermine di peso alla nascita  $\geq 1.500$  grammi l'AAP raccomanda un apporto di 400 UI/die di vitamina D. Per quanto riguarda i nati pretermine VLBW ( $< 1.500$  grammi), l'AAP raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D, apporto da aumentare a 400 UI/die quando i neonati raggiungono un peso di 1.500 grammi e tollerano un'alimentazione enterale totale [Abrams 2013]. L'ESPGHAN nel 2010 ha indicato un apporto raccomandato di 800-1.000 UI/die di vitamina D per il nato pretermine, indipendentemente dal peso e dall'età gestazionale, senza tuttavia specificare un limite temporale preciso per tale apporto [Agostoni 2010].

Secondo la consensus "Vitamina D in età pediatrica" pubblicata dalla Società Italiana di Pediatria nel 2018, nel nato pretermine con peso alla nascita  $< 1.500$  grammi si raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D; quando il neonato raggiunge un peso di 1.500 grammi e si alimenta con alimentazione enterale totale si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino a un'età post concezionale pari a 40 settimane. Nel nato pretermine con peso alla nascita  $\geq 1.500$  grammi si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino a un'età post concezionale pari a 40 settimane. Dopo il compimento di un'età post concezionale pari a 40 settimane si consiglia di proseguire la profilassi con vitamina D secondo le raccomandazioni valide per i nati a termine [Saggese 2018].

**Alimenti fortificati.** I neonati con peso alla nascita  $< 1.500$  g dovrebbero ricevere alimenti fortificati con calcio e fosforo. A tal fine si può ricorrere alla fortificazione del latte umano spremuto/tirato o utilizzazione inferiori una formula specifica per neonati pretermine; entrambe le strategie forniscono un adeguato apporto di minerali e di calorie [Abrams 2013, Nehra 2013].

**Stimolazione fisica.** La mancanza di attività fisica può influenzare negativamente la salute ossea dei neonati pretermine. Dati limitati suggeriscono possibili benefici a breve termine di un programma di terapia fisica neonatale sull'aumento di peso e sulla mineralizzazione ossea nei neonati pretermine [Schulzke 2014]. La terapia fisica suggerita consiste tipicamente in esercizi di movimento passivo e compressione articolare eseguiti per 5-15 minuti al giorno [Stalnakker 2016].

### Strategie per il monitoraggio della salute ossea del neonato pretermine (Figura 1)

Tutti i neonati VLBW (peso alla nascita < 1.500 g) dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio di laboratorio durante la degenza post-natale [Abrams 2022].

- Neonati VLBW o con altri fattori di rischio di rachitismo: dosaggio dei livelli di fosforo e fosfatasi alcalina (ALP) a partire da 4 settimane dopo la nascita, ripetuto successivamente ogni 2 settimane fino alla dimissione.
- Neonati con sindrome dell'intestino corto o altre sindromi da malassorbimento: dosaggio dei livelli di fosforo, ALP, 25-idrossivitamina D e magnesio al momento della sospensione della nutrizione parenterale e successivamente con controlli periodici.
- A questo punto possiamo trovarci di fronte ai seguenti scenari:
- Normale andamento dei livelli di ALP: i neonati VLBW che non sviluppano malattia metabolica dell'osso mostrano tipicamente 4-6 settimane dopo la nascita un picco dei livelli di ALP compreso fra 400 e 800 UI/L; successivamente tali livelli diminuiscono fino a 8-10 settimane. Il monitoraggio può essere interrotto quando il neonato si alimenta con alimentazione enterale totale e i valori di ALP restano stabilmente inferiori a 500-600 UI/L, con livelli di fosforo  $\geq 4$  mg/dL.
- Aumento dei livelli di ALP. La presenza di livelli di ALP  $\geq 1.000$  UI/L è sospetta per malattia metabolica dell'osso [Mitchell 2009], per cui si consiglia l'esenzione di RX delle regioni metafisarie degli arti superiori e inferiori per confermare la presenza di lesioni ossee compatibili con rachitismo (Figura 2).
- Ipofosforemia. Al pari dell'incremento dei livelli di ALP, il riscontro di ridotti valori di fosforo è sospetto per presenza di malattia metabolica dell'osso. Alcuni neonati possono presentare ipofosforemia (< 4 mg/dL) associata a normali livelli di ALP. Questa combinazione, probabilmente causata da un rapido accrescimento, è generalmente associata a normale salute ossea, ma indica la necessità di somministrare fosforo aggiuntivo per la crescita del tessuto non osseo.

### Gestione successiva [Abrams 2022]

**Lattanti senza evidenza di malattia ossea.** Per i lattanti che raggiungono un peso di 2.000 g e non presentano segni laboratoristici di osteopenia della prematurità (ALP < 800 UI/L e fosforo  $\geq 4$  mg/dL) né fattori di rischio di rachitismo, l'apporto alimentare di calcio e fosforo può essere ridotto. La strategia consigliata per passare a una dieta di transizione dipende dalla modalità di alimentazione del bambino.

- In caso di allattamento al seno l'apporto di minerali diminuisce progressivamente all'aumentare della proporzione dell'allattamento.
- Se il bambino viene alimentato con latte materno spremuto, la quantità di fortificante del latte umano può essere progressivamente ridotta.
- Se il bambino viene alimentato con latte formulato, può passare da un latte per pretermine a una formula di transizione.

**Lattanti a rischio di rachitismo.** Tali lattanti sono identificati da:

- Valori di ALP persistentemente  $\geq 800$  UI/L, con o senza ipofosforemia (fosforo < 4 mg/dL).
- Presenza di fattori rischio (nutrizione parenterale prolungata, restrizione idrica, malassorbimento).

Questi lattanti necessitano di ricevere adeguati apporti di calcio e fosforo con la dieta (latte umano fortificato o formula per pretermine) e di proseguire il follow-up laboratoristico ogni 2



settimane. Se il monitoraggio mostra un progressivo incremento dei valori di ALP, si consiglia l'esecuzione di RX per confermare la diagnosi di rachitismo. Se i livelli di ALP diminuiscono si può procedere con la dieta di transizione.

### **Lattanti con rachitismo**

**Diagnosi.** Il rachitismo nei neonati prematuri si sviluppa tipicamente tra le 3 e le 12 settimane di vita. Tale condizione può non essere clinicamente evidente ed è identificata tramite screening di laboratorio [ALP > 1000 UI/L, con o senza ridotti livelli di fosforo (< 4 mg/dl)]. La diagnosi è confermata tramite esecuzione di radiografie a livello delle metafisi degli arti superiori e inferiori (polso, ginocchia). I classici reperti diagnostici sono rappresentati dallo slargamento e dallo sfrangiamento della cartilagine di accrescimento; nei casi più gravi il rachitismo può presentarsi con fratture.

**Terapia.** La terapia del rachitismo neonatale prevede:

- Integrazione di calcio e fosforo. Nei lattanti alimentati per via enterale il rachitismo viene trattato somministrando calcio e fosforo attraverso latte umano fortificato o formula per prematuri. In alcuni lattanti, la restrizione di liquidi o l'intolleranza alimentare possono limitare l'uso delle quantità raccomandate di latte umano fortificato o di formule per pretermine. Questi bambini possono richiedere supplementi aggiuntivi di calcio (20-80 mg/Kg/die) e fosforo (10-50 mg/Kg/die).
- Vitamina D. Il rachitismo nei neonati pretermine è dovuto principalmente a un ridotto apporto di calcio e fosforo e generalmente non è mediato dalla carenza di vitamina D. Si consiglia di proseguire la supplementazione di vitamina D alla dose di 800 UI/die per garantire uno stato vitaminico D adeguato (25-idrossivitamina D > 20 ng/mL).
- Prevenzione e gestione delle fratture. Poiché i neonati prematuri con rachitismo sono ad alto rischio di fratture, che possono verificarsi accidentalmente durante le cure di routine da parte dell'équipe medica o della famiglia, gli operatori sanitari dovrebbero essere avvisati di maneggiare il lattante con delicatezza. Eventuali fratture vengono generalmente gestite in modo conservativo, senza ricorrere a interventi chirurgici.
- Neonati con colestasi o malattie renali. I neonati con colestasi grave o altre malattie croniche possono aver bisogno di un'integrazione prolungata con alte dosi di calcio, fosforo e vitamina D. In casi selezionati può essere necessario somministrare un metabolita attivo della vitamina D (es. calcidiolo in caso di colestasi o calcitriolo in caso di malattia renale grave).

### **Monitoraggio.**

- Controllo dei livelli di ALP e fosforo ogni due settimane.
- Radiografie di follow-up dopo circa sei settimane.

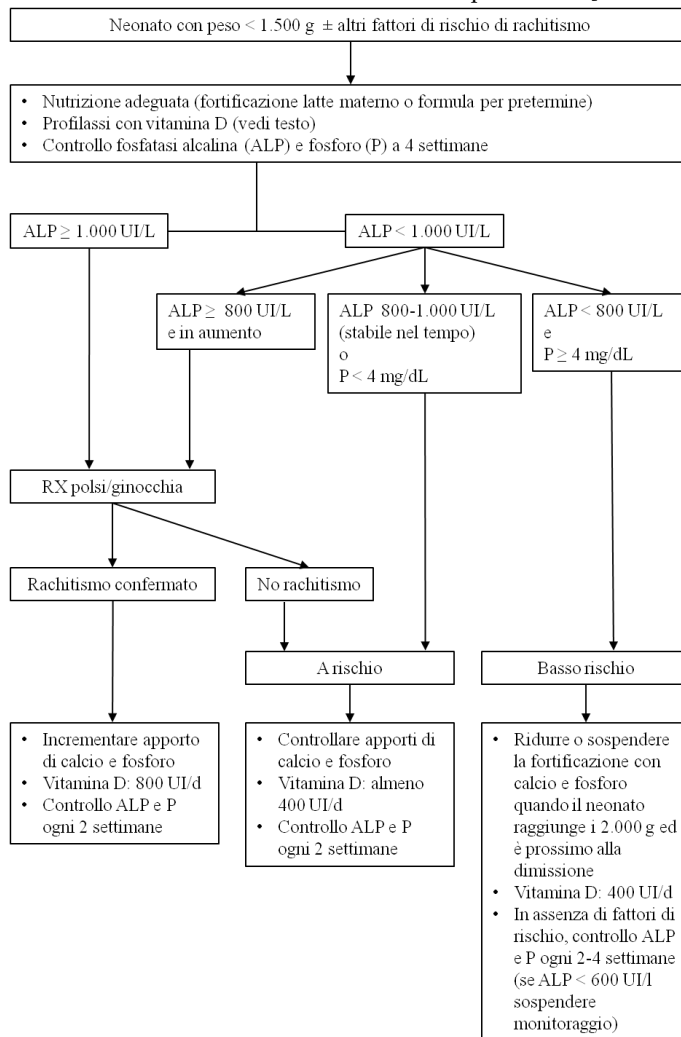
Una volta che i valori biochimici sono migliorati (ALP < 500-600 UI/L) e le radiografie mostrano segni di guarigione, la supplementazione di calcio e fosforo può essere progressivamente ridotta in 2-4 settimane e infine interrotta.

### **Bibliografia**

- » Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1676.
- » Abrams SA. Management of bone health in preterm infants. UpToDate (accessed 12th April 2022).
- » Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:85.

- » Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. Ital J Pediatr 2009; 35(1): 20.
- » Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98(3): F272-5.
- » Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, et al. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC Pediatr 2009; 9:47.
- » Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013; 37:570.
- » Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. Acta Paediatr 2007; 96(7): 969-74.
- » Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Ital J Pediatr. 2018 May 8;44(1):51.
- » Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD005387.
- » Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of prematurity: does physical activity improve bone mineralization in preterm infants? Neonatal Netw 2016; 35:95.

Figura 1. Gestione della salute ossea nel neonato prematuro [Abrams 2022].



**Figura 2:** lesioni radiologiche da osteopenia della prematurità in nato pretermine a 31 settimane, gemello (peso alla nascita 1.680 grammi), affetto da atresie intestinali multiple, insufficienza respiratoria, trombosi venosa del tronco brachio-cefalico bilaterale.

**A:** osteopenia diffusa, assottigliamento delle corticali, frattura a livello della diafisi femorale, sfrangiamento e irregolarità delle estremità distali di femore, tibia e perone.



**B:** a 6 mesi di età cronologica persiste osteopenia diffusa con dismorfismo delle ossa lunghe che appaiono incurvate e slargate a livello epifisario. Si osservano esiti di pregresse fratture, in particolare a livello delle diafisi femorali bilateralmente e della diafisi dell'omero sinistro, compatibili con esiti di osteopenia della prematurità.





Antonio Corraera

## Il bambino con malattie croniche complesse: la nuova sfida della pediatria

*Antonio Corraera*

*Primario Emerito di Pediatria AORN Santobono Pausilipon Napoli*

La riduzione ed il controllo delle patologie infettive associate alla sopravvivenza di condizioni in precedenza considerate letali hanno incrementato la portata delle malattie disabilitanti. Nel 2001, in USA, l'Institute of Medicine e l'Agency for Health Research and Quality ha definito le condizioni che in termini epidemiologici, peso sanitario e risorse da utilizzare risultavano prioritarie ed hanno identificato "the children with special health care needs". Tale definizione, designa i bambini ad aumentato rischio di sviluppare una condizione cronica con coinvolgimento fisico, mentale, comportamentale o emozionale che richiedono una serie di servizi che per tipologia e quantità non sono quelli normalmente richiesti da un bambino. Un importante sottogruppo è rappresentato da quei bambini che hanno una maggiore fragilità clinica ed un maggiore bisogno di cure intensive e che, nel 2011 su Pediatrics, vengono identificati come Children with Medical Complexities (CMC) cioè bambini con **malattie croniche complesse**.

**I Criteri di identificazione e riconoscimento della complessità sono stati definiti** (Gallo R. et al. 2021)

- cronicità: l'intervento terapeutico assistenziale si prolunga nel tempo (>3 mesi)
- necessità di assistenza specialistica e multidisciplinare con il contributo di diversi specialisti
- riflessi sull'intero nucleo familiare
- alti costi assistenziali socio sanitari, marcato utilizzo delle risorse economiche sanitarie
- ospedalizzazioni prolungate e frequenti
- dipendenza dalla tecnologia e/o da terapie mediche complesse.

Grazie al miglioramento delle cure mediche e della tecnologia applicata ai servizi sanitari, questa popolazione di bambini ad **alta complessità assistenziale** è in continuo e costante aumento. Sebbene questi pazienti rappresentino meno dell'1% della popolazione pediatrica, pesano notevolmente sull'intera spesa sanitaria pediatrica e costituiscono circa il 10% dei ricoveri sotto i 18 anni di età. La prevalenza nella popolazione italiana fra 0 e 17 anni è stata stimata del 10 per mille per le disabilità gravi e intorno al 30-35 per mille per quelle lievi e moderate. È stato calcolato negli Usa che i bambini con bisogni speciali assorbono tra il 70-80% della spesa per la salute pediatrica (Newacheck et al., 2005), hanno una probabilità 3 volte aumentata di aver necessità di un ricovero in terapia intensiva. Degli eventi potenzialmente prevenibili, 64% sono dovuti a deficienze del sistema assistenziale, in particolare ad una

inadeguata coordinazione dell'assistenza. Errori medici sono eventi prevenibili e sembrano essere più alti nei bambini disabili in relazione alla complessità della loro assistenza (Sacchetti et al., 2000). Se si considera che questi bambini sono ospedalizzati 4 volte di più dei bambini normali e che la loro ospedalizzazione dura mediamente 8 volte di più, l'impatto sul sistema sanitario è alto.

Il ruolo della pediatria ospedaliera nella gestione delle numerose problematiche di salute del bambino con CMC è fondamentale e non può fare a meno di un approccio coordinato. Assistenza coordinata all'interno dell'ospedale significa coinvolgimento di numerosi specialisti attivati e competenti nella gestione, nella pianificazione del trattamento e nel monitoraggio degli esiti. È ormai indispensabile che il pediatra ospedaliero sia formato nella gestione dei tubi enterostomici, tracheotomie, cateteri venosi centrali, supporti respiratori non invasivi e derivazioni in termini di indicazioni, complicazioni e gestione a lungo termine (Srivastava et al., 2005). Lo sviluppo di problematiche respiratorie fino alla malattia polmonare cronica e sue sequele rappresentano una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nel bambino con disabilità cronica complessa. Disfunzione oromotoria e reflusso gastroesofageo possono determinare aspirazione di cibo, saliva o succo gastrico nel tratto respiratorio causando infezioni ricorrenti. A volte si tratta di importanti episodi di aspirazione che danno un chiaro quadro di polmonite, altre volte si tratta di microaspirazioni che sono misconosciute poiché nel tempo il riflesso di protezione delle vie aeree può diventare tollerante. Queste aspirazioni silenziose possono determinare bronchiectasie, fibrosi, alterazione dello scambio ventilazione-perfusione, caratteristiche della malattia polmonare cronica (Waltz e Katz, 2004). Le alterazioni della funzione della gabbia toracica sono dovute essenzialmente alla debolezza dei muscoli intercostali e diaframmatici ed alla scoliosi severa che spesso è presente nei bambini con cerebropatia o in quelli con displasie ossee e connettivali. La funzionalità polmonare evidenzia un quadro restrittivo caratterizzato da una riduzione della capacità polmonare totale, vitale e funzionale residua. L'ipoventilazione che ne consegue, determina aree atelettasiche, più frequenti infezioni e danno polmonare. Il riconoscimento precoce di questi problemi è importante al fine di instaurare un trattamento di sostegno tramite tecniche assistite per la tosse, per la pulizia delle secrezioni e per il miglioramento dell'ossigenazione e della ventilazione. Nei bambini con una grave ostruzione delle vie aeree si rende necessaria la tracheostomia che deve essere monitorata e controllata da personale esperto. Per tali motivi gli ospedali pediatrici devono organizzarsi per assistere tali pazienti e funzionare da centro hub con il territorio per coordinare l'assistenza che deve essere prevalentemente domiciliare. In questa prospettiva è fondamentale garantire il coordinamento, la semplificazione e l'ottimizzazione della gestione del paziente. Inoltre è indispensabile l'addestramento della famiglia e dei caregiver alla gestione dei presidi (stomie, CVC, sussidi respiratori) e alle attività assistenziali (in particolare, nutrizione artificiale). Ricerche pubblicate in letteratura segnalano che i bambini con alta complessità assistenziale presentano un numero di accessi ai servizi di Emergenza doppio rispetto ai bambini senza disabilità. Anche la percentuale di ricoveri conseguenti a questi accessi è significativamente più alta rispetto alla popolazione pediatrica generale. Ciò che può accadere, e non raramente, è che questi accessi non siano sempre legati a vere e proprie urgenze mediche ma a problematiche cliniche differibili. Ulteriori problemi dell'accesso ai servizi di Emergenza possono essere così sintetizzati:

- può essere difficile avere rapidamente un'idea globale ma precisa dei molti problemi concomitanti del paziente e della sua storia clinica spesso lunga e articolata;

- il personale del servizio spesso è impreparato a trattare questo genere di pazienti soprattutto in termini di conoscenza della storia naturale delle diverse e rare condizioni di base.

Ovviamente la decisione di quale sia il tipo di situazione dipende da una conoscenza da parte del medico della storia naturale della condizione di base, situazione per nulla scontata per un medico di pronto Soccorso. È quindi indispensabile costruire per ogni paziente un documento medico che riassume in modo organico le problematiche mediche del bambino, le terapie che esegue, i presidi sanitari che utilizza (ventilazione, alimentazione) e le attenzioni clinico terapeutiche che necessita. Quanto sin qui discusso dimostra quindi come la complessità assistenziale dei pazienti con disabilità renda le condizioni di urgenza una vera e propria sfida assistenziale e quanto sia il lavoro che deve essere impostato per dare una risposta adeguata a questo genere di necessità.

Il pediatra di famiglia deve svolgere un ruolo cruciale di assistenza e coordinamento per i bambini con disabilità complessa e con la sua famiglia. Tra i vari impegni, un ruolo fondamentale del pediatra di famiglia è controllare e procedere alle vaccinazioni dei pazienti con MCC. Alcuni studi hanno evidenziato che la copertura vaccinale è ridotta nei bambini con cerebropatia (copertura 63%); in particolare si è notato che la copertura è inversamente proporzionale alla gravità della cerebropatia (Ayyangar, 2002). Eppure, specie in questi bambini dovrebbe essere garantita una copertura vaccinale più ampia in relazione al maggiore coinvolgimento respiratorio e alla loro più elevata fragilità. In particolare dovrebbero eseguire vaccinazioni antipneumococca, antimeningococcica e antiinfluenzale. Tutte le strategie preventive che vengono adottate nel bambino normale a maggior ragione devono essere adottate nel bambino con disabilità, in particolare in quelli con gravi disabilità. Il pediatra di famiglia è il conoscitore delle risorse del territorio, la figura che meglio può verificare se il bambino ha un adeguato inserimento scolastico e se scuola e centro di riabilitazione interagiscono efficacemente. Il pediatra di famiglia è anche la figura che meglio può a capire se la famiglia ha un adeguato sostegno sociale e può garantire l'adeguamento delle risorse del territorio ai bisogni del bambino/famiglia.

I genitori di bambini ad alta complessità assistenziale hanno responsabilità che differiscono da quelle dei genitori di bambini sani. Sono responsabili della "cura" del loro bambino, ma questa "cura" ha un significato e una problematicità diversi. Devono rapportarsi con servizi sanitari, educativi, sociali e nello stesso tempo bilanciare le loro risorse umane ed economiche con il peso dei problemi da affrontare. Dato il ruolo vitale che le famiglie giocano nel provvedere alla cura del bambino con malattie complesse è fondamentale che il medico riconosca la loro posizione centrale confrontandosi con loro ed includendoli in tutti gli aspetti dell'assistenza. Reichman et al. (2008) ha cercato di analizzare l'impatto della presenza di un figlio con disabilità all'interno della famiglia. Le conseguenze spaziano a tutti i livelli e coinvolgono genitori, fratelli sani e famiglia allargata. La presenza di un figlio con disabilità condiziona le relazioni tra i coniugi, le scelte di lavoro, economiche, di programmazione futura della vita familiare, anche a livello del percorso educativo e scolastico degli altri figli sani. Vengono influenzate notevolmente sia le scelte riproduttive che la partecipazione stessa alla vita sociale da parte della famiglia. Peraltro la gestione positiva o problematica di tutte queste questioni ha una importante relazione di ritorno sullo stato di salute e sul benessere dello stesso figlio con disabilità. (Houlihan C.B. 2024)

## BIBLIOGRAFIA

- » 1. Antonelli RC, Stille CJ, Antonelli DM. Care coordination for children and youth with special health care needs: a descriptive, multisite study of activities, personnel costs, and outcomes. *Pediatrics* 2008;122:e209-16.

- » 2. American Academy of Pediatrics; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. The medical home Pediatrics.2002;110:184–186.
- » 3. Ayyangar R., Health maintenance and management in childhood disability. Phys Med Rehabil Clin N Am 2002;13:793-821
- » 4. Gallo R. The child with medical complexity Italian Journal of Pediatrics (2021) 47:1
- » 5. Houlihan C.B. What Families of Children With Medical Complexity Say They Need: Humanism in Care Delivery Change PEDIATRICS Volume 153, number S1, January 2024
- » 6. Kuo D. Z. Recognition and Management of Medical Complexity, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES PEDIATRICS Volume 138, number 6, December 2016
- » 7. Newacheck PW, Kim SE. A national profile of health care utilization and expenditures for children with special health care needs. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:10-7. Olsen DG, Swingoski NL. Transition to adulthood: the important role of the pediatrician. Pediatrics 2004;113:159-62. Pordes E, Models of Care Delivery for Children With Medical Complexity Elisabeth, PEDIATRICS Volume 141, number s3, March 2018
- » 8. Reichman NE, Corman H, Noonan K. Impact of child disability on the family. Matern Child Health J 2008;12:679-83.
- » 9. Sacchetti A, Sacchetti C, Carraccio C, et al. The potential for errors in children with special health care needs. Acad Emerg Med 2000;7:1330-3.
- » 10. Srivastava R, Downey EC, O’Gorman M, et al. Impact of fundoplication versus gastro- jejunal feeding tubes on mortality and in preventing aspiration pneumonia in young children with neurologic impairment who have gastroesophageal reflux disease. Pediatrics 2009;123:338-45.
- » 11. Turchi R.M., Patient- and Family-Centered Care Coordination: A Framework for Integrating Care for Children and Youth Across Multiple Systems COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES and MEDICAL HOME IMPLEMENTATION PROJECT ADVISORY COMMITTEE PEDIATRICS Volume 133, Number 5, May 2014
- » 12. Waltz DA, Katz ES. Pulmonology. In: Rubin IL, Crocker AC, eds. Medical Care for Children and Adults with Developmental Disabilities. Second Edition. Baltimore, MD: Paul H Brookes Publishing Co, Inc 2004, pp. 325-342.
- » 13. Zanello E, Calugi S, Sanders LM, et al. Care coordination for children with special health care needs: a cohort study. Ital J Pediatrics 2017;43(1):18..
- » 14. Zampino G, Selicorni A. La pediatria della disabilità. Prospettive in Pediatria 2010; 40 (159-160):89-101.



Raffaella Mormile

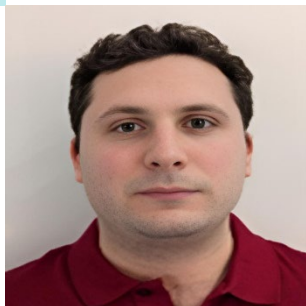
## Un piccolo grande martire da non dimenticare: Giuseppe Di Matteo e il vilipendio atroce della sua innocenza

*Raffaella Mormile*

*UOC di Pediatria e Neonatologia – PO San Giuseppe Moscati – Aversa*

L'uccisione del piccolo Giuseppe Di Matteo rappresenta uno dei delitti più efferati della storia italiana non solo per essere stato perpetrato ai danni di un minore inerme ma anche per la modalità cruenta con la quale è stato attuato, culminata nella ferocia di sciogliere il suo corpicino terribilmente provato nell'acido nitrico, dopo la spietata esecuzione allo scopo bieco di privare la sua famiglia anche di una tomba su cui piangere. Ma il piccolo Giuseppe non è stato assassinato solo il giorno della esecuzione finale, Egli lo è stato ogni giorno della sua lunga e terribile prigionia durata 779 giorni in uno stillicidio quotidiano e sempre più spietato di forza vitale che invece si sarebbe dovuta rispettare, proteggere, far lievitare alla maggiore età nella sacralità imprescindibile del bambino e della vita umana. La colpa imperdonabile imputata al piccolo ed indifeso Giuseppe da parte dei suoi disumani aguzzini di Cosa Nostra era quella di essere il figlio del pentito di mafia, Santino Di Matteo, e il suo martirio fu una terribile ritorsione contro il padre, diventato collaboratore di giustizia. Giuseppe era nato il 19 gennaio 1981. Aveva la passione per i cavalli e il suo rapimento avvenne proprio all'uscita del maneggio che era solito frequentare, il 23 novembre del 1993, da parte di criminali che approfittarono della ingenuità dell'età per carpire la sua fiducia fingendosi poliziotti. Il bambino fu spostato in varie prigioni finché nell'estate del 1995 fu rinchiuso in catene in un vano senza porte e finestre, collocato sotto il pavimento di un casolare bunker edificato nelle campagne di San Giuseppe Jato. Qui l'11 gennaio del 1996 Giuseppe fu barbaramente strangolato e il suo corpicino liquefatto nell'acido; Giuseppe avrebbe compiuto 15 anni dopo 8 giorni. È doloroso pensare a tutto ciò che il bambino ha dovuto patire in 779 giorni di prigionia, al terrore dei suoi occhi per tutto ciò che era costretto a subire, alla speranza probabilmente sempre più fievole di rivedere la sua famiglia con il passare dei giorni in un massacro sempre più feroce del corpo e dell'animo. E noi non possiamo dimenticare il suo supplizio perché ricordarlo significa dare una tenera carezza alla sua innocenza, illuminare della radiosa luce del riscatto i suoi 779 giorni bui di prigionia nella condanna senza deroghe di ogni atto criminale e nell'impegno costante e sempre più fattivo a costruire una società migliore nel suo ricordo.





Nicola Montinaro

## Approccio all'Infanzia del primo'900 a Napoli

Nell'esaminare un lavoro del dott. A. Capite dell'Istituto di Clinica Pediatrica della Università di Napoli, riguardante la mortalità infantile a Napoli dal 1925 al 1920, Direttore Prof. R. Jemma, si è potuto constatare quanto difficile sia stata in quel periodo la crescita dei bambini. Le cause sono da attribuirsi a due fattori importanti le guerre che interessavano l'Italia e l'Europa e l'abbassamento demografico, per il minor numero di matrimoni, a causa dell'allontanamento degli uomini impegnati al fronte che ne determinava una diminuita natalità. La natalità si è gradatamente abbassata passando dal 25,7‰ del 1915 al 18,1‰ del 1919, mentre si aveva una rapida risalita nel 1920 al 25,2‰. Le cause di morte: secondo alcuni studiosi Bodio d'Adda, G. Gallo, Pentagna, Botti, sono da attribuire alle cattive condizioni sociali, allo stato di salute della partoriente ed in quale periodo dell'anno avveniva il parto. Secondo una statistica stimata del tempo, nei primi anni di vita al primo posto le cause di morte erano da attribuire alle patologie legate all'eclampsia, comprendendo malattie non ben precisate a carico del sistema nervoso, ed anche incidenti durante il parto, vizi congeniti, lue congenita; seguono la prematurità, l'atrofia, indicata come disturbi della nutrizione, fanno seguito le malattie gastrointestinali, quelle respiratorie e malattie infettive. Per quanto riguarda il sesso si è vista una mortalità superiore nei maschi nei primi due anni di vita, che va decrescendo e pareggiando quella femminile dal sesto al decimo; per quanto riguarda i nati illegittimi, secondo un lavoro del Pentagna la mortalità di quest'ultimi si raddoppia nel primo quinquennio.

Diversa è la situazione nel periodo dai 6 ai 10 anni, dove la curva di mortalità infantile raggiunge una media del 3,6% rispetto al 16,1% della prima infanzia.

Da questo primo approccio della realtà infantile dei primi anni del'900, sarebbe opportuno un maggiore approfondimento per apprezzare quanto sia stato impegnativo il lavoro effettuato dai "Padri della Pediatria" del passato prof. Francesco Fedè, prof. Rocco Jemma, prof. Salvatore Auricchio, prof. Giulio Murano, prof. Rosario Di Toro, prof. Maurizio Miraglia del Giudice e tanti altri per garantire la vita a tanti bambini, probabilmente senza alcuna possibilità di un futuro.

## Come identificare e distinguere i numerosi disordini del neurosviluppo?

*S. Vendemmia – Aversa, R. P. Andreozzi – Aversa, I. Pezone – Aversa, D. Perri – Aversa, G. Parisi – Vasto, M. Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

Questi disturbi del neurosviluppo possono essere facilmente confusi se non c'è una profonda conoscenza ed esperienza nella loro valutazione.

Pertanto è importante analizzarli singolarmente per poter poi valutare le peculiari caratteristiche di ognuno ed eventuali similitudini con l'autismo.

### AUTISM SPECTRUM DISORDER

Si tratta di disturbi eterogenei del neurosviluppo caratterizzati dal deficit persistente della comunicazione e dell'interazione sociale, con particolari pattern comportamentali.

I soggetti affetti presentano spesso co-morbilità neurologiche, psichiatriche e mediche.

In Italia attualmente un bambino su 77, tra i 7 ed i 9 anni, presenta un disturbo dello spettro autistico.

Sono maggiormente colpiti individui di sesso maschile, 4,4 volte in più rispetto alle donne.

Molto eterogenea e variabile è la sintomatologia clinica e possiamo fondamentalmente riassumerla in deficit persistente della comunicazione ed interazione sociale, schemi di comportamento, interessi od attività ripetitivi, fissi, ristretti, privi di flessibilità.

Possono, inoltre, presentare iper o ipo-reattività come risposta a stimoli sensoriali, oppure insoliti interessi verso aspetti ambientali. Nel bambino molto piccolo si può notare sguardo sfuggente, poco interesse nei tentativi di coinvolgimento, mancata o limitata ricerca nei rapporti e nel gioco con altri bambini, ritardo o mancato sviluppo del linguaggio e dei modi alternativi per farsi capire, come attraverso gesti o mimica facciale. Quelli che riescono a sviluppare un certo linguaggio comunicativo tendono a ripetere alcune espressioni ed hanno difficoltà a mantenere una conversazione con un altro soggetto. Soprattutto mostrano poca capacità di adattarsi ad un altro.

### SINDROME DI ASPERGER

Questa sindrome è sostanzialmente dovuta ad un disturbo del neurosviluppo che limita la possibilità di socializzare e comunicare, però a differenza dall'autismo, non comporta disabilità intellettive o linguistiche.

I soggetti Asperger presentano di solito comportamenti ripetitivi e, più raramente, scarsa coordinazione motoria.

Si manifesta solitamente durante i primi 2-3 anni di vita, a scuola presentano difficoltà a socializzare o dialogare.

Attualmente la sindrome di Asperger viene considerata tra i disturbi dello spettro autistico.

Importante è sapere che un Asperger, nonostante abbia ridotte capacità a socializzare e comunicare, può anche non presentare ulteriori disabilità intellettive e linguistiche.

Comunque i sintomi più peculiari della sindrome riguardano il linguaggio, la comunicazione, la socializzazione, gli interessi quotidiani e le capacità motorie.

Possono parlare con un tono di voce monotono e pedante, e spesso non riescono a distinguere tra modi di dire e frasi ironiche. Dal punto di vista motorio assomigliano agli autistici, presentandosi con movimenti poco coordinati.

Hanno generalmente un quoziente intellettivo normale, più raramente possono sembrare “geniali”, mostrando eccezionali doti e qualità nel campo della musica, dell’informatica e della matematica.

### **SINDROME DI SAVANT**

Si tratta di una situazione di raro riscontro, caratterizzata da disabilità mentale/cognitiva, a volte grave, ma eccezionalmente alcuni soggetti presentano capacità eccezionali, al di sopra della media, a volte talmente talentuose da fare raggiungere notevoli livelli.

I soggetti Savant sono definiti “Islands of Genius” e sono state descritte tre diverse tipologie:

- **SPLINTER SAVANT** o **SPLINTER SKILLS**, soggetti con capacità peculiari;
- **TALENTED SAVANT**, veri e propri talenti in settori specifici: musicale, artistico, ecc;
- **PRODIGIOUS SAVANT**, con talento ed abilità eccezionali che li rendono straordinari prodigi nell’arte, musica, calcolo, meccanica ed abilità spaziali, matematica.

Tale sindrome può manifestarsi alla nascita per congenite anomalie del neurosviluppo, ma anche essere acquisita come conseguenza di lesioni cerebrali o altre malattie (demenza fronto-temporale).

In circa il 50% dei casi la sindrome di SAVANT è associata all’autismo. Difficilmente si verifica il contrario perché soltanto 1/10 con autismo sembra presentare sintomatologia Savant-simile. Pochissimi soggetti autistici possono sviluppare e manifestare “abilità Savant”. Infatti nella maggioranza dei casi si tratta di Autismo ad Alto Funzionamento o di Sindrome di Asperger.

### **SINDROME DI TOURETTE**

Un rapido accenno a questa malattia neuropsichiatrica, nota come la “malattia dei cento tic”, perché i pazienti manifestano incontrollati movimenti accompagnati da involontari vocalizzi e suoni.

Colpisce circa l’uno per cento della popolazione, prevalentemente in età adolescenziale e giovanile. Generalmente la sintomatologia può esordire a 6-7 anni di età, può ridursi o amplificarsi nei successivi anni.

I tic presentano varie tipologie: gridare, tossire, soffiare, annusare, sbattere gli occhi, grugnire, girare il collo, digrignare i denti, saltare, scalcciare, produrre gesti osceni e volgari (coproprassia), imitare i gesti altrui (ecoproprassia).

Nelle forme più gravi sono ben evidenti disattenzione ed irrequietezza motoria simili all’ADHD, pensieri ossessivi che determinano comportamenti ripetitivi ed irrefrenabili, tipici del disturbo ossessivo-compulsivo.

Può essere presente coprolalia (emissione di bestemmie e parolacce).

La malattia sembra attribuibile al malfunzionamento dei gangli basali, in particolare a disturbi del sistema extrapiramidale che presiede ai movimenti automatici e non volontari.

Probabilmente la causa scatenante della sindrome è attribuibile a malattie infettive che agendo su un terreno geneticamente predisposto e su un sistema nervoso in via di sviluppo, può eludere meccanismi appropriati di controllo.

### **DISTURBI GENETICI DEL NEUROSVILUPPO CHE POSSONO ESSERE INTERPRETATI COME DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO**

Molte volte abbiamo difficoltà ad identificare geni “candidati “ per disturbi dello spettro autistico in pazienti che sono stati arruolati basandosi su “diagnosi categoriali “

Infatti tali diagnosi si basano, prevalentemente, sui disturbi comportamentali osservati nei pazienti.

Le malattie genetiche del neurosviluppo rappresentano una situazione di grande interesse ed importanza per analizzarle, con più attenzione, la reale validità di certe diagnosi categoriali dai disturbi dello spettro autistico.

In tali situazioni lo studio degli "ENDOFENOTIPI" può evidenziare che l'approccio categoriale ha evidenti limiti, nella identificazione precisa, dei vari disturbi a livello cognitivo, neuro motorio, comportamentale, ecc.

I più comuni disturbi genetici del neurosviluppo, associati a sintomatologia autistico-similare sono i seguenti: Sindrome X fragile, Sindrome Prader -Willi, Sindrome di Angelman, Sindrome di Down, Sindrome velocardiofaciale (s: De Gorge o di Shprintzen), Sindrome di Sanfilippo, ecc.

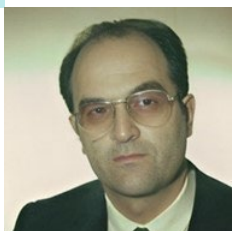
### **CONCLUSIONI**

Alla luce di quanto esposto si evince che queste patologie presentano spesso sintomatologia simile, e pertanto può risultare difficile la loro differenziazione ed inquadramento clinico e terapeutico.

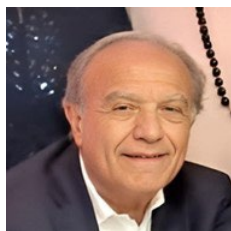
Certamente l'esperienza di un pool di specialisti potrà essere utile per una corretta diagnosi.

### **BIBLIOGRAFIA**

- » S. Vendemmia, M. Vendemmia. AUTISMO – Nuove Strategie di Diagnosi e Cura. Hygieia Press 2019, Quartu Sant'Elena, Cagliari
- » E. Burgio. Environment and fetal programming: the origins of some current pandemics. J. Ped. Neon. Individ, Med, 2015
- » Happè F. et alii: Time to give up on a single explanation for autism. Nat. Neurosc. 2006; 9 (10): 1218-20
- » Disturbi dello Spettro Autistico E Disturbi Genetici del Neurosviluppo. Gior. Neuropsichiatria Età Evolutiva 2010: 30: 52-68



A. D'Apuzzo



A. M. Basilicata



R. P. Andreozzi



C. Cantelli

## Osteodistrofia di Albright

*Alfonso D'Apuzzo – S. Giuseppe Vesuviano, Carlo Cantelli – Aversa, Domenico Perri – Aversa, Roberta Pia Andreozzi – Aversa, Angelo Maria Basilicata – Caserta, Maria Pia Capasso – Aversa*

In tutti i sistemi biologici è necessaria l'integrità dei meccanismi di comunicazione inter e intracellulare perché una cellula svolga la funzione a cui è preposta. Notevole importanza svolge nel sistema di trasduzione del segnale il complesso della proteina G. La maggior parte degli ormoni polipeptidici, tutti i neurotrasmettitori di tipo monoaminico, le prostaglandine, il calcio ionizzato, interagiscono attraverso i recettori associati alla proteina G. La maggior parte delle malattie finora collegate a mutazioni a carico della proteina G o del recettore associato alla proteina G sono endocrine con effetti clinici da ipo o iperfunzione. Anche il recettore del calcio appartiene alla famiglia dei recettori associati alla proteina G. Esso è espresso nelle paratiroidi, nel rene, nella tiroide e nel cervello. Il paratormone attraverso la via del segnale attiva a livello renale la 1-alfa-idrossilasi, che attiva la vitamina D nella sua forma diidrossilata; riduce la fosfaturia riducendo a livello dei tubuli renali il riassorbimento dei fosfati e attraverso l'attivazione della adenilatochinasi permette l'ingresso nelle cellule dello ione calcio. Lo Pseudoipoparatiroidismo, a trasmissione ad ereditarietà di tipo dominante, è l'esempio più tipico di mutazioni a livello della proteina G con deficit di azione. È stato il primo disordine endocrino da resistenza ormonale conosciuto. La resistenza all'azione del PTH nello pseudoipoparatiroidismo è dimostrabile con la mancata escrezione urinaria di AMPc e di fosforo alla somministrazione parenterale di paratormone sintetico. Le varie forme di pseudoipoparatiroidismo sono legate alle interruzioni ai diversi livelli della via della trasmissione del segnale. La resistenza al paratormone è sostenuta anche da una ridotta sintesi della 1.25 (OH)D<sub>3</sub>. Lo Pseudoipoparatiroidismo è caratterizzato da: \*Normale funzione renale \*Ipocalcemia \*Iperfosfatemia \*Alti valori del Paratormone (PTH) Ne sono stati identificati vari tipi: \*Nello Pseudoipoparatiroidismo tipo 1, si ha mancata escrezione di AMPc dopo stimolo con PTH; il difetto di trasduzione si trova a monte della generazione del 2° messaggero \*Nel tipo 1<sup>a</sup>, la mutazione nel gene che codifica Gs-alfa (GNAS1), diminuisce l'espressione o la funzione della proteina Gs-alfa, provocando resistenza tissutale non solo al PTH, ma anche al TSH e alle gonadotropine che utilizzano Gs-alfa e adenilcicliasi per generare AMPc. I pazienti affetti da questa mutazione configurano il quadro dell'Osteodistrofia di Albright, caratterizzato da: °Bassa statura °Obesità °Facies lunare °Brachidattilia °Ritardo mentale \*Nello Pseudoipoparatiroidismo tipo 1b, la resistenza è limitata alla sola attività renale del PTH, con fenotipo normale e fisiologici livelli della proteina Gs., è caratterizzato da ipocalcemia severa con manifestazioni di tetania, calcificazioni alla TC cerebrale. Nello Pseudoipoparatiroidismo tipo II, la risposta al PTH esogeno risulta normale per l'AMPc urinario ma non per la fosfaturia. Il difetto probabilmente risiede in una tappa successiva alla sintesi dell'AMPc. La proteina Gs è normale e non vi sono alterazioni fenotipiche. Il n/s paziente G.S. è un bambino di anni 10, in apparente precedente buono stato di salute, che aveva presentato episodi critici, caratterizzati

da ipertono asimmetrico degli arti inferiori e caduta a terra., l'Elettroencefalogramma aveva evidenziato alterazioni diffuse con caratteristiche non specifiche e non localizzate. Gli esami ematici avevano evidenziato una costante ipocalcemia, iperfosfatemia e valori elevati di PTH. e aumento di TSH (espressione di ipotiroidismo), ipocalciuria ed ipofosfaturia. La somministrazione di paratormone sintetico non veniva seguita da aumento dell'escrezione urinaria di AMPc e della fosfaturia, evidenza della resistenza recettoriale e quindi del mancato ingresso del calcio ione nelle cellule per mancata attivazione dell'adenilatociclastasi. Presenza dei segni di Chvostek e Trousseau e alcune stigmati dismorfiche: bassa statura (per la prematura e rapida saldatura delle cartilagini epifisarie), obesità, facies rotondeggiante, ritardo mentale (quando la ipocalcemia persiste a lungo si associano perdita della memoria e progressivo decadimento intellettuale). Alla RMN encefalica: calcificazioni dei nuclei della base (in parte responsabile delle manifestazioni convulsive). La brachidattilia, la brachimetacarpia, la brachimetatarsia da rapportarsi ad un deficit di signaling durante la maturazione dell'osso. Il risultato del test di sviluppo (WISC-R) era compatibile con una situazione al limite della normalità. L'indagine genetica evidenziava: una delezione di una coppia di quattro basi nell'esone 7. del gene GNAS. Terapia: Calcio per os, L-tiroxina e la forma attiva della vitamina D. (1,25 OH D3.) La forma attiva della vitamina D 1,25OHD3 è in grado di normalizzare i valori ematici del calcio e del fosforo e di ristabilire la normale risposta fosfaturica.

### **Bibliografia**

- » Endocrine and molecular biological studies in a German family with Albright hereditary Osteodystrophy. Schuster V, Eschenhagen T, Kruse K, Eur.J Pediatric 1993 Mar; 152 (3):185-9
- » Merzong V, Hamidou A, Garabedian M.; Adamsbaum C. Kalifa G. Radiologic anomalies of pseudohypoparathyroidism: diagnostic importance- J Radiol. 1999 Mar, 80 (3):285-90
- » Ellie E, Julien J, Ferrer X, Durquety M C: Extensive cerebral calcification and retinal changes in pseudohypoparathyroidism J. Neurol 1989 Oct; 236 (7): 432-4

## Granulomatosi eosinofila con poliangioite – Sindrome di Churg-Straus: un caso

*S. Vendemmia – Aversa, A. Mastrominico – Aversa, D. Perri – Aversa, S. Cherubini – Busto Arsizio, M. Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

Malattia rara che si riscontra anche nel nostro Paese, con una frequenza di circa 3/7 casi per milione di abitanti.

Anche se non siamo bene edotti sulle cause ed i meccanismi che la determinano, siamo quasi certi che si tratta di una malattia autoimmune.

In questa patologia i componenti del nostro sistema immunitario attaccano strutture corporee, scambiate per “strutture ostili”.

### EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

Questa particolare patologia si presenta ed evolve attraverso tre fasi o stadi differenti: la PRIMA FASE, detta prodromica, si manifesta con flogosi acuta delle prime vie respiratorie oppure con asma, rinite allergica, polipi nasali.

Nella SECONDA FASE si ha un movimento proliferativo delle cellule eosinofile, che diventano principali attori e protagoniste della malattia.

Il loro drammatico aumento nel sangue, con valori che superano anche 50/100 volte la soglia fisiologica, determina la cosiddetta “fase eosinofila” della malattia. Tale situazione stimola la produzione di autoanticorpi (ANCA) e può generare ulteriori e gravi danni.

In questo stadio si può riscontrare febbre elevata, stanchezza, perdita di peso, dolori muscolari ed articolari, malessere generalizzato.

Nella TERZA FASE, detta “vasculitica”, c’è una sistemica compromissione di organi e, tra questi, più frequentemente è colpito il polmone che presenta evidenti addensamenti interstiziali.

Gli addensamenti, causati dalla infiltrazione di eosinofili, possono anche riscontrarsi nei reni, cuore, intestino.

In tali organi l’accumulo patologico comporta l’occlusione dei piccoli vasi, con formazione di micro-infarti e conseguenti zone necrotiche.

La vasculite può anche colpire il sistema nervoso ed, in tal caso, se colpisce i nervi periferici, si verifica perdita di mobilità e sensibilità di gruppi muscolari.

A volte il quadro clinico è complesso e preoccupante perché il processo vasculitico colpisce, contemporaneamente, più organi e la sintomatologia può rivelarsi pericolosa

### CASO CLINICO

Il nostro caso riguarda una bambina di anni 11, ricoverata per rinite, asma e vasculite molto marcata agli arti inferiori.

La diagnosi è stata immediatamente sospettata per la sintomatologia clinica e per gli esami di laboratorio: elevatissimo aumento degli eosinofili, della Ves e Pcr, della proteina cationica eosinofila (ECP), albuminuria.

### DIAGNOSI

Una accurata anamnesi ed un attento esame clinico, l’aumento esagerato degli eosinofili, Ves, Pcr, ECP, albuminuria, ecc, eventuali indagini biotipiche tessutali positive, possono certamente confermare una diagnosi di Sindrome di Churg-Straus.



**ESAME EMOCROMOCITOMETRICO**

Metodo: Citofluorimetrico (Advia 2120)

Globuli Rossi	4,63	xMilione/uL	4,50 - 5,90
Emoglobina	12,8 *	g/dL	13,0 - 17,5
Ematocrito	35,6 *	%	37,0 - 55,0
MCV	77,0 *	fL	80,0 - 98,0
MCH	27,6	pg	27,0 - 35,0
MCHC	35,9	g/dL	30,0 - 36,2
RDW	13,0	%	11,0 - 17,0
HDW	2,90	g/dL	2,20 - 3,20
Piastrine	207	x1000/uL	140 - 450
Piastinocrito	0,16	%	0,10 - 0,70
Vol. Piastrine	7,5	fL	6,5 - 14,0
Globuli Bianchi	5,23	x1000/uL	4,00 - 11,00
Neutrofili	22,0 *	%	40,0 - 75,0
Linfociti	27,4	%	20,0 - 50,0
Monociti	11,9 *	%	0,0 - 11,0
<b>Eosinofili</b>	<b>33,9 *</b>	%	0,0 - 7,0
Basofili	0,7	%	0,0 - 2,0
C.non classificate	4,2	%	0,0 - 5,0
Neutrofili	1,2 *	x1000/uL	2,0 - 7,0
Linfociti	1,4	x1000/uL	0,6 - 3,5
Monociti	0,6	x1000/uL	0,0 - 0,9
<b>Eosinofili</b>	<b>1,8 *</b>	x1000/uL	0,0 - 0,7
Basofili	0,0	x1000/uL	0,0 - 0,2
C. non classificate	0,2	x1000/uL	0,0 - 0,5





Luciano Pinto

## **L'utilizzo dell'Osservazione Breve Intensiva Pediatrica in Italia: risultati di una indagine promossa dalle Società Scientifiche SIP, SIMEUP e SIPO**

*Luciano Pinto, Sonia Bianchini, Maria Antonietta Barbieri, Gabriella Cherchi, Andrea Miceli, Maria Pia Miranda, Valeria Spica Russotto, Irene Raffaldi, Tiziana Zangardi, Domenico Perri, Rino Agostiniani, Simone Rugolotto, Fabio Cardinale, Stefania Zampogna, e Annamaria Staiano*

Vi è una crescente consapevolezza che non sempre è necessario il ricovero per la maggior parte dei bambini che si rivolgono al pronto soccorso, con una malattia acuta. Un percorso alternativo è rappresentato dalla Osservazione Breve Intensiva (OBI pediatrica, un'area specifica degli ospedali utilizzata per diagnosticare e/o trattare una situazione medica, in un breve periodo di tempo ben definito (generalmente inferiore a 24 o 48 ore). La parola "osservazione" suggerisce una valutazione frequente dei pazienti per monitorare la progressione della malattia o la risposta alla terapia [1].

In Italia, come stabilito dall'Atto di Intesa Stato-Regioni dell'11 Aprile 1996, l'OBI era una parte del Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Accettazione [2].

Il Consensus Meeting della SIMEUP del 2005 ha definito gli standard strutturali e organizzativi dell'OBI pediatrica (OBIP), che dovrebbe essere attuata in aree funzionali legate al PS, o all'interno dei Reparti di pediatria [3]. Sulla base di queste indicazioni, diverse Regioni hanno emanato provvedimenti per istituzionalizzare l'OBIP nella loro rete ospedaliera.

Il Decreto Ministeriale del 2015 (DM n. 70) ha stabilito che tutti gli ospedali che dispongono di un PS, a partire da quelli con un bacino di utenza compreso tra 80.000 e 150.000 abitanti, debbano disporre di alcuni posti letto dedicati all'OBI. [5]. L'Accordo Stato - Regioni n.248 del 21 dicembre 2017 [6] ha chiarito nelle "Linee guida per promuovere e migliorare la qualità, la sicurezza e l'appropriatezza degli interventi assistenziali in ambito pediatrico e adolescenziale - 10 linee guida di azione" i seguenti punti:

- La principale azione per migliorare la risposta della rete assistenziale è garantire un'assistenza pediatrica a tempo pieno (24 ore su 24) in tutti gli ospedali dotati di reparto pediatrico, nonché l'attività di pronto soccorso ed OBI;
- L'OBI, che dura generalmente 24 ore e solo occasionalmente 36, dovrebbe essere organizzata in tutti gli ospedali pediatrici con un'attenta valutazione delle risorse e dei risultati ottenibili in termini di riduzione dei ricoveri, razionalizzazione dei percorsi assistenziali e contenimento dei costi.

La Conferenza Stato Regioni n. 143 del 1° agosto 2019, insieme alle Linee di Indirizzo Nazionali del Triage Ospedaliero e sulla gestione del Sovraffollamento in DEA, ha approvato le Linee di

Indirizzo sull'OBI, primo atto pubblico italiano su questo importante tema [7]. Nel documento si afferma che l'OBI pediatrica, in assenza di pronto soccorso pediatrico, potrebbe essere effettuata all'interno del reparto pediatrico, se il reparto pediatrico è in grado di effettuare un triage ed una dimissione autonoma: in questo caso, dovrebbero essere previsti letti e spazi specifici per l'OBI all'interno del reparto pediatrico, tenendo conto anche della presenza di un accompagnatore per ciascun paziente. I criteri di inclusione ed esclusione per i pazienti OBI sono riportati nelle Linee di Indirizzo.

Tutte le Regioni italiane hanno accettato di promuovere i contenuti dell'Accordo entro 6 mesi dalla sua approvazione e il Ministro della Salute si è impegnato a creare un tavolo di lavoro entro 3 mesi, per trovare un metodo per determinare i costi standard dell'OBI e le relative modalità di pagamento: sono trascorsi più di tre anni ma non abbiamo ancora alcuna notizia in merito.

### **Scopo dello studio**

La Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana di Medicina d'Urgenza Pediatrica (SIMEUP) e la Società Italiana di Pediatria Ospedaliera (SIPO) hanno promosso un'indagine nazionale per conoscere in quale misura le linee di Indirizzo Nazionali sul Triage Ospedaliero e sull'OBI nei PS e nei Reparti Pediatrici sono state adottate dalle Regioni italiane, ed evidenziare le caratteristiche dei PS pediatrici, reparti di Pediatria ed OBIP negli ospedali italiani.

È stato effettuato un sondaggio, utilizzando sia un questionario cartaceo che il collegamento ad un database su Google Drive.

I Presidenti Regionali delle Società Scientifiche sono stati invitati a diffondere il questionario tra i Direttori dei Pronto Soccorso Pediatrico e dei Reparti Pediatrici. Coloro che non hanno risposto spontaneamente, sono stati contattati direttamente, via email e/o tramite una telefonata, e invitati a compilare il questionario e a fornire le informazioni richieste. Sono state inoltre analizzate la rete dell'emergenza ospedaliera del Ministero della Salute (edizioni 2019 e 2022) e le reti della pediatria ospedaliera di ogni singola regione, per avere la sicurezza di avere contattato ogni ospedale con Dipartimento di Emergenza per verificare la presenza di un Pronto Soccorso pediatrico e/o di un reparto di pediatria [8]. I dati raccolti sono stati analizzati con il software statistico Microsoft Excel Pivot e MedCalc, ed elaborati anche per schede regionali, per consentire ai Direttivi Regionali di valutare con chiarezza lo stato della loro rete ospedaliera pediatrica dell'emergenza, e nello specifico delle OBI pediatriche.

### **Primi risultati**

L'indagine è ancora in corso; vengono presentati i dati raccolti al 1° gennaio 2023. La raccolta è stata completa in 16 regioni (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Lazio, Liguria, Marche, Molise, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto), è ancora incompleta in 5 regioni: Lombardia, Piemonte e Sicilia, e le P.A Alto Adige e Trentino,

Gli ospedali sono stati suddivisi in base alle loro caratteristiche: Presidi Ospedalieri di Base (P.O.), DEA di I e di II livello, ed Ospedali Pediatrici (O.P.). Secondo la normativa vigente [5], i P.O. potrebbero non avere un reparto pediatrico, che invece dovrebbe essere sempre presente nei DEA I, che costituiscono lo Spoke della rete di emergenza ospedaliera pediatrica, e nei DEA II, che ne rappresentano l'Hub. Abbiamo rilevato che vi sono OBIP attive in 180 dei 253 Ospedali analizzati (71,15%), e che non vi sono OBIP attive nel 33,67% dei DEA I, nel 19,35% dei DEA e nel 33,27% dei P.O. con reparto pediatrico (Tabella 1).

Tab.1 OBIP attive per tipologia dell'Ospedale				Tab. 2 - Localizzazione delle OBI pediatriche				
Tipo di ospedale	Totale	OBIP attive		Tipo di ospedale	DEA	PS pediatrico	Reparto di pediatria	Totale OBIP
		N	%					
DEA I	98	65	66,33	DEA I	1	7	57	65
DEA II	62	50	80,65	DEA II		16	34	50
Ospedale Pediatrico	16	14	87,50	Ospedale Pediatrico		14		14
P.O.	77	51	66,23	P.O. di base		5	46	51
<b>Totale</b>	<b>253</b>	<b>180</b>	<b>71,15</b>	<b>Totale</b>	<b>1</b>	<b>42</b>	<b>137</b>	<b>180</b>

Le OBIP attive sono localizzate principalmente (76,11%) all'interno dei Reparti Pediatrici (Tab 2). La percentuale di OBIP attive è inferiore nelle regioni in cui le linee guida nazionali non sono ancora state adottate e in regioni, come la Lombardia, in cui sono state adottate di recente

Sono emerse differenze statisticamente significative tra le 16 regioni in cui la raccolta dell'indagine è stata completata, indipendentemente dalle caratteristiche dell'ospedale considerato (DEA I, DEA II, P.O.) (Fig. 1):

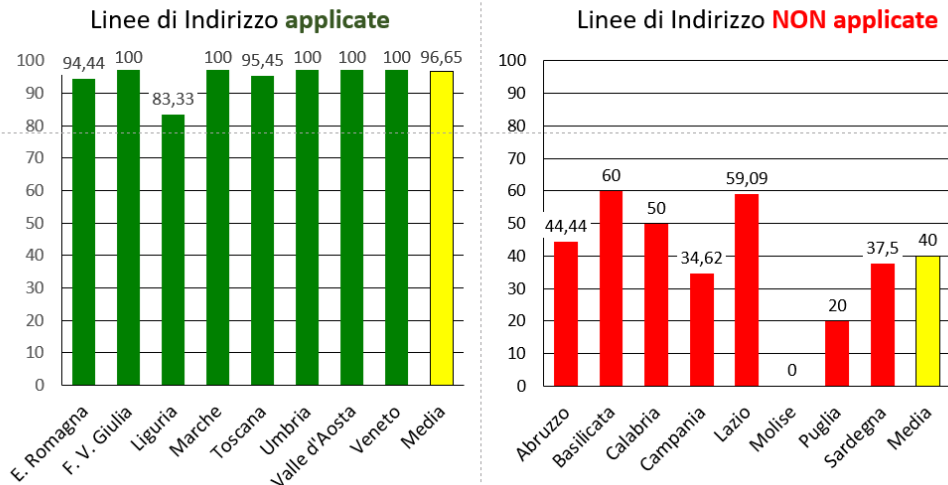
- Hanno adottato linee di Indirizzo le regioni Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Liguria, Marche, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto; in queste regioni, in cui risiedono 2.706.425 minori di età <17 anni, sono 102 gli Ospedali con Pronto Soccorso Pediatrico e/o Reparti Pediatrici, e la percentuale di OBIP attive è del 96,08%.
- Le regioni Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Lazio, Molise, Puglia e Sardegna non hanno ancora adottato le linee di Indirizzo: in queste Regioni vi sono 3.288.924 i minori di età <17 anni, sono 105 gli Ospedali con Pronto Soccorso Pediatrico e/o Reparti Pediatrici, e la percentuale di OBIP attive è del 40,00%

Nelle 8 regioni che applicano le linee di Indirizzo, le OBIP sono attive in tutti i DEA II (rispetto al 60,87% delle altre 8 regioni), nel 91,66% dei DEA I (rispetto al 33,3%) e nel 97,1 % dei P.O. (rispetto al 33,3%); le differenze calcolate con il test McNemar, sono statisticamente significative:  $p < 0,0001$ .

L'analisi territoriale delle 16 regioni ha evidenziato differenze geografiche significative nella percentuale di OBIP attive negli ospedali delle 3 aree d'Italia: Nord (Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Liguria, Valle d'Aosta, Veneto) 93,38%; Centro (Lazio, Marche, Umbria, Toscana) 88,15%; Sud (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Molise, Puglia, Sardegna) 35,21%.

Da notare inoltre che nel Molise non vi sono OBIP, anche se vi sono 3 ospedali con un reparto di Pediatria, di cui 2 DEA I; inoltre, in alcune regioni del Sud Italia, sono attive alcune OBIP anche se le loro regioni non hanno ancora adottato le Linee di Indirizzo e non prevedono alcuna remunerazione. Inoltre, anche nelle regioni in cui le Linee di Indirizzo sono state adottate, vi sono DEA I con Reparti Pediatrici senza OBIP.

Fig. 1 - % di OBIP attive nelle 16 Regioni in cui la raccolta dei dati è stata completa, in base all'applicazione o meno delle Linee di Indirizzo



## Discussione

In Italia sono le regioni a provvedere all'organizzazione ed all'erogazione dei servizi attraverso i propri Sistemi Sanitari Regionali; vi sono quindi 21 sistemi sanitari. Non tutte le regioni, e quindi non tutti i loro ospedali, hanno adottato le Linee di Indirizzo Nazionali, il cui obiettivo era il migliorare la funzionalità del PS, consentendo la dimissione dei pazienti affetti da patologie acute che potevano essere risolte rapidamente direttamente dal PS, senza ricorrere al ricovero.

I dati raccolti hanno mostrato importanti differenze nell'adozione delle linee di Indirizzo sull'OBI, confermando quanto riportato da Longhi et al [ 4 ]. Il ritardo nell'adozione di linee guida specifiche influenza negativamente l'attivazione delle OBI nel sistema ospedaliero e impedisce l'adeguamento del livello assistenziale ai nuovi bisogni.

La remunerazione dell'OBI è inadeguata rispetto alle esigenze di un'assistenza intensiva: una remunerazione adeguata potrebbe indurre diversi ospedali ad attivare le OBI anche in assenza di delibere delle rispettive Regioni. Il ritardo nell'attivazione delle OBIP costringe i minori e i loro familiari ad affrontare un ricovero inutilmente prolungato, e riduce la disponibilità di posti letto nei periodi critici, come la stagione invernale. È fondamentale che si intervenga per correggere rapidamente il divario tra le regioni del Nord, del Centro e del Sud dell'Italia. Questa differenza, come affermato da De Curtis et al., indica la necessità di rafforzare l'assistenza pediatrica, creando servizi che attualmente non sono distribuiti uniformemente sul territorio italiano [9].

È necessario che in Italia sia garantita la migliore assistenza ospedaliera ai minori, indipendentemente dalla Regione in cui vivono.

## Bibliografia

- » 1. Conners GP, Melzer SM; Committee on Hospital Care; Committee on Pediatric Emergency Medicine, Betts JM, Chitkara MB, Jewell JA, Lye PS, Mirkinson LJ, Shaw KN, Ackerman AD, Chun TH, Conners GP, Dudley NC, Fein JA, Fuchs SM, Moore BR, Selbst SM, Wright JL. Pediatric observation units. *Pediatrics*. 2012;130(1):172-9. Available at: 10.1542/peds.2012-1358.

- » 2. Ministero della Sanità "Atto di intesa tra Stato e regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria in applicazione del decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992" approvato con l'Atto di Intesa Stato Regioni 11 Aprile 1996, G.U. n. 114 del 17 maggio 1996.
- » 3. Consensus Meeting "L'Osservazione Temporanea e Breve in Pronto Soccorso Pediatrico" Trieste, 14-15 ottobre 2005 Documento finale Linee Guida per la gestione dell'Osservazione Breve in Pediatria.
- » 4. Longhi R, Picchi R, Minasi D, et al. Pediatric emergency room activities in Italy: a national survey. *Ital J Pediatr.* 2015;41:77. Available at: 10.1186/s13052-015-0184-9
- » 5. Ministero della Salute Decreto 2 aprile 2015, n. 70. "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127.
- » 6. Conferenza Stato-Regioni del 21.12.2017: Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali in area pediatrico-adolescenziale" integrato dal documento "Rete dell'emergenza-urgenza pediatrica". Repertorio Atti n.: 248/CSR del 21/12/2017.
- » 7. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, del DL 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le PP.AA. di Trento e Bolzano sui documenti "Linee di indirizzo nazionali sul Triage Intraospedaliero", "Linee di indirizzo nazionali sull'Osservazione Breve Intensiva" e "Linee di indirizzo nazionali per lo sviluppo del Piano di gestione del sovraffollamento in Pronto Soccorso. Rep. Atti n.143/CSR, 1 agosto 2019.
- » 8. Ministero della Salute – Elenco strutture dell'emergenza ospedaliera", edizione 2019 e 2022.
- » 9. De Curtis M, Bortolan F, Diliberto D, et al. Pediatric interregional healthcare mobility in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021;47:139.

*Questa nota è la sintesi dell'articolo pubblicato dagli stessi AA su Italian Journal of Pediatrics*

- » Pinto L, Bianchini S, Barbieri MA, Cherchi G, Miceli A, Mirauda MP, Russotto VS, Raffaldi I, Zangardi T, Perri D, Agostiniani R, Rugolotto S, Cardinale F, Zampogna S, Staiano A. The use of pediatric short-stay observation in Italy. *Ital J Pediatr.* 2023 Mar 21;49(1):34. doi: 10.1186/s13052-023-01441-8. PMID: 36941670; PMCID: PMC10029281



Carlo Montinaro

## La formula per una corretta dieta mediterranea

*Carlo Montinaro, Nocera Inferiore*

*Primario Emerito Ospedale di Sarno ASL Sa, Fondatore del G.S.S.P. della Società Italiana di Pediatria, Preside UNIPQSMS, già Professore di Storia della Pediatria presso la prima scuola e seconda scuola di specializzazione di pediatria dell'Università "La Sapienza" Roma, Presidente Ass. Medica M.L. Bianchini, già Giudice del tribunale dei minori a Salerno, Fondatore del G.S.S.A.I.T. di Nocera Inf. (Sa) e dell'Agro, Autore della formula "La chiave della longevità"*

"È necessario che il cibo non sia solo un mezzo per vivere ma diventi un "viatico" del nostro essere, del nostro Genoma all'infinito". Questa frase è contenuta nelle conclusioni del libro "Dieta Mediterranea. La chiave della Longevità", edito da "Delta 3 Edizioni, scritto dal professor Carlo Montinaro".

La Dieta mediterranea, nata negli anni 60 da un'intuizione dello scienziato americano Ancel Keys, è stata riconosciuta dall'UNESCO come patrimonio immateriale dell'umanità.

**La dieta eu-mediterranea** (la buona alimentazione), termine adottato dal Prof. Carlo Montinaro è sintetizzato in tre principi: **alpha  $\alpha$** , **phi  $\Phi$**  e dal **simbolo infinito  $\infty$** , racchiusi tra parentesi graffe. Tali parentesi indicano un insieme matematico-antropologico proiettato all'infinito". Al di fuori di tale parentesi c'è la **lettera omega  $\omega$**  che rappresenta il mondo nella sua staticità fisica fragile e "caduca".

Il professor Carlo Montinaro ha spiegato com'è nata l'intuizione della formula: "Mi recai a visitare l'Eagle Pub di Cambridge nel 2021, dove i due scienziati James Dewey Watson e Francis Crick annunciarono a tutto il mondo: "Abbiamo scoperto il segreto della vita" Infatti avevano scoperto, nel 1953, al Cavendish Laboratory di Cambridge, il modello di struttura a doppia elica della molecola di DNA per il quale, nel 1962, ottennero il Nobel per la medicina;

È stato qui a Cambridge che nell'estate del 2021, visitando, ripetutamente questo luogo magico, ho avuto l'idea di creare la formula che racchiude l'essenza della dieta EU Mediterranea:

**La Chiave della Longevità:  $eu-Med = \{ \alpha, \Phi, \infty \} \notin \omega$** , - 9 Agosto 2021

**Da questa formula** sono nate tante altre sinergie per migliorare la vita umana, basate non solo sull'alimentazione, ma sull'epigenetica, la genetica e lo studio dei telomeri che hanno un ruolo importante sulla durata della vita.



M. P. Capasso



D. Perri



S. Vendemmia



G. della Vecchia

## Sincope e Riflesso di BEZOLD-JARISCH

*S. Vendemmia – Aversa, D. Perri – Aversa, M. Vendemmia – Napoli, M. P. Capasso – Aversa, G. della Vecchia – Aversa*

### INTRODUZIONE

Classicamente il riflesso di Bezold-Jarisch si associa ad una “triade clinica”: apnea, bradicardia, ipotensione.

I primi a descriverlo sono stati Albert von Bezold e Adolf Jarisch Junior che, con geniale intuizione, lo associarono alla “sincope neuromediata”, dovuta ad un riflesso che, attraverso il nervo vago, veniva trasmesso al nucleo solitario.

### STATO ATTUALE

Sulla rivista “Nature” è stato recentemente pubblicato un interessante lavoro di ricerca che ci chiarisce i meccanismi responsabili di improvvisi sincopi o svenimenti, riscontrati in soggetti sani.

La ricerca è stata diretta da Vineet Augustine dell’Università di San Diego, in collaborazione con i colleghi dello Scripps Research Institute.

Scopo di tale complessa indagine era l’identificazione del percorso genetico tra cuore e cervello, affinché si potesse spiegare la causa di improvvisi svenimenti.

I Ricercatori hanno evidenziato che i neuroni sensoriali vagali (VSN), che esprimono il recettore del neuropeptide YY2 (NPY2R), sono intimamente legati al riflesso cardiaco di Bezold-Jarisch.

Osservando e studiando tale percorso, negli animali da esperimento, hanno constatato che, l’attivazione dei recettori NPY2R nei neuroni sensoriali vagali, provoca uno svenimento immediato.

### CONCLUSIONE

Tale esperimento ha dimostrato che, l’attivazione dei del recettore, provoca: rapida dilatazione pupillare, occhi spalancati e rivolti verso l’alto, diminuzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza respiratoria.

Al contrario, inibendo i recettori NPY2R a livello dei neuroni sensibili vagali (VSN), non si attiva il riflesso di Bezold-Jarisch, quindi non si realizza la sincope.

### BIBLIOGRAFIA

» D M Aviado et alii: The Bezold-Jarisch reflex. A Historical perspective of cardiopulmonary reflex. Ann N Y Acad. Science, 2001 Jun;540:48-58 Review. Pub Med PMID 11458703



Gian Mario Cortes



Vassilios Fanos

## Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: an update on MRI scoring system and a new MRI score proposal

Gian Mario Cortes<sup>1</sup>, Angelica Corrias<sup>1</sup>, Paolo Sechi<sup>1</sup>, Valentina Masile<sup>2</sup>, Maria Antonietta Marcialis<sup>2</sup>, Viviana Marinell<sup>2</sup>, Vassilios Fanos<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>School of Pediatrics, University of Cagliari, Monserrato, Italy.

<sup>2</sup>Neonatal Intensive Care Unit, AOU Cagliari.

<sup>3</sup>Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Monserrato, Italy.

### Abstract

Magnetic Resonance Imaging (MRI) signs of early neonatal brain injury may be subtle and nonspecific. MRI is essential for differentiating brain lesions to prevent a delay in the diagnosis of cerebral palsy, learning disabilities, and behavioral disorders.

To the best of our knowledge, two validated MRI systems have been mostly used in the last few years [1,2]. The Rutherford score is calculated on MRIs performed within the fourth week of life. It examines basal ganglia and thalami, the left posterior limb of the internal capsule (PLIC), the grey matter and the cortex [1]. Weeke score system is based on T1, T2, DWI (Diffusion Weighted Imaging) and MRS (Magnetic Resonance spectroscopy) sequences. The above-mentioned score takes into consideration the grey matter (items examined: BGT (basal ganglia-thalamus), PLIC, perirolandic cortex, brainstem, and hippocampus), white matter/cortex (items examined: cortex, periventricular white matter, optic radiations, corpus callosum), the cerebellum and further findings (haemorrhages, sinovenous thrombosis). This system was developed by testing 173 newborns treated with hypothermia, coming from two independent cohorts of patients, with an MRI performed during the first week of life and a follow up at 18-24 months and at school age. The grey matter score has shown to be the best predictor of outcome both at 18 – 24 months and at school age [2]. Both Rutherford score [1] and Weeke score [2] present points of strength and weakness. The first one presents few items and a good interobserver agreement [1], it allows to easily identify mild MRI anomalies and predicts both motor and linguistic outcomes [3,4]. The second one presents more items, comparable interobserver agreement and outcome prediction with other scores and includes DWI scans and MRS useful to identify early brain anomalies [3].

In addition, a new MRI scoring system has been recently reported, classifying the parasagittal perirolandic region damage into mild, moderate, severe, and massive paramedian lesion. These four degrees of severity correlates with the gravity of the asphyctic insult [5].

Nevertheless, currently, a composite and complete MRI scoring system is not yet available. Considering that mild HIEs (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy) are increasing with the improvement of obstetrics care [6] and MRI data show that 38% of the newborns with mild HIE



present with a white matter injury [7], identification of these injuries is a challenge, and more sensible grading system that evaluates white matter injury are needed.

To identify early HIE-related brain damage, we have come up with a novel MRI grading system, by integrating items of the Rutherford score [1], Weeke score [2], and Misser score [5]. This score once validated, could become an essential tool to assess brain injury and offer prognostic information in this high-risk population.

However, a certain degree of uncertainty in the prognosis will still be present because of potential diagnostic bias related to the neuroplasticity in the newborn that can modulate the entity of the predicted outcome. For this reason, great efforts were made to identify a correlation between clinical, electrophysiological, neuroradiological data and neuroevolutionary prognosis. However, we miss a validated multiparametric system capable of stratifying risk and early prediction of the outcomes, especially in mild and moderate injury [8], and is still necessary, for the communication of the prognosis to parents, to reiterate the unpredictability of the prognosis.

## References

- » [1] Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):39-45. doi:10.1016/S1474-4422(09)70295-9
- » [2] Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, van Haastert IC, Benders MJ, Hallberg B, de Vries LS. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2018 Jan;192:33-40.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.043. PMID: 29246356
- » [3] Machie M, Weeke L, de Vries LS, Rollins N, Brown L, Chalalak L. MRI Score Ability to Detect Abnormalities in Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2021;116:32-38. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.015
- » [4] Ní Bhroin M, Kelly L, Sweetman D, et al. Relationship Between MRI Scoring Systems and Neurodevelopmental Outcome at Two Years in Infants With Neonatal Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2022;126:35-42. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.10.005
- » [5] Misser SK, Lotz JW, Zaharie SD, Mchunu N, Archary M, Barkovich AJ. A proposed magnetic resonance imaging grading system for the spectrum of central neonatal parasagittal hypoxic-ischaemic brain injury. *Insights Imaging.* 2022 Jan 24;13(1):11. doi: 10.1186/s13244-021-01139-7. PMID: 35072815
- » [6] Shipley L, Gale C, Sharkey D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(5):529-534. doi:10.1136/archdischild-2020-320902
- » [7] Rao R, Mietzsch U, DiGeronimo R, et al. Utilization of Therapeutic Hypothermia and Neurological Injury in Neonates with Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Report from Children's Hospital Neonatal Consortium. *Am J Perinatol.* 2022;39(3):319-328. doi:10.1055/s-0040-1716341
- » [8] Beck J, Loron G, Ancel PY, Alison M, Hertz Pannier L, Vo Van P, Debillon T, Bednarek N. An Updated Overview of MRI Injuries in Neonatal Encephalopathy: LyTONEPAL Cohort. *Children (Basel).* 2022 Apr 14;9(4):561. doi: 10.3390/children9040561. PMID: 35455605



Raffaella Mormile



Raffaele Coppola



Cinzia Mautone

## Bullismo in età pediatrica: una condizione da inserire nella diagnosi differenziale delle patologie di accesso in pronto soccorso

*Perri D, Mormile R, Coppola R, Coronella A, Mautone C, Fusco C, Dell’Omo M, De Ninno P  
UOC di Pediatria e Neonatologia – PO San Giuseppe Moscati – Aversa*

**Introduzione** – Gli atti di bullismo a danno di minore e perpetrati da coetanei senza distinzione di sesso stanno assumendo oramai le stigmate di una vera e propria emergenza. La cronaca ci propone sempre più di frequente casi di minori, vittime di atti di bullismo di efferata violenza sia essa fisica o psicologica sfociata purtroppo anche in atti estremi da parte della vittima come ultima via di fuga. E ciò perché la vittima di bullismo spesso vive in silenzio la sua condizione di disagio quasi sempre per la paura ma anche per la ritrosia rispetto al giudizio del mondo. Gli atti reiterati di bullismo scatenano nella vittima reazioni inconsce di difesa che somatizzano in disturbi fisici e che sono vere e proprie richieste di aiuto che noi pediatri dobbiamo imparare ad cogliere per ridare dignità alla vittima e sonora condanna ai persecutori, mettendo fine ad inaccettabili abusi e soprusi allo scopo di rieducare i virgulti all’imprescindibile rispetto umano alla base di ogni società civile.

**Caso clinico** – Paziente di sesso femminile di 13 aa di età. Giungeva in PS inviata da parte del curante per episodi sempre più frequenti di tachicardia associati a dolore toracico. All’arrivo in PS aspetto sofferente, colorito pallido, stato di prostrazione come da sensazione di paura. Veniva sottoposta ad approfondimento ematochimico e strumentale cardiologico con esami tutti risultati nella norma. Al momento della dimissione nuovo episodio di tachicardia con crisi irrefrenabile di pianto, situazione che lasciò ben intravedere un possibile disagio interiore. E da un colloquio frutto di un approccio delicato ed empatico, emergeva una condizione di continue vessazioni psicologiche da parte di coetanee in ambito scolastico, organizzate in uno spietato branco contro la vittima in un vero e proprio stillicidio della paziente. Si precedeva pertanto all’idoneo inquadramento con segnalazione del caso.

**Conclusione** – Le vittime di bullismo sono pazienti che possono simulare il loro grande disagio interiore in molteplici disturbi fisici e noi pediatri dobbiamo imparare a cogliere tali segnali per poter risanare l’animo e il fisico di queste creature tanto provate perché una nostra provvidenziale e tempestiva diagnosi potrebbe salvare la vita a chi in momento di sconforto potrebbe anche mettere tragicamente fine ai loro giorni con il suicidio.



Francesco Raimondi



Maria Vendemmia



Letizia Capasso

## Relazione tra i sistemi di punteggio di risonanza magnetica cerebrale ed outcome neurologico a due anni nei neonati con HIE dopo ipotermia terapeutica

*M. Vendemmia<sup>1</sup>, C. V. Lambiase<sup>1,2</sup>, G. Mansi<sup>1</sup>, G. Terrone<sup>3</sup>, D. Pacella<sup>4</sup>, C. Paoletta<sup>5</sup>, M. Palma<sup>1</sup>, C. Colinet<sup>1</sup>, S. Russo<sup>1</sup>, D. Saturno<sup>1</sup>, L. Capasso<sup>1</sup> and F. Raimondi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

<sup>2</sup>Dipartimento Scienze Umane, Università degli Studi di Napoli Federico II

<sup>3</sup>Neurologia Pediatrica, Università degli Studi di Napoli Federico II

<sup>4</sup>Dipartimento di Salute Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Napoli Federico II

### Introduzione:

L'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) è una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale. L'HIE si verifica da 1 a 8 volte ogni 1000 nati vivi nei Paesi sviluppati [1]. L'introduzione dell'ipotermia terapeutica (TH) come trattamento per l'HIE ha ridotto la mortalità e aumentato il tasso di sopravvivenza senza disabilità nei neonati con encefalopatia da moderata a grave [2]. Tuttavia, circa il 40% dei sopravvissuti presenta ancora un rischio maggiore di deficit cognitivi e problemi comportamentali sia in età infantile che nella prima infanzia [3]. Lo studio si propone di valutare la relazione tra i punteggi di risonanza magnetica di Barkovich (BSS) e Okereafor (OSS) e l'esito del neurosviluppo a 24 mesi di età nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica neonatale (HIE) trattati con ipotermia terapeutica (TH).

### Obiettivo:

Indagare l'accuratezza prognostica del punteggio della risonanza magnetica combinata con l'esame neurologico di Hammersmith a 12 mesi per rilevare i disturbi del neurosviluppo.

### Metodi:

Disegno di studio osservazionale, prospettico, monocentrico. Sono stati reclutati trentanove neonati con età gestazionale  $\geq 35$  settimane con HIE moderata-grave, sottoposti a TH dal 2017 al 2021. I neonati sono stati sottoposti a RMN cerebrale alla fine del trattamento ipotermico ed entro la prima settimana di vita e sono stati sottoposti a HINE a 12 mesi di età e a Griffiths Scales a 24 mesi.

### Risultati:

Sia OSS che BBS sono associati alle abilità motorie grossolane. L'OSS è stato associato anche a performance sociale, cognitiva e linguistica. L'area sotto la curva ROC per l'OSS risulta pari a 0,9062 (cut-point dell'indice di Youden=5, sensibilità=69%, specificità=100%). Il BSS ha mostrato

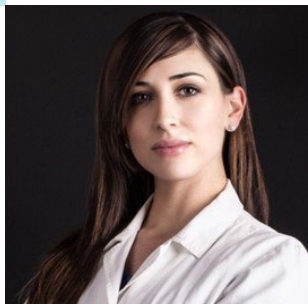
un'AUC di 0,819 (cut-point dell'indice di Youden=1, sensibilità=57%, specificità=100%). L'OSS combinato con HINE a 12 mesi ha aumentato la sua sensibilità (100%).

**Conclusioni:**

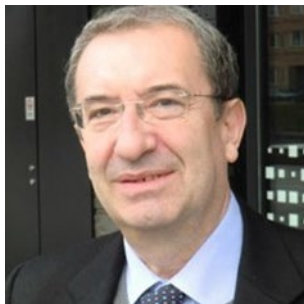
L'OSS potrebbe essere uno strumento adatto ad esplorare i deficit sociali, cognitivi e linguistici emergenti nei neonati con HIE nei primi due anni di vita e a prevenire i deficit cognitivi di grado elevato. Inoltre, l'OSS combinato con l'HINE a 12 mesi di età fornisce un'identificazione ottimale dei deficit del neurosviluppo a 24 mesi. Ulteriori ricerche potrebbero confrontare l'accuratezza prognostica dei sistemi di punteggio di risonanza magnetica esistenti utilizzando ampi campioni di neonati e studi multicentrici. Mentre la frequenza delle sequele motorie maggiori è diminuita nei neonati con HIE trattati con TH, sono emersi altri disturbi del neurosviluppo. Questo studio evidenzia che l'OSS è sensibile nel predire alterazioni nelle abilità cognitive, sociali e linguistiche. L'OSS, aggiunto al programma di follow-up neurologico, potrebbe migliorare l'accuratezza prognostica dell'esito del neurosviluppo a 24 mesi. I risultati di questo studio sono utili per i medici coinvolti nel follow-up dei neonati con HIE per consigliare adeguatamente i genitori sullo sviluppo del loro bambino e attuare interventi precoci mirati.

**References**

- » [1]Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015;169(4):397-403. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
- » [2]Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. N Engl J Med. 2014;371(2):140-149. doi:10.1056/NEJMoa1315788.
- » [3]Schreglmann M, Ground A, Vollmer B, Johnson MJ. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. Acta Paediatr. 2020;109(1):20-30. doi:10.1111/apa.14821.



Cristina Loddo



Vassilios Fanos

## Perinatal inflammation: an update

C. Loddo<sup>1</sup>, R. Pintus<sup>2</sup>, V. Fanos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neonatal Intensive Care Unit, AOU Cagliari, Cagliari, Italy

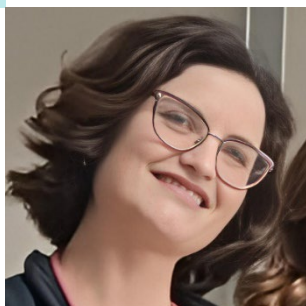
<sup>2</sup>University of Cagliari, Cagliari, Italy

Maternal immune activation (MIA) during pregnancy can have adverse effects on fetal development and health. It may increase the risk of preterm birth, low birth weight, and developmental problems. It is known that hyper-activation of the still immature innate immune system during the perinatal period can alter its future response to injuries. However, it is still under investigation the fact that this perinatal activation of immune system can be responsible of neuronal remodeling with persistent inflammatory status and sensitization of immune cells. This can disrupt the delicate balance required for fetal growth and development, potentially leading to an increased susceptibility to complications as schizophrenia, depression, pain, stroke and other diseases (1). Several animal studies have been performed in order to demonstrate the mechanism underlying the causal relationship between MIA and neurodevelopmental disorders, such as schizophrenia, autism spectrum disorders (ASD), anxiety and depression, using different inflammatory stimuli, as Lipopolisaccharides (LPS) and polyriboinosinic-polyribocytidilic acid (PolyI:C) administered at different times. These inflammatory stimuli activate immune cell responses through the production of proinflammatory chemokines and cytokines (1-2). If inflammation become chronic, it can have long-lasting effects on offspring, by altering protein expression, neurotransmitter synthesis, synaptogenesis and the number of neurons, thus modifying specific neural pathways involved in specific behaviors (1-2). Microglia, the resident immune cells of the brain have an important role in this process. In details, perinatal inflammation lead to a low-grade inflammation during adulthood, characterized by microglia activation and elevated levels of pro-inflammatory molecules (3). This persistent low-grade inflammation makes brain prone to a second 'neurological hit', which have been implicated in various neurodegenerative diseases (3). Given the role of microglia in this process, researchers are actively studying microgliosis with the hope of identifying potential therapeutic targets to modulate microglial activation and control neuroinflammation, such as ethyl pyruvate, melatonin, minocycline, IL-1 receptor antagonist and GMP-phosphodiesterase inhibitors. All these agents have demonstrated their ability to target microglia in animal models, but their use in human preterm infants has to be further examined (3). It is clear that it is mandatory to develop new preventive strategies to develop anti-inflammatory agents able to prevent ASD or other neurological diseases since the perinatal period. On behalf, metabolomics could be used as an important tool to early identify specific metabolites associated with perinatal inflammation and to better understand the

underlying involved mechanisms, thus leading to the development of targeted but also tailored therapies.

### **References**

- » 1. Spencer SJ, Meyer U. Perinatal programming by inflammation. *Brain Behav Immun.* 2017 Jul;63:1-7. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.007. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28196717.
- » 2. Depino AM. Perinatal inflammation and adult psychopathology: From preclinical models to humans. *Semin Cell Dev Biol.* 2018 May;77:104-114. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.09.010. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890420.
- » 3. Pierre WC, Smith PLP, Londono I, Chemtob S, Mallard C, Lodygensky GA. Neonatal microglia: The cornerstone of brain fate. *Brain Behav Immun.* 2017 Jan;59:333-345. doi: 10.1016/j.bbi.2016.08.018. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27596692.



A. Zerbato



R. Cinelli



A. D'Aniello

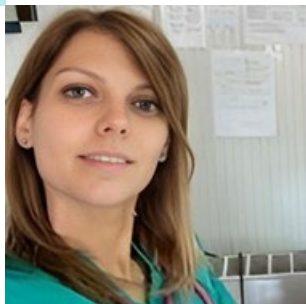
## Colestasi ed epatite in un neonato affetto da sifilide congenita

Zerbato A, Colasante A M, Bussi M, D'Aniello A, Savarese P, Scala M G, Cinelli R  
 UOC Neonatologia e TIN PO San Leonardo ASL Napoli 3 Sud

Si descrive il caso clinico del piccolo A., nato pretermine a 32 settimane e 2 giorni di età gestazionale da TC urgente in seguito a riscontro ecografico di ascite fetale, Apgar 6'-8'', peso gr 1840. Alla nascita rianimazione neonatale con stimolazione e ventilazione con maschera e pallone va e vieni. Clinicamente il piccolo presentava come dati salienti colorito pallido, petecchie agli arti inferiori, addome batraciano e idrocele bilaterale. L'anamnesi gravidica e perinatale risultava negativa per infezioni del gruppo TORCH, mentre veniva segnalata la positività di VDRL dal primo trimestre con TPHA sempre negativo. Si procedeva, pertanto, a ricovero presso la nostra UOC di Neonatologia, ove si provvedeva, in considerazione della comparsa di distress respiratorio, alla somministrazione di una dose di surfattante e ad assistenza respiratoria, dapprima in PTV, poi in nCPAP per quattro giorni totali. Gli esami ematochimici praticati alla nascita evidenziavano lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 5.41 mg/dL, PCT 6.38 ng/mL), rialzo della bilirubina (totale 8.2 mg/dL, indiretta 4.82 mg/dL), degli indici di colestasi (gGT 509 U/L, acidi biliari 39 umol/L) e di citolisi epatica (AST 347 U/L, ALT 165 U/L) con indici di funzionalità epatica (proteine totali 5.2 U/L, albumina 3.6 g/dL), profilo coagulativo ed emocromo nella norma. In prima giornata di vita, in virtù dei valori di bilirubina elevati per ore di vita ed età gestazionale, veniva praticato trattamento fototerapico protratto per 72 ore, poi sospeso per riscontro di aumento della componente diretta della bilirubina (bilirubina totale 18 mg/dL, diretta 7.11 mg/dL). Nel corso della degenza effettuava, per un subentrante quadro di anemizzazione, una trasfusione di emazie concentrate e, per valori piastrinici tra 20000 e 30000/ $\mu$ L, tre trasfusioni di concentrato piastrinico, oltre a due dosi di Immunoglobuline endovena. Venivano inoltre effettuate indagini infettivologiche con riscontro di positività per sifilide congenita (TPHA positivo, TPHA quantitativo 1/640; VDRL positivo, VDRL quantitativo 1/32) e restanti esami (Parvovirus B19, Citomegalovirus, Adenovirus) negativi. Considerati i risultati infettivologici, veniva avviata terapia antibiotica con Penicillina G sodica endovena per 10 giorni. Tenuto conto della colestasi e della citolisi epatica, veniva praticata ecografia addominale, con riscontro di versamento ascitico e fango biliare nella colecisti, descritta come distesa e a pareti ispessite. Per prevenire ipovitaminosi da malassorbimento associato a colestasi e favorire la solubilità degli acidi biliari, al quarto giorno di vita iniziava terapia con Vitamina A, E, K ed acido ursodesossicolico. Veniva alimentato in maniera mista (parenterale + enterale) nei primi 10 giorni. Come formulazione enterale si somministrava formula a base di caseina estesamente idrolizzata e formula con MCT ed amminoacidi ramificati (Pregestimil ed Heparon junior). Dopo la sospensione del supplemento

parenterale, l'alimentazione veniva proseguita esclusivamente con latte materno e formulato con MCT ed amminoacidi ramificati. Si ricontrollavano dopo sette giorni i valori di citolisi epatica e di colestasi, risultati in netto miglioramento. Come ulteriori esami di approfondimento, veniva praticata ecografia cardiaca con riscontro di comunicazione interatriale tipo DIA OS, PDA con shunt sinistro/destro, FOP con lieve shunt sinistro/destro e lieve ipertrofia biventricolare (SIV 5 mm). Dopo tre settimane veniva ricontrollata la sierologia per sifilide, che evidenziava un titolo ridotto rispetto al precedente (TPHA quantitativo 1/80, VDRL quantitativo 1/8). Veniva, infine, avviato follow-up oculistico e audiologico con ABR.





C. Colinet



S. Salomè



F. Raimondi

## Eterotopia neuronale periventricolare FLNA associata: un case report

*C. Colinet, M. Vendemmia, L. Capasso, V. Marra, P. F. Malvone, A. Di Stazio, S. Salomè, C. Borzacchiello, F. Raimondi*

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II*

**Background:** L'eterotopia neuronale è una malformazione dello sviluppo della corteccia cerebrale causata da un difetto della migrazione dei neuroni e caratterizzata dalla presenza di sostanza grigia in zone anomale. Si distingue in periventricolare, subependimale e a banda.

La forma nodulare periventricolare (PNH) è quella più frequente ed è caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica e genetica. Manifestazione più frequente è l'epilessia, spesso farmaco resistente. Possono associarsi anomalie del tessuto connettivo con un ampio spettro di segni e sintomi a carico di cuore, cute, vasi e/o articolazioni. Causa genetica più frequente sono mutazioni a carico di FLNA (Filamina A).

**Case report:** Riportiamo il caso di ME, nata a 36 + 6/7 settimane da taglio cesareo d'emergenza per inizio travaglio in donna con epilessia. La mamma di MF è affetta da epilessia focale strutturale e genetica esordita a 12 anni, associata a lieve disabilità intellettiva. Alla RM presenta eterotopia nodulare subependimale causata da variante missenso nel gene FLNA (p.Ser 1746Phe). Essendo quest'ultima una mutazione di significato incerto, non era stata eseguita alcuna indagine prenatale per la ricerca della mutazione nota.

Nei primi giorni di vita, le valutazioni ecografiche transfontanellari di MF hanno evidenziato ventricoli laterali ad aspetto slargato con aree iperecogene nei loro lumi come da eterotopia nodulare. Considerato il dato anamnestico, si è richiesta RM encefalo che ha confermato il sospetto ed evidenziato un corpo calloso assottigliato nel terzo medio.

Dalla nascita MF non ha mai presentato crisi epilettiche. L'esame neurologico è sempre stato negativo. L'EEG non ha mostrato anomalie. È in corso la ricerca della variante materna su FLNA.

**Conclusioni:** L'eterotopia neuronale periventricolare associata a mutazioni di FLNA è una rara causa di epilessia, ritardo dello sviluppo psicomotorio e problemi cognitivi in età pediatrica. Considerata la notevole eterogeneità clinica e genetica delle condizioni associate a FLNA, è importante una precoce valutazione complessiva del paziente per un miglioramento della sopravvivenza e degli outcome a lungo termine.

La mutazione FLNA (p.Ser 1746Phe) qualora condivisa dalla piccola, porterà all'identificazione di una nuova variante patogenetica, che potrebbe essere d'aiuto nella diagnosi clinica e nel trattamento con piani di terapia individualizzati.



Cinzia Mautone



Raffaele Coppola



Domenico Perri



Schiavone I.

## Raro caso di pneumotorace in neonato con nevo melanocitico congenito gigante

*C. Mautone, R. Coppola, I. Schiavone, I. Pezone, G. Della Corte, D. Perri  
UOC di Pediatria e Neonatologia, PO San Giuseppe Moscati di Aversa*

**Introduzione:** Il nevo melanocitico congenito grande o gigante (LCMN o GCMN) è una lesione cutanea pigmentata, costituita da melanociti, che nell'età adulta raggiunge un diametro rispettivamente di oltre 20 o 40 cm e si associa a un rischio elevato di trasformazione maligna. La prevalenza del LCMN è di circa 1/20.000, mentre quella del GCMN è di circa 1/50.000-1/500.000 nati, ed è progressivamente più raro in rapporto alla superficie corporea interessata. Anche se la malattia si presenta in tutte le etnie e in entrambi i sessi, è stata osservata una leggera predominanza femminile. Il CMN si sviluppa nel primo trimestre di gravidanza. Il LCMN consiste in un'area cutanea circoscritta, di colore scuro, a volte ricoperta da una notevole quantità di peli o da noduli proliferativi; si può associare a numerosi nevi satelliti che si sviluppano alla nascita o durante la prima infanzia (satelliti tardivi). I pazienti affetti da LCMN presentano, inoltre, un rischio elevato di sviluppare il melanoma pediatrico maligno, in particolare intracranico, e altri tumori neuroectodermici di gravità variabile (rhabdomyosarcoma, schwannoma, lipoma, neurofibroma). Il LCMN è una neurocristopatia (un disturbo dello sviluppo delle creste neurali embrionali) dall'eziologia non nota. La diagnosi è clinica.

**Case report:** Descriviamo il caso di A. un neonato a termine da parto spontaneo, nato presso il nostro Ospedale (PO S.G. Moscati di Aversa). Peso alla nascita 3.300 kg. Apgar 9/10 e 8/10 a 1 minuto e 5 minuti rispettivamente. La madre aveva praticato ecografia strutturale ed esami in gravidanza sempre risultati nella norma. Riferiva gravidanza normodecorsa e anamnesi positiva per tabagismo.

Il piccolo A. alla nascita presentava una placca vellutata annerita che si estendeva sull'emitorace sinistro dalla linea medioclavicolare fino al fianco sinistro e interessa posteriormente il dorso a partire dalla regione cervicale fino alle ultime vertebre lombari (misurava 25 cm di diametro massimo), con limiti ben definiti e presenza di noduli multipli in regione perivertebrale di consistenza duroelastica (Figura 1). Erano visibili, inoltre, svariati nevi satelliti diffusi agli arti superiori, inferiori, al tronco e al volto, il maggiore di diametro 4.5x3 cm alla radice della coscia destra. (Figura 2). Il resto dell'esame obiettivo non mostrava alterazioni, il tono e i riflessi risultavano validi e adeguati all'età gestazionale. Non erano state evidenziate lesioni materne sospette.

A circa 5 minuti di vita sull'isola neonatale comparsa di distress respiratorio (alitoamento delle pinne nasali e rientramenti sottocostali e al giugulo) per cui iniziava ventilazione a pressione positiva (ciclo di 30 secondi con FiO2 max 0,3) e continuava assistenza respiratoria in nCPAP. Per peggioramento della dinamica respiratoria con instabilità dei parametri respiratori in nCPAP praticava emogasanalisi con riscontro di acidosi respiratoria (ph 7.10, pco2 68, po2 90,

BE -8.6, HCO<sub>3</sub> 17.4) e radiografia del torace che mostrava esteso pneumotorace a destra (dm max 11 mm). Per tale motivo veniva immediatamente allertato lo STEN e successivamente A. veniva intubato con tubo 3,5 fr per via oro tracheale fissato a 9 cm dalla rima buccale e iniziava ventilazione meccanica. Previa preparazione di campo sterile e in asepsi cutanea, si inseriva drenaggio toracico al II spazio intercostale sulla linea emiclaveare con fuoriuscita di aria dal cavo pleurico. Si assisteva a miglioramento dei parametri cardiorespiratori e della dinamica respiratoria, continuava ventilazione meccanica e veniva trasferito presso la Terapia Intensiva Neonatale per inquadramento diagnostico e terapeutico. Attualmente il piccolo A. ha sospeso la ventilazione assistita, rimosso i drenaggi ed è in attesa di praticare visita dermatologica e chirurgica per follow-up del nevo.



Figura 1: Nevo melanocitico congenito gigante: placca annerita, con superficie vellutata, ben delimitata, che misura più di 20 cm



Figura 2: Lesioni satelliti e noduli perivertebrali

**Conclusioni:** In letteratura non sono riportati casi di pneumotorace in neonati con nevo melanocitico congenito, per cui non è possibile stabilire un nesso eziopatogenetico tra il nevo melanocitico congenito e l'insorgenza di pneumotorace alla nascita. Complicanze ascrivibili al GCMN sono l'ipertensione endocranica e le convulsioni, specialmente quando la GCMN ha noduli, lesioni multiple satelliti e si verifica in posizioni come il collo, il cuoio capelluto e la linea mediana dorsale, ma, soprattutto, la possibilità di evoluzione maligna (melanoma pediatrico). Per tale motivo, deve essere costante il follow-up dermatologico del nevo. In alcuni casi è consigliabile l'escissione da parte di un chirurgo plastico esperto. Possono essere eseguiti trattamenti laser, la dermoabrasione e il raschiamento, ma sono al momento considerate opzioni

meno efficaci rispetto alla rimozione totale, a volte per stadi successivi, o al semplice monitoraggio. La maggior parte dei pazienti ha una vita adulta normale e non è soggetta a complicazioni.

### **BIBLIOGRAFIA**

- » LIKHAN, Ali; IBRAHIMI, Omar A.; EISEN, Daniel B. Congenital melanocytic nevi: where are we now?: part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 67, n. 4, p. 495. e1-495. e17, 2012.
- » COTTON, Colleen H.; GOLDBERG, Gerald N. Evolution of congenital melanocytic nevi toward benignity: a case series. *Pediatric dermatology*, v. 36, n. 2, p. 227-231, 2019.
- » KRENGEL, Sven et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 68, n. 3, p. 441-451, 2013.
- » KOPF, Alfred W.; BART, Robert S.; HENNESSEY, Patrick. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 1, n. 2, p. 123-130, 1979.
- » RUGGIERI, Martino et al. Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). *Child's Nervous System*, v. 36, n. 10, p. 2571-2596, 2020.
- » SCALVENZI, Massimiliano et al. Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma: a case report and review of the literature of congenital melanoma. *Case reports in dermatological medicine*, v. 2013, 2013



Chiara Colinet



Francesco Raimondi



Letizia Capasso

## Survey campana sulle strategie terapeutiche farmacologiche della bronchiolite in TIN

*C. Colinet; L. Capasso; F. Cillo; M. Carrella; A. Buononato; F. Silvestre; F. Raimondi*

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II*

### Obiettivo:

La bronchiolite è un'infezione virale acuta che colpisce i lattanti di età < 24 mesi. È la principale causa di ospedalizzazione in questa fascia di età. Sebbene sia considerata una singola entità nosologica, recenti studi riportano una notevole eterogeneità clinica che si riflette sul trattamento, anch'esso eterogeneo malgrado le numerose linee guida nazionali ed internazionali. Pertanto, abbiamo condotto una survey regionale per conoscere le strategie terapeutiche farmacologiche effettivamente applicate nelle Terapie intensive neonatali campane.

### Metodi:

Un questionario di 8 domande è stato sviluppato dopo un'ampia revisione della letteratura. Nei mesi Maggio-Giugno 2023 è stato somministrato online, ad un neonatologo per ciascuna Terapia intensiva neonatale del territorio campano.

### Risultati:

Il tasso di risposta è stato 93% (14/15). Circa il 90% (13/14) impiega terapia inalatoria, lo 0.07% (1/14) adrenalina nebulizzata; il 30% (4/10) impiega sempre corticosteroidi mentre i restanti centri (70%) solo in casi selezionati. Riguardo l'uso del salbutamolo il 7% (1/14) dei centri intervistati lo impiega sempre, il 92% (13/14) solo in casi selezionati; un solo centro impiega anche altri broncodilatatori quali Teofillina e l'associazione ipratropio bromuro-salbutamolo.

Gli antibiotici vengono somministrati entro la prima ora di ammissione in TIN nel 7% (1/14) dei casi; la soluzione ipertonica inalatoria viene impiegata sempre in 2/14 centri, in 6/14 centri solo in casi selezionati, 2/14 non hanno risposto al singolo quesito.

### Conclusioni:

La nostra survey mostra complessivamente una gestione terapeutica in armonia con le linee guida italiane (Manti et al. 2023) fatta eccezione per l'impiego di corticosteroidi e broncodilatatori, che nonostante non raccomandato, emerge essere comunemente utilizzati in casi selezionati. Se per i corticosteroidi le linee guida nazionali e internazionali sono concordi nel non raccomandarne l'impiego mai; per quanto concerne il salbutamolo, le linee guida francesi (Milesi et al. 2023) ed inglesi (NICE, Update 2021) escludono la loro somministrazione come prima linea, tuttavia suggeriscono un trial in determinati sottogruppi di pazienti (paziente

con respiro sibilante alla presentazione, infezione da RVS ed età >6mesi). Al fine di una gestione futura della bronchiolite sempre più individualizzata, ulteriori studi sono necessari per una maggiore caratterizzazione, mediante un approccio integrato clinico-epidemiologico e molecolare, dei differenti fenotipi di bronchiolite nonché per una migliore definizione delle risposte di un determinato fenotipo a diverse opzioni terapeutiche.



P. Di Martino

A. Ciunfrini

A. Torlino

R. Cinelli

A. D'Aniello

## Ossido nitrico inalatorio: rescue therapy nel neonato pretermine

*Alessandra Torlino<sup>1</sup>, Michele Vecchio<sup>1</sup>, Dario Ummarino<sup>2</sup>, Pluvio Rosanna<sup>3</sup>, Alfano Sara<sup>2</sup>, Ciunfrini Antonino<sup>2</sup>, D'Amora Stefania<sup>2</sup>, Bussi Marianna<sup>2</sup>, Veneziano Antonella<sup>2</sup>, Savarese Piera<sup>2</sup>, D'Aniello Antonietta<sup>2</sup>, Di Martino Paola<sup>2</sup>, Scala Maria Giuseppa<sup>2</sup>, Evangelisti Roberto<sup>1</sup>, Cinelli Roberto<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria Università degli studi di Napoli "Federico II"

<sup>2</sup>Ospedale San Leonardo di Castellammare di Stabia – ASL Napoli 3 Sud

<sup>3</sup>Ospedale Santa Maria Delle Grazie – ASL Napoli 2 Nord

**Introduzione:** Mentre il ruolo cruciale dell'Ossido Nitrico Inalatorio (iNO) nella fisiopatologia dell'ipertensione polmonare del neonato a termine è ampiamente documentato, è ad oggi meno chiaro il suo ruolo nel neonato pretermine. In questa popolazione, alcuni studi hanno mostrato il potenziale utilizzo dell'iNO come rescue therapy dell'ipertensione polmonare.

**Caso clinico:** Descriviamo il caso di un neonato pretermine (32+5 settimane), AGA (peso alla nascita 2020 gr), nato da TC urgente in altro istituto; dalla nascita, per insufficienza respiratoria ingravescente, necessitava dapprima di ventilazione non invasiva e successivamente di ventilazione meccanica integrata con due dosi di surfattante endotracheale. Nonostante l'utilizzo di parametri ventilatori massimali con FiO<sub>2</sub> 100%, in terza giornata di vita, per la persistenza di grave insufficienza respiratoria, il paziente veniva trasferito presso il nostro Centro nel sospetto di ipertensione polmonare. All'ingresso si confermavano ipossiemia e valori saturimetrici non soddisfacenti associati ad acidosi respiratoria. La valutazione ecocardiografica mostrava ipertensione polmonare severa (PAPS: 65 mmHg), per cui veniva intrapresa terapia con iNO dapprima con 5 ppm, successivamente incrementato fino a 13 ppm. La somministrazione di Ossido Nitrico conduceva ad un immediato beneficio con miglioramento dei valori saturimetrici consentendo una progressiva riduzione dei parametri ventilatori. I valori della pressione polmonare si normalizzavano in 48 ore e la terapia con iNO veniva gradualmente interrotta con lento decalage dopo 72 ore. Il paziente veniva estubato nelle successive 72 ore.

**Conclusioni:** Nonostante l'utilizzo dell'iNO nel pretermine non abbia evidenze forti a suo sostegno, nel caso clinico in oggetto la risposta al farmaco è stata brillante e ha consentito di revertire una situazione di insufficienza respiratoria severa modificando positivamente la prognosi del paziente.



Federico Cannas



Michele Mussap



Vassilios Fanos

## From Womb to Wellness: Parkinson's disease and perinatal programming

Federico Cannas<sup>1</sup>, Karolina Kopec<sup>1</sup>, Michele Mussap<sup>2</sup>, Vassilios Fanos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Mechanical, Chemical and Materials Engineering, University of Cagliari, Italy

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

<sup>3</sup>Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

<sup>4</sup>Department of Pediatrics and Neonatology, University of Cagliari, Cagliari, Italy

In the intricate tapestry of human health, the threads woven during early-life development play a pivotal role. Recent researches have unveiled the role of epigenetics in the fetal and perinatal age as key factor for adult health and wellbeing outcomes and the onset of various chronic diseases developing later in the life<sup>1</sup>. A compelling narrative unfolds, reshaping our understanding of health trajectories.

The evolution of the Barker's hypothesis and its confirmation through epidemiological and animal studies have provided crucial insights into the origins of type 2 diabetes and metabolic syndromes. Many epidemiological and animal experimental studies, and human integrative physiological studies, established a direct link positive correlation between low birth weight and increased risks of type 2 diabetes, hypertension, elevated triacylglycerols, and insulin resistance. The complexity of maternal metabolic diseases, fetal programming, and organ plasticity, shed light on different clinical manifestations of type 2 diabetes. Twin studies and animal models further support the adverse fetal environment's contribution to cardiovascular diseases<sup>2</sup>.

Maternal inflammation during pregnancy is a potential factor affecting vulnerable aspects of fetal brain development, leading to a spectrum of neuronal dysfunctions and behavioral phenotypes (Figure 1). Epidemiological studies and experiments in rodents demonstrate the detrimental effects on neurodevelopment, suggesting that the timing, intensity, and type of immune exposure contribute to the risk of developing neurological diseases<sup>3</sup>.

These factors are crucial for deciphering the persistent immunological and neurological changes in offspring(s) resulting from maternal immune activation (MIA)<sup>4</sup>. The rising awareness of MIA and the elucidation of the related biological mechanisms are strategic drivers for public health interventions, including vaccinations, antibiotic therapy, immune modulation, and dietary adjustments, to minimize the incidence of MIA-associated diseases. However, targeted interventions need careful evaluation through controlled studies. Recent discoveries through model animals have made it possible to link prenatal exposure to pesticides, drugs or microbial products to neurodegeneration, underlining the fact that the FOAD model is relevant as a network to analyze the processes that influence individual health.



A mounting body of evidence suggest a plausible association the development of neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD), and MIA<sup>3</sup>; in an experimental study conducted in mouse model, it was demonstrated that MIA induces alterations in the process of synapse formation, which in turn alters fetal brain development<sup>4</sup>. Events related to maternal influenza could influence the characteristics or behavior of microglial cells. Microglia, influenced by MIA, might in part contribute to the formation of  $\alpha$ -synuclein protofibrils, contributing to the pathogenesis of PD<sup>5</sup>.

The biological mechanisms by which the exposure to environmental neurotoxicants during pregnancy and early in the life contribute to PD have been elucidated; they include oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, protein misfolding and aggregation, neurotransmitter disruption epigenetic modifications. Familial aggregation studies highlight both genetic and environmental factors in PD.

Searching single or multiple candidate biomarkers for the early diagnosis of PD is challenging and still ongoing. Existing profiles have been analyzed in patients who already exhibit motor symptoms. The thrifty phenotype hypothesis, MIA and environmental risk factors converge to underscore the need for a holistic approach based on the system biology approach with the contribution of the omics sciences such as genomics, transcriptomics, proteomics, and especially metabolomics, and the management of their data by artificial intelligence algorithms.

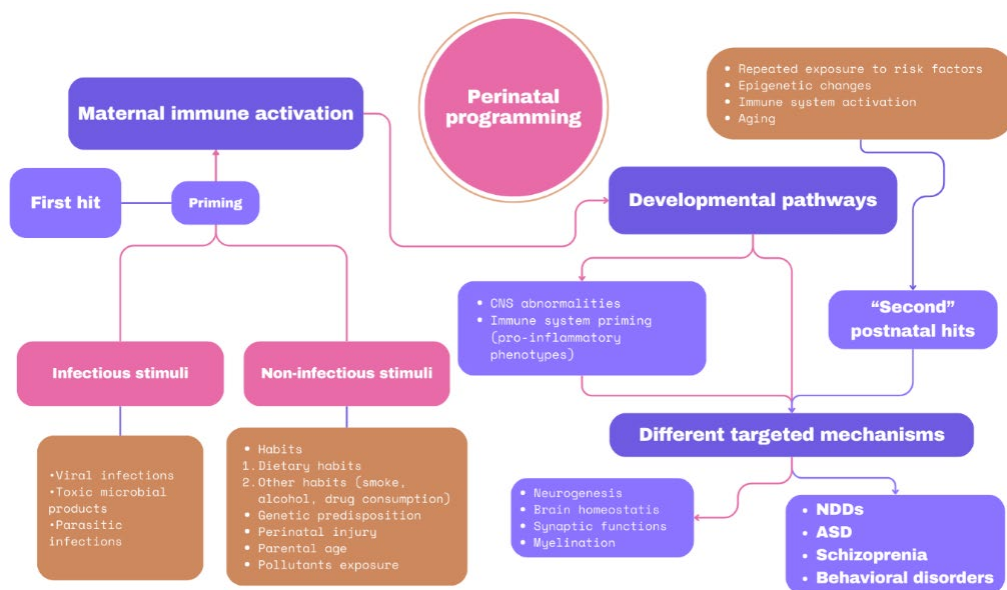


Figure 1 Inclusion of Braak's double hit hypothesis within fetal programming and the Fetal Origin of Diseases hypothesis

- » (1) Liu B, Chen H, Fang F, Tillander A, Wirdefeldt K. Early-Life Factors and Risk of Parkinson's Disease: A Register-Based Cohort Study. PLoS One. 2016, 11 (4), e0152841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152841>
- » (2) Vaag, A. A.; Grunnet, L. G.; Arora, G. P.; Brøns, C. The Thrifty Phenotype Hypothesis Revisited. Diabetologia 2012, 55 (8), 2085–2088. <https://doi.org/10.1007/S00125-012-2589-Y/FIGURES/1>.
- » (3) Matteoli M, Pozzi D, Fossati M, Menna E. Immune synaptopathies: how maternal immune activation impacts synaptic function during development. EMBO J. 2023, 42, (13), e113796. <https://doi.org/10.15252/embj.2023113796>
- » (4) Pekala M, Doliwa M, Kalita K. Impact of maternal immune activation on dendritic spine development. Dev Neurobiol. 2021, 81, (5), 524-545. <https://doi.org/10.1002/dneu.22804>

- » (5) Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Di Lazzaro G, Ghiglieri V. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis.* 2023, 14, v(3), 176. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>



A. Ciunfrini



M. Imperato



R. Cinelli

## Enterite necrotizzante (NEC) vs enterite allergica (FPIES) in neonato a termine di 25 giorni

*Imperato M, Ummarino D, Pluvio R\*, Ciunfrini A, D'Amora S, Veneziano A, Cinelli R*

*UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale PO San Leonardo Castellammare di Stabia ASL Napoli 3 Sud*

*\*UOS Neonatologia PO Santa Maria delle Grazie Pozzuoli ASL Napoli 2 Nord*

Descriviamo il caso del piccolo C., nato in altra struttura a 38 settimane di età gestazionale da TC d'elezione per pregresso TC, peso alla nascita: 3270 g, giunto a 25 giorni di vita presso il nostro PS per emissione di feci ematiche. L'anamnesi materna non risultava contributiva. Nelle prime ore di vita il piccolo aveva presentato distress respiratorio con necessità di intubazione orotracheale e ventilazione meccanica invasiva, proseguita per circa 12 ore e seguita da nCPAP. Riceveva nutrizione parenterale tramite CVO ed enterale con formula 1, terapia antibiotica endovenosa con piperacillina e netilmicina per tre giorni. In terza giornata di vita sospendeva l'assistenza respiratoria e in quinta giornata veniva dimesso dal punto nascita in equilibrio clinico con alimentazione mista (formula + latte materno). A domicilio però il piccolo veniva alimentato esclusivamente con latte formulato. Nei giorni precedenti l'ingresso in PS i genitori notavano addome globoso e meteorico. All'ingresso in PS il neonato versava in condizioni cliniche generali scadute con colorito pallido, iporeattività, ipoperfusione, disidratazione (TR: >3"), addome globoso con organi ipocondriaci nei limiti e presenza di feci ematiche. Iniziava pertanto tempestivamente terapia reidratante endovenosa. Gli esami ematochimici praticati all'ingresso risultavano nei limiti della norma (PT 93%, PTT 23.3", PCR negativa, Hb 10.2 g/dL, sodio 134 mmol/L, potassio 4.7 mmol/L, calcio 1.39 mmol/L, albumina 2.5 g/dL), mentre la radiografia dell'addome mostrava distensione gassosa delle anse intestinali. Tale reperto veniva confermato dall'ecografia addominale, che evidenziava inoltre presenza di gas intramurale in diverse anse intestinali e diffusa pneumatosi portale epatica. Veniva dunque avviata una triplice terapia antibiotica (ampicilina-sulbactam, netilmicina e clindamicina), vitamina K e terapia inotropica (dopamina). Veniva inoltre nutrito con alimentazione parenterale totale e sospesa l'alimentazione enterale. Infine, a seguito di repentino calo dell'Hb, veniva effettuata trasfusione di emazie concentrate. Dopo due giorni dall'ingresso presso la nostra struttura si assisteva ad una netta ripresa delle condizioni cliniche generali e a riduzione della rettorragia, pur persistendo la presenza di sangue occulto nelle feci. La ricerca di patogeni fecali (Escherichia coli, Clostridium, Campylobacter, Klebsiella, Rotavirus e Adenovirus) dava esito negativo. Il prick-by-prick risultava positivo per latte formulato. La ricerca di sangue occulto su feci risultava stabilmente negativa a partire dall'ottavo giorno di degenza. Dal decimo giorno di degenza il neonato gradualmente riprendeva l'alimentazione enterale con formula

amminoacidica senza ricomparsa della sintomatologia. Solo il futuro challenge sarà in grado di dirci se ci siamo trovati dinanzi ad un caso di NEC atipica e tardiva o di FPIES.



## Assistenza respiratoria in TIN ed outcome a lungo termine del neonato VLBW

C. Colinet; L. Capasso; M. Vendemmia; V. Lambiase; D. Lucignano; S. Buccino; M. Palma; A. Buononato; F. Silvestre; F. Raimondi

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

### Obiettivo:

Dal 2014 l'AAP e dal 2016 le linee guida europee, promuovono indipendentemente dall'età gestazionale e dal peso alla nascita, nel neonato in respiro spontaneo, l'impiego primario di supporto respiratorio non invasivo (SRNI), al fine di evitare intubazione e ventilazione meccanica, fattori di rischio di BPD a sua volta associata ad aumentato rischio di disturbi del neurosviluppo.

Abbiamo ipotizzato che un'implementazione del SRNI nel neonato VLBW si possa associare ad una variazione dei principali outcome clinici a lungo termine: incidenza di Disabilità Motoria e Disturbo del Linguaggio a 24mesi di età corretta.

### Metodi:

Studio osservazionale-retrospettivo monocentrico confrontante i bienni: 2014-2015 e 2018-2019. Sono stati inclusi neonati ricoverati presso la TIN dell'A.O.U. Federico II di Napoli nel periodo in oggetto, con peso alla nascita tra 400 e 1500 grammi, senza malformazioni, infezioni congenite e patologie polmonari (tranne RDS). Lo sviluppo psicomotorio è stato valutato mediante Test di Hammersmith e Griffiths, o se il pz non condotto a follow-up, telefonicamente mediante questionario dicotomico somministrato ad un genitore.

### Risultati:

Inclusi 343 neonati.168 pz non condotti a follow-up, di cui 41 recuperati mediante intervista telefonica. SRNI 16% vs 30.2% ( $p=0.001$ ), VMI 56.8% vs 52.7% ( $p=0.001$ ), Ossigeno terapia 8.6% vs 0.6%. Incidenza di disabilità motoria e disturbo del linguaggio a 24mesi di EC, rispettivamente 15vs25% ( $p=0.090$ ) e 11vs14% ( $p=0.38$ ).

### Conclusioni:

In accordo con i dati internazionali, nel biennio 2018-2019 è aumentato l'impiego del SRNI in assenza di significativa riduzione dell'incidenza di displasia broncopolmonare. Non abbiamo osservato differenza degli esiti neurologici a lungo termine, verosimilmente d'ascrivere alla nota correlazione tra BPD e quest'ultimi. La somministrazione telefonica di questionari ha consentito il recupero del 24% dei pazienti aventi interrotto il follow-up, ampliando i dati disponibili. Studi prospettici su campioni più ampi, associati ad una migliore comprensione e prevenzione

dei motivi di abbandono del follow-up, potrebbero definire più accuratamente gli effetti dell'implementazione del SRNI sugli outcome a lungo termine dei neonati VLBW.



Ilaria Cecere



Maurizio Di Martino

## Terapia farmacologica nella rianimazione cardio-polmonare in età pediatrica: revisione della letteratura all'utilizzo della lidocaina

*Ilaria Cecere, Maurizio Di Martino*

*Infermiere/a Pediatrico, A.O.U. Federico II Napoli – DAI Materno Infantile*

### INTRODUZIONE E OBIETTIVI

L'arresto cardiaco pediatrico è una patologia sempre più diffusa e il tasso di sopravvivenza dopo la dimissione ospedaliera rimane scarso per cui il supporto vitale avanzato risulta di fondamentale importanza.

Secondo le linee guida dell'American Heart Association ed European Resuscitation Council nel trattamento di tale problematica si ha l'utilizzo di diversi farmaci tra cui la lidocaina.

L'Agenza Italiana del Farmaco afferma però che deve essere posta particolare attenzione nel trattamento con tale farmaco ai bambini al di sotto di 4 anni poiché tra gli effetti indesiderati vi è la depressione respiratoria.

Abbiamo quindi voluto analizzare, attraverso la revisione della letteratura, l'uso giudizioso, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci utilizzati nel supporto vitale avanzato pediatrico con particolare attenzione all'utilizzo della lidocaina.

### MATERIALI E METODI

Attraverso il modello PICO rappresentato nella Tabella 1 è stata eseguita una ricerca bibliografica su tre banche dati: PubMed, Cinahl e Medline. Sono stati inclusi articoli pubblicati dal 2014 ad oggi.

La nostra Keyword è stata: "utilizzo della lidocaina e sopravvivenza a 24 ore in pazienti pediatrici con arresto cardiaco".

Tabella 1. Quesito metodologico PICO

P	Pazienti pediatrici con arresto cardiaco
I	Utilizzo della lidocaina
C	Non utilizzo della lidocaina
O	Sopravvivenza a 24 ore

### RISULTATI

I dati disponibili in merito all'utilizzo della lidocaina nel supporto vitale avanzato in ambito pediatrico sono pochi per cui sono stati inclusi nello studio 8 articoli.

Da tali studi si evince che l'eziologia pediatrica dell'arresto cardiaco differisce molto dagli adulti con prevalenza di problemi respiratori per cui la gestione delle vie aeree è centrale nella rianimazione pediatrica.

È stato inoltre comparato l'utilizzo della lidocaina e dell'amiodarone nel trattamento della FV/TV senza polso refrattaria allo shock pediatrico ma l'analisi dei dati non ha mostrato differenze significative tra i bracci di trattamento.

## **CONCLUSIONI**

Gli studi presenti in letteratura sono numericamente ridotti e di tali studi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel ROSC, sopravvivenza a 24 ore, sopravvivenza alla dimissione ospedaliera ed esito neurologico favorevole tra i bambini trattati con amiodarone e lidocaina per FV e TV refrattari allo shock. Inoltre non viene fatta alcuna differenza nell'utilizzo dei farmaci antiaritmici tra arresto cardiaco primario e secondario seppur diversi studi e linee guida affermano che tale distinzione è di fondamentale importanza in rapporto agli esiti farmacologici.

Pertanto possiamo concludere che non ci sono evidenze sufficienti per affermare che tale farmaco sia efficace e sicuro nel trattamento dell'arresto cardiaco pediatrico ma si ha bisogno di ulteriori studi per confermare o confutare tale ipotesi in futuro.





Erminia Maria Oppedisano

## Una pubertà che corre

Erminia Maria Oppedisano<sup>1</sup>, Anastasia Ibbà<sup>2</sup>, Chiara Guzzett<sup>2</sup>, Letizia Casula<sup>2</sup>, Angelico Lampis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari

<sup>2</sup>Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico – Cagliari

### CASO CLINICO

C., 7 aa e 8 m, inviata al servizio di Endocrinologia Pediatrica per sudorazione acra da qualche mese, anamnesi patologica remota e familiare negative. Crescita regolare, con statura al di sopra del bersaglio genetico (0,94 SDS). Stadio puberale (SP) AH 1, PH 1, B 2. Si programma controllo evolutivo.

A 8 aa e 3 m SP stabile, velocità di crescita (VC) aumentata (11,8 cm/anno, 8,01 SDS). Esegue età ossea (10 aa G&P) ed esami ematici [17-OH Progesterone 2,10 ng/ml (<2) e Δ-4 Androstenedione 4,50 ng/ml (<0.2)]. A 8 aa e 6 m si ha ulteriore progressione dello SP (AH 1-2, PH 2, B 2-3, VC 13,7 cm/anno) ed insorgenza di leucorrea; esegue test ACTH (nella norma), dosaggio di FSH 9.4 mIU/ml (<3), LH 3.5 mIU/ml (<0.5) ed Estradiolo 41,93 pg/ml (<15). All'ecografia pelvica l'utero risulta di tipo pubere con endometrio dello spessore di 5 mm.

All'età di 8 aa e 7 m comparsa di 2-3 episodi di spotting della durata di 2 giorni.

A 8 aa e 10 m (AH 2, PH 3-4, B 3-4, VC 11,99 cm/anno), esegue RMN encefalo-ipofisi per pubertà rapidamente progressiva, che evidenzia la presenza di voluminosa (10x7x11 cm) cisti aracnoidea che occupa la regione occipito-parietale sn dell'emisfero sn, con conseguente compressione dell'emisfero cerebrale sn, con stop al passaggio liquorale e secondaria dilatazione triventricolare a monte, senza segni di incremento pressorio. Compresso in basso il cervelletto, con tonsille cerebellari affioranti poco oltre il forame occipitale. Adenoipofisi, peduncolo e neuroipofisi normorappresentati.

Esegue consulenza neurochirurgica che non pone indicazione chirurgica, vista la mancanza di segni di incremento pressorio, negatività dell'esame neurologico e la natura congenita della lesione.

### DISCUSSIONE

Si definisce Pubertà Precoce Centrale (PPC) l'attivazione dell'asse ipofisi-gonadi prima degli 8 anni nella femmina (comparsa del bottone mammario), prima dei 9 anni nel maschio (aumento del volume testicolare ≥4 ml). La diagnosi di PPC si basa su criteri anamnestici, clinici/auxologici, laboratoristici e strumentali.

L'RMN encefalo-ipofisi è indicata per tutti i maschi con PPC, e in tutte le femmine con PPC ad esordio prima dei 6 aa, vista l'elevata incidenza di anomalie del SNC. Nelle femmine con la PPC ad esordio tra i 6 e gli 8 aa la sua esecuzione è discussa. In passato la prevalenza delle lesioni

intracraniche nelle bambine con PPC tra i 6-8 aa era considerata estremamente bassa. Recentemente, sono state descritte anomalie cerebrali molto più frequenti anche in questa fascia d'età (51%, di cui il 7,7% con tumori cerebrali o condizioni simili al tumore e solo il 3,3% con sintomi neurologici). [1]. Le raccomandazioni sull'esecuzione della RMN encefalo-ipofisi in questa fascia di età rimangono pertanto controverse. Indipendentemente dall'età, tale esame è raccomandato se sono presenti segni/sintomi neurologici di sospetto, o rapida progressione dei segni di sviluppo puberale.

### CONCLUSIONE

Il caso presentato conferma l'importanza di monitorare la progressione puberale. Rivalutare dopo 6 mesi la crescita e la progressione puberale della paziente in questo caso è stato essenziale per evidenziare la rapida progressione nonostante un esordio quasi fisiologico. Recenti studi dimostrano l'elevata frequenza di possibili lesioni intracraniche significative anche dopo i 6 anni nel sesso femminile, nonostante l'assenza di segni neurologici suggestivi.

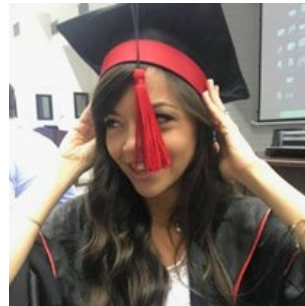
- » 1. Fava D, Calandrino A, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, Patti G, Casalini E, Bassi M, Accogli A, Alyasin ARAA, Ramaglia A, Rossi A, Maghnie M, Morana G, Di Iorgi N. Clinical, Endocrine and Neuroimaging Findings in Girls With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Sep 28;107(10):e4132-e4143. doi: 10.1210/clinem/dgac422. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Feb 15;108(3):e45. PMID: 35881919.



Raffaella Mormile



Carlo Cioffi



Speranza Cioffi

## Stato letargico di esordio improvviso e di causa inattesa: l'importanza della raccolta anamnestica e lo stigma delle malattie mentali

*Perri D, Cioffi S<sup>†</sup>, Cioffi C, Della Corte G, Mormile R*

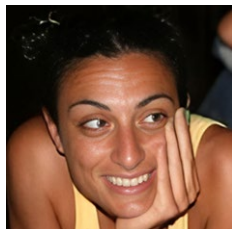
*UOC di Pediatria e Neonatologia – PO San Giuseppe Moscati – Aversa*

*<sup>†</sup>UOC di Pediatria – Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona – Salerno*

**Introduzione** – L'aloiperidolo è un farmaco antipsicotico appartenente alla classe dei butirrofenoni, di cui è il capostipite. La storia dell'aloiperidolo inizia l'11 febbraio 1958 con la scoperta da parte del ricercatore Paul Janssen. È un farmaco che ha rivoluzionato il trattamento della schizofrenia. È caratterizzato da un alto potere antipsicotico e sedativo ed ha anche attività antiemetica. È un potente antagonista centrale del recettore tipo 2 della dopamina e, alle dosi raccomandate, ha una bassa alfa 1 adrenergica e nessuna attività antistaminergica e anticolinergica. I sintomi che si possono manifestare in caso di sovradosaggio da aloiperidolo comprendono gravi reazioni extrapiramidali, ipotensione e sedazione. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio da aloiperidolo. Agisce a livello della via mesolimbica e dei fasci nigrostriatali. La schizofrenia è un grave disturbo psicotico che rappresenta a tutt'oggi una malattia demonizzata e circondata da tabù e pregiudizi.

**Caso clinico** – Paziente di sesso maschile di 4 anni di età. Giungeva in PS per improvviso stato letargico in apparente benessere preceduto da crisi oculogire ed opistono. Anamnesi personale riferita negativa per patologie degne di nota. Negata l'assunzione di farmaci e/o altre sostanze che potessero giustificare l'alterazione repentina del sensorio. Il bambino veniva sottoposto ad approfondimento diagnostico laboratoristico e strumentale. Gli indici di flogosi e liquor. Negativo anche all'esame tossicologico delle urine come pure l'imaging neurologico dedicato. Ad un ulteriore ed approfondita raccolta anamnestica al fine di escludere eventuali altre cause emergeva la presenza nel nucleo familiare di un congiunto affetto da schizofrenia in terapia con aloiperidolo di cui era palese una grande riluttanza a parlarne. A tale asserzione, i genitori venivano invitati a valutare immediatamente il blister delle compresse in uso con il riscontro di compresse mancanti rispetto a quelle utilizzate dal paziente.

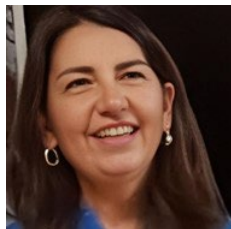
**Conclusione** – La raccolta anamnestica risulta fondamentale ai fini di ogni diagnosi. Nel caso dell'avvelenamento da aloiperidolo risulta un caposaldo nella impossibilità del dosaggio del farmaco nell'esame tossicologico urinario routinario. L'approccio alle famiglie deve essere sempre molto empatico perché le malattie mentali sono ancora considerate una disonorevole realtà da nascondere.



Marcella Cerrato



Carlo Liguori



Maria Vendemmia



Pasquale Liguori

## Torsione del testicolo: un caso da etiologia poco nota

Marcella Cerrato – Napoli, Carlo Liguori – Napoli, Sergio Cerrato – Napoli, Salvatore Vendemmia – Aversa, Speranza Cioffi – Aversa, Pasquale Liguori – Aversa, Maria Vendemmia – Napoli

### INTRODUZIONE

La torsione testicolare è una patologia causata dalla rotazione del testicolo, e la sua strozzatura blocca o riduce l'afflusso sanguigno.

Spesso è causata da uno sviluppo anomalo della tunica vaginale e dello stesso funicolo.

Tale situazione provoca una incompleta fissazione del testicolo alla tunica vaginale (definita a "batacchio di campana"), e può predisporre il testicolo a torcersi sul proprio cordone.

Una tale eventualità può essere spontanea o favorita da un trauma, da inappropriate ed errate manipolazioni, e come nel nostro caso, da una esagerata costrizione da indumenti indossati (slip).

La predisposizione anomala è presente nel 10/12 % dei casi, nella fascia di età compresa tra i 12-18 anni. Più raramente si verifica in epoca neonatale ed in prima o seconda infanzia. Ancora più raramente si riscontra dopo i 30 anni di età (figura 1).

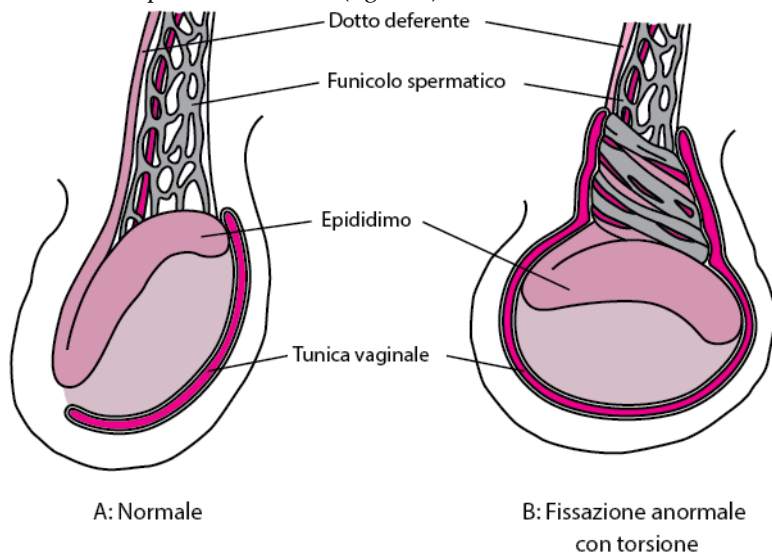


Figura 1

### SINTOMATOLOGIA

Il paziente avverte un violento ed improvviso dolore in loco, edema, notevole ingrossamento ed aumento della consistenza scrotale, febbre, pollachiuria, vomito, malessere generale.

Quasi sempre, dal lato colpito, non è evocabile il riflesso cremasterico.

A volte la torsione può risolversi spontaneamente o con manovre praticate da uno specialista esperto.

Se la detorsione manuale non riesce, è indispensabile ed urgente l'intervento chirurgico, perché una rapida esplorazione può salvare il testicolo.

La possibilità di recuperare l'efficienza del testicolo colpito, si riduce drammaticamente dall'80 al 100% dopo sei /otto ore dalla torsione e totalmente dopo 12 ore.

Il chirurgo pediatra provvede a fissare entrambi i testicoli se la manovra manuale di detorsione riesce. È importante sapere che il testicolo sano viene fissato per impedire la sua eventuale torsione.

### CASO CLINICO

Adolescente di anni 14 giunto in P.S. per torsione del testicolo sinistro.

L'esame obiettivo mostra notevole ingrossamento dell'emiscroto di sinistra, dolentissimo, edematoso, molto arrossato.

Il dolore violento è improvvisamente comparso a scuola. La temperatura ascellare del paziente era di 38,7° C, vomitava ed era molto agitato.

Dall'anamnesi risultava che il paziente era abituato ad indossare slip molto stretti ed aderenti. Evidentemente una tale costrittiva situazione, la posizione seduta per ore in classe, e la predisposizione anatomica, avevano generato questa patologia.

I dati clinici e gli esami ecografici evidenziavano una pericolosa e drammatica situazione e per tale motivo il paziente fu subito operato.

L'apertura dello scroto evidenziava un testicolo sinistro torto in avanzato stato di congestione e necrosi e, per tale motivo, fu necessaria l'exeresi chirurgica.

L'esame anatomico patologico ed istologico del testicolo asportato confermò la diagnosi chirurgica (figure 2-6).

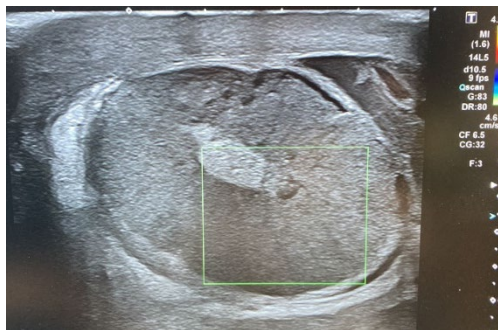


Figura 2

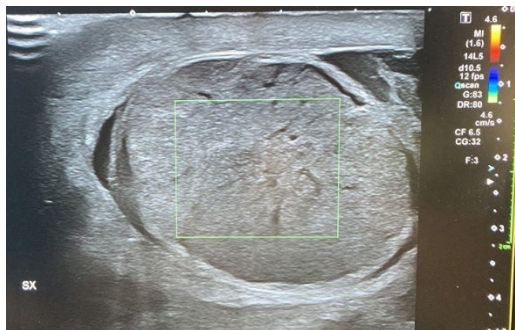


Figura 3



Figura 4

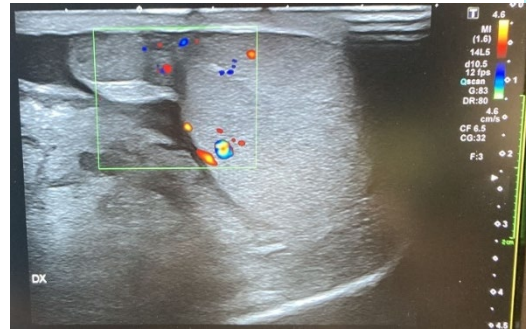


Figura 5

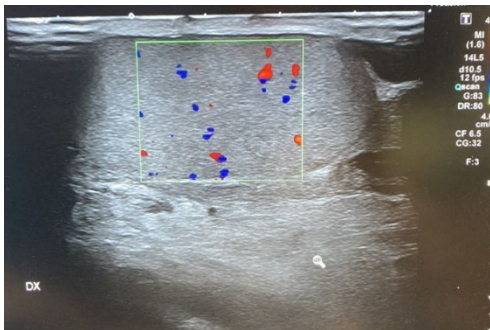


Figura 6

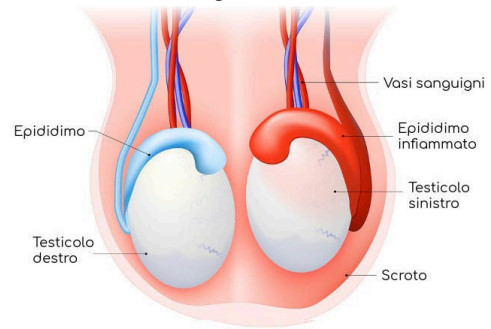


Figura 7 Epididimite

## DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale va posta con la torsione della idatide del Morgagni e con l'epididimite (figura 7) o la sua torsione.

L'epididimite è generalmente una emergenza medica e può essere provocata dal passaggio di batteri dalla vescica, dall'uretra o dalla prostata nell'epididimo (figura 2).

In caso di torsione dell'epididimo può essere necessario un approccio chirurgico.

La Idatide del Morgagni è una piccola appendice situata sul polo superiore del testicolo e rappresenta un residuo embrionale.

Spesso è pedunculata, si può facilmente riscontrare, e la presenza del peduncolo può facilmente favorire la torsione.

Tale eventuale torsione può essere confusa con l'epididimite, l'appendicite, con la torsione testicolare, con l'orchite.

## BIBLIOGRAFIA

- » Gallone Luigi – Trattato di Patologia Chirurgica, Volume III, Apparato genitale maschile, pag. 1735-1798, Anno 1966, Casa Editrice Ambrosiana Milano.
- » Vendemmia Salvatore, Cerrato Sergio et Alii, Tumefazioni scrotali nel neonato: torsione del funicolo spermatico. Atti Congresso "La ricerca pediatrica in Campania". Napoli 10 dicembre 1992, pag 87-88.
- » Vendemmia Salvatore, Di Meo Francesco, Cerrato Sergio. Torsione del funicolo spermatico in epoca neonatale. Atti VII Giornata Pediatrica Sannitica – Benevento. 2-3 ottobre 1992, pag 1-2.
- » Antisperm-antibodies induced by testicular torsion and its influence on testicular function. Fu GB, Qian LX, Cui YG, Xu ZY, Xuan HB, Zhu JG, Zhang W. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006 Nov;12(11):988-91.



Goffredo Parisi



Pasquale Di Pietro



Carlo Montinaro



Luigi Cataldi

## Istituto G. Gaslini, Genova: dalle origini ai giorni nostri, nascita, crescita ed affermazione di un mito dell'accoglienza e dell'assistenza pediatrica

*G. Parisi, P. Di Pietro, L. Cataldi, C. Montinaro*

L'assistenza istituzionale al bambino in Liguria è fatta convenzionalmente risalire ai primi anni della seconda metà del XIX secolo, a partire dalle esperienze relative agli Ospizi marini, utilmente collocati in diverse località della costa ligure, al fine di prevenire e curare malattie croniche come TBC e rachitismo, tra i flagelli dell'epoca. È da rimarcare come le modalità, gli indirizzi ed i risultati di tale assistenza fossero per lo più emanazione di scelte e tendenze spontaneistiche, più spesso di genesi religiosa o filantropica o personalistica, non raramente frutto di drammi familiari di perdita di figli in tenera età, che segnalavano dolorosamente la necessità di conoscenza medica riferita all'infanzia più approfondita ed efficace, cioè fruibile. Basti ricordare al riguardo il pensiero di un pioniere della pediatria italiana, Domenico Mandini, che sosteneva che "i bambini cessano di vivere spesso appena nati, solo perché l'infanzia non si soccorre". È appunto intorno alla metà del XIX secolo che anche l'Italia si unì alla causa che vedeva già mobilitati in Europa inglesi, francesi, tedeschi ed austriaci da diversi decenni (primo ospedale pediatrico "Hospices de charité Saint- Sulpice et Gros Caillou", istituito nel 1778 e successivamente affiliato all'Università Paris Descartes, con la denominazione di "Hopital Necker des Enfants Malese"). Grazie al Conte Luigi Franchi sorse nel 1843 l'Ospedale Infantile Regina Margherita a Torino, specializzato nel trattamento di rachitismo e adenite tubercolare femminile, che nel giro di pochi anni si trasformò in una vera e propria struttura sanitaria, grazie anche a generose donazioni della Famiglia Reale, il quotidiano La Stampa e generosi filantropi. Ciò dette inizio ad una nobile gara in tutto il Paese, che a ritmo serrato portò alla istituzione di numerosi Spedali (come all'epoca venivano chiamati), a partire dall'Ospedale pediatrico del Bambino Gesù, nel 1869 ad opera della Duchessa Salviati, col fondamentale supporto scientifico di Luigi Concetti, medico della struttura, che diede avvio alla prima Scuola di Pediatria in Italia. Tanto poté l'esempio ed il riconoscimento di una necessità e carenza diffuse, che nei successivi 50 anni videro la luce i più prestigiosi Ospedali Infantili Italiani, da Bologna(1872) a Trieste (1876), da Livorno(1880) a Cremona e a Napoli (1881), a Firenze (fondato nel 1884 dal commendatore russo A. Meyer ed inaugurato nel 1891), a Milano (Ospedale Vittorio Buzzi, 1897), ad Alessandria (ospedale Infantile Cesare Arrigo, 1885), ad Ancona (Ospedale dei Bambini, 1900), a Brescia (Ospedale dei Bambini Umberto I, 1902), a Bari (Ospedaletto dei Bambini,1912). Genova rispose "presente" nel 1931, emergendo dalle nebbie delle gestioni ostetriche e/o brefotrofiche e delle concessioni di posti-letto pediatrici in reparti di Clinica Medica per puro movente di stima e gratificazione personale o di delicati equilibri Accademici, con l'Istituto Giannina Gaslini, fondato da Gerolamo Gaslini, nobile, industriale e Senatore del Regno, in memoria di sua figlia, morta a

11anni per una peritonite (si dice non riconosciuta) complicante un processo appendiciteo. A tale finalità dedicò tutta la sua vita e quella della famiglia nobile di appartenenza, oltre a tutte le sue disponibilità economiche e beni posseduti, compresa la stessa dimora, a favore dei bambini malati, in una scelta di vita che privilegiava una rigorosa ma caritatevole logica ed etica assistenziale ed una dedizione assoluta alla cura dei piccoli pazienti, all'accoglienza ed al sostegno dei familiari, antesignane di quella visione modernamente affermantesi di "triadificazione virtuosa" medici - pazienti - famiglia. Tale concezione rappresenta elemento fondante del c.d. "cambio di paradigma", realizzatosi negli anni '80 in U.S.A., Inghilterra e paesi anglosassoni e iniziata da George L. Engel (1977), psichiatra ed umanista americano con avveniristiche incursioni nel socio - relazionale, con traslazione solo in tempi successivi da "modello biomedico" ad un modello "bio-psico-sociale". Tale percorso, più specificamente in ambito pediatrico, produsse la c.d. "P.F.C.C. (Patient Family Centered Care and the pediatrician's role)", *Pediatrics*, 2012, di cui si dirà in seguito. Dal lontano 1778, anno in cui nacque il primo ospedale pediatrico al mondo, la Medicina e specificamente la Pediatria hanno fatto passi da gigante. La storia della Pediatria ed il suo sviluppo è comunque rappresentativa della grande incoerenza e contraddizione umana. Nel XVIII secolo il bambino era considerato quasi un lusso e le cure e l'attenzione a lui destinate erano ritenute quasi inutili; oggi, invece, la qualità della vita e la considerazione ontologica, esistenziale e valoriale del "soggetto" bambino si sono nettamente modificate, sia in termini assoluti personalistici che in funzione socio-relazionale e familiare, per cui si è reso possibile, sull'onda lunga dell'emancipazione e del progresso, assistere al netto incremento delle aspettative di vita, all'impegno pressante della Medicina di arginare e correggere malformazioni, diagnosticare tempestivamente e trattare tumori, malattie infettive, prevenire e curare le condizioni di sofferenza ambientale intrinseche genetiche ed epigenetiche, modificare in senso utile gli stili di vita ed i comportamenti a rischio, non adeguati ad una ecologia della mente e del corpo del soggetto in età evolutiva (0-18 anni). Si è cioè finalmente capito quanto il "focus" portato sulla peculiarità e specificità psicofisica, emotiva, cognitiva e relazionale del bambino inserito nel suo contesto familiare e sociale sia il migliore e più proficuo investimento e la più efficace prevenzione per l'età adulta, pienamente corrispondenti oggi a quello che Maria Montessori, medico, educatrice e visionaria innovativa pedagogista amava descrivere ai suoi tempi come "messianismo" del bambino, di ogni bambino che intreccia, svolge e dipana la sua vicenda terrena sotto i nostri occhi di spettatori attenti e partecipi, mostrando solo a chi riesce a vedere con gli occhi dell'amore la sacralità del suo essere, sostanza contingente ma con un insopprimibile anelito al trascendente e all'eterno (o, almeno, al divinizzante) e da esso promana, secondo quanto l'ispirazione evangelica aveva già segnalato come natura mistica caratterizzante l'infante, a cui la verità era stata svelata, mentre era stata negata agli adulti, troppo spesso irredimibili. Guerra, malnutrizione, sfruttamento, violenze inflitte e indifferenza che uccide sono e rimangono le uniche malattie alle quali non si troverà mai un rimedio e una cura e che non risparmiano che in minima parte i nostri amati bambini (L. Cataldi, 2017). A noi, come medici pediatri, educatori condividenti tale compito con la istituzioni, curatori del corpo, della mente e dell'anima del soggetto bambino, accompagnatori abituali costantemente vigili sulle sue vicende ed il percorso vitale "in fieri" (compito che coincide con la funzione di "altri significativi", secondo la teoria unitaria dello sviluppo dell'attaccamento di John Bowlby, integrata dalla visione di Carl Rogers e poi di D. Wood, 1999, che hanno descritto la rilevanza delle c.d. figure secondarie e terziarie fino al raggiungimento della maggiore età e della sua emancipazione-autonomizzazione), interessa e ci adoperiamo con le nostre migliori energie a che l'ormai giovane adulto sappia e possa diventare "arbitro del proprio destino", in grado di strutturare un maturo giudizio etico, estetico,



psicologico e sociale, fiducioso nelle proprie potenzialità, in buona salute e gratificato dal percorso seguito, infine pronto alle sfide della vita.

2017: una ricorrenza dell'insegnamento pediatrico a Genova (Ateneo Genovese, 1877), tra acquisizioni scientifiche, traguardi didattici e progressi culturali – assistenziali.

Ricorrono i 140 anni dall'insegnamento pediatrico nell'Ateneo Genovese, che nasce all'insegna di un confronto – disputa, abbastanza comune per quei tempi, tra pediatri e neonatologi e tra realtà brefotrofica ed Accademica (Ginecologi, Clinici medici). Da Virginio Massini ad Ettore De Toni ed alla Scuola Pediatrica genovese, nasce e si consolida, quasi inattesa eppure annunciata e foriera di frutti straordinari, l'eredità del Gaslini, la "Gaslini's Legacy", che sprigionerà nel tempo lo "Spirito del Gaslini", disposizione d'animo immateriale ma possente, nutrita di buone volontà, fede incrollabile nell'umanesimo di corsia e magica applicazione nella vicenda assistenziale corrente rivolta a pazienti e famiglia. Interprete eccellente di tali attitudini fu senz'altro Gennarino Sansone ("i piedi ben piantati nel contingente impegno quotidiano ma lo sguardo sempre rivolto al futuro", come ci ricorda un brillante suo allievo, Pasquale Di Pietro, Direttore U. O. P.S. medico e medicina d'urgenza, Coordinatore D.E.A. I.R.C.C.S. "Giannina Gaslini", Genova e Presidente S.I.P. 2007-2010). Mirabile esempio e testimonianza di una sintesi di versatilità, intuizione, creatività, operosità e concretezza realizzativa, fu pediatra amatissimo e maestro prodigo di insegnamenti, suggerimenti e sostegno ai suoi allievi, che voleva schierarsi su un fronte di pediatria generalista come base della loro attività ma con il culto dell'impegno subspecialistico, della ricerca, della prevenzione e della diagnosi precoce. Tra le svariate sue conquiste scientifiche e clinico-assistenziali, ricordiamo la descrizione (autonoma ma condivisa con Segni e Panizon) del deficit enzimatico di G-6-PDH nel globulo rosso (enzima di membrana, come la PK) dei soggetti fabici, causa delle crisi emolitiche (e non malattia autoimmune, come ebbe a dimostrare), simili a quelle dei soggetti di colore primachino-sensibili descritte da Beutler e coll. nel 1955; la tipizzazione di numerose emoglobine patologiche; le acquisizioni sulla MEN-Rh, in ambito della quale egli eseguì, primo in Italia, al Galliera le exsanguinotrasfusioni sul neonato. Per ultima, ma certamente non ultima benemerita, la nascita (con A. Cao, P. Durand, F. Sereni) della rivista "Prospettive in Pediatria", ancora oggi tradizionalmente e prestigiosamente innovativa ed al passo dei più aggiornati progressi del settore. Ma torniamo alle origini: Virginio Massini (1850-1903), di provenienza brefotrofica, come si è detto (Brefotrofio Provinciale di Genova), visse la sua esperienza all'insegna di un più scontro che confronto tra pediatri e neonatologi (all'epoca di non definita identità ed alla ricerca di essa) e Ginecologi e Clinici Medici. Romagnolo di nascita (Cesenatico, Fo, 1850), primo Insegnamento di Pediatria a Genova, tenne la Prolusione al II Anno di Corso (12-12-1878) esprimendo la rivendicazione della necessità di studio della Pediatria e della nascita di una Società Scientifica dedicata al bambino, come esigenza del mondo medico italiano nella seconda metà del XIX secolo. Rivendica inoltre l'autonomia della gestione pediatrica del neonato di fronte a quella consuetudinaria a Genova (e nella maggior parte del Paese) da parte dell'ostetrico. Fu fondatore della "Società Nazionale pro-infantia" e Socio fondatore della S.I.P., di cui fu Consigliere per il primo triennio. Arturo Masini, un ostetrico, tenne solo per l'anno 1881-1882 un Corso "parallelo" di Pediatria, riconosciuto dal Ministero della Pubblica Istruzione, unendo assieme il Libero Insegnamento e di Pediatria e di Ginecologia/Ostetricia. Fu assistente presso la Clinica Ostetrica dell'Università di Genova. Da allora, molta acqua è passata sotto i ponti e, grazie anche alla presenza di figure carismatiche, pionieri della Pediatria e di sub-specialità pediatriche o specialità vere e proprie, comunque gemmate dal tronco fecondo della Pediatria e che hanno assicurato al Gaslini una crescita esponenziale integrata ed equilibrata, registriamo attualmente-dopo quasi 140 anni- la

conquista della successione e la condivisione della leadership (come osserva P. Cornaglia Ferraris, pediatra genovese) con gli ultimi eredi del "Re del Gaslini", G. De Toni, da parte di Renata Lorini, di Alberto Martini (nominato l'11-01-2015 dal Consiglio di Amministrazione dell'Istituto G. Gaslini nuovo Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico genovese) e di altri illustri maestri, in specie di bio-immunologia e reumatologia pediatrica, tutti allievi del prof. G.R. Burgio di Pavia, cioè proprio di quella Scuola che G. De Toni considerava "di periferia" ed, invece, oggi ne acquisisce con autorevolezza e prestigio massimo la successione, per rinverdirne gli allori e concepire, programmare e realizzare nuovi progressi e inedite conquiste. La "Gaslini's legacy" e lo spirito gasliniano sono sempre magicamente e pragmaticamente operativi!

**SVILUPPO DELLA TEMATICA, TAPPE EVOLUTIVE E PRESTIGIOSI INTERPRETI DEL DISPIEGARSI DI UN SOGNO** Rocco Jemma (Laureana di Borrello, R.C., 16/08 /1866 –Napoli, 24/03/1949), secondo Italo Farnetani, storico della Medicina e della Pediatria, giornalista, politico, "il più grande pediatra italiano" (Minerva Pediatrica, 2006;58:587-595, dove illustra le ragioni scientifiche, accademiche, culturali e di carriera alla base della sua valutazione). Laureato a Napoli con lode nel 1891, trasferito a Genova sensibile al richiamo ed alla fama di Edoardo Maragliano, allora Direttore della Clinica Medica Universitaria e Senatore del Regno (1849-1940), che gli assegnò (1900) una Sezione Pediatrica con 12 letti all'interno della Clinica, affidandogliene la Direzione. Fu nominato Assistente della Clinica Medica Universitaria e degli Ospedali Civili di Genova e, dal 1895, Aiuto. Corso di Pediatria Universitaria a Genova dal 1897 al 1903. Nel 1902- 1903 ebbe l'incarico dell'insegnamento del Corso Pareggiato di Clinica Pediatrica. A Palermo come Direttore dell'appena istituita Cattedra di Clinica Pediatrica Universitaria (1903). A Napoli, alla morte di Francesco Fedè, nel 1913 ottenne la Cattedra di Clinica Pediatrica. Ivi formò la famosa "Scuola di Rocco Jemma", che tanti allori raccolse nel corso di una febbrile attività formativa, divulgativa e distributiva. Presidente S.I.P. 1924-1929 e di nuovo dal 1940 al 1949. Il suo busto marmoreo e bronzo – ad imperitura memoria delle sue benemeritenze - "troneggia" ancora nell'ingresso –atrio della gloriosa Clinica Pediatrica Universitaria di Napoli, Prima Facoltà. Morì a Napoli (24-03-1945), città da lui tanto amata e che tanto lo riamò, al punto di attribuirsi in più occasioni il percorso vitale e professionale, come di un proprio figlio. I "4 segni", testimonianza composita della sua grandezza e dei suoi primati, individuati e richiamati dal Farnetani, sono: primo segno. Gli studi sulla Leishmaniosi, che consentirono a 2 suoi allievi, G. Di Cristina e G. Caronia (1884-1977) di scoprire la cura della malattia basata sulla somministrazione e.v. di antimonio sotto forma di tartaro stibiato, ancora attuale. Secondo segno: la Scuola di Rocco Jemma, che avrebbe fornito tanti Professori Ordinari di Pediatria e "colonizzato" l'intera Italia, a partire dalla Sicilia e passando per Bari, Napoli, Roma, Perugia, Parma, Milano e, con le successive generazioni, anche Sassari, Ferrara, Pavia. Colonizzazione che, rileva il Farnetani, non è stata solo geograficamente molto estesa ma è durata nel tempo, fino ad abbracciare mezzo secolo. Terzo segno: la più lunga presidenza in assoluto della Società Italiana di Pediatria (S.I.P.), in totale, 14anni,1924 -1929 e poi 1940 - 1949. Quarto segno: il primo Trattato di Pediatria, in 3 volumi, di cui scrisse 2 capitoli: "Leishmaniosi infantile" e "La sifilide congenita". Nel 1936 lasciato l'insegnamento per raggiunti limiti di età, passando la Cattedra di Pediatria di Napoli ad uno della sua Scuola, Luigi Auricchio (1894 – 1972), "arruolato" durante il periodo napoletano, si dedicò intensamente, come visse, in qualità di Presidente Regionale per la Campania della Croce Rossa Italiana, impegnandosi a fondo nella carica per aiutare le vittime della guerra, spesso mettendo a repentaglio la propria vita (come quando fu coinvolto in un bombardamento nel porto di Napoli), la sua città di adozione. Al di là di tutte le numerose cariche onorifiche, scientifiche e

pubbliche di cui fu insignito (basti ricordare il Cavaliato del S.M. Ordine di Malta, membro del primo Consiglio Centrale dell'O.N.M.I., Medaglia d'oro di benemerita della Presidenza Centrale della C.R.I. per l'attività svolta in qualità di Presidente Regionale), la sua più vera e grande passione fu la Pediatria, come clinico, organizzatore, studioso e scienziato. Presidente S.I.P. per 14 anni, che furono tutti impiegati per diffondere, far crescere e rendere disponibile la cultura pediatrica e quella dell'assistenza sempre, ovunque ed a qualunque costo, in onore ad un mai negletto "umanesimo di corsia" e ad un autentico spirito solidaristico e di penetrazione dei problemi dell'infanzia, di qualsiasi provenienza, censo, ceti sociale e tipo di patologia afflittiva.

Olimpio Cozzolino (Siderno, R.C., 1868 - Bari, 1937). Laureato a Napoli, dove conseguì nel 1899 la Libera Docenza in Clinica Pediatrica. Fu allievo di Francesco Fede e Clinico pediatra attento all'assistenza in corsia e dalla ricca produzione didattica e scientifica. Ottenne l'incarico dell'insegnamento di Pediatria all'Università di Genova dal 16-12-1904 al 15 -10 -1912, ereditando da Jemma alcuni letti per Pediatria, come reparto speciale della Clinica medica. Scrisse durante il periodo genovese il primo Manuale di Pediatria italiano, il "Manuale pratico di Pediatria" nel 1911, ristampato nel 1916 e cambiato, più nel titolo che nei contenuti, in "Trattato di Pediatria" nel 1921 -1922. Pubblicò inoltre, nello stesso periodo, il "Formulario pratico ragionato" di Clinica Pediatrica. Nei suoi scritti, vestite di uno stile sobrio e pratico, descrisse le forme morbose più comuni e tipiche dell'infanzia, attingendo a nozioni ed esperienze proprie e di altri clinici italiani e stranieri, tra cui Baginski, Finkelstein, Fede, Concetti, Jemma. Passò nel 1912 a Cagliari, dove insegnò fino al 15-11-1915, anno in cui si trasferì a Parma e dove il 1-11-1916 venne nominato Ordinario di Clinica Pediatrica. Dal novembre 1931 Direttore di Clinica Pediatrica a Bari, città in cui morì il 22-01-1937.

Dante Pacchioni (Reggio Emilia, 1872 - Genova, 1949). Fu allievo a Firenze di Giuseppe Mya, alla cui morte assunse l'insegnamento della Pediatria, che resse fino all'arrivo del nuovo titolare, Carlo Comba. È stato l'Ordinario che ha retto più a lungo la Cattedra di Genova, dal 1912 al 1942. Passato a Genova attraverso il vecchio Ospedale dei Cronici (1912 - 1928), l'Ospedale S. Martino (1929 - 1938) ed infine al Gaslini (1938), ebbe nel 1931 anche l'insegnamento della Puericoltura, che si chiamò "Pediatria generale - Puericoltura". Lo stesso anno (1931), Dario Caffarena, Aiuto della Clinica Pediatrica, ottenne l'insegnamento di "Malattie Infettive dell'Infanzia" (che avrà a raggiungere in seguito il suo massimo splendore con Paolo Tolentino, uno dei "giganti" del Gaslini, ed i suoi allievi, Clotilde Jannuzzi e Dante Bassetti (in seguito cattedratico a Verona) e fu poi Primario Pediatra all'Ospedale di Sampierdarena. È da registrare per dovere di cronaca e quale evento di rilevanza non solo localistica quella che fu chiamata "diaspora dei migliori", coinvolgente altri allievi del Tolentino, come Alberto Terragna, Claudio Viscoli, Raffaella Giacchino e Giuseppe Ferrea, a testimonianza di una "effervescenza" ambientale non sempre controllabile ma che produsse effetti non necessariamente deleteri, come l'ampia distribuzione territoriale di effettive eccellenze professionali. Tornando al Pacchioni, ricordiamo che ebbe l'onore di inaugurare, alla presenza del Duce e di un commosso Gerolamo Gaslini, industriale, Senatore del Regno e munifico benefattore, l'Ospedale G. Gaslini (15 maggio 1938) nella sua sede attuale (Sturla, a poca distanza dallo storico scoglio di Quarto), avendo maturato la decisione di spogliarsi di tutti i suoi averi, dimora inclusa, a seguito di una dolorosa vicenda familiare, cui si è accennato. Il neo-fondato Istituto Gaslini vedeva la luce in una soleggiata giornata di maggio, in un tripudio di splendente candido monocromatismo degli edifici costituenti la struttura polifunzionale allestita a partire dalle vetuste villa Lamba-Doria, dalla distribuzione dei padiglioni e delle strutture destinate ad alloggi (collegati da comodi ombreggiati viali alberati e da un funzionale sistema di tunnelizzazione) e laboratori lungo

tutto l'asse di sviluppo dei 73.000 mq, 2/3 dei quali destinati a verde, tutte le camere di degenza esposte a sud sud – est, da cui il motto “*pueris floribusque lumen solis*” (Antonio Infante – Luca Borghi: “ai bambini e ai fiori lo splendore del sole”. Rizzoli ed., 2015). Si aggiunga per meglio rappresentare la suggestione ambientale naturalistica e quella umana esistenziale lo sfondo, visibile dal Gaslini a perdita d'occhio, del mar Ligure, cantato da Bruno Lauzi con: “ma che paura che ci fa quel mare scuro che si muove anche di notte, non sta fermo mai ....”, certamente mai minaccioso ed estraneo ma inamovibile elemento rassicurante e di stabilità di una identità autenticamente integrata con la natura e le finalità dell'Ospedale Gaslini nella sua sede nuova, che stava vedendo il suo incipit istituzionale, umano e celebrativo di una scelta nobile ed impegnativa che, come il mare mai immoto, sarebbe restata in perenne tensione di attività di accoglienza, assistenza ed accompagnamento lungo il percorso vitale, salutistico, relazionale e spirituale dei bambini malati da ricevere e dei loro familiari. Dante Pacchioni, che faceva gli onori di casa in questa che possiamo definire “faticosa” occasione (il tempo e gli eventi lo dimostreranno), fu nel 1938 Presidente del XVI° Congresso Nazionale di Pediatria che si tenne proprio a Genova, coincidendo con l'inaugurazione storica dell'Istituto G. Gaslini, che impiegò solo poco tempo per dimostrarsi, sul piano della ricerca, didattico, dell'assistenza all'infanzia e della formazione del personale dedicato (O.N.M.I., C.R.I., Scuola Municipale di Igiene Sociale, Levatrici), universitario ed extra, quello che in seguito sarebbe diventato un “luogo – culto” delle scienze pediatriche in vari settori specialistici, come era negli auspici del munifico suo fondatore, Gerolamo Gaslini, che per le sue benemeritenze fu nominato Socio onorario della Società Italiana di Pediatria. Nel 1942 Pacchioni lasciava l'incarico per raggiunti limiti di età e fu sostituito da Giovanni De Toni: finalmente, l'Istituto Gaslini si appropriava del proprio destino, accogliendo il maggiore dei suoi aedi, maestro e mentore che avrebbe legato indissolubilmente il proprio nome a quello della Fondazione, fino ai tempi nostri ed oltre.

Giovanni De Toni (Venezia, 3 marzo 1895 – Genova, 8 gennaio 1973). Al Gaslini dal 1942 al 1965, figura carismatica a Genova ed in particolare all'Istituto G. Gaslini, al punto da essere descritto da un pediatra genovese (P. Cornaglia Ferraris, da: Repubblica it. Archivio, 2000) come “*corrusco Re del Gaslini*” per i suoi primati scientifici, di carriera e in quanto fondatore di una Scuola Pediatrica che ha fatto sentire il suo peso in Italia e all'estero, tanto che il Dipartimento di Scienze Pediatriche dell'Università degli Studi di Genova porta il suo nome. Laureato in Medicina e Chirurgia a Padova nel 1919 con lode e dignità di stampa della tesi, fu Assistente presso la locale Clinica Pediatrica diretta da Guido Berghinz e poi Aiuto fino alla fine del 1921. Nell'A.A. 1920 –'21 divenne “Assistente Straniero” presso la Clinica Pediatrica di Parigi, dove seguì le lezioni di grandi Maestri Pediatri dell'epoca, come A. Marfan e PA. A. Nobecourt ed interessandosi con particolare impegno medico e clinico alle malattie del lattante, non disgiunto da preminenti istanze di ricerca scientifica. Lasciata l'Università, divenne all'inizio del 1922 Direttore dell'Ospedale Infantile Cesare Arrigo di Alessandria, dove rimase fino al 1926, lasciandolo sicuramente arricchito sul piano nominale, professionale e del prestigio. A questo “periodo Alessandrino” fanno seguito le altre importanti tappe della sua luminosa carriera: il “periodo Bolognese” dal 1927 al 1935, dopo aver ripreso la carriera universitaria ed aver ricoperto, per un breve periodo (4 mesi e 1 \ 2), il ruolo di Direttore Supplente dopo la morte del titolare Carlo Francioni e fino all'arrivo di Maurizio Pincherle (A.A. 1929 -1930). Seguirono un “periodo Modenese”, dove succede a Riccardo Simonini (1865 -1942), fondatore della Clinica Pediatrica Universitaria nel 1935 e dove resta per 7 anni; un “periodo Genovese”, dal 1942 al 1° novembre 1965, quando il De Toni va fuori ruolo e la Direzione della Clinica Pediatrica passa al suo allievo Rolando Bulgarelli, segnando la fine del sunnominato “periodo Genovese”, pregno di oneri ed onori, cui sempre tenne testa con massima fermezza ed incrollabile fiducia nelle sue

capacità, che visse con “sacralità e spirito di indipendenza” (epici i suoi scontri col Senatore Gerolamo Gaslini, che mal sopportava le intromissioni in questioni gestionali e di scelte umane, pur apprezzandone la straordinaria cultura e professionalità). Ebbe a vivere, purtroppo, nel suddetto “periodo Genovese” un dramma umano personale, la tragica morte per mano dei tedeschi a poca distanza dal Gaslini e dallo storico scoglio di Quarto, il 25 aprile del 1945, del primo figlio Tonino (avviato allo studio della Medicina) e di questo avvenimento portò il segno per sempre sul suo carattere, reso indocile da sconosciute durezza e sul suo viso, dove la chiarezza e la penetrante profondità dello sguardo venivano, di quando in quando e senza apparente ragione, offuscate come dall'improvvisa intrudente mestizia di un ricordo, solo per pochi attimi. OPERE E CONTRIBUTI SCIENTIFICI: nel 1920 “Assistente Straniero” alla Clinica Pediatrica di Parigi, dove seguì le lezioni dei grandi maestri pediatrici dell'epoca. Internazionalmente noto per la descrizione della c.d. “sindrome di De Toni – Debrè – Fanconi” (autonomamente descritta e presentata al Congresso di Londra del 1933 come malattia costituzionale della funzione renale, insufficienza del tubulo prossimale o “diabete renale gluco – fosfo – aminico”). Tale patologia costituisce la forma più importante dei rachitismi vit. D – resistenti, su cui il De Toni tornerà ad esprimersi. A Modena, nel 1940, si rende protagonista, ispiratore e promotore dell'innovativa idea di fare eseguire la prima legatura del dotto arterioso di Botallo in Italia, a pochi mesi di distanza da un analogo intervento eseguito in Inghilterra da Edward Robert Gross. Sempre a Modena, descrive una condizione di impegno osseo acuto e benigno a carico di numerosi segmenti ossei, iperosteogenesi periosteale - encondrale, che venne poi riconosciuta come “iperostosi corticale infantile”, studiata nel 1945 da J. Caffey e W. Silverman e denominata “malattia di Caffey-De Toni”. Durante il “periodo genovese” G. De Toni, nell'ambito di una straordinaria versatilità di ricerca ed applicazione scientifica e clinica rivolte in modo preminente a temi riguardanti la crescita del soggetto in età evolutiva, elabora un personalissimo metodo auxologico, con annesse definizioni e quantificazione delle turbe di crescita staturale e ponderale, con strutturazione di una altrettanto personale tabella auxometrica. Tale originale “griglia auxometrica” (1951) ebbe molto successo in Italia, ma anche in numerose nazioni europee ed extraeuropee (Colombia, Venezuela, Argentina, ecc.), anche grazie a delle pur semplici modifiche apportate (1954) dal Gobessi, un allievo del De Toni, atte a consentire una fruibilità, applicabilità e precisione del metodo De Toni anche nei periodi prima infanzia e tarda adolescenza, caratterizzati da una elevata velocità iniziale di accrescimento l'uno e da una brusca decelerazione della velocità di accrescimento l'altro rispetto al “pattern” abituale, pur senza scalfare il primato e la valenza universalistica del metodo basato sui percentili, peraltro di genesi più moderna e di matrice N.C.H.S. (U.S.A.) prima che O.M.S., con antecedenti nella famosa “Wetzel grid” (composta di “physique channels” e di “auxodromi”), l'“auxogramma di Correnti” ed altre tipologie di griglie, fino al filone di esperienze tese a correlare Auxologia e Costituzionalistica, di cui - manco a dirlo - l'incipit si deve ancora a G. De Toni, che utilizzò il neoconiato termine di “complezione” in sostituzione di quello di costituzione, ritenuto improprio per l'età evolutiva. Altri nomi importanti in questo ambito furono Barbàra (1951), Alzona e Basso (1964), U. Teodori (1967) e poi, Verdun, Kretschmer, De Giovanni, Viola, Pende, Dossing, Lélong, Perkal, Tanner e Witheouse. Membro di diverse prestigiose organizzazioni scientifiche nazionali ed internazionali, De Toni fondò tra l'altro nel 1948 la rivista “Minerva Pediatrica” con G. Guassardo e I. Nasso; nel 1959 l'“Associazione dei Pediatri di lingua latina”, nel 1966 l'“Associazione Italiana per la lotta contro la fibrosi cistica del pancreas”. Successivamente De Toni realizza, sempre in un ambito di preminente interesse auxologico, due volumi tematici facenti parte del “Trattato di Pediatria e Puericoltura”, appunto diretto da G. De Toni, il cui filo conduttore era rappresentato dalla costituzione delle specialità

pediatriche, a cura di eminenti esperti del settore. Tra questi, particolare rilievo fu dato alle Malattie Infettive, alla Genetica, alle Malattie Metaboliche da tre allievi del De Toni, magistralmente impegnati nell'opera di delineazione, descrizione e divulgazione delle 3 Discipline: Paolo Tolentino, infettivologo; Gennaro Sansone, ematologo e genetista; Paolo Durand, iniziatore del filone di studi e conoscenza delle Malattie Metaboliche. Tre "Grandi del Gaslini", che insieme con altri studiosi e clinici eccellenti, da Sergio Nordio a Giuseppe Segni e Mary Crisalli, da Dante Bassetti a Rosanna Gusmano, nefrologa pediatrica prima in Italia a realizzare la dialisi domiciliare, dal Chirurgo Franco Soave (nominato a 39 anni nel 1955 Primario di Chirurgia Pediatrica al Gaslini e già famoso nel mondo per la sua tecnica originale di intervento e gestione del Megacolon congenito, premiato con la "Soave Medal" ed insignito nel 1979 dal Governo Francese del titolo di "Cavaliere della Legion d'Onore", rimasto comunque sempre legatissimo da un amore viscerale alla sua "culla" ed alle pulsioni spirituali e comportamentali che ne sortivano: "Meta: il mio paese"), hanno sin dall'inizio costruito con grande spirito di appartenenza, coesione di gruppo, orgoglio professionale e magica applicazione umanistica e solidaristica assistenziale (in una locuzione, un immenso amore per i bambini e la loro sorte), il "periodo d'oro" del Gaslini, ritrovandosi armoniosamente e sinceramente legati quale "zoccolo duro" dell'Istituto a segnare una vocazione che sempre più, strada facendo, diventava preziosa tradizione. È d'uopo ricordare ancora altre personalità scientifiche certamente non di contorno, tutte animate dal medesimo spirito costruttivo (spirito Gasliniano, che a poco a poco e dolcemente si calava, senza clamore o infingimenti, nelle volontà, nei rapporti, nei comportamenti e nelle scelte operative), come il raffinato ed ironico Prof. Pelizza, Responsabile di Radiologia e Formazione dell'Immagine (autore con G. Canepa e V. Pietrogrande di un monumentale "Malattie dello scheletro in età evolutiva", in 3 volumi) ed il suo primo allievo, prof. Paolo Tomà (successivamente Primario al "Bambino Gesù" di Roma); la Prof.ssa Luisa Massimo, finissima onco - ematologa pediatrica di avanguardia; il Primario Ortopedico e di Traumatologia Infantile Silvano Mastragostino (fortemente voluto al Gaslini dal Responsabile di Radiologia), di scuola Rizzoliana ed allievo di Delitala, succeduto a Carlo Pais (1958) alla Cattedra di Ortopedia e Traumatologia dell'Università di Genova ed autore del primo allungamento di tibia (1962) in Italia e di primarie esperienze nel mondo occidentale di allungamento degli arti nei nanismi disarmonici (1976); la Scuola di Neuropsichiatria Infantile di Maurizio De Negri, una rarità per i tempi; la "straripante" équipe rianimatorio-intensivistica diretta dall'infaticabile efficientista dr. Fossa, in costante mobilitazione fisica, psicologica e nervosa per fronteggiare qualsiasi cimento di tipo organizzativo, clinico-interventistico e intensivistico-rianimatorio; il "sindromologo" dr. Eugenio Bonioli, clinico pediatra-neonatalogo, cultore di genetica ed esperto di dismorfologia clinica, auxo-antropometria e malattie rare, eclettico e fine semiologo, largamente anticipatore di quella tendenza che avrebbe portato nel tempo all'emergere di una nuova specialità diagnostica di riconoscimento, classificazione ed approccio delle sindromi dismorfo-genetiche ed auxopatiche, appunto la c.d. sindromologia, scienza eminentemente multidisciplinare. Due citazioni ulteriori, sentite come obbligo di obiettività ma col sapore di un tributo affettivo nato da discente ammirato e rivolto a docenti dalla infinita disponibilità formativa dimostrata nei quasi 5 anni di corsi di Specializzazione, che hanno contribuito a strutturare una stima al limite della venerazione ed a trasmettere il più calibrato e giusto approccio ideo-psico-emotivo al soggetto - progetto bambino e famiglia, sperimentato ed appreso come capitale di vita e per la vita. Parliamo ovviamente del Prof. Ettore De Toni, Direttore dell'Istituto di Puericoltura, Auxologia e Medicina Neonatale con Centro Neonati a Rischio, di cui Responsabile era l' Aiuto Prof. Giovanni Serra, neonatalogo avanzatissimo, combattivo e sempre al passo con i progressi

scientifici ed assistenziali della Disciplina. Finalmente, Ettore De Toni, dopo aver ricoperto dal 1965 la carica di pregiato Direttore dell'Istituto di Puericoltura, Medicina Neonatale ed Auxologia, (coadiuvato dai tre validi Aiuto Giovanni Serra, M. Teresa Duillo e Giorgio Aicardi, brillante interprete e continuatore della disciplina Auxologica iniziata dai De Toni), perviene nel 1987 alla Direzione della Clinica Pediatrica dell'Istituto Gaslini di Genova, seconda Cattedra, dopo un lungo interregno occupato da Rolando Bulgarelli (autore di un documentatissimo politematico Compendio di Puericoltura, 1987, che, come lo stesso Autore nella Prefazione puntualizza, esprime gli orientamenti della Scuola Pediatrica di Genova, gli insegnamenti del Maestro, l'esperienza personale e la sintesi di un esame critico della più recente letteratura in ordine ad anatomia, fisiologia, chimica biologica, alimentazione, igiene e prevenzione del bambino, con un accenno alle deviazioni dalla normalità: 819 pagine totali di puro godimento) e Cesare Romano (internazionalmente noto per la "sindrome di Romano-Ward, forma ad eredità autosomica dominante di QT lungo e crisi di tachiaritmia ventricolare senza sordomutismo, a differenza della sindrome di Jervell-Lange-Nielsen, autosomica recessiva"). Giorgio Aicardi, storico rigoroso testimone ed interprete di nascita, crescita e diffusione di Scienza Auxologica ("Elementi di Puericoltura e Auxologia", 1978, con estesa presentazione di Giovanni De Toni), come lascito del Maestro De Toni, subentra nella Cattedra e Direzione dell'Istituto di Puericoltura, Auxologia e Medicina Neonatale. Contestualmente al Prof. Gerolamo Gemme fu assegnata, sempre agli inizi degli anni '90, la terza Cattedra di Clinica Pediatrica al Gaslini. Del Prof. Ettore De Toni, pervenuto alla "final destination" della prestigiosa Cattedra che fu del padre, Giovanni De Toni, ricordiamo la signorilità dei tratti e dei comportamenti, la grande capacità relazionale, la passione per la Geografia (di cui era grande conoscitore) e la debordante carica umana e professionale, ma soprattutto l'interesse e la competenza che ebbe a sviluppare nel corso di tutta la sua carriera per l'Auxologia e per l'Adolescentologia, di cui a buon diritto si può considerare Iniziatore della Disciplina in Italia e tra i primi nel mondo, con contributi originali in un'epoca in cui l'età relativa era spesso e maldestramente considerata "terra di nessuno" (o, tutt'al più, occasione di interventi endocrinologici e/o psicologici per i disturbi specifici connessi), senza una vera e sentita cultura adolescenziale che, di fatto, nasce appunto con Ettore De Toni: leggere ed estasiarsi al riguardo la "lettura magistrale" da lui scritta per *Minerva Pediatrica*, 59,2:429-436, 2000, testimonianza innegabile di diversi lustri di specifiche competenze, che tutti abbiamo conosciuto ed apprezzato.

GIOVANNI SERRA, DA SILIGO (SS) A GENOVA (GASLINI), INSEGUENDO UN SOGNO. Giovanni Serra, Pediatra e Neonatologo al Gaslini, era sin dal 1953 in servizio presso l'Istituto di Puericoltura, Auxologia e Medicina Neonatale sotto la Direzione (febbraio 1953) del Prof. Ettore De Toni. Il "Centro Immaturi" (successivamente chiamato "Centro Neonati a Rischio") del Gaslini fu istituito nel 1952, assieme con altri 2 Centri analoghi a Padova e Napoli, per disposizione dell'allora Alto Commissariato all'Igiene e Sanità Pubblica Prof. Mario Cotellessa (Pediatra, già Primario di Pediatria a Chieti), per assistere adeguatamente gli Immaturi, come già avveniva in altre Nazioni. Al momento dell'apertura del Reparto, 3° piano Padiglione 12 dell'Istituto Gaslini, erano disponibili 9 incubatrici modello Armstrong, 6 incubatrici Isolette e 3 valigette portatili, donate dall'Alto Commissario. Per donazione dell'Università il Reparto venne dotato anche di un apparecchio radiologico portatile Gilardoni. Il Centro Immaturi, che aveva 35 posti di ricovero totali, venne qualificato all'atto della istituzione come "Centro Pilota", al quale cominciarono ad affluire medici ed infermiere da città italiane ed estere, inviati per corsi di addestramento e tirocinio pratico. A partire dal 1952 furono eseguiti diversi ammodernamenti; specie negli anni 1973-1974 i locali furono totalmente ristrutturati, al fine di adeguamento anche per l'assistenza dei neonati "a rischio", con un numero totale di posti di

ricovero portato fino a 46. Nel 1975 la responsabilità assistenziale istituzionale fu affidata al Prof. (all'epoca dr.) Giovanni Serra, allora Capo-reparto e in seguito Aiuto Ordinario. Il Prof. Serra era coadiuvato da 3 assistenti di ruolo, un borsista e un medico interno, tutti impegnati a partire dal 1975 nel servizio di guardia attiva, in Reparto e in Sala-parto, 24 ore su 24. Ne ricordiamo i nomi, il valore, la straordinaria dimensione umana ed umanistica, scientifica e professionale, l'amicizia: la Prof.ssa W. Bonacci, Specialista anche in Anestesia e Rianimazione, primo punto di riferimento in Reparto, sempre pronta e disponibile a soccorrere, con leggiadria e grazia tutta femminile, semplicità, competenza e nessuna spocchia chiunque avesse bisogno; Prof. P. Luigi Bruschettoni, colto, esperto, pacato, generoso, ospitale; Paolo Magliano, Giorgio Repetto, Sandro Trasino, un "tris d'assi" fantastico di pediatri temprati all'assistenza neonatologica, una vera risorsa del Reparto, campioni di alacrità, modestia, generosità, senso umoristico ed antesignani di quella empatia, parola all'epoca semi sconosciuta ma sostanziantesi in spontaneità, serenità, lealtà di comportamento e rapporti, attitudine a interiorizzazione con pazienti, colleghi, infermiere e familiari, disciplina e fedeltà ai compiti che oggi fanno scuola e che la letteratura, il lessico e la semantica vigente hanno riempito di significato di viscerale capacità di autopercezione delle altrui sofferenze, validata elettivamente in ambito sanitario, sociale e socio-sanitario e con ben definite basi neurologiche ("Neuroni a specchio", Rizzolatti e Sinigaglia, 2006). Nel Centro Neonati a Rischio prestavano servizio esclusivamente le Vigilatrici d'Infanzia diplomate presso la storica Scuola Professionale d'Infanzia Lorenza Gaslini, con sede all'interno dell'Istituto e coordinate da 2 valide Capo - Sala. A partire dall'anno 1975-1976 fu attivato un Corso di Specializzazione in Neonatologia (uno dei 3 in Italia), riservato a medici già specialisti in Clinica Pediatrica e/o in Puericoltura. L'assistenza presso il Centro Neonati a Rischio era all'epoca ai migliori livelli di qualità dei Centri nazionali ed esteri di maggiore rilievo e consentiva di erogare l'assistenza respiratoria ai neonati prematuri secondo le più avanzate e sofisticate tecniche e tecnologia del tempo. Dal 1° febbraio 1995 fu attivato lo STEN (Servizio Trasporto Emergenza Neonatale), effettuato da un neonatologo ed una Vigilatrica d'infanzia del C.N.R., Servizio di Patologia Neonatale, con ambulanza fornita dalla Pubblica Assistenza della Croce Verde di Quinto e, in casi particolari, dall'elicottero del Corpo dei Vigili del Fuoco, con 2 piloti e un assistente di volo. Oltre che in Liguria, per alcuni anni e con regolarità lo STEN ha effettuato interventi di prelievo e trasporto da Punti nascita di regioni viciniori (Toscana e Piemonte); il numero di neonati trasportati dal febbraio 1995 supera largamente i 3000 (2012). L'inizio dei lavori del nuovo Reparto, attualmente in funzione, spostato al 4° piano del padiglione 12, è datato autunno 2007, l'inaugurazione settembre 2009. Dopo un lungo, proficuo, all'inizio pionieristico poi comunque all'avanguardia della scienza neonatologica, certamente sempre fruttuoso lavoro, il Prof. Giovanni Serra ha lasciato la Direzione del "Servizio di patologia e Terapia Intensiva Neonatale", al Pediatra e Neonatologo, cultore di neurologia clinica e diagnostica neonatale, Luca A. Ramenghi, colto, concreto abruzzese "forte e gentile" (secondo una felice sintesi poetica, dialettica e lessicale che si deve al Vate), che ne eredita il prestigioso compito, oltre ad un pezzo rilevante della storia del Gaslini ed allo "spirito Gasliniano", discreto e penetrante, che certamente lo accompagnerà e lo ispirerà nelle sue fatiche. Una sintesi esplicativa delle attitudini organizzative ed assistenziali del Prof. Serra può stare nei seguenti numeri: il tasso di mortalità neonatale in Liguria diminuì dal 5 al 2,5 per mille e la sopravvivenza dei pre-termine con peso sotto i 1500 gr. aumentò dal 10% ad oltre il 90%, sancendo pienamente il ruolo di catalizzatore, leader e lettore preciso ed attento del futuro delle sorgenti nuove "credenziali" culturali ed operative dei neonatologi non soltanto liguri. L'attività scientifica del Prof. Serra è documentata da più di 400 pubblicazioni su riviste italiane ed estere, distribuite lungo 35 anni di attività e spazianti da argomenti inerenti a



Genetica, Auxologia, Puericoltura ma soprattutto inerenti la fisiopatologia neonatologica e perinatale, in particolare riferita a pretermine e neonati a rischio. Relatore, Moderatore e Presidente di numerosi congressi nazionali ed internazionali nonché autore di diversi libri aventi come focus allattamento naturale, farmaci e gravidanza, farmaci e bambino, rianimazione, stabilizzazione e trattamento del neonato critico, follow-up del pretermine e del neonato a rischio, assistenza infermieristica in Patologia e Terapia Intensiva Neonatale. Parimenti qualificanti e prestigiosi sono i numerosi incarichi di insegnamento affidatigli nelle Scuole di Pediatria, Puericoltura e Neonatologia di cui ha fatto parte ai massimi livelli. Il Prof. Serra, dunque, ascrive a suo ulteriore e particolare merito quello di essere riuscito, con l'ostinazione, la lungimiranza e la capacità di concretezza che lo caratterizzava e ne informava lo "spirito guerriero" (da tutti conosciuto e riconosciuto), a riportare la gestione della T.I.N. dall'area anestesiológica a quella neonatologica. In definitiva, un "sognatore" che non si è mai arreso, grazie al possesso di quelle qualità che Daniel Goleman, autore della celeberrima "Intelligenza Emotiva", descrive nell'insieme come "attenzione della mente e tensione spirituale in grado di trasformare capacità di focalizzazione, consapevolezza sensoriale(o vigilanza) e predisposizione a consentire alla mente di vagare, in risultati concreti" e traino verso l'empatia, ultimando il suo personale qualificante percorso dalla natia Sardegna (Siligo, SS, 26 agosto 1940); laurea con lode marzo 1967 in Medicina e Chirurgia a Sassari, specializzazione col max. dei voti in Puericoltura a Sassari e in Neonatologia a Genova, dove approdava alla ricerca della propria dimensione umana e professionale, seguendo il richiamo del suo Maestro, il Prof. Ettore De Toni, già docente di Puericoltura a Sassari e trasferitosi a Genova, al Gaslini, Istituto di Puericoltura, Auxologia e Medicina Neonatale (di cui era nominato Direttore) con annessa Scuola di Specializzazione, 3° piano del padiglione 12.

#### CURA, PARADIGMA ASSISTENZIALE PEDIATRICO E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Proponiamo la seguente definizione di cura, che rispecchia il bisogno segnalato dall'O.M.S.(Carta di Ottawa, 1986) di un nuovo concetto di salute, epocale cambio di prospettiva che esalta il diritto delle persone, compresi i bambini, da 0 a 18 anni, di aumentare il controllo sulla propria salute, indicando come strumento adeguato ed appropriato a raggiungere uno stato di completo benessere fisico, emotivo, mentale e sociale, anche l'obiettivo di "cambiare l'ambiente circostante o farvi fronte". Tutto ciò, col fondamentale supporto degli strumenti dell'umanizzazione, anzi le "medical humanities" (Scienze Umane). Questo termine, al quale nella cultura in generale e nella didattica formativa del medico e del pediatra in particolare si fa molto spesso riferimento, comprende l'Etica e la Bioetica, la Medicina legale, la storia, la filosofia, la poesia, la recitazione, la musica ed in generale le arti (compresa quella che fin dal 1911 Ricciotto Canudo a Parigi aveva battezzato come "settima arte", il cinema, intuendone la straordinaria capacità di "catturare" i sogni e seguirne la suggestione del volo liberatorio, tra favola e realtà), concetti di pedagogia (resi ad elettiva rivalutazione del mondo infantile, come testimonia la terminologia e lo sconvolgente utilizzo della visione Montessoriana del concetto di "messianismo" del bambino, di cui si è detto, concetto che non sorprende e scandalizza nessun pediatra che segua con amore il percorso emotivo-emancipatorio dei bambini che gli sono affidati), la sociologia, la cultura della comunicazione, aprendo la porta all'ingresso nella rigorosa ma tetra costruzione del "corpus assistenziale" tradizionale della gaiezza e capacità attrattiva e liberatoria della natura (Pet-therapy), dell'immaginazione, dell'intensificarsi dei rapporti interpersonali, dello psicodramma ma anche della risata, dell'umorismo, della clown-terapia, della musico-terapia, della cinema-terapia. In sostanza, il mondo interiore e le dinamiche relazionali del paziente, come risorse in grado di migliorare e cambiare il percorso di vita e di salute del bambino e, nel contempo, della società, all'interno di

una visione inclusiva di elementi “terzi” (terzietà psico-sociale) a sancire la fine dello storico rapporto duale medico-paziente, in crisi esistenziale e pratica in quanto smarrito tra conoscenza medica (un sapere alto) e credenze del paziente (un sapere basso), come il grande Byron Good (1999) e Gregory Bateson avevano intuito e teorizzato, annunciando la fine della dominanza medica, dell'autoritarismo e del paternalismo medico. Ci piace individuare e segnalare a chi legge che di tali principi e filosofia ispiratrice non è forzatura o mero espediente strumentale avvicinare le finalità costitutive e realizzative a quanto-nel campo pediatrico e neonatale – prestigiosi Istituti di Ricerca, Prevenzione e Cure Pediatriche, come appunto in Italia il Gaslini, sono riusciti a realizzare già a partire dai primissimi anni'70, attingendone il propellente per una anticipazione virtuosa di intenti e di spirito edificatore in quanto naturalmente, spontaneamente e generosamente già addensatosi nell'humus medico – umanistico – assistenziale e nelle già delineatesi tradizioni dell'Istituto Pediatrico Genovese, frutto di un amore senza fine per i bambini e il loro destino, per la professione medica e per la sana amministrazione delle risorse disponibili. Segnaliamo al riguardo che dal 1988, anno della scomparsa della Contessa Germana Gaslini, ultima erede del Fondatore, la Fondazione stessa è presieduta per Statuto dall'Arcivescovo di Genova. Dal 1956 il Gaslini è riconosciuto come I.R.R.C.S. Più recentemente, dal 2015, viene accreditato dall'Organismo competente come Eccellenza, in base agli Standards della Joint Commission International.

Le fondamenta etico-culturali proprie della Pediatria italiana, storicamente mutate da una comune radice ed evoluzione umanistica di Medicina, Scienza, Filosofia, Epistemologia, Ermeneutica ed Antropologia Culturale, fondendosi con elementi tecnico-operativo-professionali tipici della moderna cultura della salute, hanno generato un Paradigma Assistenziale o, meglio, delle Cure pediatriche che si è assestato in epoca attuale intorno ad un nucleo di “Specificità delle cure pediatriche” da un lato, e di un modello “patient and family-centered care” (P.F.C.C.), rispecchiantesi in un corrispondente ruolo del pediatra “dedicato” dall'altro: “P.F.C.C. and pediatrician's role”, *Pediatrics*, 196, 2012. La prima Conferenza Europea sull'empowerment del paziente (Aprile 2012), svoltasi a Copenaghen, ha istituzionalizzato il peso del binomio paziente – famiglia nella relazione di cura, complementare e non subordinato a quello del curante, un “modello fondato sulla relazione”, affermando una inedita centralità dell'Utilizzatore che va ad affiancarsi a quella storica del Sistema Curante. Tale nuova relazione di cura vede, come elementi fondanti indicati dall'“Institute for patient and family – centered care”, i seguenti punti 1) l'ascolto (o arte di ascoltare: ascolto attivo, gestione creativa dei conflitti, autoconsapevolezza emozionale, il “triangolo magico” dell'arte di ascoltare, M. Sclavi, 2000) ed il rispetto di ciascun bambino e la sua famiglia; 2) la flessibilità delle procedure e pratiche assistenziali, in modo che i servizi siano commisurati ai bisogni, alle convinzioni, alle convenienze ed ai valori di ciascun bambino e della sua famiglia; 3) l'offerta condivisa di informazioni complete, oneste e flessibili che corrispondano alle varie fasi del processo decisionale clinico; 4) la collaborazione col paziente e la sua famiglia nell'erogazione delle cure, nella progettazione dei luoghi di lavoro e nell'allestimento degli ambienti di accoglienza e cura; 5) il riconoscimento dei punti di forza e delle risorse di ciascun bambino e della sua famiglia, al fine di un coinvolgimento il più ampio possibile nelle scelte relative alla sua salute fisica, psichica e relazionale ma anche alla realizzazione delle aspettative di vita e di futuro. In estrema sintesi, è in germe la filosofia di rapporto, di approccio e di prospettiva (id est, di lavoro) che, sin dall'inizio, abbiamo registrato (anni'70) nel tempo della nostra presenza di studio all'Istituto Gaslini di Genova, prefigurazione, anticipazione e modello di stile di quanto poi, in altri centri di eccellenza pediatrici italiani, si sarebbe poco a poco realizzato. Infine, a conclusione del lavoro, ci piace porre l'accento sui 3 elementi fondamentali della “triade” protagonista del

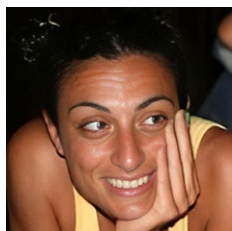
“Paradigma Pediatrico”, così come ci è apparso adeguato tratteggiare: a) bisogni – specificità del soggetto bambino; b) ruolo e compiti del pediatra moderno, al passo dei tempi; c) caratteristiche e valenza del “prodotto finale” (concetto “espanso” di assistenza) offerto, simbolicamente e allitterativamente espressi da quattro D, quattro A ed un certo numero di P, a significare non semplici spunti argomentativi ma una selettiva peculiare tendenza ad una impostazione scientifico-culturale (scienze “omiche”, nate come applicazione della “system biology” alla medicina), tecnico – operativa e professionale, viste in un dinamico interagire ed embricarsi con elementi relazionali, tipiche del momento storico facente da cornice (tendenza esordita come riferita alla Medicina ed al parametro Personalizzazione: Jain, K.K., 2002, ma inevitabilmente ed opportunamente estesa alla Pediatria):

Development, Dependence, Differential Epidemiology, Demographics (riferiti al bambino)

Advocacy, Accountability, Adaptability, Actuality (riferiti al curante in linea con i tempi)

Prodotto finale:  $4 A \times 4 D = Pn^\circ$

Dove la P segna il passaggio da un approccio “one-size-fits all” verso uno “sartoriale”, personalizzato e con configurazione specifica ma capace di introdurre la ricchezza della diversità, degli aspetti relazionali, interattivi e psico-cognitivi che rendono unico ogni individuo: Preventiva, Predittiva, Partecipativa, Personalizzata, Pubblica, Precisa, Postgenomica, Psico-sociale, Prospettica, Pluri-etnica, Promozionistica ... e così via, ricordando che, per E. Lèvinas, il filosofo franco-lituano dell'alterità e dell'accoglienza, l'aggiungere, nella diversità e nella complessità, è la scelta più idonea per progredire.



M. Cerrato



A. Mastrominico



C. Liguori



P. Liguori

## Eterotassia parziale mono-organo

*Marcella Cerrato – Napoli, Augusto Mastrominico – Aversa, Liguori Carlo – Napoli, Speranza Cioffi – Aversa, Salvatore Vendemmia – Aversa, Liguori Pasquale – Aversa, Maria Vendemmia – Napoli*

### INTRODUZIONE

Le Eterotassia è una complessa malformazione congenita, caratterizzata da un anomalo posizionamento degli organi toracici ed addominali. Sono ben conosciute due forme: la completa e la parziale. Nella completa tutti gli organi che normalmente sono situati a destra si trovano spostati a sinistra, e quelli di sinistra si ritrovano a destra. In questo caso si parla di situs inversus totalis.

Nella forma parziale, solo alcuni organi si trovano in posizione invertita: si parla di situs ambiguus, situs inversus incompleto, eterotassia parziale. Si tratta di una malattia genetica che si può trasmettere con diverse modalità: autosomica recessiva, autosomica dominante e legata al cromosoma X (le femmine sono portatrici sane, i maschi presentano la sintomatologia).

Nella forma più frequente il cuore si posiziona a destra, fegato, colecisti ed appendice a sinistra, stomaco e milza a destra, l'intestino è ruotato con il cieco a sinistra. Nella forma parziale (situs ambiguus) il fegato può trovarsi né a destra né a sinistra, ma sulla linea mediana.

### CASO CLINICO

Soggetto di sesso femminile di anni 6, in buone condizioni generali di salute.

Dalla nascita non è stato mai riscontrato nulla di anomalo sia nell'auscultazione dei toni cardiaci, che nella palpazione degli organi ipocondriaci.

Il fegato è stato sempre apprezzato a destra ed i toni cardiaci si sono rilevati puri e di normale intensità sui normali focolai toracici di ascoltazione.

Numerosi specialisti in pediatria e cardiologia hanno frequentemente visitato la bambina senza mai rivelare nulla di particolare. Diversi esami elettrocardiografici ed ecocardiografici praticati non hanno mai segnalato anomalie.

Recentemente, per un processo broncopneumonico, una Rx Grafia del torace ha evidenziato una destrocardia. (Fig. 1-2)

In tale esame ed in ulteriori e più approfondite indagini strumentali, tutti gli altri organi sono stati individuati nella loro normale posizione anatomica

### CONCLUSIONI

Abbiamo riportato questo caso perché una forma di eterotassia parziale mono-organo è di più raro riscontro.

L'anomalia è sfuggita ai numerosi ed attenti esami clinici e strumentali per più di sei anni!

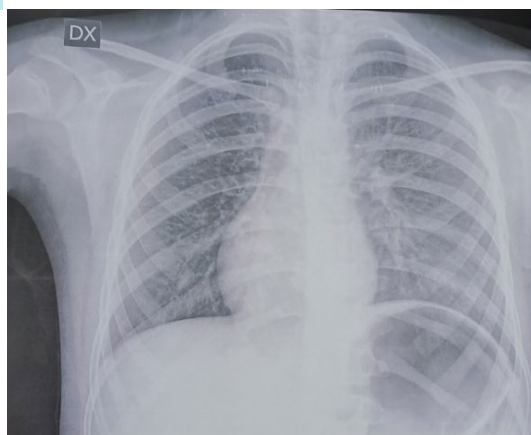


Figura 1

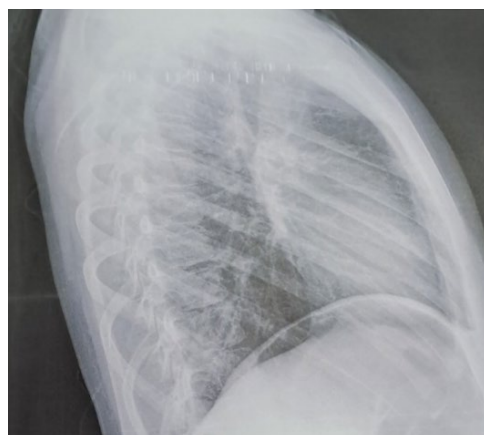
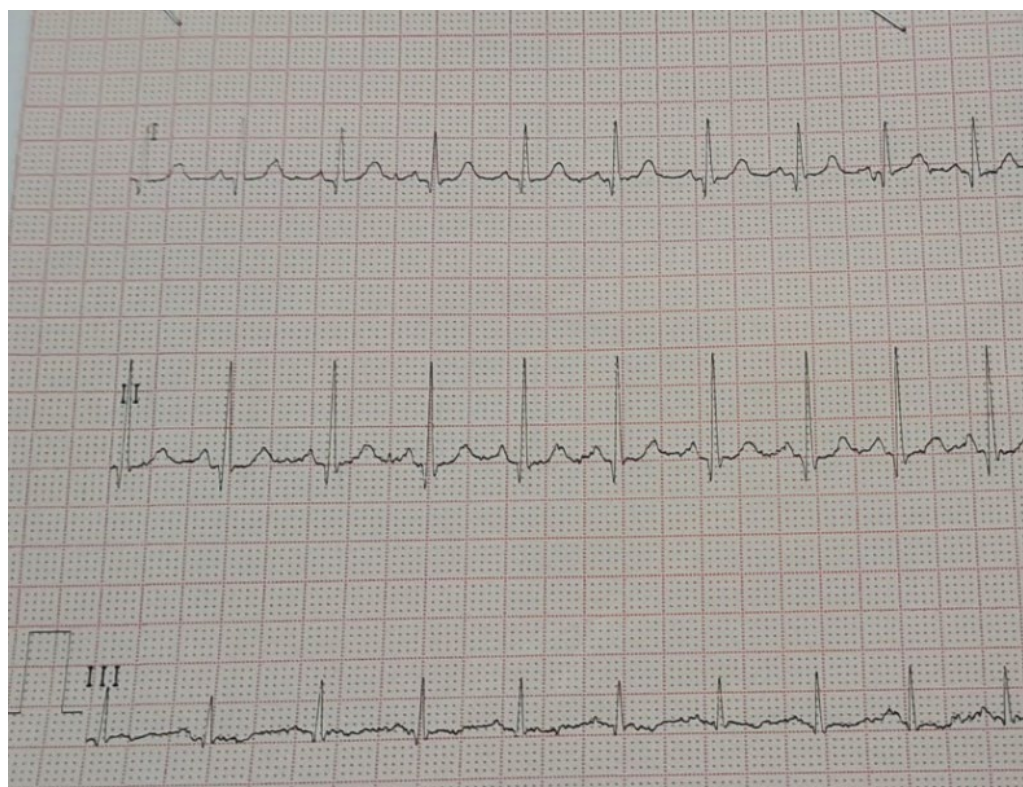
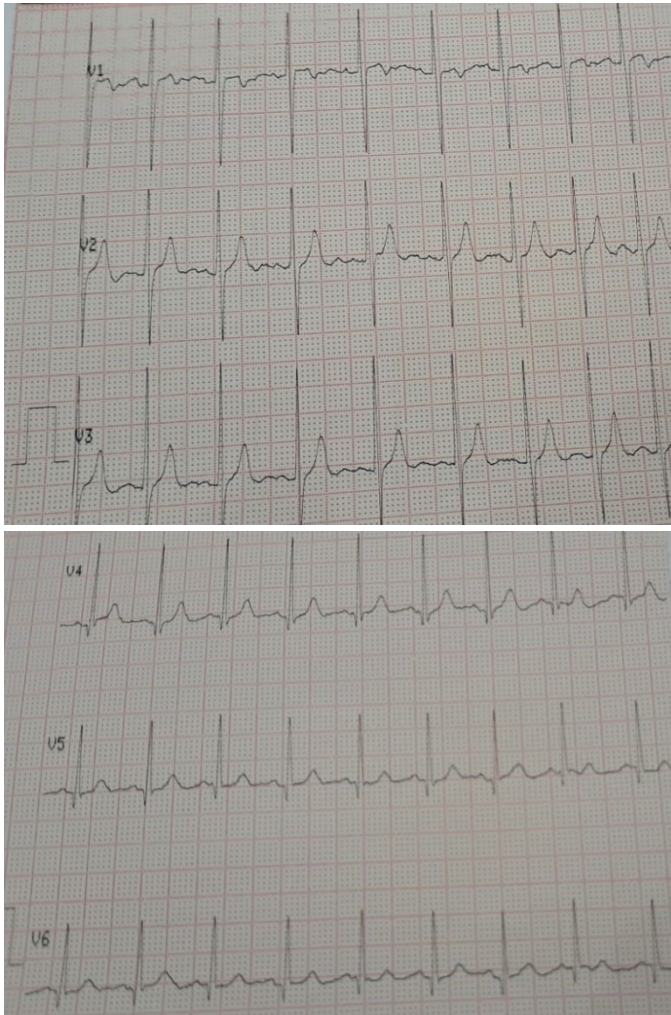


Figura 2





**DIAGNOSI:**  
Sifus solitus, arto ~~tricuspidale~~  
lieve insufficienza della valvola  
tricuspidale ~~non~~ altrimenti  
non significativi  
Altri vclori ~~nessi~~ ~~nessi~~



Michelina Sibilio



Maria Teresa Carbone



Paolo Siani

## Terapia enzimatica sostitutiva con olipudase alfa in paziente con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD): la nostra esperienza

Sibilio Michelina<sup>1</sup>, Carbone Maria Teresa<sup>1</sup>, Costabile Maria<sup>1</sup>, Bellissimo Stefania<sup>2</sup>, Chiantone Elisa<sup>2</sup>, Siani Paolo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, 80122 Napoli, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, AORN Santobono-Pausilipon, 80122 Napoli, Italia

**INTRODUZIONE:** Il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD), storicamente noto come malattia di Niemann-Pick (NPD) di tipo A (OMIM 257200), A/B e B (OMIM 607616), è una malattia da accumulo lisosomiale, trasmessa con modalità autosomica recessiva, causata da mutazioni patogenetiche nel gene sfingomielina fosfodiesterasi 1 (SMPD1), che codifica per l'enzima sfingomielinasi acida (ASM), responsabile della degradazione della sfingomielina in ceramide e fosfolina [1, 2]. Il deficit di ASM determina un accumulo di sfingomielina e di altri lipidi all'interno di tessuti ricchi di cellule del sistema reticolo-endoteliale, quali la milza, il fegato, il polmone, il midollo osseo, nei linfonodi e nelle forme più severe di ASMD anche nelle cellule neuronali [2].

L'ASMD è una malattia progressiva e multisistemica, che può colpire sia pazienti pediatriche che adulti [1,2]. L'ASMD è una malattia ultra-rara. La prevalenza dell'ASMD è stimata essere circa 0.4 – 0.6/100.000 nati. Le forme croniche sono le forme più comuni. Tuttavia la reale prevalenza e incidenza dell'ASMD non è ancora nota e potrebbe essere sottostimata. Sebbene l'ASMD tipo A è molto più frequente negli individui ebrei ashkenaziti, entrambe le forme di ASMD sono panetniche [2].

L'ASMD presenta un ampio spettro clinico di severità clinica e classicamente è suddiviso in 3 tipi principali (Figura 1):

- Neuroviscerale infantile (ASMD tipo A o Niemann-Pick tipo A)
- Neuroviscerale cronica (ASMD tipo A/B o Niemann-Pick tipo A/B)
- Viscerale cronica (ASMD tipo B o Niemann-Pick tipo B)

I sottotipi dell'ASMD riflettono un ampio spettro della malattia che varia da forme severe come l'ASMD tipo A (malattia neuroviscerale infantile) che è generalmente fatale entro i primi 3 anni di vita, a forme croniche quali l'ASMD tipo B (viscerale cronico) e ASMD tipo A/B (cronico neuroviscerale). L'ASMD tipo B è associata con minimo o assente coinvolgimento neurologico, mentre l'ASMD tipo A/B presenta manifestazioni neurologiche meno severe di quelle osservate nell'ASMD tipo A. Le forme croniche di ASMD sono associate a significative morbidità e in alcuni casi a mortalità precoce secondaria a insufficienza epatica e respiratoria [2]. Nei bambini il quadro clinico di presentazione è rappresentato da epatosplenomegalia, malattia polmonare interstiziale, citopenia, dislipidemia e ritardo di crescita con o senza coinvolgimento

neurologico. Le principali manifestazioni cliniche includono epatosplenomegalia, malattia polmonare interstiziale (ILD), trombocitopenia, tendenza al sanguinamento con ecchimosi, dislipidemia, ritardo di crescita, pubertà ritardata, osteopenia/osteoporosi, disfunzione epatica con fibrosi progressiva e coinvolgimento cardiaco [2]. La liso-sfingomielina (forma deacetilata della sfingomielina, LSM) e la chitotriosidasi (secreta dai macrofagi attivati) sono entrambe elevate nel plasma dei pazienti con ASMD, pertanto rappresentano validi biomarkers della malattia, in particolare la LSM.

La terapia di supporto è stata per anni l'unico approccio terapeutico possibile per il management della malattia ASMD. In assenza di trattamento specifico, gli studi sulla storia naturale della malattia indicano che il coinvolgimento multiorgano e il rischio di mortalità aumentano nel tempo sia nei bambini che negli adolescenti con forme croniche di ASMD, in particolare la malattia epatica e polmonare rappresentano la principale causa di morte precoce in questi pazienti.

Olipudase alfa (Xenopozyme®) è la prima terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ricombinante umana dell'ASM approvata nell'Unione Europea, negli Stati Uniti e in altri paesi, per il trattamento delle manifestazioni non-neurologiche (in quanto come per le altre ERT, anche olipudase alfa non attraversa la barriera ematoencefalica) nei bambini e negli adulti con ASMD di tipo A/B e di tipo B.

L'olipudasi alfa è risultata efficace e ben tollerata sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici con ASMD cronica [4-7]. Nel corso del trattamento con olipudase alfa i livelli dei metaboliti e i biomarkers della malattia si riducono progressivamente, confermando l'efficacia della ERT. Gli studi con olipudase alfa hanno dimostrato un miglioramento clinicamente significativo su diversi aspetti della malattia.

In particolare, i diversi studi sull'efficacia dell'olipudasi alfa nell'ASMD hanno mostrato: miglioramento della malattia polmonare interstiziale, riduzione dell'epatosplenomegalia, riduzione della lisosfingomielina e di altri biomarcatori, un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

La malattia epatica progressiva, la cirrosi e l'insufficienza epatica sono le principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con ASMD cronica [3]. Il trattamento con Olipudase alfa ha portato alla quasi completa eliminazione dell'accumulo di sfingomielina dal fegato dopo due anni. Questa clearance è stata accompagnata dalla normalizzazione del volume epatico e da valutazioni biochimiche della funzione epatica. Il trattamento con Olipudase alfa ha portato a una riduzione della splenomegalia, che ha continuato a migliorare dopo un anno di trattamento. La riduzione del volume della milza è stata accompagnata da un aumento della conta piastrinica, indicando la correzione dell'ipersplenismo secondario che contribuisce alla trombocitopenia.

Olipudase alfa è stata ben tollerata nei trial di fase 1 in pazienti adulti con forme croniche di ASMD in seguito all'introduzione di un regime di "dose escalation" (Figura 2). La dose escalation si rende necessaria per evitare che forti quantità di ceramide rilasciata per effetto del farmaco (la cui azione porta alla degradazione della sfingomielina in ceramide e fosfocolina), diventi tossica [8].

**Pazienti e metodi:** In questo studio riportiamo i dati dell'uso della ERT con olipudase alfa nell'ambito di uno studio per uso compassionevole in una bambina con ASMD cronica tipo A/B. A luglio del 2022 è stata posta diagnosi di ASMD in una lattante (P1) di 5 mesi. La piccola, sulla base del quadro clinico e del genotipo, veniva classificata come forma cronica neuroviscerale ASMD Tipo A/B, pertanto è stata considerata eleggibile alla partecipazione del programma di



terapia enzimatica sostitutiva con “olipudase alfa” per uso compassionevole. A novembre del 2022, ovvero quando la piccola aveva 7 mesi, dopo aver ricevuto il parere positivo del comitato etico e dopo aver provveduto alla raccolta del consenso informato di entrambi i genitori, è stata iniziata la somministrazione di ERT con olipudase alfa, per via endovenosa, con frequenza di ogni 2 settimane. Olipudase alfa è stata iniziata al dosaggio di 0.03 mg/Kg/dose, senza alcuna premedicazione, e successivamente è stata aumentata la dose secondo il protocollo pediatrico di “dose – escalation”, al fine di raggiungere la dose definitiva di 3 mg/Kg/dose (Figura 2). Poiché olipudase alfa è stata associata ad un aumento transitorio delle transaminasi durante la dose-escalation, prima dell’infusione della ERT con olipudase alfa e 48 ore dopo l’infusione sono stati effettuati prelievi ematici per la valutazione della funzionalità epatica, incluso il dosaggio delle transaminasi (AST e ALT), della bilirubina totale e diretta. Sulla base dei risultati delle indagini effettuate è stata modulata la dose. Nel corso del nostro studio è stata valutata la sicurezza e la tolleranza monitorando gli eventi avversi associate alle infusioni (incluse le IARs). L’immunogenicità è stata valutata analizzando anticorpi anti-olipudase della classe IgG mediante metodica immuno-assorbente legato ad un enzima (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). Per la valutazione degli outcomes e per valutare l’efficacia della ERT, alla baseline e successivamente nel corso del follow-up, con frequenza trimestrale, sono state effettuate valutazioni cliniche e laboratoristiche come riportato nella Figura 3.

**RISULTATI:** Le caratteristiche cliniche della bambina (P1) alla baseline sono riportate nella Tabella 1. La piccola da protocollo ha iniziato la ERT con olipudase alfa al dosaggio di 0.03 mg/Kg e successivamente è stato aumentato il dosaggio come da protocollo della “dose escalation” durante le prime 12 settimane di trattamento (Figura 2). Durante la quinta infusione al dosaggio di 0.6 mg/Kg/dose ha presentato a metà infusione, per la prima volta una IAR caratterizzata da comparsa di lesioni cutanee orticarioidi al tronco, al volto e in sede genitale e lieve edema della lingua, pertanto dopo aver sospeso la terapia si provvedeva alla somministrazione di antistaminico e corticosteroidi per via endovenosa, con immediata risoluzione dell’evento (Figura 4). Si procedeva inoltre alla raccolta di campioni ematici per il dosaggio degli anticorpi IgE e IgG anti olipudase alfa, risultati patologici:

Olipudase alfa IgE Ab: 1.55 (v.n. < 0.35)

Olipudase alfa IgG Ab: Positivo (> 3200)

Mast Cell Activation Tryptase: 4.4 (range di riferimento: 2.2 – 13.2 mg/L)

Successivamente si provvedeva alla modifica dello schema della “dose escalation”, in particolare si decideva di rallentare la progressione della “dose escalation” e anche della velocità di infusione, come riportato nella Figura 5. A partire dalla sesta infusione è stata avviata la premedicazione con antistaminico e corticosteroide per via orale, somministrata 12 ore e 1 ora prima dell’inizio dell’infusione, con successo. Le valutazioni cliniche e strumentali effettuate durante il periodo di follow-up hanno evidenziato: **Crescita:** Alla baseline la valutazione della crescita mediante la valutazione dello Z-score per peso e altezza con l’utilizzo di curve di crescita del Centers for Disease Control ha evidenziato una scarsa crescita (Peso: z-score -2.1) e una bassa statura (Lunghezza: z-score -0.5). Dopo 6 mesi di trattamento abbiamo osservato un lieve miglioramento della crescita staturo-ponderale (Peso: z-score -1.5; Lunghezza: z-score -0.2). **Epatosplenomegalia:** La paziente presentava alla baseline marcata epatosplenomegalia (DL fegato:100 mm; DL milza 95 mm). Durante le 12 settimane di trattamento il volume epatico e splenico è rimasto invariato. **Valutazione cardiologica:** La valutazione cardiologica con ecocardiografia ha evidenziato normale anatomia funzionale con buona cinesi biventricolare (FE 60%). Valvola mitrale con normale morfologia e flussimetria. Valvola aortica tricuspide normofunzionante. Normale origine delle coronarie. Aorta ed arteria polmonare di calibro.

L'ECG è risultato nei limiti sia alla baseline che dopo 6 mesi di terapia. **Neuropatia periferica:** Lo studio di conduzione nervosa (NCS) ha evidenziato segni di neuropatia sensoriale e motoria con caratteri dismielinizzanti. Biomarkers: La liso-sfingomielina e la chitotriosidasi sono risultate entrambe elevate nel plasma della nostra paziente alla baseline (613 nM/L e 320 mM, rispettivamente) e dopo 3 mesi di trattamento i livelli sono lievemente aumentati (693 nM/L e 484 mM, rispettivamente). **Profilo lipidico:** La paziente alla baseline presentava dislipidemia, rappresentata da ridotta quantità delle lipoproteine ad alta densità (HDL), elevati livelli dei trigliceridi (TG), del colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Nel corso del trattamento il profilo lipidico è rimasto stazionario (Tabella 2). **Indagini ematologiche per la valutazione della crasi ematica e funzionalità epatica:** Alla baseline, i livelli delle transaminasi (AST e ALT) sono risultate elevate, correlato al coinvolgimento epatico in ASMD (Tabella 2). La conta delle piastrine alla baseline è durante tutto il periodo di trattamento è risultata nei limiti. Sono risultate nei limiti alla baseline e dopo i 6 mesi di trattamento anche i livelli di bilirubina e il profilo coagulativo (Tabella 2). **Altri outcomes: Malattia polmonare:** Le immagini radiologiche (Rx torace) non hanno evidenziato alla baseline alcuna alterazione e dopo 6 mesi di trattamento non si è osservato alcun peggioramento. **Potenziali evocati uditivi:** L'esame dei potenziali evocati uditivi ha evidenziato alla baseline sofferenza del pathway acustico per alterazioni del tracciato già dalla componente periferica, in particolare a sinistra. Intervallo interpicco I-III e I-V ai limiti superiori, da attribuire al grado di maturazione piuttosto che disfunzione delle strutture troncoencefaliche inferiori. **Valutazione oculare:** La valutazione oculistica con valutazione del fondo oculare alla baseline non ha evidenziato alcuna alterazione. I potenziali evocati visivi (PEV) evocati in più prove successive mediante stimolazione binoculare con metodica flash, hanno evidenziato segnali identificabili e riproducibili ascrivibili a risposte corticali di morfologia non ben strutturata ma ampiezza conservata. Latenze della principale componente positiva ai limiti superiori di riferimento per età.

**CONCLUSIONI:** L'ASMD ha un impatto notevole e molto variabile sulla qualità della vita dei pazienti e delle famiglie, a causa della gravità della malattia e delle sue manifestazioni. Una delle principali caratteristiche dell'ASMD è l'organomegalia di grado moderato e/o severo che si manifesta precocemente nei bambini con forme croniche di ASMD e può fortemente compromettere la nutrizione di questi bambini e conseguentemente la loro crescita. La splenomegalia in ASMD è generalmente associata con aumentato rischio di sanguinamento; molti bambini con marcata splenomegalia devono necessariamente modificare anche il loro stile di vita ed evitare giochi sportivi pericolosi al fine di ridurre il rischio di rottura splenica. Nei pazienti con ASMD non trattati la dislipidemia e la trombocitopenia peggiorano significativamente nel tempo. Olipudase alfa è il primo trattamento approvato sia per pazienti adulti che pediatrici in grado di poter modificare il decorso dell'ASMD [4-7]. Nel caso da noi descritto, durante il periodo di trattamento con olipudase il monitoraggio della crescita staturponderale ha evidenziato un miglioramento del ritmo accrescitivo. Durante il periodo di studio i segni vitali, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, le dimensioni epatiche e spleniche sono rimasti stabili lungo tutto il periodo di trattamento con ERT. Alla baseline, la piccola presentava lieve ritardo motorio ma non abbiamo osservato nel corso dello studio un peggioramento del quadro clinico neurologico. Lo studio della velocità di conduzione nervosa (NCS) ha evidenziato segni di neuropatia sensoriale e motoria con caratteri dismielinizzanti, che saranno rivalutati nel tempo. La valutazione dei biomarkers nella nostra paziente, a differenza di quanto è stato osservato negli studi a breve e lungo termine sull'olipudase alfa ha evidenziato un lieve aumento nei primi 6 mesi di trattamento. La valutazione del profilo lipidico è rimasta stabile durante i periodi di trattamento, evidenziando sempre bassi livelli

delle HDL; mentre i livelli delle transaminasi (AST e ALT) sono progressivamente ridotti in particolare la ALT, indice di efficacia della ERT nonostante i bassi dosaggi e la brevità del periodo di trattamento. La conta delle piastrine è rimasta sempre nel range di normalità. La nostra paziente inoltre non presentava alcuna alterazione al fondo oculare mentre la valutazione mediante potenziali evocati visivi ha mostrato lievi alterazioni, che andranno confermate durante il periodo di follow-up. Anche la valutazione uditiva mediante potenziali evocati uditivi ha mostrato alterazioni di lieve entità, da verificare nel tempo. La nostra paziente per il breve periodo di trattamento ha ben tollerato il trattamento con olipudase, manifestando in una sola occasione (quinta somministrazione) una IAR di grado moderato, in assenza di premedicazione. La nostra esperienza ci ha permesso di valutare che l'uso della premedicazione con antistaminico e corticosteroide per via orale e il rallentamento sia "dell'incremento della dose-escalation" che della velocità di infusione sono stati efficaci nel ridurre la comparsa di IARs. Ulteriori studi sono importanti per meglio valutare se la ERT con olipudase alfa è in grado di migliorare la storia naturale dei pazienti pediatrici affetti da ASMD tipo A/B, come nel caso della nostra piccola paziente.

**Figura 1**

**Caratteristiche dei sottotipi di ASMD**

FORME SEVERE		FORME LIEVI
<p style="text-align: center;"><b>INFANTILE NEUROVISCERALE ASMD (NPD A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omogeneità della storia naturale, aspettativa di vita e cause di morte</li> <li>• Insorgenza in prima infanzia (epatosplenomegalia 2-4 mesi; sintomi neurologici/arresto dello sviluppo tra 6 e 12 mesi; ipotonia; alterazioni oculari)</li> <li>• Rapida progressione delle manifestazioni cliniche che comprendono arresto della crescita, neurodegenerazione, sanguinamento, infezioni respiratorie secondarie ad aspirazione</li> <li>• Morte entro i primi 3 anni di vita</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>CRONICA NEUROVISCERALE ASMD (NPD A/B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insorgenza nell'infanzia con prolungata sopravvivenza che si distingue dalla forma neuroviscerale ASMD</li> <li>• Lenta progressione della degenerazione neurologica</li> <li>• Sintomi neurologici variabili (lieve ipotonia/iporefflessia dovuto alla perdita di funzioni motorie e declino cognitivo)</li> <li>• Manifestazioni multisistemiche simili a quelle osservate nella forma cronica viscerale ASMD</li> <li>• Morte prematura durante l'infanzia o età adulta per malattia epatica e/o respiratoria</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>CRONICA VISCERALE ASMD (NPD B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età di insorgenza variabile da infanzia all'età adulta</li> <li>• Lenta e variabile progressione della malattia senza neurodegenerazione</li> <li>• Caratteristiche cliniche comuni che comprendono epatosplenomegalia, profilo lipidico proaterogenico, ritardo di crescita e pubertà; complicazioni includono trombocitopenia, malattia polmonare interstiziale a lenta progressione, coinvolgimento scheletrico, malattia epatica/cirrosi;</li> <li>• I pazienti possono avere una normale aspettativa di vita o possono morire prematuramente per complicanze rappresentate da malattie respiratorie, malattia epatica ed emorragia</li> </ul>

Figura 2

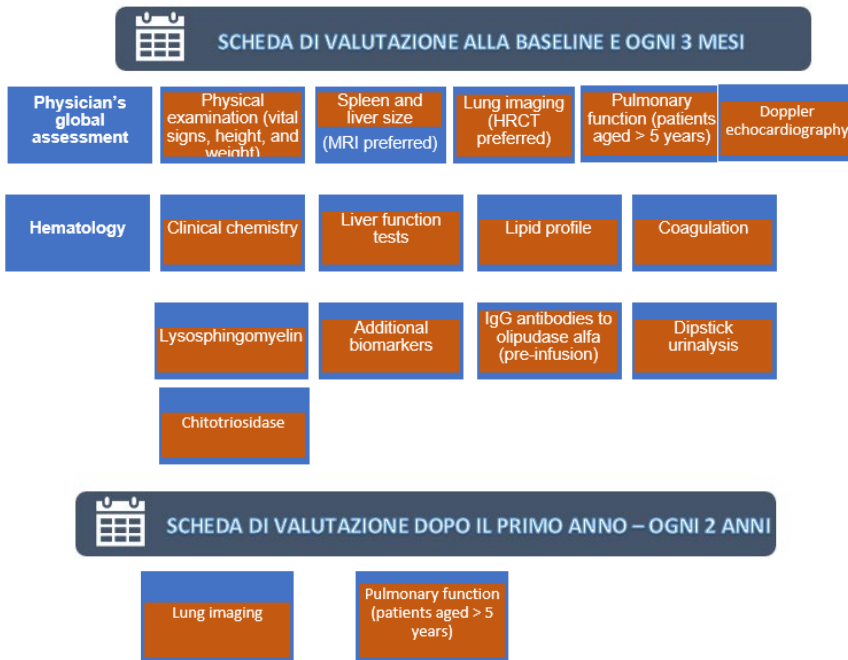
“Dose escalation” con olipudase alfa per pazienti pediatrici

Settimana	Olipudase alfa, mg/kg
0	0.03
2	0.1
4	0.3
6	0.3
8	0.6
10	0.6
12	1.0
14	2.0
≥16	3.0



AE: adverse events

Figura 3



HRCT, high-resolution computed tomography.

Figura 4

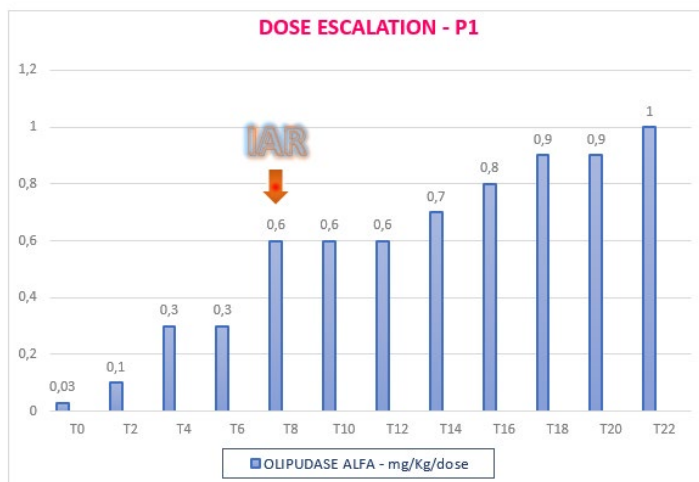


Figura 5

**“Dose escalation” – modificata nella paziente P1**

Settimana	Olipudase alfa, mg/kg	Velocità di infusione (h)
0	0.03	1
2	0.1	2.5
4	0.3	2.5
6	0.3	2.5
8	0.6	sospesa per IAR
10	0.6	5
12	0.6	4
14	0.7	4
16	0.8	4.5
18	0.9	4.5
20	0.9	6
22	1	6

Tabella 1

## CARATTERISTICHE DELLA PAZIENTE P1

	GENERE	ETNIA	Età all'esordio dei sintomi	Età all'inizio della ERT	ASM attività (leucociti periferici) nmol/mg <i>(controlli: 10 – 27)</i>	SMPD 1 varianti	Manifestazioni cliniche
P1	Femminile	Italiana	5 mesi	7 mesi	0.1	c.1630delA in omozigosi	Epatosplenomegalia Ipertransaminasemia Ritardo di crescita Lieve ipotonia assiale

Tabella 2

## Indagini biochimiche alla baseline e dopo 3 mesi e 6 mesi

P1	T 0	T 3	T 6	Valori normali
AST U/L	161	86	86	5 - 58
ALT U/L	96	25	30	8 - 40
BILIRUBINA TOTALE mg/dl	0.32	0.16	0.26	0.10 – 1.10
BILIRUBINA DIRETTA mg/dl	0.16	0.08	0.10	0.05 – 0.20
COLESTEROLO TOTALE mg/dl	172	200	236	100 - 180
COLESTEROLO HDL mg/dl	24	30	25	> 45
COLESTEROLO LDL mg/dl	107	142	177	20 - 110
TRIGLICERIDI mg/dl	207	139	215	35 - 90
Piastrine $\mu$ L	163	208	265	140.00 – 440.00
PT %	100	116	129	75 - 120
APTT sec	11.80	1.07	10.1	9.50 – 13.8
INR	1.0	0.92	0.86	0.80 – 1.20

**BIBLIOGRAFIA**

- » Breiden B, Sandhoff K. Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases Annu Rev Biochem. 2019 Jun 20;88:461-485. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111518
- » Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab. 2017 Jan-Feb;120(1-2):27-33.
- » McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KJ, Vanier MT, Zhang Q, Peterschmitt MJ Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation Orphanet J Rare Dis. 2021 May 10;16(1):212. doi: 10.1186/s13023-021-01842-0
- » Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, Jouvin MH, Nandy I, Ji AJ, Puga AC. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. J Inher Metab Dis. 2018 Sep;41(5):829-838. doi: 10.1007/s10545-017-0123-6.
- » Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, Batsu I, Fraser PA, Li J, Zhang Q, Ortemann-Renon C. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1543-1550. doi: 10.1038/s41436-021-01156-3. Epub 2021 Apr 19.
- » Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M, Witters P, Yarramaneni A, Li J, Armstrong NM, Kim Y, Ortemann-Renon C, Kumar M. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. Orphanet J Rare Dis. 2022 Dec 14;17(1):437. doi: 10.1186/s13023-022-02587-0
- » Pan YW, Tsai MC, Yang CY, Yu WH, Wang B, Yang YJ, Chou YY. Enzyme replacement therapy for children with acid sphingomyelinase deficiency in the real world: A single center experience in Taiwan. Mol Genet Metab Rep. 2023 Jan 31;34:100957
- » Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, Culm-Merdek K, Shamiyeh E, Inguilizian H, Cox GF, Puga AC. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. Mol Genet Metab. 2015 Sep-Oct;116(1-2):88-97



Giovenale Maria

## Incontro con una sconosciuta: la Sindrome Wiedemann-Steiner e la sua comorbidità con la disabilità intellettiva

*Giovenale Maria*

*Psicologa, terapeuta ABA, docente specializzata per il sostegno agli allievi con disabilità Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli. Università Degli Studi di Udine*

La sindrome di Wiedemann-Steiner (WDSTS) è una rara malattia genetica risultante da mutazioni nel gene MLL (noto anche come KMT2A) sul braccio lungo del cromosoma 11. La sindrome è stata descritta clinicamente nel 1989, ma non è stata identificata geneticamente fino al 2012.

Essa è una malattia autosomica dominante, ovvero causata da un'alterazione presente sui cromosomi non sessuali e caratterizzata dal fatto che sul cromosoma interessato è presente sia l'allele normale che la sua controparte mutata. È necessaria solo una copia anormale del gene affinché una persona manifesti la sindrome.

Come precedentemente affermato, la WDSTS è stata descritta clinicamente per la prima volta da Wiedemann nel 1989 grazie a studi ed osservazioni su un ragazzo caucasico con deficit della crescita pre e postnatale, ritardo psicomotorio, viso tondo e piatto, naso corto, occhi ampiamente distanziati, filtro lungo, rime palpebrali corte, orecchie basse e palato arcuato (Aggarwal *et al.* 2017). Negli anni seguenti, diversi studiosi osservarono casi simili a quello di Wiedemann, in particolar modo, nel 2000 Steiner descrisse una bambina di 8 anni con deficit di crescita, ritardo mentale, facies insolita e ipertricosi. Da quel momento, la sindrome ha cominciato a delinearsi in maniera sempre più chiara e fino ad oggi sembra essere presente in tutte le popolazioni colpendo allo stesso modo maschi e femmine; ancora, i casi rilevati sono attualmente non più di un centinaio ed essa sembra derivare da un evento *de novo*, ovvero si manifesta in modo sporadico in persone i cui genitori non presentano la suddetta mutazione (Aggarwal *et al.* 2017).

La base genetica di WDSTS è stata identificata nel 2012, quando la dott.ssa inglese Jones ed il suo team hanno eseguito il sequenziamento dell'intero esoma in quattro pazienti.

Attualmente i test diagnostici per l'individuazione della sindrome sono limitati, pertanto gli screening standard che si svolgono durante la gravidanza non sono capaci di diagnosticare la WDSTS precocemente. Il sequenziamento dell'intero esoma è ancora oggi l'unico modo per giungere a diagnosi certa, ma i costi di questo esame sono molto elevati e spesso i medici non parlano né offrono questa possibilità alle famiglie. Sempre più frequentemente, infatti, ai pazienti vengono fornite altre spiegazioni mediche errate o una diagnosi meno specifica e più ampia.



Come si è visto dai pazienti fino ad oggi analizzati, il fenotipo clinico della WDSTS include molteplici e differenti caratteristiche cliniche come: un grado variabile di ritardo della crescita prenatale e postnatale e caratteristiche facciali insolite tra cui: viso piatto, orecchie basse e dismorfiche, occhi ampiamente distanziati, ciglia lunghe, filtro lungo, labbro superiore sottile, palato alto arcuato e micrognazia (mandibola piccola). Le anomalie dentali descritte includono ipodonzia, eruzione dentale prematura e denti ampiamente distanziati. Queste caratteristiche diventano via via più pronunciate durante il processo di crescita (Aggarwal et al. 2017).

Le manifestazioni neuropsichiatriche includono un grado variabile di disabilità intellettiva e ritardo dello sviluppo, epilessia, andatura ampia, corpo calloso talvolta assente, comportamento aggressivo, caratteristiche autistiche, iperattività e scarso sonno (Vissers et al., 2016).

Sono state descritte anche caratteristiche muscolo-scheletriche particolari tra cui: bassa statura, età ossea ritardata o avanzata, dita corte e affusolate, clinodattilia, sindattilia, ipotonia e pectus excavatum.

In alcuni pazienti sono stati segnalati costipazione, problemi urinari e difficoltà di alimentazione. Inoltre, alcune anomalie cardiache notate coinvolgono il dotto arterioso pervio e un difetto del setto interatriale (Aggarwal et al. 2017).

### **La sindrome Wiedemann-Steiner & la disabilità intellettiva**

Soffermandoci sulla disabilità intellettiva, tutti gli studi effettuati hanno mostrato che essa è una caratteristica pressochè costante nei pazienti con WDSTS, sebbene il livello di gravità sia estremamente variabile: nel 55-60% è lieve, nel 25-33% moderata e nel 12-15% grave (Baer et al. 2018; Sun et al. 2017).

Nelle cellule eucariotiche, il DNA è racchiuso attorno agli ottameri dell'istone per formare una struttura altamente dinamica chiamata cromatina. I recenti progressi nel sequenziamento hanno consentito l'identificazione di molti modificatori dell'istone e della cromatina, coinvolti nei disturbi dello sviluppo come le diverse sindromi da disabilità intellettiva (ID), disturbi dello spettro autistico (ASD) e schizofrenia (Parkel et al. 2013; Vallianatos e Iwase 2015).

Nel 2012, la dott.ssa Jones ha dimostrato che la proteina KMT2A regola la trascrizione di più geni tra cui troviamo quelli principali che regolano lo sviluppo (Guenther et al. 2005; Zhang et al. 2013). Essa è così importante poiché è stata ritrovata nella maggior parte dei tessuti corporei compreso il cervello; in quest'ultimo essa sembra essere presente nell'ippocampo, nella corteccia cerebrale ed anche nel cervelletto (Pontén et al. 2008).

Analizzando il sequenziamento dell'RNA sui fibroblasti cutanei ottenuti da pazienti con WDSTS, si è cercato di individuare e collegare geni mal regolati con processi biologici che potrebbero essere rilevanti sia per l'ipertricosi che per la disabilità intellettiva (Mietton et al., 2018).

La disabilità intellettiva è stata frequentemente associata a manifestazioni cutanee congenite (Pezzani et al. 2015) ed i pazienti portatori di una mutazione KMT2A presentavano sia ID che ipertricosi. Sulla base di tali osservazioni è stato eseguito il sequenziamento dell'RNA sui fibroblasti cutanei di quattro pazienti con WDSTS. La cute è risultata fondamentale in queste analisi siccome, è una delle rare fonti di tessuto umano accessibile che condivide con il sistema nervoso centrale e periferico un'origine embriologica comune, ovvero l'ectoderma.

Le analisi bioinformatiche hanno identificato la presenza dell'ossido nitrico endoteliale (eNOS), noto per essere coinvolto nella promozione della crescita dei capelli e delle neuriti (Mize et al. 1998; Chen et al. 2005; Hellsten et al. 2012), come un'alterazione tipica della proteina KMT2A,

fornendo così informazioni sul ruolo cellulare di KMT2A nella patogenesi dell'ipertricosi e dei difetti cognitivi nei pazienti con WDSTS.

Bisogna tener presente che l'ossido nitrico è importante anche nella regolazione ed espressione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) che stimola la sopravvivenza e il differenziamento di alcuni neuroni e delle sinapsi appartenenti al sistema nervoso centrale e periferico in via di sviluppo e nella plasticità cerebrale degli adulti, compreso il potenziamento a lungo termine e la depressione (Mize *et al.*, 1998).

Infine, altri geni noti per essere coinvolti nel sistema nervoso centrale e risultati disregolati erano EGR3, EGR1, GATA2 coinvolti nella differenziazione delle cellule, nella trasmissione sinaptica e nella migrazione dei neuroni (Mietton *et al.*, 2018).

Inoltre, è stata identificato anche il coinvolgimento e l'alterazione della via di segnalazione WNT, rilevante per lo sviluppo del cervello in quanto permette la corretta trasmissione dei segnali tra le varie cellule (Mietton *et al.*, 2018).

Tutti questi risultati, sebbene effettuati su un numero limitato di persone affette dalla sindrome di Wiedemann-Steiner, suggeriscono la presenza di alterazioni delle vie eNOS e WNT che sembrano essere collegate alla disfunzione cognitiva tipica della patologia.

### **Bibliografia & Sitografia**

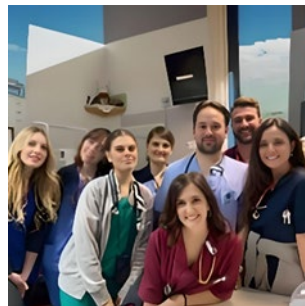
- » A. Aggarwal, D.F. Rodriguez-Buritic, H. Northrup, "Wiedemann-Steiner Syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature", *European Journal of Medical Genetics* (2017), doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.006.
- » Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, et al. "Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: a study of 33 French cases". *Clinical Genetics*, 2018 Jul; 94(1):141-152.
- » Chen, J., et al. (2005). "Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice." *Journal of Neurosciences*, 25(9), 2366–2375.
- » Guenther, M. G., et al. (2005). "Global and Hox-specific roles for the MLL1 methyltransferase." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102(24), 8603–8608.
- » Hellsten, Y., et al. (2012). "Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation." *Journal of Physiology*, 590(24), 6297–6305.
- » Mietton L., Lebrun N., Giurgea I., Goldenberg A., Saintpierre B., Hamroune J., Afenjar A., Billuart P., Biennu T. "RNA Sequencing and Pathway Analysis Identify Important Pathways Involved in Hypertrichosis and Intellectual Disability in Patients with Wiedemann-Steiner Syndrome", *NeuroMolecular Medicine*, part of Springer Nature July 2018.
- » Mize, R. R., et al. (1998). "The role of nitric oxide in development of the patch-cluster system and retinocollicular pathways in the rodent superior colliculus." *Progress in Brain Research*, 118, 133–152.
- » Parkel, S., Lopez-Atalaya, J. P., & Barco, A. (2013). "Histone H3 lysine methylation in cognition and intellectual disability disorders." *Learning & Memory*, 20(10), 570–579.
- » Pezzani, L., Milani, D., & Tadini, G. (2015). "Intellectual disability: When the hypertrichosis is a clue." *Journal of Pediatrics Genetics*, 4(3), 154–158.
- » Pontén, F., Jirström, K., & Uhlen, M. (2008). "The Human protein atlas—a tool for pathology." *Journal of Pathology*, 216(4), 387–393.
- » Sun Y, Hu G, Liu H, Zhang X, Huang Z, Yan H, Wang L, et al. "Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome". *American Journal of Medical Genetics - Part A*, 2017 Feb; 173(2):510-514.
- » Vallianatos, C. N., & Iwase, S. (2015). "Disrupted intricacy of histone H3K4 methylation in neurodevelopmental disorders." *Epigenomics*, 7(3), 503–519.
- » Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. "Genetic studies in intellectual disability and related disorders", *Nature Reviews Genetics*, 2016 Jan; 17(1):9-18. doi: 10.1038/nrg3999. Epub 2015 Oct 27.
- » Zhang, P., Bergamin, E., & Couture, J. F. (2013). "The many facets of MLL1 regulation." *Biopolymers*, 99(2), 136–145.
- » <http://www.wssfoundation.org>



Clara Coppola



Francesco Raimondi



## Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of newborn: an old friend, not always recognizable

*R. Iorio, M. Fumo, E. Scutto, Cl. Coppola, M. Vendemmia, L. Capasso, F. Raimondi*

*University "Federico II" of Naples, Department of Maternal and Child Health, Division of Neonatology and Neonatal Intensive care unit*

### Introduction:

Thrombocytopenia occurs in 7% of pregnant women. Along with other causes, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), which is an autoimmune disease with autoantibodies causing platelet destruction, must be considered in the differential diagnosis. Antiplatelet antibodies can cross the placenta and cause neonatal thrombocytopenia. The main clinical features can differ a lot, from simple petechiae to intracranial hemorrhages or hydrocephalus. Neonatal thrombocytopenia present a wide spectrum of differential diagnosis: from surface defect (amegakaryocytic thrombocytopenia), to vascular malformation (giant hemangioma), form diffuse infection (or necrotizing enterocolitis), to disseminated intravascular coagulation, respiratory disorder.

### Case report:

We describe the case of a male neonate, third child of a non-consanguineous couple, born at 37 weeks of gestational age by spontaneous delivery, weighing 2510 g (10<sup>o</sup>pc). The Apgar scores was 9 both and at 1' and 5', respectively. The pregnancy was uneventful and there was no relevant family history except for maternal immune thrombocytopenia. On clinical examination, there were no petechiae, ecchymosis or neurological signs. Laboratory tests shown PCR slightly positive, bringing us to a diagnosis of clinical sepsis (negative blood culture) and platlets count reduced to 30.000/mm<sup>3</sup>. Cerebral ultrasound was normal. He was started on antibiotic therapy, based on PCR value, and IVIG (500 mg/kg/die) to treat thrombocytopenia. He was discharged at 10 days of age with a normal clinical examination and good platlets count gain (180.000/mm<sup>3</sup>).

In this case, immunomediata or infectious etiologies still remain unclear, because of the impossibility to dose maternal anti-platelets antibodies. Although, maternal history and asymptomatic presentation suggest an immuno-mediata process due to maternal antibodies.

### Conclusion:

We strongly recommend in all newborns from mothers with immune thrombocytopenia to check the platlet count in first day of life and to perform cerebral ultrasound when the platelet count is <100.000/mm<sup>3</sup> to rule out the possibility of intracranial hemorrhage. Precocious diagnosis can prevent serious consequences of thrombocytopenia.

Furthermore, we suggest to indagate risk factors for neonatal thrombocytopenia such as maternal history of splenectomy, maternal platelet count less than 50.000/mm<sup>3</sup> in pregnancy, and neonatal thrombocytopenia in mother's previous pregnancies. In opposition to common sense, maternal platelet count at delivery is not related to the platelet count of the newborn. Lastly, we always suggest consider infection in differential diagnosis of newborn thrombocytopenia.

### **Bibliography**

- » Kalaycı H, Doğan Durdağ G, Baran ŞY, Yüksel Şimşek S, Alemdaroğlu S, Özdoğan S, Bulgan Kılıçdağ E. Pregnancy of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: maternal and neonatal outcomes. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2020 Jun 8;21(2):97-101.
- » Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenias. Arch Argent Pediatr 2021;119(3):e202-e214.



Giuseppe della Vecchia

## Plagiocefalia posizionale del neonato, vecchio problema, nuove proposte.

*Giuseppe della Vecchia – Aversa, Salvatore Vendemmia – Aversa*

### Introduzione

Per plagiocefalia si intende una asimmetria morfologiche del cranio<sup>i</sup> che può essere classificata come sinostotica o non sinostotica in relazione alla precoce fusione o meno delle suture craniche. La plagiocefalia non sinostotica è anche conosciuta come plagiocefalia posizionale (PPO) ed alcuni autori (ARGENTA et all.) ne hanno proposto una classificazione in cinque stadi a partire dalla presenza (o meno) di segni clinici quali l'asimmetria cranica posteriore, il mal posizionamento dei padiglioni auricolari, l'asimmetria frontale, l'asimmetria facciale e la presenza del bossing temporale<sup>ii</sup>. Va considerato che la classificazione della gravità della plagiocefalia può essere variabile e complessa<sup>iii</sup>, risultando quindi di utilità clinica l'associazione di metodi quantitativi non invasivi di misurazione come la valutazione dell'Oblique Diameter Difference Index- (ODDI)<sup>iv,v</sup> e del Cranio Proportional Index (CPI)<sup>vi,vii,viii</sup>. Tra i fattori di rischio<sup>ix</sup> della PPO si descrivono quelli prenatali, perinatali e postnatali. In particolare vanno annoverate le anomalie posizionali intrauterine, la dinamica del parto, la primogenitura, il sesso maschile, l'allattamento con biberon posizionando il neonato sempre dallo stesso lato, qualsiasi condizione che limiti la motilità del capo (come la prolungata ospedalizzazione) e la presenza o meno di torcicollo miogeno. Come maggiore fattore di rischio va tuttavia considerata l'esposizione prolungata al decubito supino verosimilmente riconducibile alla campagna "back to sleep" promossa nel 1992 dall'American Academy of Pediatrics (AAP), che raccomandava di posizionare i bambini sani sul lato o sulla schiena quando dormivano. A seguito delle raccomandazioni dettate dall'AAP l'incidenza della morte improvvisa in culla di 1 neonato su 300 ha subito una riduzione di oltre il 40%<sup>x</sup> con un incremento dell'incidenza della plagiocefalia posizionale variabile dal 10% al 48% dei bambini nati sani con meno di 1 anno di vita<sup>xi</sup>. Il picco di prevalenza si registra comunque intorno ai 4 mesi di vita attestandosi al 19,7%. La PPO è una problematica che merita grande attenzione, non solo per il marcato aumento della sua incidenza nel tempo, ma anche per le problematiche potenzialmente ad essa associate come ad esempio le restrizioni nei movimenti del capo, le asimmetrie nel cammino, la scoliosi facciale con dislocazione temporo-mandibolare, le disfunzioni psicomotorie, le disfunzioni della sfera otorinolaringoiatrica<sup>xii,xiii,xiv,xv</sup>. L'Osteopatia è una modalità di cura non farmacologica che utilizza un approccio manuale specifico (trattamento manipolativo osteopatico - OMT) per la risoluzione delle disfunzioni somatiche (DS)<sup>xvi</sup>. È di recente attualità il riconoscimento dell'Osteopatia come nuova professione sanitaria, a seguito della pubblicazione in Gazzetta

Ufficiale del Decreto del Presidente della Repubblica del 7 luglio 2021, n. 131. L'OMT sembra influenzare positivamente l'esito della PPO quando somministrato come trattamento integrativo alla fisioterapia o al trattamento posturale<sup>xvii</sup> e seppur le poche evidenze disponibili suggeriscono che l'OMT può essere utile nella diagnosi e nel trattamento preventivo di pazienti affetti da PPO<sup>xviii,xix</sup>, queste non ne esplorano in maniera soddisfacente l'effetto e non ne suggeriscono in modo univoco la somministrazione preventiva<sup>xx</sup>.

Considerato il recente inserimento della professione di Osteopata del panorama delle professioni sanitarie presenti, l'obiettivo di questo studio è stato trovare il grado d'effetto dell'OMT rispetto alla PPO utilizzando misure quantitative di valutazione. Gli obiettivi secondari erano le caratteristiche socio-demografiche della popolazione studiata, l'associazione della PPO al grado di Indice cefalico (CPI) e la valutazione del grado di effetto dell'OMT nelle varie sottoclassi di età dei pazienti.

### **Materiali e metodi**

Nel presente studio osservazionale descrittivo, sono state esaminate le cartelle cliniche (CC) di soggetti affetti da plagiocefalia posizionale che hanno ricevuto le cure osteopatiche nel periodo retrospettivo di 2,5 anni. Il setting di trattamento era un ambulatorio di Medicina pediatrica del Sud Italia. I criteri di inclusione della popolazione oggetto di studio comprendevano soggetti con diagnosi di plagiocefalia posizionale, con presenza o meno di fattori di rischio ed età compresa tra 1 e i 13 mesi sottoposti all'OMT. Nei soggetti con PPO sono state valutate, da Medico-Chirurgo specialista in Pediatria oltre al routinario bilancio di salute con relativi valori auxologici, la presenza di asimmetrie del capo, asimmetrie nei movimenti di rotazioni/inclinazioni del collo, la posizione dei padiglioni auricolari e delle guance, le asimmetrie morfologiche delle bozze frontali e della squama occipitale, le alterazioni morfologiche alla palpazione delle suture e/o delle fontanelle craniche. Sono stati considerati i parametri antropometrici quali l'Oblique Diameter Difference Index- (ODDI)<sup>xxi</sup> come misura primaria di valutazione dell'asimmetria cranica e il Cranio Proportional Index (CPI)<sup>xxii</sup> per la valutazione dell'indice cefalico, ricavati o mediante misurazione diretta o mediante fotogrammetria digitale<sup>xxiii,xxiv,xxv,xxvi</sup>. I pazienti che presentavano plagiocefalia non posizionale, ovvero sinostotica, paralisi celebrale infantile, patologie neurologiche conclamate, idrocefalo, pregresse fratture o traumasmi cranici, qualunque controindicazione all'OMT come da letteratura internazionale, età superiore ai 13 mesi, sono stati esclusi dal processo di revisione. Tutti i dati dei pazienti erano provenienti dalle cartelle cliniche degli stessi, nonché dal note form SOAP<sup>xxvii</sup> completo di consenso informato e privacy, informativa sul processo valutativo osteopatico al basale e alla fine del trattamento somministrato, database elettronico per valutazione fotografica digitale antropometrica, approvazione sottoscritta per la pubblicazione dei dati. A tutti i pazienti, ove ritenuto necessario e nell'intero periodo di trattamento, sono state date indicazioni sui riposizionamenti attivi da utilizzare sia nei periodi di veglia che nei periodi di sonno del neonato nel rispetto delle indicazioni dettate dall'American Academy of Pediatrics per la prevenzione della SIDS<sup>xxviii,xxix</sup> oltre a consulenze specialistiche Neurochirurgiche o Neuropsichiatriche infantili o esami strumentali come ad esempio ecografie transfontanellari quando ritenuti necessari. Le procedure per la revisione delle CC eleggibili sono state effettuate da un unico gruppo di studio e la revisione è stata effettuata da due operatori indipendenti: un operatore esterno allo studio pediatrico in cieco rispetto al protocollo e un operatore clinico. L'operatore clinico era un Osteopata iscritto al Registro degli Osteopati d'Italia (ROI) con decennale esperienza nel trattamento di patologie pediatriche. Il test t per dati appaiati è stato utilizzato con i software SPSS statistics ed.21 e Microsoft Excel 2010 per valutare il grado di differenza tra le medie (p=.05 e IC=95%). Per la

verifica della dimensione d'effetto dell'OMT è stato utilizzata la d di Cohen ( $d=.20,.50,.80$ ). Per la correlazione tra PPO e indice cefalico (CPI) è stata utilizzato l'indice di Pearson<sup>xxx</sup>.

### Risultati

Delle 39 cartelle cliniche (CC) incluse, tutte le CC dei pazienti finali con PPO sono state incluse nella revisione perché rispondenti ai criteri di inclusione. Le misure di Outcome somministrate al basale e all'endpoint comprendevano la valutazione di parametri antropometrici (ODDI e CPI), calcolati o mediante misurazione diretta o mediante fotogrammetria digitale al baseline e dopo una media di 6 settimane. Sono stati considerati eleggibili all'OMT soggetti che presentavano segni visivi e palpatori di asimmetria cranica con  $ODDI > 104\%$ <sup>xxxi</sup> anche in assenza di fattori di rischio, o soggetti che presentavano segni visivi e palpatori di asimmetria cranica con  $ODDI < 104$  ma con tre o più fattori di rischio associati. Per l'analisi di correlazione tra PPO e indice cefalico sono state considerate sottoclassi di CPI comprese tra il 82%-90%, 90%-100%,  $>100\%$  indicative rispettivamente di brachicefalia lieve, moderata e severa<sup>xxxii</sup> (Tabella 2). L'OMT somministrato è stato compreso in una durata compresa tra i 30 e i 60 minuti inclusa la valutazione, per un totale complessivo di 94 trattamenti somministrati. Sono state utilizzate tecniche dirette ed indirette di trattamento che miravano al rilascio miofasciale, bilanciamento delle tensioni membranose e craniosacrali<sup>xxxiii</sup> secondo le necessità del paziente. Un dropout di 15 pazienti è avvenuto per motivi non dichiarati e non riconducibili a motivi particolari o ad avversi riferiti. Dei 15 pazienti che non hanno portato a termine le sessioni di OMT proposte non sono stati inclusi i dati nell'analisi del grado di effetto del trattamento. Il totale dei pazienti con relative sottopopolazioni suddivise per età che hanno portato a termine le sessioni di OMT proposte, con dati antropometrici al basale e dopo 6 settimane sono riassunte in tabella 1. Il totale delle CC esaminate, con dati antropometrici (ODDI, CPI) al baseline e caratteristiche socio demografiche dei pazienti, percentuale di drop-out sono sintetizzati in tabella 3. Immagine 1 e 2 mostrano caso di paziente con Plagiocefalia posizionale pre-trattamento e post trattamento manipolato.



Pre-T0



Post-T1

**Tabella 1**  
**Valori medi misurazioni antropometriche al basale e all' endpoint pazienti sottoposti a OMT**

Misure	Baseline (ds)	6 settimane [dev. stan. = 4,8] (ds)	Differenza (IC 95%)	Numero OMT (DS)	p. value	Cohen's (d)
<b>N.24</b>						
Oddi %	105.92 (± 2.38)	102.72 (±1.54)	-3.20 (2.30-4.10)	3.3 (±1.31)	.00	1.59
CPI %	85.77 (±6.46)	86.34 (±5.91)	-.56 (-1.87-74)	3.3 (±1.31)	.38	0.09
<b>Classi di età</b>						
<b>&lt;16 sett. N. 12</b>						
Oddi%	106 (±2.79)	102.43 (±1.68)	3.57 (1.62-5.51)	3.3 (±1.31)	.00	1.55
CPI	83.64 (±6.93)	85.02 (±6.29)	1.38 (-6.98-4,21)	3.3 (±1.31)	.06	0.24
<b>&gt;16&lt;24 sett. N.6</b>						
Oddi%	105.11 (±2.47)	102.58 (±1.41)	2.53(0.05-5.11)	3.3(±1.31)	.05	1.25
CPI	86.1 (±5.87)	87.61 (±6.70)	1.51(-9.61-7.59)	3.3 (±1.31)	.68	0.23
<b>&gt;24 sett. N.6</b>						
Oddi%	106.58 (±1.22)	103.43 (±1.41)	3.15(1.45-4.84)	3.3 (±1.31)	.00	2.38
CPI	85.22 (±4.42)	85.56 (±3,5)	.34(-5.46 -4.78)	3.3 (±1.31)	.88	0.08

**Legenda:**

N= numerosità; DS= deviazione standard; Oddi=Oblique diameter different index; CPI= Cranio Proportional Index; OMT=Osteopathic Manipulative Treatment.

\* Cohen's d: interpreta la dimensione dell'effetto per il confronto di due medie di un gruppo. Possiede una interpretazione generica di d=-.20 (effetto small), d=-.50 (effetto medium), d=>.80 (effetto largo)



**Tabella 2**  
**Analisi correlazione di Pearson al basale**

		Oddi% >100<104	Oddi% >104<110	Oddi % >110	CPI% <90	CPI % >90 <100	CPI % >100
Oddi% >100 <104	Correlazione di Pearson	1	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	,291	1,000 <sup>**</sup>	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	.	.	.	,179	.	.
	N	14	0	0	12	2	0
Oddi % >104<110	Correlazione di Pearson	, <sup>a</sup>	1	, <sup>a</sup>	-,201	-,769 <sup>*</sup>	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	.	.	.	,245	,013	.
	N	0	22	0	14	8	0
Oddi % >110	Correlazione di Pearson	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	1	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	.	.	.	.	.	.
	N	0	0	3	1	1	1
CPI% <90	Correlazione di Pearson	,291	-,201	, <sup>a</sup>	1	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	,179	,245	.	.	.	.
	N	12	14	1	27	0	0
CPI % >90 <100	Correlazione di Pearson	1,000 <sup>**</sup>	-,769 <sup>*</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	1	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	.	,013	.	.	.	.
	N	2	8	1	0	11	0
CPI % >100	Correlazione di Pearson	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>	, <sup>a</sup>
	Sig. (1-coda)	.	.	.	.	.	.
	N	0	0	1	0	0	1

Legenda:

Oddi=Oblique diameter different index al basale; CPI= Cranio Proportional Index al basale

\*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (1-coda). \*\*. La correlazione è significativa al livello 0,01 (1-coda).

a. Impossibile eseguire il calcolo perché almeno una delle variabili è una costante.

Tabella 3 Caratteristiche al basale dei partecipanti allo studio				
Caratteristiche	N.	%	Valore %	ds
CC esaminate	39	100	-	-
OMT	24	61.54		
Drop out	15	38.46		
Sesso			-	-
Maschi	20	51.28		
Femmine	19	48.72		
Età diagnosi (settimane)	21.16	100	-	±14.00
Maschi	22.96	51.28		±15.73
Femmine	19.26	48.72		±12.05
Oddi %	39	100	105.47	±3.03
Oddi% >100 <104	14	35.89	101.81	±1.07
Oddi % >104 <110	22	56.41	106.58	±1.38
Oddi % >110	3	7.7	110.66	±0.57
CPI	39	100	85.59	±7.03
CPI% <90	27	69.23	82.07	±5.07
CPI % >90 <100	11	28.2	92.79	±2.30
CPI % >100	1	2.57	101.5	0
Misurazioni	39	100	-	-
FD	16	41		
MD	23	59		
Lato appiattimento occipite N.	dx	sx	dx	sx
	24	15	61.5	38.5
Lato orecchio spostato anteriormente N.	dx	sx	dx	sx
	24	15	61.5	38.5
Legenda:				
N= numerosità; ds= deviazione standard; CC=Cartelle Cliniche; OMT=Osteopathic Manipulative Treatment; Oddi=Oblique diameter different index; CPI= Cranio Proportional Index; FD=fotogrammetria digitale; MD=misurazioni dirette				

## Discussione

La misura primaria di questo studio comprendeva la dimensione dell'effetto dell'OMT valutata al basale e dopo un periodo medio di 6 settimane di trattamento in soggetti che presentavano Plagiocefalia posizionale misurata con metodiche quantitative per la valutazione della varianza della media (figura 1, figura2). La misura secondaria comprendeva le caratteristiche socio-demografiche della popolazione studiata, l'associazione tra PPO e indice cefalico (CPI) e la valutazione del grado di effetto dell'OMT nelle varie sottoclassi di età dei pazienti. Dalle misure antropometriche dei pazienti all'ingresso e dopo il periodo di trattamento sono segnalati cambiamenti statisticamente significativi di variazione della media da valori ODDI di 105,92% (DS.  $\pm 2.38\%$ ) a valori di 102,72% (DS.  $\pm 1.54\%$ ) con una differenza media di -3,20% (IC. 2.30-4.10, p.00) del rapporto dei diametri obliqui cranici misurati in tutte le classi di età valutate (Tabella 1) con un numero medio di 3,3 (DS.  $\pm 1,33$ ) OMT. La dimensione dell'effetto della cura riferito ai valori della d di Cohen è segnalato da 1.25 a 2.38, questo permette di segnalare che il trattamento manipolativo osteopatico ha avuto un effetto clinico grande. Sono state esaminate un totale di 39 CC (tabella3) comprensive di N. 20 pazienti di sesso M (51.28%) e N. 19 pazienti di sesso F (48.72%). L'età di diagnosi è leggermente più alta nei soggetti di sesso M essendo stata formulata in questi ultimi a 22.96 settimane (DS  $\pm 15.73$ ) contro le 19.26 settimane (DS  $\pm 12.05$ ) per i soggetti di sesso F. La valutazione dell'ODDI% indica una maggiore prevalenza, pari al 56% (N.22) del sottogruppo con valore compreso tra il 104% e il 110% (media 106.58%, DS  $\pm 1.38$ ). La prevalenza dei soggetti che presentano un valore ODDI% compreso tra il 100% e il 104% si attesta al 35.89% (N.14 soggetti con valore medio ODDI di 101.81% DS  $\pm 1.07$ ), mentre la prevalenza dei soggetti che presentano un ODDI superiore al 110% è del 7.7% (N.3 soggetti con valore medio ODDI di 110.66% DS  $\pm 0.57$ ). La valutazione del CPI% indica una maggiore prevalenza, pari al 69.23% (N.27) del sottogruppo con valore %  $< 90$  (media di 82.07%, DS  $\pm 5.07$ ). La prevalenza dei soggetti che presentano un valore CPI compreso tra il 90% e 100% si attesta al 28.2% (N.11 soggetti con valore medio CPI 92.79% DS  $\pm 2.30$ ), mentre la prevalenza dei soggetti che presentano un CPI superiore al 100% è del 2.57% (N. 1 soggetti valore CPI 101.1% DS  $\pm 0$ ). Dall'analisi di correlazione di Pearson (Tabella 2) si evidenzia una correlazione lineare negativa forte, statisticamente significativa, tra le variabili indipendenti ODDI ( $>104\% < 110\%$ ) e CPI ( $>90\% < 100\%$ ) (Ind. Corr. Pearson -0.769 p=0.01). Va sicuramente evidenziato come a seguito delle raccomandazioni dell'AAP l'aumento della PPO ha subito una rapida ascesa ed è dunque verosimile una stretta relazione tra decubito supino e sviluppo di plagiocefalia posizionale; tuttavia è innegabile la drastica riduzione della morte improvvisa in culla a seguito delle raccomandazioni dell'AAP. Riteniamo quindi doverosa l'indicazione di posizionare il piccolo neonato in decubito supino durante le ore di sonno e di favorire il decubito prono durante le ore di veglia che prevedono attività ludiche (Tummy time). Come indicato dai lavori di Biggs<sup>xxxiv</sup> la forma a parallelepipedo del cranio è patognomica di plagiocefalia, questo trova conferma nella nostra esperienza in quanto la totalità dei pazienti esaminati presentavano anomalie morfologiche riconducibili o ad appiattimenti della squama occipitale e delle bozze frontali, o asimmetrie posizionali dei padiglioni auricolari (Tabella 2) confermate poi, mediante l'utilizzo di calibro pediatrico<sup>xxxv</sup>, da valori ODDI% $>100$ . Van Vimmeren suggerisce di considerare come PPO clinicamente rilevanti quelle che hanno valore ODDI superiore a 104%. L'ODDI viene calcolato come il rapporto tra il maggior diametro obliquo cranico rispetto al minor diametro obliquo cranico successivamente moltiplicato x100. La CPI viene calcolata come il rapporto tra il maggior diametro trasverso (biparietale) rispetto al diametro antero posteriore cranico (misurato dalla glabella ad ophistion) successivamente moltiplicato x100. Altra metodica di misurazione largamente utilizzata è la fotogrammetria digitale che seppur ritenuta

affidabile, rapida, non invasiva e riproducibile<sup>xxxvi</sup>, può essere suscettibile di errori tecnici di misura dovuti a ingrandimento, orientamento del capo e distanza camera-soggetto<sup>xxxvii</sup>. Da un punto di vista osteopatico si pone particolare attenzione alla PPO, non solo per le problematiche ad essa associate come già esposto nell'introduzione, ma per le ripercussioni disfunzionali che ne possono scaturire. Secondo alcuni autori, l'appiattimento e l'asimmetria dell'occipite possono avere essere responsabili sia di ripercussione sugli assi e sui piani di movimento dei condili rispetto all'atlante sia di secondarie compensazioni posturali messe in atto per garantire l'orizzontalità dello sguardo<sup>xxxviii,xxxix</sup>. Pertanto, seppur è segnalato un certo grado di recupero spontaneo<sup>xl</sup>, riteniamo utile considerare tra le metodiche correttive possibili, l'invio all'OMT per favorire il recupero morfologico riducendo le asimmetrie craniche quando si registrano valori ODDI%>104 ancor più se presenti fattori di rischio.

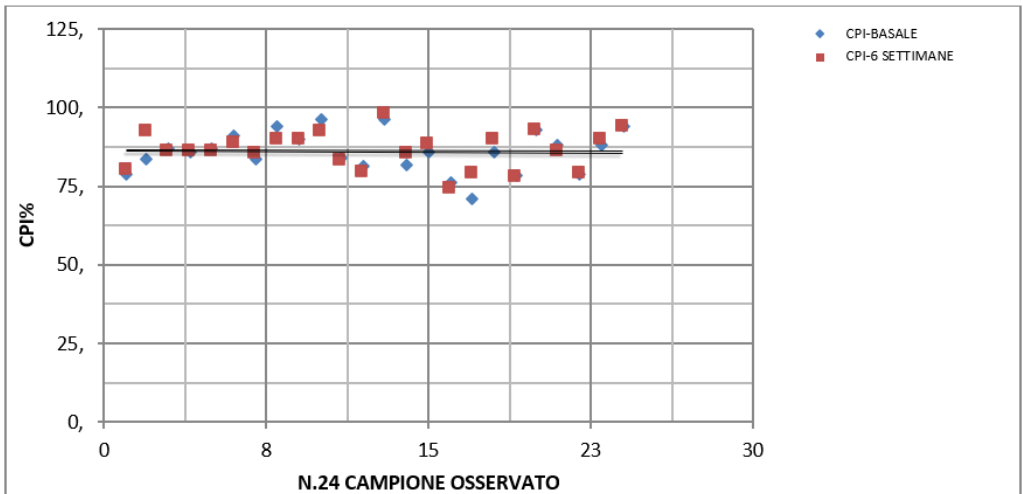
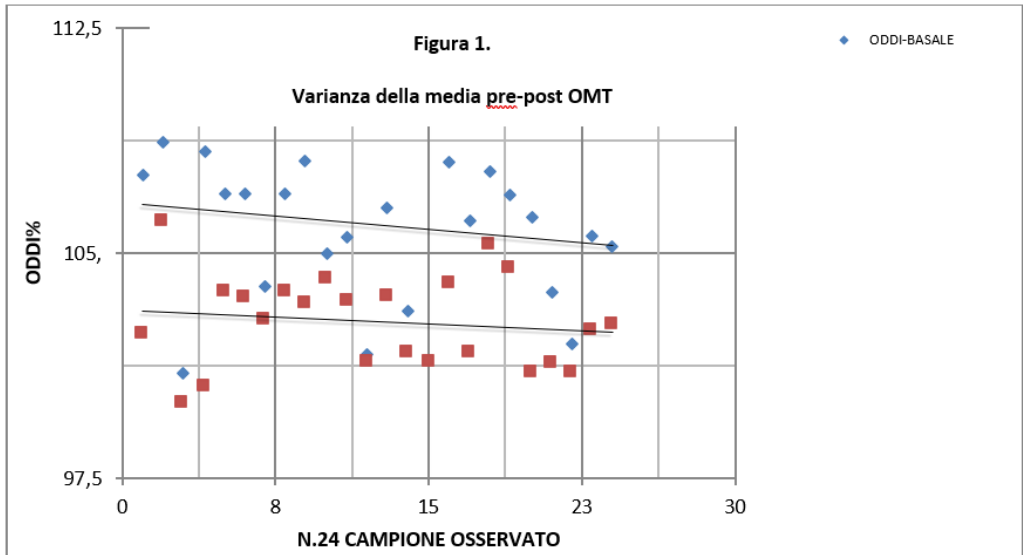


Figura 2  
 Varianza della media pre-post OMT

## Conclusioni

Nella popolazione considerata l'OMT ha avuto un effetto clinico grande con una riduzione statisticamente significativa dell'asimmetria cranica nella fascia di età compresa tra 1 e 13 mesi, senza eventi avversi segnalati o riferiti in un periodo di tempo medio di 6 settimane. Questo suggerisce che l'OMT in associazione ad indicazioni comportamentali può contribuire a ridurre le asimmetrie craniche che richiedono un trattamento terapeutico. Sono vari i potenziali bias rilevabili in questa revisione, come ad esempio l'assenza di un gruppo di controllo o la bassa numerosità campionaria di ogni singolo sottogruppo, ma la risposta terapeutica statisticamente significativa e clinicamente rilevante anche nelle fasce di età > alle 24 settimane di vita, incoraggia la progettazione di trial clinici controllati e randomizzati con numerosità campionaria adeguata.

## Bibliografia

- » <sup>i</sup>Clarren SK, Smith DW, Hanson JW. Helmet treatment for plagiocephaly and congenital muscular torticollis. *J Pediatrics* 1979;94:43-46.
- » <sup>ii</sup>Argenta L, David L, Thompson J. Clinical classification of positional plagiocephaly. *J Craniofac Surg*. 2004 May;15(3):368-72.
- » <sup>iii</sup>Glasgow, T. S., Siddiqi, F., Hoff, C., & Young, P. C. (2007). Deformational plagiocephaly: Development of an objective measure and determination of its prevalence in primary care. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(1), 85-92.
- » <sup>iv</sup>Evidence-Based Care of the Child With Deformational Plagiocephaly, Part I: Assessment and Diagnosis Wendy S. Looman, PhD,
- » <sup>v</sup>Leon N.A. van Adrichem<sup>1</sup>, Leo A. van Vlimmeren<sup>2</sup>. Validation of a simple method for measuring cranial deformities (plagiocephalometry). Submitted for publication
- » <sup>vi</sup>B Lynne Hutchison et al, A randomized controlled trial of positioning treatments in infants with positional head shape deformities. *Acta Paediatrica* 2010 99, pp. 1556-1560
- » <sup>vii</sup>Jan Regelsberger et al, High-frequency ultrasound confirmation of positional plagiocephaly. *J Neurosurg* (5 Suppl Pediatrics) 105:413-417, 2006.
- » <sup>viii</sup>Leo A. van Vlimmeren et al, Plagiocephalometry: a non-invasive method to quantify asymmetry of the skull; A reliability study. *European Journal of Pediatrics* 165: 149-157, 2006
- » <sup>ix</sup>B. Lynne Hutchison et al, Plagiocephaly and Brachycephaly in the First Two Years of Life: A Prospective Cohort Study. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 4 October 2004
- » <sup>x</sup>Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, 2005; Saeed et al., 2008; Xia et al., 2008; Losee & Mason, 2005).
- » <sup>xi</sup>Saeed et al., 2008; Habal et al., 2004; Persing et al., 2003; Xia et al., 2008)
- » <sup>xii</sup>Kane AA, Mitchell LE, Craven KP, Marsh JL. Observations on a recent increase in plagiocephaly without synostosis. *Pediatrics* 1996;97 (6, Part 1):877-85
- » <sup>xiii</sup>David DJ, Menard RM. Occipital plagiocephaly. *Br J Plast Surg* 2000;53:367-77
- » <sup>xiv</sup>Davis BE. Moon RY, Sachs HC, Ottolini MC. Effects of sleep position on infant motor development. *Pediatrics* 1998;102:1135-40
- » <sup>xv</sup>Sergueef N. et al, Palpatory diagnosis of plagiocephaly. *Complementary Therapies in Clinical Practice* (2006) 12, 101-110.
- » <sup>xvi</sup>Korr IM 2003. AN explication of osteopathic principles. Ward RC, ed. *Foundations for Osteopathic*.
- » <sup>xvii</sup>Mera iglia, Villani, Brunati et al. *La Plagiocefalia Posizionale*. The Flying Publisher Guide. 2011 Edition
- » <sup>xviii</sup>Sergueef N. et al, Palpatory diagnosis of plagiocephaly. *Complementary Therapies in Clinical Practice* (2006) 12, 101-110.
- » <sup>xix</sup>Cavalier A, Picot M-C, Artiaga C, Mazurier E, Amilhou M-O, Froye E, Captier G, Picaud J-C. Prevention of deformational plagiocephaly in neonates. [Article in Press] *Early Human Development* 2011.
- » <sup>xx</sup>Amiel-Tison C, Sayez-Papiernik E. Place de l'ostéopathie dans la correction des déformations craniennes du nouveau-né et du jeune enfant. *Progrès en Néonatalogie Association de Néonatalogie de Port-Royal* 2008;28:163-72.
- » <sup>xxi</sup>Leo A. van Vlimmeren, Plagiocephalometry: a non-invasive method to quantify asymmetry of the skull; A reliability study. *European Journal of Pediatrics* 165: 149-157, 2006
- » <sup>xxii</sup>Glasgow, T. S., Siddiqi, F., Hoff, C., & Young, P. C. (2007). Deformational plagiocephaly: Development of an objective measure and determination of its prevalence in primary care. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(1), 85-92.
- » <sup>xxiii</sup>Kolar, J. C., & Salter, E. M. (1997). Preoperative anthropometric dysmorphology in metopic synostosis. *American Journal of Physical Anthropology*, 103(3), 341-351.
- » <sup>xxv</sup>Mortenson PA, Steinbok P, Mortenson PA, Steinbok P. Quantifying positional plagiocephaly: reliability and validity of anthropometric measurements. *Journal of Craniofacial Surgery* 2006;17:413e9.

- » <sup>xxvi</sup>Heidrun Schaaf et al, Accuracy of Photographic Assessment Compared With Standard Anthropometric Measurements in Nonsynostotic Cranial Deformities. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, September 2010, Vol. 47 No. 5
- » <sup>xxvii</sup>Sleszynkl SL et al, Outpatient Osteopathic SOAP Note from: Preliminary Results in Osteopathic Outcomes-Based Research *J AM Osteopathic Ass.* Vol 105 Apr 2005 n4
- » <sup>xxviii</sup>Lipira AB, Gordon S, Darvann TA, Hermann NV, Van Pelt AE, Naidoo SD, Govier D, Kane AA. Helmet versus active repositioning for plagiocephaly: A threedimensional analysis. *Pediatrics* 2010;126:936-45.
- » <sup>xxix</sup>Peitsch WK, Keefer CH, LaBrie RA, Mulliken JB. Incidence of cranial asymmetry in healthy newborns. *Pediatrics* 2002;110:e72
- » <sup>xxx</sup>M. Ross Sheldon, *Introduzione alla statistica*, 2ª ed., Maggioli Editore, 2014, ISBN 8891602671.
- » <sup>xxxi</sup>Leo A. van Vlimmeren et al., Pediatric physical therapy is effective in reducing deformational plagiocephaly in children between two to six months of age; A randomized controlled trial. Trial registration ISRCTN84132771
- » <sup>xxxii</sup>Wendy S. Looman et al., Evidence-Based Care of the Child With Deformational Plagiocephaly, Part I: Assessment and Diagnosis. *Journal of Pediatric Health Care*. Volume 26, Number 4. *j.pedhc*.2011.10.003
- » <sup>xxxiii</sup>Foudations for Osteopathic Medicine, 1/E, by Robert C. Ward 1997. Williams & Wilkins
- » <sup>xxxiv</sup>Biggs M. Diagnosis and management of positional head deformity. *American Family Physician* 2003;67:1953e6.
- » <sup>xxxv</sup>Glasgow, T. S., Siddiqi, F., Hoff, C., & Young, P. C. (2007). Deformational plagiocephaly: Development of an objective measure and determination of its prevalence in primary care. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(1), 85-92
- » <sup>xxxvi</sup>Heidrun Schaaf et al, Accuracy of Photographic Assessment Compared With Standard Anthropometric Measurements in Nonsynostotic Cranial Deformities. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, September 2010, Vol. 47 No. 5
- » <sup>xxxvii</sup>Farkas LG. *Anthropometry of the Head and Face*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1994
- » <sup>xxxviii</sup>Sylvie L., Isabelle G., Nathalie T., Exploring the impact of osteopathic treatment on cranial asymmetries associated with nonsynostotic plagiocephaly in infants. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 17 (2011) 193e198.
- » <sup>xxxix</sup>Sergueef N. et al, Palpatory diagnosis of plagiocephaly. *Complementary Therapies in Clinical Practice* (2006) 12, 101–110.
- » <sup>xl</sup>Lynne Hutchison et al., Plagiocephaly and Brachycephaly in the First Two Years of Life: A Prospective Cohort Study. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 4 October 2004



D. Cambriglia

## Like mother like daughter: maternal and neonatal serious mastitis by *Staph. Aureus MRSA*

*C. Coppola, L. Grilli, S. Illiano, M. T. Petti, M. D. Cambriglia, M. Vendemmia, S. Salomè, L. Capasso, F. Raimondi*

*University "Federico II" of Naples, Department of Maternal and Child Health, Division of Neonatology and Neonatal Intensive care unit.*

### **Introduction:**

Mastitis is a neonatal infection, uncommon but potentially serious. The prevalence of neonatal mastitis is unknown. It occurs within the second month of life and it is related to the physiologic breast hypertrophy. The spread of bacteria to the breast parenchyma through the nipple is the most accepted pathogenesis. Most cases are due to *Staphylococcus aureus* and, less commonly, Gram-negative organisms. When evaluating infants with mastitis, the clinician must consider whether they have a concomitant serious bacterial infection (SBI) or are at risk for potentially serious complication, such as sepsis or extensive or necrotizing soft tissue infection. The evaluation and treatment approaches have varied widely, leaving clinicians with little evidence on which to base decision-making.

### **Clinical case:**

B.D.G., born at term, 41 weeks from spontaneous delivery, 3.25 kg body weight (25-50° pc) 50 cm length (50-75°pc), 34.5cm head circumference (25-50°pc) was a neonate referred to our division in 15th day of life. She presented in right mamillar region erythema, induration, and tenderness. In the following days, frank abscess appeared (3x2.5 cm). Further clinical findings included purulent nipple discharge, and axillary adenopathy. In absence of systemic signs of infection, i.e. fever, poor feeding, pale skin. The mother reported an homologous mammalian situation, with multiple, wide abscess con left breast, and also a lesion in middle of the back. Because of intense pain, breastfeed was interrupted. In suspicion of gram positive infection, both mother and son started a multidrug therapy, composed by systemic oral antibiotic (amoxicillin 80mg/kg/die) and topic ones, with rifampicin solution and topic gentamicin for 15 days. After the 10th day of therapy, both mother and son had a wide purulent effusion from the lesion. A cultural sample of this material revealed an infection by *Staphylococcus Aureus MRSA*, sensitive to few antibiotics. Because of the persistence of purulent material and some inflammatory tissue, the neonate underwent a second cycle of topic antibiotic (fusidic acid) for additional other 7 days. Necrotizing tissue needed specific aseptic medications until superficial skin covered the lesion. The mother underwent a plastic surgery consult in order to avoid any retraction process of nipple.

### **Conclusion:**

Among infants with clinically diagnosed mastitis, serious bacterial infections and adverse events were rare. Routine testing for serious bacterial infections with cultures is likely unnecessary in most afebrile well-appearing infants with mastitis. Although, also localized infection could have a severe presentation and bring some risky consequences. A wide spectrum antibiotic therapy is the first choice until any cultural sample is collected. As in this case, maternal transmission could be a source of infection for neonate.

### **Bibliography**

- » 1. Kaplan R L, Cruz A T, Michelson K A, et al. Neonatal Mastitis and Concurrent Serious Bacterial Infection. *Pediatrics*. 2021;148(1):e2021051322
- » 2. Al Ruwaili N, Scolnik D. Neonatal mastitis: controversies in management. *J Clin Neonatol*. 2012;1(4):207-210





Letizia Capasso



Francesco Raimondi



## The diagnostic challenge of Imprinting disorders in SGA Newborns: a case report

*M.T. Petti, F. Viscusi, R. Iorio, C. Coppola, G. Mazzarella, L. Capasso, F. Raimondi*

*University "Federico II" of Naples, Department of Maternal and Child Health, Division of Neonatology and Neonatal Intensive care unit.*

### Introduction:

The Silver Russell Syndrome (SRS) is a rare (1:30000 newborns) heterogeneous genetic disorder characterized by intrauterine growth retardation, postnatal short stature, relative macrocephaly, limbs asymmetry, atypical facies. SRS has heterogeneous epigenetic causes, however 40% of individuals who match the clinical criteria (Netchine-Harison clinical scoring system "NH-CSS") and undergo molecular testing have non diagnostic laboratory studies.

### Case Report:

The propositus was a male born by caesarean section, in the 37th gestational week, The pregnancy was uneventful, a non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations was performed, showing a normal male Karyotype. A 24-week fetal ultrasound showed clear evidence of IUGR. His birth weight and length were less than 3 percentiles, associated to relative macrocephaly. After birth was placed in incubator with cardio-saturimetric monitoring, and a combination of enteral and parenteral nutrition was administered to optimize the nutritional intake. On physical examination, he showed large anterior fontanel, triangular facies, clinodactyly of the fifth finger, dysplastic auricles. We did not observe hemihypertrophy. He met four of the six criteria of the NH-CSS score, and a clinical diagnosis of SRS was suspected, supported by a genetic counselling. MS-MLPA testing of the 11p5 region was performed, and the newborn was diagnosed as an epimutation carrier of SRS based on the hypomethylated status of the H19/IFG2 ICR1 allele.

**Discussion and Conclusions:** SGA Children with SRS rarely show significant catch-up growth, need early interventions for hypoglycaemia in the first years of life and a multidisciplinary evaluation for scoliosis, limb asymmetry and premature central puberty. The most used genetic techniques in patient with dysmorphism and/or congenital anomalies are Karyotype, Array CGH platforms and Whole Exome Sequencing. These tools are able to identify pathogenic variants only in a small number of individuals with SRS. A clinical assessment using the NH-CSS score and the MS-MLPA testing are still essential for an early diagnosis of SRS in SGA newborns.

**Bibliography:**

- » Abu-Amero S, Wakeling EL, Preece M, Whittaker J, Stanier P, Moore GE. Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:150–4.
- » Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;
- » Tümer Z, López-Hernández JA, Netchine I, Elbracht M, Grønskov K, Gede LB, Sachwitz J, den Dunnen JT, Eggermann T. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar features-Curation of a disease database. *Hum Mutat.* 2018



Francesco Raimondi



Clara Coppola



## Management of Newborn brachial plexus palsy

*S. Illiano, E. Scuotto, A. Ciaccio, A. Iovino, Cl. Coppola, S. Salomè, L. Capasso, F. Raimondi*  
 University "Federico II" of Naples, Department of Maternal and Child Health, Division of Neonatology and Neonatal Intensive care unit

### Background:

Neonatal brachial plexus palsy (NBPP) involves partial or total injury of nerves originated from spinal roots C5-C8. Brachial plexus birth injuries (BPBIs) are typically caused by traction to the newborn during the delivery process. Although the incidence of these injuries has decreased, they remain common. Understanding the types of nerve injury is helpful to determine their management and prognosis. Neuropraxic injuries, characterized by a focal demyelination without the disruption of axon continuity, have the best prognosis. In fact, complete recovery can be expected generally within the first 2 or 3 months of life, provided that rehabilitation therapy is started as soon as possible. On the other hand, axonotmesis and neurotmesis are unlikely to resolve in the first few months requiring surgical reconstruction interventions.

### Case report:

We describe the case of a neonate born at term (39 + 3/7 weeks) by vaginal delivery in transverse position, weighting 4210 gr (Large for gestational age, LGA). No disease in mother's medical history. On clinical examination, the neonate was active and alert showing high-quality general movements, with exception of right arm, adducted to the body. The right upper limb was flaccid, with absent movements at the shoulder and elbow. Despite this, grasp reflex was present. Moro reflex was asymmetric, clearly evident on the right side. At first, clavicle x-Ray was performed to ensure the absence of fracture, as differential diagnosis of left brachial plexus palsy. So the baby needed multidisciplinary approach, including orthopedics and physiatric evaluation. However, according to literature, electromyography and RMN were not performed. Therefore, consultant recommended to start rehabilitation therapy in order to reduce damages due to upper limb hypomobility. The newborn began rehabilitation therapy showing improvements in abduction and external rotation movements. Nowadays she is 1 month old and is undergoing rehabilitation follow-up to evaluate the complete functional recovery. Absence of symptomatology allows to avoid any additional invasive investigations or therapies.

### Conclusions:

Physical examination remains the gold standard for diagnosis. Although, during initial clinical examinations, it could be helpful to perform radiographs in order to exclude osseous injuries. Other tests such as electromyography doesn't seem to provide valuable information for prognosis. Ideal timing and indications for surgery still remains matter of debate. Serial clinical

examination still remains the best follow up option to evaluate the functional motion recovery. If complete recovery is not reached or in case of neurotmetic lesions, surgery should be considered as soon as the patient reaches 3 months of age.

**Bibliography:**

- » Mayank Priyadarshi et al, "Brachial Plexus Palsy and Ptosis in a Newborn". March 31, 2023;
- » James S. Lin MD a, Julie Balch Samora MD, "Brachial Plexus Birth Injuries". 2021;
- » Berényi M, Szeredai M, Cseh Á, "Neonatal brachial plexus palsy - early diagnosis and treatment". 2022 Jul 30.



Letizia Capasso



Francesco Raimondi



## Target therapy and neonatology: a case of anti CD-20 exposed newborn

*L. Grilli, A. Ciaccio, M. Fumo, C. Coppola, M. Vendemmia, S. Salomè, L. Capasso, F. Raimondi*  
 University "Federico II" of Naples, Department of Maternal and Child Health, Division of Neonatology and Neonatal Intensive care unit.

### Background:

Disease modifying therapies (DMTs) represent an important emerging strategy in chronic disease, with a precision medicine approach. Despite this, pregnancy and breast-feeding risk are not completely revealed. Ocrelizumab is a monoclonal antibody targeting CD20-expressing B cells used as a modifying drug in the treatment of multiple sclerosis (MS). The current recommendation is to avoid a new pregnancy within the 6th and the 12th months after the last administration of the drug, but in some cases target therapy can be the only successful option to prevent relapses. There are limited data about safety during pregnancy. Recent studies revealed that IgG1- type antibodies (like Ocrelizumab) do not cross the placenta during the first trimester of pregnancy, but drug spreading after the 16th week of pregnancy is possible. So therefore low body weight delivery, preterm birth, major malformation in fetus, miscarriages, and an increased risk of persistent low B-cells (CD20/CD19) levels in the mothers (leading to chorioamnionitis or sepsis) represent some effects of anti-CD-20 use during pregnancy. Newborn immune system impairment, in particular humoral immunity, and consequently early infection and vaccinations response are not clear.

### Case Report:

We describe here the case of a newborn from a SM-affected woman treated with DMARDs. In particular, the mother was treated with Glatiramer (first trimester), Natalizumab (second trimester), Ocrelizumab (third trimester). Morphostructural ultrasound was performed at 20 weeks with no evidence of malformations and correspondent biometry, and a karyotype on amniotic cells evidenced no anomalies. During pregnancy the mother presented B-depletion immunophenotype. A female infant was delivered by cesarean section at 40 weeks of gestation with a birth weight of 3085 g and Apgar scores of 9 for the 1 and 5 minute of life.

Considering the possible risk of low B-cells count, the baby was isolated in incubator in ambient air. In the first day of life, an early immuno-screen was performed: basal total white blood cells count with formula, immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and peripheral blood lymphocyte subsets that revealed no laboratory signs of immunodeficiency. For this reason the baby was excubated with good adaptation. Also echocardiogram was performed as malformative screening test with evidence of a little PFO.

A third level center follow-up was planned, with a periodical monitoring of total white blood cell, specific lymphocyte subsets count, like CD19 count for the administration of the weakened life vaccines.

**Conclusions:**

The risk of a potential B-cell depletion in a newborn baby from a mother MS-affected treated with Ocrelizumab needs isolation and an early immunological status assessment. The immunological evaluation includes total blood cell count, total plasma immunoglobulins and a flow cytometry to evaluate the B-line (CD19/CD20) status in order to prevent early infections. A long term follow up is advisable to monitor the immunological status and consequently give indication about vaccination schedule.

**Bibliography:**

- » Pregnancy outcome following exposure to ocrelizumab in multiple sclerosis Shin Yee Chey and Allan G. Kermode
- » Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants Riley Bove a,1,\* , Kerstin Hellwig b,1, Noemi Pasquarelli c, Francesco Borriello d,2, Ruth Dobson e, Celia Oreja-Guevara f, Chien-Ju Lin c, Dusanka Zecevic c, Licinio Craveiro c, Thomas McElrath g, Sandra Vukusic h
- » Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab Eliza F. Chakravarty,1 Elaine R. Murray,2 Ariella Kelman,2 and Pamela Farmer<sup>2</sup>

www.jpnm.com Open Access eISSN: 2281-0692  
Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2024;13(1):e130104  
doi: 10.7363/130104  
Received: 2024 Jan 04; published online: 2024 Jan 15

**Editorial**

## **The Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM) was awarded a “Journal of high cultural value” prize by the Italian Ministry of Culture: the reasons of success**

Vassilios Fanos

Editor-in-Chief of the *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*

*“The important thing is to never stop questioning.”*  
Albert Einstein

### **Keywords**

*Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine, JPNIM, “Journal of high cultural value” prize.*

### **Corresponding author**

Vassilios Fanos, Editor-in-Chief of the *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*; email: vafanos@jpnm.com.

### **How to cite**

Fanos V. The *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)* was awarded a “Journal of high cultural value” prize by the Italian Ministry of Culture: the reasons of success. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2024;13(1):e130104. doi: 10.7363/130104.

1/3

**A major award for the *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)***

Dear Readers,

I would like to share with you the news that, in November 2023, the *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)* was awarded a "Journal of high cultural value" prize by the Italian Ministry of Culture, through the General Directorate for Libraries and Copyright (with the decree D.D.G. n. 812, 16/11/2023). This is a great achievement as, in the biological-medical field, only a total of 3 journals were awarded by this decree.

**About JPNIM**

JPNIM is a peer-reviewed interdisciplinary journal which provides a forum on new perspectives in pediatric and neonatal medicine. The aim is to discuss and to bring readers up to date on the latest in research and clinical pediatrics and neonatology. Special emphasis is on developmental origin of health and disease or perinatal programming and on the so-called '-omic' sciences. Systems medicine blazes a revolutionary trail from reductionist to holistic medicine, from descriptive medicine to predictive medicine, from an epidemiological perspective to a personalized approach. The journal has relevance to clinicians and researchers concerned with personalized care for the newborn and child. Also medical humanities are considered in a tailored way.

**JPNIM Open Access policy**

JPNIM provides immediate Open Access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge. In particular, all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute/print a copy for personal and non-commercial use, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. This is inspired by the BOAI (Budapest Open Access Initiative) definition of open access.

**JPNIM Editorial Board**

The Associate Editors are renowned top scientists from 7 different countries and different disciplines (Pathology, Pediatric Surgery, Pharmacology,

Physiology, Obstetrics, Laboratory Medicine, Neonatology, Pediatrics in its different branches) and are listed below: Jacob V. Aranda (New York, NY, USA), Jaques Belik (Toronto, Canada), Sergio Bernasconi (Parma, Italy), Giuseppe Buonocore (Siena, Italy), Gavino Faa (Cagliari, Italy), Enrico Ferrazzi (Milan, Italy), Hercília Guimarães (Porto, Portugal), Amir Lahav (Boston, MA, USA), Antonino Morabito (Florence, Italy), Michele Mussap (Bologna and Cagliari, Italy), Manuel Sanchez Luna (Madrid, Spain), Umberto Simeoni (Lausanne, Switzerland), John van den Anker (Washington, DC, USA), Murat Yurdakök (Ankara, Turkey).

They are joined by the Editorial Manager of European, Mediterranean & Middle-Eastern Young Researchers: Doina Anca Plesca (Bucharest, Romania); the Associate Editors of European, Mediterranean & Middle-Eastern Young Researchers: Sertac Arslanoglu (Istanbul, Turkey), Alessandra Coscia (Turin, Italy), Angelica Dessi (Cagliari, Italy), Maria Antonietta Marcialis (Cagliari, Italy), Giuseppe Masnata (Cagliari, Italy), Gianfranco Trapani (Sanremo, Italy); the Manager of Relationships with Scientific Societies: Salvatore Vendemmia (Aversa, Italy); the Manager of Relationships with Institutions: Giuseppe Masnata (Cagliari, Italy); and the Section Editor of the "Pediatric Psychology and related issues" section: Concetta Polizzi (Palermo, Italy).

The Editorial Board consists of more than 60 experts from more than 20 countries (Argentina, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Chile, Croatia, Egypt, Estonia, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Lithuania, Malaysia, the Netherlands, Poland, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Turkey, the United States of America).

**JPNIM indexing and archiving**

JPNIM is indexed in many databases, e.g. Scopus, the Emerging Sources Citation Index (an index within Web of Science), and DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Long-term preservation is ensured by Portico (a digital preservation and electronic archiving service). Moreover, authors can archive their articles on their personal websites, institutional websites and institutional repositories.

**JPNIM is the official journal of many Societies**

JPNIM is the official journal of UENPS (Union of European Neonatal and Perinatal So-



cities), UMEMPS (Union of Middle-Eastern and Mediterranean Pediatric Societies), and 7 other major national scientific societies from Italy, Greece, Portugal, and Romania: the Portuguese Neonatal Society (*Sociedade Portuguesa de Neonatologia*, affiliated to the Portuguese Paediatric Society), the Hellenic Neonatal Society (Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία), the Hellenic Society of Perinatal Medicine (Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής), the Italian-Romanian Pediatric Society (IRPS), SIN INF (Italian Neonatal Nursing Society, *Società Italiana di Neonatologia Infermieristica*), S.I.P.Ped. (Italian Society of Pediatric Psychology, *Società Italiana di Psicologia Pediatrica*), and SIPO (Italian Society of Hospital Pediatrics, *Società Italiana Pediatria Ospedaliera*).

#### JPNIM publication

The first issue was published in October 2012, then 22 more issues came out.

To date, 31 Editorials, 226 Reviews (including Invited Reviews), 196 Original Articles, 90 Clinical Cases (sometimes also accompanied by a literature review), 15 Questions and Answers, in addition to Interviews and Correspondence, have been published. Also of note is the publication of 70 Proceedings from International Congresses and 12 Proceedings from National Congresses.

The main International Proceedings published are presented below:

- "International Workshop on Neonatology and Pediatrics": Cagliari, Italy (2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 [virtual edition], 2021 [virtual edition], 2022, 2023);
- "European Neonatal Workshop": Siena, Italy (2014);
- International Congress of UENPS: Athens, Greece (2014), Valencia, Spain (2016), Bucharest, Romania (2018), Krakow, Poland (2022);
- International Congress of jENS (joint European Neonatal Societies): Budapest, Hungary (2015), Venice, Italy (2017);
- "Transport of High Risk Infants" Conference: Oxford, United Kingdom (2017);
- "International Workshop on Intensive Care of the Newborn": Verona, Italy (2018);
- International Congress of UMEMPS: Cagliari, Italy (2019);
- International Congress of S.I.P.Ped.: Milan, Italy (2022).

The main National Proceedings published are presented below:

- National Congress of SIN (Italian Society of Neonatology, *Società Italiana di Neonatologia*): Naples, Italy (2016), Milan, Italy (2017), Rome, Italy (2018);
- National Congress of SIMP (Italian Society of Perinatal Medicine, *Società Italiana di Medicina Perinatale*): Naples, Italy (2017), Catania, Italy (2018);
- "Nobel Week" organized at Villa Nobel: Sanremo, Italy (2019, 2021);
- "Panhellenic e-Congress on Neonatology" organized by the Hellenic Neonatal Society: virtual edition (2020);
- Course "Take Care of Children": Cagliari, Italy (2020 [virtual edition], 2021, 2022, 2023);
- "School of Advanced Training on the Pediatric Microbiota": webinar (2022);
- "Course of Perinatal and Pediatric Cardiology": Cagliari, Italy (2022);
- National Congress of S.I.P.Ped.: Cagliari, Italy (2023).

Articles came from some 50 countries: Saudi Arabia, Argentina, Australia, Bali, Bangladesh, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Brazil, Canada, Chile, Croatia, Dubai, Egypt, Ethiopia, the Philippines, France, Japan, Jordan, Germany, Greece, Indonesia, India, Iran, Iraq, Ireland, Italy, Kenya, Lithuania, Morocco, Nigeria, the Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Russia, Singapore, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland, Thailand, Togo, Tunisia, Turkey, Hungary, the United Kingdom, the United States of America, and Ukraine. At the top of the contributing countries are, in descending order: Italy, Portugal, the United States of America, India, Greece, Turkey, Belgium.

#### JPNIM website views

In 2023, on JPNIM website only (i.e., not considering databases and repositories in which JPNIM articles are also listed), the views of article abstracts plus the views of article full texts were around 346,000.

#### JPNIM metrics

Regarding JPNIM metrics, CiteScore 2022 is 0.8 according to Scopus; H5-index (2018-2022) is 10 according to Google Scholar; CiteScore rank 2022 is 29<sup>th</sup> in Pediatrics, Perinatology and Child Health according to Scopus.

## I batteri pionieri pilastri della salute. Gravidanza, nascita, allattamento e crescita tra microbiomica e metabolomica



Quest'ultimo e prestigioso lavoro di Vassilios Fanos amplifica le nostre conoscenze su un mondo "sommerso e sconosciuto" che governa la vita di noi tutti.

La metabolomica soprattutto, scienza di accurata e sofisticata ricerca, di cui Vassilios è stato Pioniere, Maestro e Leader mondiale, ci sta lentamente svelando gli arcani misteri di un inarrestabile e complesso lavoro che regola, controlla e disciplina l'esistenza di ogni persona.

I metaboliti, oggetto dello studio della metabolomica, sono il linguaggio segreto tra batteri, cellule ed organismo, sono gli "SMS biologici" con cui questi mondi così lontani e così vicini, così necessari gli uni agli altri, comunicano.

I batteri sono bene organizzati in gerarchie di potere (sociomicrobiologia), dialogano tra loro e con i nostri organi tramite i metaboliti, riuscendo ad orientarli ed anche a governarli.

Leggendo questo libro possiamo anche viaggiare con la fantasia, sognando ad

occhi aperti ed immaginare che molto presto riusciremo a svelare l'arcano linguaggio e la precisa funzionalità dei batteri, per poter decifrare e capire come le malattie ci possono colpire.

Nel prossimo futuro potremo certamente disporre di un "microbiota ideale", costruito "ad personam", idoneo per una perfetta medicina personalizzata. Avremo un abito terapeutico a misura per ogni individuo, per i neonati, future mamme, ecc.

Questa onirica e meravigliosa visione per una futura speranza, ci potrà permettere una vita migliore, ancora più lunga ed in buona salute, un vero "paradiso terrestre", da godere in PACE e non in GUERRA.

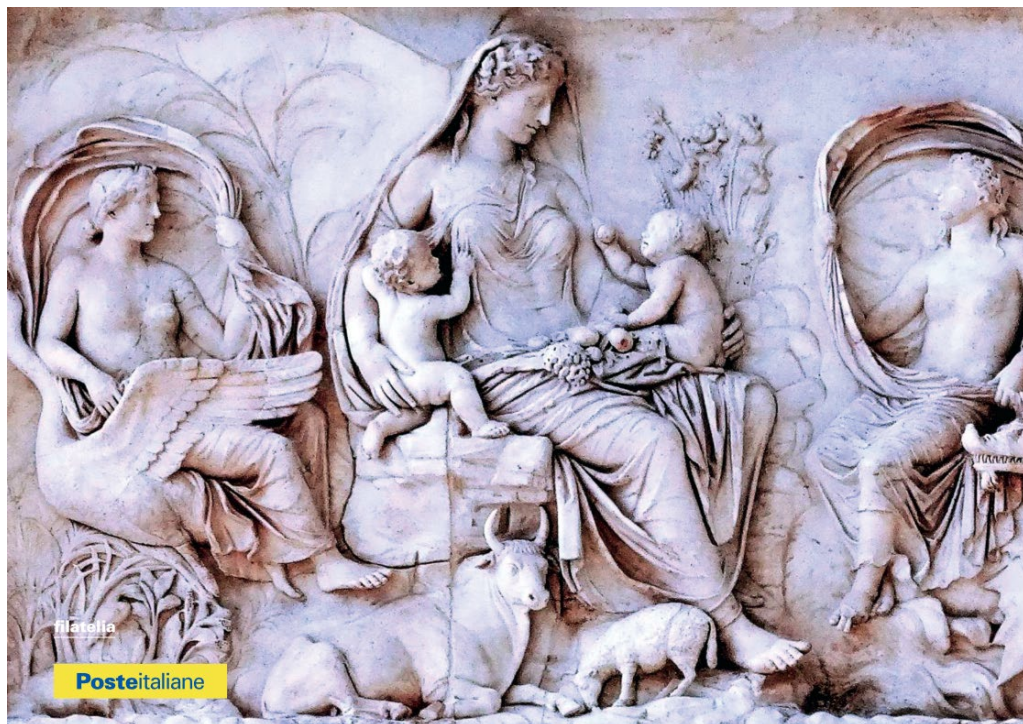
Voglio, infine, evidenziare che questa lettura mi ha anche rivelato nuove ed utili notizie sull'asse intestino-cervello-neonatale e l'autismo, sul microbiota intestinale come "agente ambientale" del cervello, sulla volatolomica, ecc.

È veramente un'opera eccezionale, utilissima per il nostro aggiornamento, per il nostro stile di vita, per la nostra alimentazione, ma soprattutto per essere più oculati sull'uso appropriato dei farmaci.

*Salvatore Vendemmia*



# CARTOLINE FILATELICHE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA PER LA PACE NEL MONDO



**XXIX GIORNATE NEONATOLOGICHE  
E PEDIATRICHE NORMANNE  
INCONTRO INTERNAZIONALE**



***La Pediatria Italiana Ospedaliera e  
la Sanità Militare Italiana  
unite per la pace nel mondo.***

*Affinché la pace e la concordia si  
stabiliscano tra le nazioni ancora in  
guerra, ed in tutte le nazioni sia  
rispettato il diritto alla vita fin dal  
concepimento di un bambino.*

Saturnia Tellus, 9 a.C., Ara Pacis, Roma

Poste Italiane - Filatelia



Posteitaliane



**XXIX GIORNATE NEONATOLOGICHE  
E PEDIATRICHE NORMANNE  
INCONTRO INTERNAZIONALE**



**La Pediatria Italiana Ospedaliera e  
la Sanità Militare Italiana  
unite per la pace nel mondo.**

*Affinché il dialogo tra le diverse religioni  
avvenga nel rispetto dell'altrui e propria  
identità, suscitando nel cuore degli  
uomini sentimenti di fraternità e di  
accoglienza.*

Poste Italiane - Filatelia

---



---



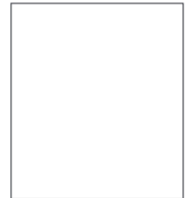
---



---



**XXIX GIORNATE NEONATOLOGICHE  
E PEDIATRICHE NORMANNE  
INCONTRO INTERNAZIONALE**



**La Pediatria Italiana Ospedaliera e la  
Sanità Militare Italiana  
unite per la pace nel mondo.**

*Quis fuit, horrendos primus qui protulit enses?  
Quam ferus et vere ferreus ille fuit!  
Tum caedes hominum generi, tum proelia nata,  
Tum brevior dirae mortis aperta via est.*

*.....  
At nobis, Pax alma, veni spicamque teneto,  
Profluat et promiss candidus ante sinus.*

*Albio Tibullo, Elegiae (I, 10)*

Acquerello del Maestro Michele Cannavale

Poste Italiane - Filatelia

---



---



---



---





A ricordo di Adriano Lieto, affabile, elegante, gentile e sorridente,  
prematamente sottratto alla nostra Amicizia ed  
all'Amore della Famiglia, da un crudele e terribile destino.





## INDICE AUTORI

- Agostiniani, Rino; 103; 216  
Alfano, Sara; 182; 238  
Andreozzi, Roberta Pia; 149; 151; 209; 212  
Arena, Mario; 149  
Arena, Renato; 149; 171  
Atzori, Luigi; 139  
Barbieri, Maria Antonietta; 216  
Basilicata, Angelo Maria; 212  
Bellissimo, Stefania; 270  
Bianchini, Sonia; 216  
Borzacchiello, C; 232  
Bottigliero, Gaetano; 67; 160; 169  
Brutti, Mattia; 153  
Buccino, S; 244  
Buononato, A; 236; 244  
Bussi, Marianna; 230; 238  
Cacace, Roberto; 153  
Cambriglia, M D; 294  
Cannas, Federico; 139; 239  
Cantelli, Carlo; 179; 212  
Capasso, L; 226; 232; 236; 244; 282; 294; 296; 298; 300  
Capasso, Maria Pia; 179; 212; 222  
Capristo, Carlo; 78  
Carbone, Maria Teresa; 270  
Cardinale, Fabio; 216  
Carrella, M; 236  
Casadio, Martina; 194  
Casale, Maddalena; 128  
Casula, Letizia; 248  
Cataldi, Luigi; 254  
Cecere, Ilaria; 246  
Celentano, C; 184  
Cerrato, Marcella; 179; 251; 267  
Cerrato, Sergio; 179; 251  
Chello, Giovanni; 190  
Cherchi, Gabriella; 216  
Cherubini, Simonetta; 171; 186; 214  
Chiantone, Elisa; 270  
Ciaccio, A; 298; 300  
Cillo, F; 236  
Cinelli, Roberto; 182; 230; 238; 242  
Cioffi, Carlo; 155; 163; 169; 250  
Cioffi, Speranza; 163; 250; 251; 267  
Ciunfrini, Antonino; 238; 242  
Colasante, A M; 230  
Colinet, C; 226; 232; 236; 244  
Comberiat, Pasquale; 91  
Comisi, Francesco; 173; 192  
Coppola, Clara; 282; 294; 296; 298; 300  
Coppola, Raffaele; 160; 169; 225; 233  
Coronella, A; 160; 169; 225  
Correa, Antonio; 203  
Corrias, Angelica; 223  
Cortes, Gian Mario; 194; 223  
Costabile, Maria; 270  
D'Amora, Stefania; 238; 242  
D'Aniello, Antonietta; 230; 238  
D'Apuzzo, Alfonso; 149; 212  
D'Ascola, G; 184  
De Ninno, P; 225  
del Giudice, Emanuele Miraglia; 85  
del Giudice, Michele Miraglia; 89  
Dell'Omo, M; 225  
Della Corte, G; 151; 155; 160; 233; 250  
della Vecchia, Giuseppe; 157; 171; 222; 284  
Di Martino, Maurizio; 246  
Di Martino, Paola; 182; 238  
Di Mauro, Giuseppe; 112  
Di Pietro, Pasquale; 254  
Di Stazio, A; 232  
Domenici, Raffaele; 196  
Evangelisti, Roberto; 238  
Falsaperla, Raffaele; 110  
Fanos, Vassilios; 31; 139; 153; 173; 192; 194; 223; 228; 239  
Ferrara, Vito; 29  
Fioretti, Maria; 190  
Forgione, Patrizia; 186  
Fumo, M; 282; 300  
Fusco, C; 155; 169; 225  
Gagliardo, Cristina; 155; 163; 169  
Galdiero, Marilena; 165  
Gallo, Pasquale; 124  
Giardino, Cleide; 194  
Giglio, S R; 173  
Giovenale, Maria; 279  
Grilli, L; 294; 300  
Guzzetti, Chiara; 248  
Ibba, Anastasia; 248  
Illiano, S; 294; 298  
Imparato, M; 182; 242  
Iorio, R; 282; 296  
Iovino, A; 298  
Kopec, Karolina; 139; 239  
Kuli Lito, Georgina; 41  
Lambiase, C V; 226; 244  
Lampis, Angelico; 248  
Leccia, Antonio; 127  
Leonardi, Silvia; 190  
Leone, S; 163  
Liguori, Carlo; 251; 267  
Liguori, Pasquale; 251; 267  
Loddo, Cristina; 153; 194; 228  
Lucignano, D; 244

Magri, Daniela; 190  
Maione, Benedicta; 190  
Malvone, P F; 232  
Manni, V; 116  
Mansi, G; 226  
Marcialis, Maria Antonietta; 223  
Marica, M; 173  
Marinelli, Viviana; 223  
Marra, V; 232  
Marseglia, Gian Luigi; 53; 135  
Mascia, Luigi; 153  
Masile, Valentina; 223  
Masnata, Giuseppe; 86  
Mastrominico, Augusto; 214; 267  
Mautone, Cinzia; 155; 163; 169; 225; 233  
Mazza, Antonio; 175  
Mazzarella, G; 296  
Melis, Camilla; 194  
Miceli, Andrea; 216  
Minasi, Domenico; 97  
Mirauda, Maria Pia; 216  
Montinaro, Carlo; 221; 254  
Montinaro, Nicola; 208  
Mormile, Raffaella; 157; 160; 207; 225; 250  
Mussap, Michele; 239  
Nassar, Carmen; 141  
Noto, Antonio; 139  
Oliva, Lucia; 149  
Oppedisano, Erminia Maria; 248  
Oppido, Guido; 94  
Pacella, D; 226  
Palma, M; 226; 244  
Paoletta, C; 226  
Parisi, Goffredo; 157; 209; 254  
Perri, Domenico; 67; 151; 155; 160; 165;  
169; 186; 209; 212; 214; 216; 222; 225;  
233; 250  
Perrotta, Silverio; 128  
Petrella, Vincenzo; 126  
Petti, M T; 294; 296  
Pezzone, Ilaria; 100; 149; 155; 160; 163;  
169; 209; 233  
Pinto, Luciano; 216  
Pintus, R; 228  
Piras, Cristina; 139  
Pisacane, Filomena; 190  
Plesca, Doina Anca; 36  
Pluvio, Rosanna; 182; 238; 242  
Raffaldi, Irene; 216  
Raimondi, Francesco; 56; 226; 232; 236;  
244; 282; 294; 296; 298; 300  
Rashad, Mahmoud M; 141  
Romano, M L; 116  
Romeo, Francesco; 153  
Rugolotto, Simone; 75; 216  
Russo, S; 226  
Salomè, S; 232; 294; 298; 300  
Sarpa, Sara; 190  
Saturno, D; 226  
Savarese, Piera; 230; 238  
Savasta, Salvatore; 173; 192  
Scala, Maria Giuseppa; 230; 238  
Schiavone, I; 160; 169; 233  
Scuotto, E; 282; 298  
Sechi, Paolo; 223  
Sedda, S; 173  
Serra, Fabiola; 153  
Siani, Paolo; 270  
Sibilio, Michelina; 270  
Silvestre, F; 236; 244  
Simeoni, Umberto; 46  
Soddu, C; 173  
Sofijanova, Aspazija; 59; 146  
Spada, Martina; 139  
Spica Russotto, Valeria; 216  
Staiano, Annamaria; 39; 216  
Terrone, G; 226  
Tippo, Enzo; 109  
Torlino, Alessandra; 238  
Trunfio, Roberto; 184  
Ummarino, Dario; 238; 242  
Vaccaro, Angelina; 196  
Vecchio, Michele; 238  
Vejseli, Besim; 146  
Vendemmia, Maria; 71; 151; 157; 165; 171;  
179; 186; 209; 214; 222; 226; 232; 244;  
251; 267; 282; 294; 300  
Vendemmia, Salvatore; 151; 157; 165; 171;  
179; 186; 209; 214; 222; 251; 267; 284  
Veneziano, Antonella; 238; 242  
Vierucci, Francesco; 196  
Villotti, Dores; 175  
Viscusi, F; 296  
Zampogna, Stefania; 216  
Zangardi, Tiziana; 216  
Zerbato, A; 182; 230

buona®

# BBmilk PDF

Post Discharge Formula



Prodotto in Italia da latte fresco di Filiera Italiana

- LAVORATO IN 48 ORE
- OTTIMA PALATABILITÀ



**ADEGUATO  
APPORTO  
PROTEICO  
ED ENERGETICO**

2 g/100ml  
71 kcal/100ml



buona®

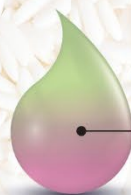
Buona Spa Società Benefit  
Via Alfieri 8, 50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel. +39 055 4201405 - [www.buona.it](http://www.buona.it)

buona®

# BBmilk

## RISO PRO

**La soluzione ideale nell'allergia  
alle proteine del latte vaccino**



**ADEGUATO  
APPORTO  
PROTEICO  
ED ENERGETICO**

1,6 g/100ml  
67 kcal/100ml



**CALCIO  
750 mg/L  
VITAMINA D  
650 UI/L**

**MCT  
NUCLEOTIDI  
DHA E ARA**

**0-12  
DALLA  
NASCITA**



buona®

Buona Spa Società Benefit  
Via Alfieri 8, 50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel. +39 055 4201405 - [www.buona.it](http://www.buona.it)



# D-Topic

## Per la cura della pelle



Dai primi giorni di vita...

...e per tutta l'età pediatrica



per aree **CIRCOSCRITTE** del corpo  
crema 30 ml

per aree **ESTESE** del corpo  
spray 100 ml

**vitamina D + AG colloidale**

Previene irritazioni e arrossamenti  
Protegge e ripara le pelli sensibili

IN CASO DI



DERMATITE DA CONTATTO



DERMATITE DA PANNOLINO



DERMATITE ATOPICA



ERITEMA SOLARE



ESCORIAZIONI E FERITE LIEVI

Buona Spa Società Benefit  
www.buona.it

buona®

# Lactobif

*Lactobacillus rhamnosus* LGG®  
*Bifidobacterium infantis* Bb-02



POSOLOGIA CONSIGLIATA  
6 gocce al dì



1 flaconcino da 8 ml consente  
un mese di trattamento

Un sostegno per il microbiota  
intestinale nei primi anni di vita

Seguici su [www.buona.it](http://www.buona.it)



buona®

Buona Spa Società Benefit  
Via Alfieri 8, 50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel. +39 055 4201405 - [www.buona.it](http://www.buona.it)

# AGGIORNAMENTI *in* NEONATOLOGIA *e* PEDIATRIA

Questa pubblicazione esprime l'impegno della SIPO a confronti utili per l'aggiornamento e la discussione su nuovi e vecchi problemi diagnostici, terapeutici e comportamentali che, sicuramente, contribuiranno a migliorare la qualità delle cure erogate. Queste pagine, inoltre, dimostrano quanto utile e produttivo sia il progetto "La SIPO nel Mondo", e quanta importanza abbiano avuto le "Giornate Neonatologiche e Pediatriche Normanne". Favorendo incontri e collaborazioni internazionali, hanno dato vita a peculiari aggregazioni e rapporti professionali che, sempre più, favoriranno la crescita della medicina pediatrica in Italia e nel Mondo. Tali "aperture" potranno creare occasioni per meglio conoscersi e capirsi e, probabilmente, potranno stimolare e favorire l'idea di "Pace nel Mondo".



ISBN 979-12-81558-34-2



9 791281 558342

€ 10,00



Cuzzolin  
cuzzolineditore.it

