

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Inquinanti atmosferici nei
primi periodi di vita e salute
del bambino

La sindrome del colon irritabile:
una guida pratica per la diagnosi
e il trattamento

L'ecografia polmonare in
pediatria: vantaggi e limiti

Le infezioni sessualmente
trasmesse: raccomandazioni
pratiche per il pediatra che
si relaziona con i giovani
adolescenti

La diagnosi di tubercolosi
in età pediatrica



2024

Cari soci e amici, questo secondo numero della nostra rivista esce pochissimi giorni prima del nostro XXXVI Congresso Nazionale, che terremo a Firenze: ci riuniremo, infatti, dal 5 al 7 luglio per **'Pediatría Preventiva e Sociale: il pianeta delle nuove generazioni'**. Gli ultimi preparativi fervono e vi attendiamo numerosi a questo nostro importante appuntamento. Al centro del dibattito avremo l'aggiornamento della nostra **Guida pratica per la gestione della febbre e del dolore in età pediatrica**, pubblicata nel 2016 che gli autori hanno perfezionato fino a pochissimo tempo fa. È poi pronta la stampa della **Guida pratica di ortopedia in età pediatrica**, che verrà distribuita a tutti i Pediatri in sede congressuale, un motivo in più per non mancare. Ampio spazio verrà dato poi al confronto sulla **Consensus 'Il bambino e l'adolescente che praticano sport'**, e a quello sulla traduzione del Who Pocket Book, nonché a tutti gli altri progetti in divenire in cui la SIPPS è impegnata e coinvolta. Vi segnalo inoltre i diversi corsi teorico-pratici del venerdì pomeriggio e le relazioni specificamente dedicate alle tematiche della Pediatría Preventiva e Sociale. Come sempre, giornate ricche, intense, di elevatissima formazione scientifica, grazie anche alla partecipazione di numerosi discussant di fama internazionale.

In questo numero parleremo di ambiente e salute, un tema molto caro alla SIPPS, grazie al professor **Bernasconi**, che approfondirà la questione anche con una relazione dedicata all'interno del Congresso Nazionale. Il dottor **Tomà** ci guiderà poi nell'interpretazione di un esame particolarmente complesso, l'ecografia polmonare, mentre la dottoressa **Fornaroli** ci parlerà della sindrome del colon irritabile. Sposando poi in pieno il tema dell'educazione alla sessualità approfondiremo, con il professor **Cascio**, la questione delle infezioni sessualmente trasmesse nell'adolescente, dalla diagnosi al colloquio con il paziente. Parleremo, infine, di una malattia molto più diffusa anni addietro, ma che ancora oggi può essere rilevata: la tubercolosi. Chiudono il numero le nostre due rubriche: "Dalla Letteratura", a cura del professor **Principi**, e "Il triage telefonico" del dottor **Venturelli** che sarà infine anche uno dei due protagonisti delle videointerviste di questa uscita, insieme alla professoressa **Maria Esposito**.

Come sempre, argomenti interessanti, dal taglio pratico e preziosi per il nostro aggiornamento.

Vi lascio quindi alla lettura e vi do appuntamento a Firenze, vi aspetto!

Con stima e affetto
Giuseppe Di Mauro



Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

Vuoi pubblicare un contributo
sulla rivista SIPPS?
Consulta le norme editoriali



2024

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

ANNO XIX - Numero 2 - 2024
ISSN 1970-8165



AGORÀ	4
Inquinanti atmosferici nei primi periodi di vita e salute del bambino <i>Sergio Bernasconi</i>	8
La sindrome del colon irritabile: una guida pratica per la diagnosi e il trattamento <i>Silvia Iuliano, Marialuisa Labate, Matilde Petz, Alessia Ghiselli, Francesca Vincenzi, Fabiola Fornaroli</i>	13
L'ecografia polmonare in pediatria: vantaggi e limiti <i>Paolo Tomà, Anna Maria Musolino</i>	20
Le infezioni sessualmente trasmesse: raccomandazioni pratiche per il pediatra che si relaziona con i giovani adolescenti <i>Luca Pipitò, Antonio Cascio</i>	25
La diagnosi di tubercolosi in età pediatrica <i>Samantha Bosis, Federica Ceroni</i>	32
DALLA LETTERATURA	38
<i>A cura di Nicola Principi</i>	
IL TRIAGE TELEFONICO	43
<i>A cura di Leo Venturelli</i>	

INTERVISTE	GUARDA I VIDEO
-------------------	-----------------------

L'«etichetta» per un triage telefonico efficiente e produttivo

Intervista al dottor Leo Venturelli



Razionale per un impiego consapevole della melatonina nei disturbi del sonno del bambino

Intervista alla Professoressa Maria Esposito



SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Elena Chiappini, Maria Elisabetta Di Cosimo, Lucia Leonardi, Andrea Pession, Attilio Varricchio

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Luigi Terracciano

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

RESPONSABILE RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Michele Fiore, Leo Venturelli

RESPONSABILE DEI RAPPORTI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DELL'AREA PEDIATRICA

Giuseppe Saggese

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Nicola Principi

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Luca Bernardo, Gianni Bona, Elena Chiappini, Maria Elisabetta Di Cosimo, Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio, Michele Fiore, Ruggiero Francavilla, Daniele Ghiglioni, Paola Giordano, Valentina Lanzara, Lucia Leonardi, Gianluigi Marseglia, Vito Leonardo Miniello, Andrea Pession, Giuseppe Saggese, Luigi Terracciano, Giovanna Tezza, Attilio Varricchio, Leo Venturelli, Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma – N. 7/2005

Sede SIPPS - Via Salvatore Di Giacomo, 14

81031 Aversa (CE) - Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

Editore - Sintesi InfoMedica S.r.l.

Via Brembo, 27 - 20139 Milano

Numero iscrizione ROC 40183

Periodicità - trimestrale

Redazione - redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò - m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

NEW PRESS EDIZIONI srl

Via della Traversa 22

22074 LOMAZZO (CO)

© 2024 Sintesi InfoMedica S.r.l.

LE INIZIATIVE EDITORIALI E I GRUPPI DI LAVORO DELLA SIPPS PER IL 2024

■ Consensus “Il bambino e l’adolescente che praticano sport”

“È un documento rivolto a tutti gli operatori per parlare dei tanti vantaggi che lo sport ha in età evolutiva ma anche per invitare a stare attenti ai rischi che potrebbero eventualmente esserci perché lo sport non è semplice attività fisica ma è un particolare tipo di attività che richiede competenza e regole”, spiega **Domenico Meleleo, pediatra di famiglia**, esperto di nutrizione sportiva, responsabile dell’area attività fisica e sport di FIMP e SIPPS.

“Lo sport - continua Meleleo - dà tanti benefici fisici e psicologici ma ha anche dei risvolti di possibili rischi per salute, sia fisica sia psicologica, che devono essere conosciuti dai pediatri”. La *Consensus* “Il bambino e l’adolescente che praticano sport” vuole quindi essere uno strumento a disposizione degli operatori affinché lo sport venga incoraggiato ma possano anche essere riconosciuti eventuali segnali di disagio. Il documento è realizzato da SIPPS, FIMP, SIAIP (Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica), SITOP (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica); SIMA (Società Italiana di Medicina dell’Adolescenza); SINUT (Società Italiana di Nutraceutica); SISMES (Società Italiana di Scienze Motorie e Sportive); SIPEC (Società Italiana Pediatria Condivisa); SIMPE (Società Italiana Medici Pediatri) e l’Associazione Psicologi dello sport.



■ Traduzione *Who Pocket Book*

È stato affidato alla SIPPS l’importantissimo e prestigioso compito di tradurre in lingua italiana il *Who Pocket Book On Primary Care In Pediatrics*. Tale richiesta è motivo di orgoglio della nostra Società. Si tratta di un manuale edito da un panel di esperti (numerose) dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e di revisori esterni (altrettanto numerosi), un volume tascabile dove vengono

prese in considerazione la gran parte delle patologie dell’età pediatrica, in maniera schematica e sintetica. Inoltre, tutta la parte iniziale del “tascabile” è dedicato alla *primary care* pediatrica e ai suoi bilanci di salute. Il coordinamento è stato affidato alla dottoressa **Margherita Caroli**.

■ Aggiornamento della Guida pratica per la gestione di febbre e dolore in età pediatrica

La febbre rappresenta uno dei segni/sintomi di più comune osservazione nella pratica clinica del pediatra. Anche il dolore acuto costituisce un sintomo molto frequente nei bambini di ogni età. Se la gestione della febbre tende a essere caratterizzata da un eccesso di trattamento, spesso a causa dell’ansia e della *fever phobia* dei genitori, quella del dolore, al contrario, appare improntata al sotto-trattamento. La **Guida pratica per la gestione di febbre e dolore in età pediatrica, pubblicata dalla SIPPS nel 2016, è stata, per tutti questi anni, un vero e proprio punto di riferimento per i pediatri italiani** che necessitavano di una linea di indirizzo per la gestione ottimale di questi disturbi.

Tuttavia, in questi 7 anni, la Letteratura scientifica si è arricchita di nuove evidenze, che rendono necessaria una revisione dei contenuti di questo importante documento, lavoro che verrà portato avanti dagli estensori iniziali del documento, in collaborazione con le “nuove leve” che si stanno affermando in questi anni, per fornire direttive sempre aggiornate alle più recenti evidenze scientifiche. L’aggiornamento verrà presentato in occasione del Congresso Nazionale della SIPPS, in programma a Firenze dal 5 al 7 luglio.



■ Aggiornamento della Guida pratica di ortopedia pediatrica

Nel 2020 la SIPPS, in collaborazione con la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica (SITOP) ha realizzato questa *Guida pratica, nata dall'esigenza di rafforzare e consolidare la collaborazione tra i pediatri, in particolare i pediatri di famiglia, e gli ortopedici*, nella prevenzione e nell'intercettazione delle patologie ortopediche in età pediatrica, soprattutto (ma non solo) in occasione dei bilanci di salute. La Guida non rappresenta un esaustivo trattato di Ortopedia, ma ha come scopo principale la necessità di affrontare le diagnosi delle patologie ortopediche, con la finalità di fornire gli strumenti atti a promuoverne un rapido riconoscimento per indirizzare i bambini e gli adolescenti alla consulenza ortopedica nei tempi e nei modi corretti e condivisi. Purtroppo, la pandemia ha permesso di presentare questo importante documento solo online e fino a questo momento i pediatri italiani non ne hanno potuto avere una copia cartacea a disposizione nella propria libreria. Quest'anno intendiamo risolvere questo problema e distribuirla a tutto coloro che parteciperanno al Congresso Nazionale SIPPS di Firenze: in occasione di tale evento gli Autori ne rivedranno alcune parti e aggiorneranno con le ultimissime novità le parti che nel frattempo potrebbero necessitare di un upgrade, sempre nell'ottica di fornire informazioni quanto più recenti possibile. **Supervisionerà il lavoro il nuovo Presidente della SITOP, Antonio Andreacchio, insieme al Presidente uscente, Antonio Memeo.**



■ “Handbook” in ORL Pediatrica

“In tema di otorinolaringoiatria pediatrica abbiamo deciso di curare la stesura di un manuale che contenga le evidenze degli ultimi 25 anni. Il nostro obiettivo è realizzare uno strumento di formazione e informazione che consenta di “cono-

scere per riconoscere”, sottolinea **Attilio Varricchio, docente universitario presso l'Università del Molise** e consigliere SIPPS. “Il Manuale che vogliamo realizzare sarà innanzitutto un testo multimediale che prevede anche dei videoclip sulle procedure diagnostiche e terapeutiche. Inoltre, abbiamo coinvolto nella realizzazione dell'*handbook* anche gli ospedali pediatrici italiani in modo che possano comunicare tra loro in un percorso transdisciplinare e con la pediatria del territorio. La Guida si focalizzerà su sintomi di frequente riscontro nell'ambulatorio pediatrico, ma particolare attenzione verrà data ai nuovi strumenti diagnostici, che, per esempio, consentono lo studio delle vie aeree superiori per trattare il reflusso faringeo”.

■ Guida pratica per la diagnosi, la prevenzione e la terapia di primo livello dei disturbi del comportamento alimentare

“Negli ultimi anni i disturbi del comportamento alimentare, in età pediatrica e adolescenziale, stanno aumentando, con incremento di casi a esordio precoce rispetto a quelli cui si era usualmente abituati. Da qui la necessità di realizzare una guida per aggiornare i pediatri, portando all'attenzione anche i disturbi meno noti per migliorare la prognosi, associata a una diagnosi tardiva”, spiega **Margherita Caroli, dottoressa di ricerca in Nutrizione dell'età evolutiva** ed esperta SIPPS per i problemi alimentari. “Oltre ai disturbi comportamentali maggiori, come anoressia e bulimia, ci sono, infatti, anche altri problemi - prosegue l'esperta - come, ad esempio, il difetto di masticazione, un problema che in alcuni casi è favorito da paure materne di soffocamento: i bambini si rifiutano di imparare a masticare e i genitori continuano a proporre cibi omogeneizzati, con conseguente rischio di alimentazione selettiva e problemi odontoiatrici”. Questi problemi rappresentano un importante focus su cui il pediatra deve sapersi orientare in modo da poter intervenire il più precocemente possibile.

■ Documento sugli effetti extrascheletrici della vitamina D. Raccomandazioni

Nel 2015 il professor **Giuseppe Saggese** ha curato la stesura di un importante documento: la *Consensus* “Vitamina D in età pediatrica”. “Il ruolo della vitamina D - chiarisce **Maria Carmen Verga, pediatra di famiglia dell'ASL Salerno** e Segretario nazionale SIPPS - negli ultimi anni è stato oggetto di una delle maggiori rivisitazioni da parte di studiosi e ricercatori”. Non solo sono state meglio approfondite le classiche azioni scheletriche della vitamina D, ma sono state anche evidenziate nuove azioni della vitamina, oggi conosciute come azioni “extrascheletriche”. Il nuovo documento, promosso e coordinato dal professor Saggese, ha lo scopo di chiarire l'appropriatezza di alcune indicazioni attraverso una revisione

sistematica della letteratura, per arrivare alla formulazione di raccomandazioni che orienteranno il pediatra a un corretto utilizzo della vitamina D.

■ Triage telefonico ed educazione alla salute

Come avviene in pronto soccorso, quando in fase di triage bisogna capire qual è la gravità della situazione in cui si trova il paziente, così abbiamo pensato di creare un piccolo manuale che possa dare al pediatra degli strumenti per affrontare un triage telefonico, finalizzato a dare indicazioni operative al genitore in caso di consulto per patologia acuta: portare il bambino a visita, indirizzarlo in ospedale o dare solo dei consigli telefonici”, spiega **Leo Venturelli, responsabile Educazione salute e comunicazione SIPPS** e Garante dei diritti dell’infanzia e dell’adolescenza per il Comune di Bergamo.

■ Guida pratica in oncologia dell’età pediatrica

La Guida avrà lo scopo di sistematizzare il sospetto diagnostico, la “care” e la presa in carico del paziente pediatrico oncologico, da parte del pediatra “generalista”. “Abbiamo deciso di curare la stesura di una guida pratica che contempli uno degli argomenti più sentiti anche dai pediatri di famiglia”, così ci dice il Prof. **Andrea Pession (Bologna)**. “Daremo molta enfasi a come si sospetta una patologia oncologica e forniremo gli strumenti pratici per la gestione di questi pazienti complessi da parte del pediatra di riferimento. Le nuove terapie (e le loro “complicanze” a gestione domiciliare), i nuovi progressi fatti dall’oncologia pediatrica, i campanelli di allarme, il calendario vaccinale, sono solo alcuni degli argomenti che tratteremo nella Guida”, conclude il Prof. Pession.

■ Prende il via il progetto ‘Chiedi a me’; i ginecologi e i pediatri rispondono alle domande dei giovani sulla sessualità

Dopo il successo ottenuto alla sua presentazione durante il Congresso Nazionale SIPPS di Bologna dello scorso novembre, continua il progetto ‘Chiedi a me’, scaturito dalla Guida di Ginecologia dell’infanzia e dell’adolescenza, destinato agli adolescenti e ai loro genitori.

Un’iniziativa realizzata grazie a un linguaggio innovativo, proprio quello degli adolescenti. “Si tratta di una serie di brevi video, della durata massima di 1 minuto - ha reso noto Di Mauro - durante i quali un professionista risponderà alle domande, ad esempio sulla prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili, sulle mestruazioni, su tutta la parte sessuale e affettiva, utilizzando un linguaggio scientifico ma con modalità proprie di un adolescente”.

“Un modo - ha precisato - per testimoniare la presenza della nostra Società scientifica al fianco delle giovani generazioni, quelle presenti e quelle future. Anche quest’anno, dunque, la SIPPS dà e darà un contributo importante a 360 gradi”. I video sono disponibili sul sito della SIPPS al seguente indirizzo:

<https://www.sipps.it/attivita-editoriale/video-interviste/video-ginecologia/>

CHIEDI A ME

Scopri le risposte alle domande più frequenti

Le risposte dei pediatri e dei ginecologi agli adolescenti, su www.sipps.it/attivita-editoriale/video-interviste/video-ginecologia

SVILUPPO, MESTRUAZIONI, CONTRACCZIONI, INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE, EDUCAZIONE ALLA SESSUALITÀ

SIPPS
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

XXXVI CONGRESSO NAZIONALE SIPPS
Pediatria Preventiva e Sociale:
il pianeta delle nuove generazioni



5-7 Luglio 2024
Firenze - Palazzo degli Affari



SIPPS
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE



INQUINANTI ATMOSFERICI NEI PRIMI PERIODI DI VITA E SALUTE DEL BAMBINO

Sergio Bernasconi

Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Parma

Riassunto

Negli ultimi anni si sono moltiplicate le ricerche per meglio comprendere quali rischi l'inquinamento ambientale, in particolare quello atmosferico, comporti per la salute umana. Molti studi si sono focalizzati sulle prime età della vita (pre- e post-natale) perché in questo periodo la tossicità dei diversi elementi chimici diffusi nell'aria è nettamente superiore rispetto a quella nell'età adulta. Inoltre, vengono attivati meccanismi epigenetici che favoriscono lo sviluppo di malattie in tutto l'arco vitale. Tra gli elementi chimici un ruolo importante viene svolto dal particolato, nel suo insieme o nei singoli costituenti. A ciò si aggiunge l'azione degli interferenti endocrini e quella, più recentemente in via di valutazione, delle microplastiche. Nell'ambito di una politica globale di prevenzione è fondamentale l'azione educativa per le famiglie svolta dal pediatra che deve essere formato e informato sull'evoluzione delle conoscenze di quella che viene definita la "medicina ambientale".



Introduzione

Sono utili alcune premesse generali per meglio inquadrare il rapporto tra inquinamento e salute dei bambini.

1. Negli ultimi decenni le ampie e profonde modificazioni ambientali prodotte dalle attività umane hanno posto in primo piano la necessità di meglio comprendere le possibili conseguenze sulla salute umana vista nella prospettiva *One Health*. Con questa definizione, nata da un accordo internazionale (*World Health Organization – WHO, United Nations – UN, Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO, World Organisation for Animal Health – WOAH*) si vuole sottolineare come la difesa dello stato di buona salute debba comprendere non solo l'uomo, ma anche il mondo animale e l'ambiente in generale.¹
2. Una particolare attenzione va posta all'inquinamento atmosferico (IA) che viene considerato una delle priorità in termini di salute pubblica, per l'elevato tasso di morbilità e mortalità di cui è responsabile. Secondo stime del WHO circa il 90% della popolazione mondiale respira aria con elevata concentrazione di inquinanti e circa 7 milioni di persone muoiono ogni anno per l'inquinamento atmosferico.
3. Rispetto all'adulto la maggiore sensibilità agli effetti tossici degli inquinanti chimici si ha durante la vita fetale, nei primi anni post-natali e, anche se in misura minore, in tutta l'età evolutiva. I motivi sono molteplici: nel periodo pre-natale e immediatamente post-natale, oltre alla formazione nel tempo di organi e apparati, vi è una graduale maturazione dei sistemi metabolici, endocrini, immunologici che raggiungono la piena funzionalità gradualmente, come pure i meccanismi di disintossicazione ed eliminazione dei metaboliti tossici (fegato e rene). Anche le "barriere" quali, per esempio,

Abstract

In recent years, research has multiplied to better understand what risks environmental pollution, in particular air pollution, poses for human health. Many studies have focused on the early ages of both pre- and post-natal life because in this period the toxicity of the various chemical elements in the air is significantly higher than in adulthood. Furthermore epigenetic mechanisms, which promote the development of diseases in all the life span, are activated. Among the chemical pollutants an important role is played by the particulate matter as a whole or by its individual constituents. Added to this is the action of endocrine disruptors and that, more recently under evaluation, of microplastics. As part of a global prevention policy, the educational action for families carried out by the pediatrician is fundamental. He must be trained and informed on the evolution of knowledge of what is defined as "environmental medicine".

Parole chiave inquinanti atmosferici, medicina ambientale, tossicità

Keywords environmental pollution, environmental medicine, toxicity

quelle emato-encefalica e cutanea necessitano di un tempo di maturazione. A livello cellulare, infine, le cellule germinative e fetali si replicano e si differenziano più rapidamente rispetto a quelle mature e sono più sensibili a perturbazioni di segnale. A tutto ciò va aggiunto che gli studi di epigenetica hanno evidenziato come numerose sostanze chimiche di derivazione dall'ambiente esterno modifichino l'espressione genica con effetti sia immediati sia a lungo termine. Questi ultimi si ricollegano alla teoria (*Developmental Origins of Health and Disease* - DOHaD), oggi sempre più accreditata, dell'origine fetale di alcune malattie (in particolare quelle denominate come non trasmissibili: cardiovascolari, metaboliche, neurodegenerative) che si manifestano clinicamente nelle età successive a quella evolutiva.² Vi sono anche evidenze che fattori ambientali interferiscono permanentemente sull'espressione genica e che possono esercitare un effetto transgenerazionale. È stato per esempio segnalato che **nipoti** di donne che hanno fumato durante la gravidanza sono a maggior rischio di sviluppare asma, indipendentemente dal fatto che la loro madre sia stata o meno fumatrice in gravidanza.

4. Nel primo periodo dopo la nascita alcune caratteristiche fisiologiche e comportamentali del bambino favoriscono un ingresso nell'organismo di quantità di inquinanti superiore a quella dell'adulto, in rapporto al peso e alla superficie corporea. La frequenza respiratoria è circa il doppio di quella dell'adulto ed è nettamente superiore l'assunzione, in termini di calorie, di cibo, per le esigenze del metabolismo basale più elevato e della maggiore attività fisica. È stato calcolato, per esempio, che in un gruppo di lattanti di 6 kg di peso c'era un'assunzione giornaliera di sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) di circa 19 ng/kg, in confronto ai 2,6 ng/kg assunti da adulti con peso di 70 kg.

■ Inquinanti maggiormente monitorati

Tralasciando i ben noti e riconosciuti effetti tossici del fumo di tabacco, sia attivo sia passivo, gli inquinanti maggiormente studiati a livello internazionale sono quelli monitorati regolarmente in varie nazioni con la finalità di portare i parametri di riferimento entro i limiti, recentemente rivisti al ribasso, consigliati dal WHO.

Vengono misurati i livelli di particolato (PM, *Particulate Matter* o Materia Particolata), costituito da una miscela di piccole particelle e goccioline liquide composte da acidi, sostanze chimiche organiche, metalli e polveri che vengono classificate, in base al loro diametro aerodinamico, come PM_{0.1} (ultrafini - UFP, inferiori a 0,1 micron), PM_{2.5} (fini, inferiori a 2,5) e PM₁₀ (grossolane, inferiori a 10). Una forma particolare di particolato è quello carbonioso (*black carbon* - BC) costituito essenzialmente da carbonio incombusto amorfo sottoprodotto della combustione incompleta di una qualsiasi sostanza organica.

Oltre al particolato sono monitorati: ozono (O₃), biossido di zolfo (SO₂), monossido di carbonio (CO) e biossido di azoto (NO₂). Va infine ricordato che, soprattutto nell'aria indoor, vi è la presenza di composti organici volatili (VOCs) prove-

nienti da vernici, lacche, liquidi detergenti, arredi, fotocopiatrici, stampanti, colle, adesivi o pennarelli indelebili.

Negli ultimi 2-3 anni varie review e metanalisi degli studi epidemiologici eseguiti in diverse nazioni e continenti hanno evidenziato, nel periodo pre-natale e nei primi anni post-natali, le possibili associazioni tra esposizione agli inquinanti atmosferici e alcune patologie del bambino.

Prendendo in considerazione alcune delle associazioni più significative e di maggiore interesse per il pediatra tra IA e salute va ricordato quanto segue:

- l'IA può interferire sul **peso alla nascita** in neonati a termine in vari modi: agendo sui sistemi respiratorio e cardiovascolare con riduzione del flusso ematico e della saturazione di ossigeno a livello di utero, placenta e cordone ombelicale; determinando a livello placentare stress ossidativo o danni al DNA e induzione di flogosi o disfunzione endoteliale. L'azione isolata o combinata di questi meccanismi interferisce con la capacità di trasporto di ossigeno e nutrienti dalla madre al feto e influisce negativamente sulla sua crescita e sul suo sviluppo. Una metanalisi su 31 studi che raccolgono complessivamente circa 24 milioni di neonati conferma che le PM_{2.5}, quando superano i livelli di soglia consigliati dal WHO, incidono negativamente sul peso neonatale.³ Ciò però può avvenire anche a livelli inferiori, a conferma della necessità che gli studi tossicologici e le decisioni normative che ne conseguono valutino in maniera specifica il rischio tossicologico in età evolutiva;⁴
- molto discusso è il rapporto tra IA e **nascita pretermine**. Una review di 78 lavori cinesi arriva a concludere che ogni 10 µg/m³ di aumento della concentrazione media di PM_{2.5} durante tutta la gravidanza determina un aumento del rischio di prematurità del 4% mentre l'O₃ nell'ultimo trimestre lo aumenta dell'1%.⁵ Una metanalisi su 10 studi europei non trova, invece, alcuna significativa correlazione tra IA e nascita pretermine, ma la conferma per il peso alla nascita.⁶ In oltre 40.000 neonati pretermine (nati tra il 2000 e il 2015) in Kansas (USA) è stato riscontrato che, a un aumento dei valori di O₃, consegue un aumento del rischio di nascite pretermine e di diminuzione del peso alla nascita;⁷
- l'incidenza di **asma** aumenta con l'aumentare dell'IA e questa correlazione, più evidente nel primo anno post-natale, appare comunque essere presente anche durante la vita pre-natale, a conferma del passaggio transplacentare del particolato e/o di alcune sue componenti. È interessante notare come la correlazione non riguardi solo le PM_{2.5} e NO₂, ma si estenda a prodotti chimici derivati dall'utilizzazione delle biomasse.⁸ Inoltre, una recente revisione della letteratura evidenzia come sia stato riscontrato un rapporto positivo tra patologia polmonare (asma e incidenza di polmoniti nel primo anno di vita) e IA, pur essendo gli inquinanti considerati nei limiti consigliati dal WHO.⁹ Tra i molteplici meccanismi patogenetici favorevoli l'insorgenza di asma le reazioni flogistiche attivate dalle PM e da NO₂ e O₃ svolgono un ruolo primario; a questi vanno aggiunte l'induzione di stress ossidativo e le alterazioni del sistema

immunitario. Dopo la nascita l'IA favorisce un'alterazione della funzionalità polmonare dovuta a un ridotto calibro delle vie aeree e a un ridotto volume polmonare. Aumenta, inoltre, la frequenza di infezioni delle alte e basse vie aeree, ed è stato dimostrato un incremento di ospedalizzazione per bronchioliti, oltre a una loro maggiore gravità;

- sono in atto molte ricerche per comprendere il ruolo che vari fattori possono svolgere nella patogenesi delle patologie **allergiche** e, in particolare, viene segnalata l'azione tossica di NO₂, PM_{2,5} e O₃. Molto interessanti gli studi di epigenetica, che portano a ipotizzare che i bambini che svilupperanno forme allergiche nascono con una disregolazione immunitaria prodotta, durante la gravidanza, da diversi inquinanti tramite meccanismi epigenetici e che tale predisposizione venga poi accentuata e porti alle manifestazioni cliniche per l'azione di fattori esterni (virali e inquinanti);¹⁰
- si va sempre più confermando il rapporto tra esposizione materna durante la gravidanza al PM_{2,5} e **sviluppo di obesità** nella prole e la sperimentazione su animali ne sta chiarendo i meccanismi di alterazione metabolica, ossidativa ed epigenetica che lo confermano.¹¹

Un settore, infine, su cui si stanno concentrando varie linee di ricerca è quello dei possibili danni sul sistema nervoso centrale.

- È da tempo noto che i **disturbi dello spettro autistico** (DSA), caratterizzati da deficit dell'interazione sociale, comportamenti ripetitivi o stereotipati e problemi nella comunicazione verbale, sono in netto aumento. La patogenesi non è conosciuta anche se vi è sicuramente una base genetica che incide per almeno il 50% ma, secondo vari autori, un ruolo importante viene svolto da fattori ambientali e, tra questi, l'IA. Una metanalisi su 27 studi pubblicati conclude in favore dell'ipotesi che l'esposizione al PM_{2,5} durante la gravidanza e nel primo anno post-natale aumenti il rischio, soprattutto nei maschi, di sviluppo di DSA.¹² Questo risultato è in linea con i dati sperimentali che dimostrano che i PM_{2,5} giungono al cervello attraverso tre vie: dalle vie respiratorie al sangue, oltrepassando la barriera emato-encefalica; per via nasale attraverso le derivazioni nervose del sistema olfattorio; tramite modificazioni del microbiota intestinale collegato ad alcune funzioni cerebrali e, in particolare, all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ad alcune funzioni GABAergiche.
- L'esposizione pre-natale al PM è stata, in alcuni studi di coorte, correlata ad alterazioni neuro-comportamentali e motorie del neonato, ad alterato sviluppo del linguaggio e a ritardo globale di sviluppo nei primi anni post-natali. Questo dato, che merita di essere approfondito anche per la nota neurotossicità del PM, non trova precisi riscontri in metanalisi condotte su studi europei, in cui non risulta tale correlazione.

■ Altri inquinanti

Molto diffusa nell'ambiente è un'ampia categoria di sostanze chimiche classificate come **interferenti endocrini (IE)**. Il WHO li definisce come *“sostanze esogene o loro miscele in grado di alterare le funzioni del sistema endocrino e, di conseguenza, causare reazioni avverse nell'uomo o in specifiche sottopopolazioni che in certe situazioni sono particolarmente esposte al rischio di contaminazione”*.

Possono essere di origine naturale (fitoestrogeni e micolestrogeni) ma, nella maggior parte dei casi, sono prodotte industrialmente (le banche dati ne classificano un numero variabile, da 800 a 2000) e ampiamente diffuse nell'ambiente per la loro vasta utilizzazione. Si ritrovano, infatti, negli indumenti, nei prodotti per l'igiene e la cura della persona, nei cibi (a causa dell'uso dei pesticidi o dei *packaging* in plastica), nei farmaci e in strumentazioni di uso sanitario, nel materiale per l'edilizia, nei giocattoli.

Una parte di IE (fenoli, ftalati, parabeni) ha una breve emivita e viene rapidamente eliminata dal nostro organismo, ma molti rientrano nel gruppo di quelli persistenti (PFAS, diossina, idrocarburi policiclici aromatici – PAHs, ecc.): essi tendono ad accumularsi soprattutto nel tessuto adiposo e, nonostante le limitazioni imposte soprattutto dalla legislazione europea, sono ancora riscontrati nei campioni organici.

Il loro impatto sulla salute in età evolutiva è da tempo oggetto di valutazione. Numerosi studi epidemiologici ne suggeriscono un'azione sulla crescita pre-natale, (poiché oltrepassano la placenta), sulla funzionalità tiroidea, sul metabolismo glucidico, sulla fertilità e sullo sviluppo puberale.¹³ Restrizioni di uso sono già state decise vietando il bisfenolo-A nei biberon. In linea generale, l'assunzione avviene soprattutto per via orale, ma sono presenti anche nell'aria, come dimostrato da uno studio sull'aria indoor eseguito in alcuni Paesi europei, tra cui l'Italia, in cui si rivela la presenza di PFAS nelle polveri domestiche, in particolare quelle dei pavimenti, con cui, nei primi anni post-natali, i bambini sono più a contatto anche per l'abitudine a gattonare. Questo studio riscontra quantità di PFAS nettamente inferiori a quelle considerate pericolose, ma non tiene conto delle quantità che derivano da altre fonti, in particolare dai cibi e dai prodotti per l'igiene e la cura della persona.¹⁴ La stessa considerazione vale per i composti organici semi-volatili (**SVOCs**, così definiti perché meno volatili rispetto ai VOCs in precedenza citati), che non vengono regolarmente monitorati ma sono presenti soprattutto nell'aria indoor. In questo gruppo di sostanze rientrano noti interferenti endocrini quali: ftalati, esteri organo fosfati, eteri difenile polibrominati (PBDE). Questi ultimi sono una classe di ritardanti di fiamma utilizzata in numerosi prodotti come materie plastiche, tessili e apparecchiature elettriche/elettroniche per renderli meno infiammabili e, secondo un recente parere dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), possono avere un effetto negativo sul sistema riproduttivo e nervoso. Inoltre, l'EFSA ha richiesto di continuare il monitoraggio della presenza di PBDE negli alimenti e, in particolare, gli esperti hanno chiesto maggiori dati sulla contaminazione nelle formule per lattanti e sul modo in cui

queste sostanze si trasferiscono dalla madre al bambino durante la gravidanza e l'allattamento.

Nell'ambito delle sostanze presenti in atmosfera un accenno meritano, infine, le **microplastiche** (frammenti di plastica inferiori ai 5 mm)¹⁵ di cui si è iniziato da poco a studiare i possibili effetti sulla salute umana e di cui non disponiamo ancora di conoscenze consolidate, ma che meritano sicuramente un approfondimento per la loro amplissima distribuzione ambientale, per la possibilità di ingresso nell'organismo umano sia per via orale e respiratoria sia per via transplacentare e per la possibilità di essere vettori di sostanze chimiche dannose e di microorganismi patogeni, oltre a determinare direttamente stress ossidativo e infiammazione.

■ Limiti delle conoscenze scientifiche

Molte delle review citate terminano con l'invito a ulteriori ricerche che chiariscano i vari aspetti su cui non esiste omogeneità di risultati o su cui non è stata posta sufficiente attenzione.

Ciò può essere dovuto a vari fattori. Per citarne solo alcuni va ricordato che: a) le popolazioni prese in considerazione sono disomogenee per stili di vita, posizione geografica, condizioni socioeconomiche; b) l'origine, la composizione e la concentrazione dei vari inquinanti non sono uniformi e spesso viene fatto riferimento alle sole PM_{2,5} o PM₁₀ senza considerare le particelle più piccole (PM₁ o PM_{0,1}); c) la composizione chimica del PM è complessa e può essere diversa nei vari contesti ambientali; d) il rilevamento dei livelli di inquinamento viene fatto con metodologie differenti; e) il periodo di esposizione è variabile sia nei tre trimestri della gravidanza sia nella fase post-natale; f) non si tiene spesso conto della differenza di genere. A tutto ciò vanno aggiunti fattori metodologici (disegno dello studio, quantità numerica della popolazione studiata, tipologia trasversale o longitudinale).

Sono stati di conseguenza pensati nuovi approcci e attivate nuove linee di ricerca che cercano di tener conto del cosiddetto "esposoma", che comporta una misura più precisa dei tempi e delle modalità di esposizione unitamente agli stili di vita, ai fattori culturali e sociali oltre a ricercare quelle che vengono definite le "finestre di sensibilità", i periodi cioè di maggiore suscettibilità alle azioni biologiche dovute agli inquinanti e soprattutto alla loro interazione con i gruppi di geni regolatori di importanti sistemi quali quello immunologico. Gli studi di laboratorio *in vitro* e *in vivo* aiutano, inoltre, a meglio comprendere i meccanismi patogenetici.

Vi è, comunque, già ora un accordo generale nel sostenere che, pur nei limiti indicati e in attesa di conferme scientificamente più solide, le attuali conoscenze rendono necessaria un'attenta politica di prevenzione, in particolare nei primi anni di vita. Soprattutto per gli interferenti endocrini si fa spesso riferimento al concetto di **principio di precauzione**, un approccio alla gestione del rischio per cui, qualora sia possibile che una determinata politica o azione possa arrecare danno ai cittadini o all'ambiente e qualora non vi sia

ancora un consenso scientifico sulla questione, la politica o l'azione in questione non dovrebbe essere perseguita. Tuttavia, è possibile riesaminare la politica o l'azione non appena si rendano disponibili maggiori informazioni scientifiche. Il principio di precauzione è stabilito nell'articolo 191 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE).

È evidente la necessità che il personale sanitario sia innanzitutto formato per comprendere le patologie ambientali e, in vari Paesi europei ed extraeuropei, sono già state attivate iniziative per introdurre nei *curricula* degli studi e nei vari momenti di aggiornamento le tematiche della cosiddetta "medicina ambientale".

È, infine, importante che il pediatra (in particolare quello di famiglia) sia convinto della necessità di svolgere un'opera di educazione ambientale sia fornendo informazioni (la Tabella 1 riassume alcune delle raccomandazioni più condivise) sia dandone un esempio diretto con i suoi comportamenti. Ovviamente, al di là delle scelte personali, sarebbe necessario che quest'opera di educazione fosse inclusa in un condiviso programma nazionale di intervento educativo.

Tabella 1. Raccomandazioni pratiche.

Abbigliamento

- Usare pannolini lavabili ed ecologici
- Preferire vestiario con fibre naturali e colorate in modo ecologico

Alimentazione

- Usare cibi preferibilmente biologici o da fonte sicura (non uso di pesticidi), di stagione, non processati (additivi)
- Usare contenitori dei cibi e dei liquidi dando la preferenza al vetro
- Evitare le bibite in lattina
- Non utilizzare cibi imballati nella plastica o avvolti in pellicola per alimenti
- Lavare con acqua frutta e verdura
- Utilizzare pentole in ghisa e/o acciaio inox al posto di pentole antiaderenti
- In generale evitare la plastica con codici di riciclaggio 3 (ftalati), 6 (stirene) e 7 (bisfenoli)
- Non riscaldare nel microonde cibi contenuti in contenitori di plastica
- Dare la preferenza ai pesci di piccola taglia quali acciughe e sardine

Ambiente esterno

- Cercare di tenere i bambini lontani dalle zone di traffico intenso e di farli giocare in spazi verdi. Limitare il tempo all'aperto se la località in cui vive il bambino è particolarmente inquinata

Ambiente interno

- Evitare il fumo di sigaretta
- Se l'ambiente esterno non è particolarmente inquinato cambiare spesso l'aria attraverso le finestre. Se necessario usare depuratori con filtro ad alta efficienza (HEPA)
- Ridurre la polvere domestica
- Evitare candele o profumazioni per l'ambiente

Segue

Giocattoli

- Preferire giocattoli in materiale naturale quale il legno e comunque assicurarsi che sia marchiato CE

Prodotti per la cura e l'igiene della persona

- Dare la preferenza a saponi neutri, non profumati
- Evitare prodotti contenenti parabeni e triclosano

Prodotti per la pulizia e la manutenzione della casa

- Dare la preferenza a prodotti naturali ed eco-biologici
- Usare stracci bagnati per togliere la polvere da arredi e apparecchiature

Bibliografia

1. Sampath V, Nadeau KC, Ebi KL, et al. Improving planetary health is integral to improving children's health-a call to action. *Pediatr Res* 2022;10.1038/s41390-022-02432-x.
2. Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming-The important first 1000 days. *Acta Paediatr* 2020;109(3):443-52.
3. Gong C, Wang J, Bai Z, et al. Maternal exposure to ambient PM_{2.5} and term birth weight: A systematic review and meta-analysis of effect estimates. *Sci Total Environ* 2022;807(Pt 1):150744.
4. Ferguson A, Penney R, Solo-Gabriele H. A Review of the Field on Children's Exposure to Environmental Contaminants: A Risk Assessment Approach. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(3):265.
5. Wang X, Wang X, Gao C, et al. Relationship Between Outdoor Air Pollutant Exposure and Premature Delivery in China - Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Public Health*. 2023;68:1606226.
6. Simoncic V, Enaux C, Deguen S, et al. Adverse Birth Outcomes Related to NO₂ and PM Exposure: European Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(21):8116.
7. Hao H, Yoo SR, Strickland MJ, et al. Effects of air pollution on adverse birth outcomes and pregnancy complications in the U.S. state of Kansas (2000-2015). *Sci Rep* 2023 Dec 6;13(1):21476.
8. Pedersen M, Liu S, Zhang J, et al. Early-Life Exposure to Ambient Air Pollution from Multiple Sources and Asthma Incidence in Children: A Nationwide Birth Cohort Study from Denmark. *Environ Health Perspect* 2023;131(5):57003.
9. Spencer-Hwang R, Hwang J, Sinclair R. et al. Adverse health outcomes in early childhood (birth to 5 years) and ambient air pollutant exposures: a systematic review. *Air Qual Atmos Health* 2023;16:913-44.
10. Mijač S, Banić I, Genč AM, et al. The Effects of Environmental Exposure on Epigenetic Modifications in Allergic Diseases. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(1):110.
11. Sun J, Liu H, Zhang C, Liu X, et al. Predisposed obesity and long-term metabolic diseases from maternal exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) - A review of its effect and potential mechanisms. *Life Sci* 2022;310:121054.
12. Liu H, Ding L, Qu G, et al. Particulate matter exposure during pregnancy and infancy and risks of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2023;855:158830.
13. Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, et al. Endocrine Disrupting Chemicals' Effects in Children: What We Know and What We Need to Learn? *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11899.
14. de la Torre A, Navarro I, Sanz P, Martínez MLÁ. Occurrence and human exposure assessment of perfluorinated substances in house dust from three European countries. *Sci Total Environ* 2019;685:308-14.
15. Street ME, Bernasconi S. Microplastics, environment and child health. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):75.

Sitografia per approfondimenti ulteriori

Istituto Superiore di Sanità

<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/i/interferenti-endocrini>

Ministero della Salute

https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=indor&id=4389&menu=vuot

Ministero dell'Ambiente

<https://www.mase.gov.it/pagina/gli-interferenti-endocrini>

ECHA European Chemical Agency

<https://echa.europa.eu/it/hot-topics/endocrine-disruptors>per contattare l'autore **Sergio Bernasconi**: sbernasconi3@gmail.com

LA SINDROME DEL COLON IRRITABILE: UNA GUIDA PRATICA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO

Silvia Iuliano², Marialuisa Labate¹, Matilde Petz¹, Alessia Ghiselli², Francesca Vincenzi², Fabiola Fornaroli²

¹Clinica Pediatrica, Università di Parma

²Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia digestive, Università di Parma

Riassunto

La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disordine cronico, talvolta invalidante, classificato fra i disturbi gastrointestinali funzionali (FAPD). Esistono quattro tipi di IBS, classificati sulla base della sintomatologia: IBS-D (alvo diarroico), IBS-C (stipsi) IBS-M (alvo alternante) e IBS-U (non classificata). Attualmente non esistono biomarkers specifici per la diagnosi, tuttavia un'accurata anamnesi, combinata a un esame obiettivo accurato con accertamenti diagnostici di I livello, è sufficiente per porre una corretta diagnosi.

Una volta posta la diagnosi, è importante spiegare ai genitori e al bambino che non si tratta di una malattia organica e fornire, ove necessario, strategie per far fronte allo stress. I pazienti devono continuare le normali attività (andare a scuola, praticare sport, trascorrere del tempo con amici e familiari). Lo scopo di ogni intervento terapeutico deve essere il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. I tre approcci terapeutici principali sono: interventi dietetici, interventi psicosociali e interventi farmacologici. Tuttavia, le evidenze sull'efficacia del trattamento farmacologico nei bambini con IBS sono scarse, pertanto, non è possibile raccomandare una specifica terapia farmacologica.



Introduzione

La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disordine cronico, talvolta invalidante, classificato fra i disturbi gastrointestinali funzionali (FAPD).¹ È fondamentale una distinzione tra queste patologie, ai fini sia di ricerca sia clinico-terapeutici. Tra le condizioni che possono causare dolore addominale di origine funzionale sono comunemente noti la IBS, la dispepsia funzionale e l'emicrania addominale. I disturbi che non soddisfano i criteri di appartenenza a questo cluster, definito di patologie, rientrano nel più ampio gruppo del dolore addominale funzionale non altrimenti specificato.² Spesso vi è coesistenza nello stesso paziente di più forme di FAPD. La IBS, tra questi, è la più comune con una prevalenza variabile nella popolazione occidentale dal 3 al 5%.³ Tuttavia, è difficile restituire una stima della reale prevalenza della IBS in quanto non esistono biomarkers affidabili e oggettivabili che possano dimostrare questa condizione.

Alla base dei FAPD vi sono alterazioni della connessione nota come asse cervello-intestino e, dal punto di vista fisiopatologico, sono coinvolti meccanismi differenti. Quelli maggiormente riconosciuti sono la presenza di alterazioni della motilità intestinale, correlabili alle alterazioni dell'alvo riscontrate clinicamente, e l'ipersensibilità viscerale.⁴

Quest'ultima è legata al modo in cui il bambino vive le emozioni, gli stressors esterni, l'ansia e la rabbia da cui può derivare un notevole disagio psicologico. Inoltre, l'esposizione a eventi nocivi in stadi di vita precoce, come per esempio la chirurgia, è associata a un rischio più elevato per lo sviluppo di questi disturbi nell'infanzia.⁵

In letteratura stanno assumendo un ruolo sempre maggiore la presenza di uno

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disorder that belongs to a wider entity known as functional gastrointestinal disorders (FAPD). IBS can be classified into four subtypes, based on the symptomatology: IBS-D (characterized by the presence of diarrhea), IBS-C (constipation) IBS-M (presence of both constipation and diarrhea) and IBS-U (unclassified). Currently, there are no specific biomarkers for the diagnosis. However, an accurate history combined with a thorough objective examination and with diagnostic tests of level I is sufficient to make a correct diagnosis. Once the diagnosis is made, it is important to explain to the parents and the child that this is not an organic disease and provide strategies to cope with stress where necessary. Patients must continue the normal activities (going to school, practicing sports, spending time with friends and family). The aim of any therapeutic intervention must be to improve the quality of life of patients. The four main therapeutic approaches are: dietary interventions, psychosocial interventions and pharmacological interventions. Unfortunately, evidence on the effectiveness of drug treatment in children with IBS is poor, therefore, specific drug therapy cannot be recommended.

Parole chiave sindrome colon irritabile, disturbi gastrointestinali funzionali, stipsi, diarrea, bambini

Keywords Irritable bowel syndrome, functional gastrointestinal disorders, constipation, diarrhea, children

stato infiammatorio a livello intestinale, un'alterata proliferazione batterica e la disregolazione serotoninergica. Nella IBS, infatti, sono state dimostrate sia un aumento delle citochine pro-infiammatorie a carico della mucosa intestinale, sia alterazioni del microbioma intestinale, anche se non è chiaro se questi cambiamenti siano causa o effetto di una IBS protratta nel tempo.⁵ La stessa alterazione fisiopatologica può insorgere a seguito di una gastroenterite infettiva acuta e in questo caso si parlerà di IBS post-infettiva.

La crescita eccessiva batterica intestinale (SIBO) è stata spesso segnalata in pazienti con IBS, ma rimane tuttavia poco chiaro se essa rappresenti un meccanismo patogenetico alla base della IBS.⁴

In merito alle alterazioni della serotonina, è noto che questa abbia un'azione sulla motilità e sulla secrezione intestinale andando ad agire sui recettori 5-HT₃ e 5-HT₄. Inoltre, sono stati osservati aumentati livelli plasmatici di serotonina in pazienti con modificazioni dell'alvo in senso diarroico e diminuiti in quelli con prevalenza di stipsi.⁴

La sindrome del colon irritabile è tuttora una sfera complessa, in particolar modo in merito alla definizione di un percorso diagnostico e di una gestione terapeutica ottimali. Recentemente, una *consensus* di esperti, appartenenti a 7 società italiane, ha condotto una revisione della letteratura per definire la gestione della IBS, specie in merito alla creazione di un work-up diagnostico e di un'appropriata gestione di questa patologia.⁶

■ Criteri diagnostici

La IBS è definita come una condizione di dolore addominale ricorrente, che si presenta in media almeno un giorno alla settimana per un periodo di tre mesi, associato a un cambiamento nella frequenza e/o nell'aspetto delle feci. La *Bristol Stool Form Scale* (BSFS) è una classificazione utile per identificare il pattern dell'alvo predominante. Infatti, gli attuali schemi di trattamento si basano sul sintomo pre-

dominante, focalizzandosi quindi o sulla presenza di diarrea o sulla stipsi per la gestione primaria della patologia.¹ I criteri diagnostici che definiscono la IBS sono basati sulla sintomatologia e sono noti come i Criteri di Roma, attualmente alla IV versione esistente (Figura 1).² Al loro interno si delineano quattro tipi di IBS, sulla base della caratterizzazione dell'alvo: IBS-D, condizione in cui il sintomo predominante è la diarrea, IBS-C, caratterizzato dalla presenza di stipsi, IBS-M, in cui si assiste alla concomitante presenza di alvo diarroico e di stipsi, con alvo alternante, e IBS-U, ovvero una condizione non classificata. In termini epidemiologici, in letteratura, è ancora dibattuto quale sia il sottotipo maggiormente frequente,⁷ con alcune evidenze epidemiologiche che hanno stimato una parità tra i sottotipi, soprattutto tra IBS-D e la IBS-C. Altri studi riportano invece una prevalenza del sottotipo IBS-C. Inoltre, in uno studio italiano,⁷ è stata osservata una diversa prevalenza sulla base del sesso: il sottotipo IBS-C si presentava con una frequenza significativamente più alta nelle ragazze, mentre IBS-D era più frequente nei ragazzi e il sottotipo prevalente non è cambiato durante il periodo di follow-up di 12 mesi nel 76% della popolazione studiata.

■ Diagnosi

Attualmente non esistono biomarkers specifici per la diagnosi del colon irritabile. Nell'ambito della medicina territoriale (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) è tuttora considerata una diagnosi di esclusione.⁶

Un'accurata anamnesi con attenta valutazione della classificazione del fenotipo di IBS, focalizzata sui sintomi addominali chiave, l'alvo (frequenza e consistenza delle evacuazioni), la durata dei sintomi e le condizioni associate, combinata a un esame obiettivo accurato con accertamenti diagnostici di I livello è sufficiente per porre una corretta diagnosi.

È cruciale, tuttavia, porre attenzione sulla presenza di eventuali sintomi di allarme. Questi comprendono una storia familiare positiva per carcinoma del colon-retto, malattie

SINDROME DEL COLON IRRITABILE <i>Dolore addominale ricorrente in media almeno 1 giorno/settimana negli ultimi 3 mesi, associato a due o più dei seguenti criteri:</i>	
• Correlato alla defecazione	✓
• Associato a modificazioni nella frequenza delle evacuazioni	✓
• Associato a una modificazione nella forma/frequenza delle evacuazioni (classificate secondo la scala di Bristol)	✓

I criteri devono essere soddisfatti negli ultimi 3 mesi con esordio sintomatico almeno 6 mesi prima della diagnosi.

Figura 1.

infiammatorie croniche intestinali o celiachia, la presenza di sanguinamento rettale o di anemia, la perdita di peso involontaria, la presenza di masse addominali e di sintomi notturni. Il loro riscontro non permette di escludere a priori una diagnosi di IBS ma definisce la necessità di approfondire mediante indagini di I e II livello per escludere una malattia organica.^{5,6}

Gli accertamenti diagnostici iniziali comprendono emocromo completo, profilo biochimico, proteina C reattiva (PCR), markers della celiachia e calprotectina fecale. In caso di alvo stitico, è raccomandata anche l'esecuzione della funzionalità tiroidea e del metabolismo calcio-fosforo. Il loro impiego è utile per escludere la presenza di malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) in pazienti con sintomi legati alla IBS, anche in assenza di sintomi di allarme, nonostante in questo caso il rischio sia molto basso (0,5-2%).⁶ Lo screening sierologico per la celiachia è raccomandato in pazienti con IBS di qualsiasi sottotipo laddove la prevalenza nella popolazione sia superiore all'1%, come avviene in Italia. Infatti, i pazienti con malattia celiaca spesso possono presentare sintomatologia gastrointestinale, quale ad esempio dolore addominale ricorrente con modificazioni dell'alvo che possono risultare indistinguibili dalla sindrome del colon irritabile.⁶ In merito è importante citare una metanalisi coinvolgente 36 studi e quasi 10 mila pazienti che rispondevano ai criteri per la IBS. Gli *Odds Ratio* (OR) raggruppati per i valori di IgA AGA-positive, EMA e/o tTG, ma anche di malattia celiaca comprovata tramite biopsia in soggetti IBS vs i controlli registrati erano rispettivamente 3,21 (95% intervallo di confidenza [IC] 1,55-6,65), 2,75 (IC 95% 1,35-5,61) e 4,48 (IC 95% 2,33-8,60), dimostrando una prevalenza di positività ai test sierologici ed endoscopici per la malattia celiaca significativamente aumentata in questa popolazione rispetto ai controlli sani, qualsiasi fenotipo di IBS venisse considerato.⁸

Gli esami strumentali, come ecografia addome completo e/o esami endoscopici delle alte e basse vie digestive, sono da eseguire nel caso in cui gli esami diagnostici di I livello siano risultati sospetti per una patologia organica.

In ambito di stipsi, è necessario chiarire la differenza tra stipsi funzionale e IBS-C. Infatti, vi è una sovrapposizione tra le due condizioni legata al fatto che il 75% dei bambini con stipsi funzionale riferisce dolore addominale e in letteratura è dimostrato che i pazienti con IBS spesso ricevono una diagnosi di stipsi funzionale.⁵ È raccomandato che i pazienti con stitichezza e dolore addominale siano inizialmente trattati solo per la stipsi; successivamente, se si assiste a una risoluzione del dolore addominale con la normalizzazione dell'alvo, si può classificare la condizione come disturbo funzionale. Nel caso in cui il dolore non si risolvesse dopo un adeguato trattamento è più probabile invece che il paziente presenti una IBS con stipsi.² È importante sottolineare che le alterazioni dell'alvo non sono gli unici sintomi appartenenti alla IBS, in quanto è possibile si verifichino ulteriori sintomi sia gastrointestinali, come per esempio dispepsia, sia anche emicrania, cefalea, fibromialgia e disturbi concernenti la sfera sessuale e urinaria.⁶ Inoltre, una parte di pazienti affetti

da IBS presentano anche concomitanti disturbi dell'umore, che si aggiungono alla sintomatologia gastroenterologica⁶ e causano una riduzione della qualità di vita, stress e ansia. Ciononostante, l'associazione tra IBS e disturbi psicologici rimane controversa. Secondo uno studio condotto da Zaman et al.⁹ la prevalenza di sintomi associati all'ansia e alla depressione e di veri e propri disturbi ansioso-depressivi nei pazienti con IBS è aumentata rispetto ai controlli sani, con maggiore associazione nella popolazione femminile rispetto a quella maschile. Nello specifico, aumentati livelli di ansia sono associati sia al fenotipo IBS-D sia all'IBS-C, mentre la depressione è esclusivamente associata all'IBS-D. Peraltro, in letteratura è descritta un'associazione tra la presenza di meccanismi di *coping* maladattativo e stress e la severità dei sintomi di IBS, mentre la somatizzazione è più comunemente legata alla sintomatologia extra-intestinale riportata dai pazienti con IBS.⁶

■ Terapia

Il passo più importante nella gestione dei bambini con sindrome del colon irritabile consiste nel comunicare la diagnosi ai genitori e, ove possibile, al bambino fornendo strategie utili per far fronte allo stress e assicurando che non vi è alcuna malattia organica alla base. Lo scopo dell'intervento terapeutico nella sindrome del colon irritabile rimane il miglioramento della qualità di vita.

I tre approcci terapeutici principali nella sindrome del colon irritabile includono interventi psicosociali (terapia comportamentale, psicoterapia), interventi dietetici (fibre, restrizioni dietetiche) e interventi farmacologici (rilassanti muscolari, antidepressivi triciclici, olio di menta piperita, probiotici). L'approccio terapeutico può essere multiplo ed è stabilito in base ai sintomi specifici del paziente e a triggers identificabili. A peggiorare il disturbo ci possono essere dei fattori cognitivo-affettivi e disturbi psicologici correlati allo stress. Infatti, l'utilizzo di terapie psicologiche dirette ha un effetto positivo sui sintomi globali della sindrome del colon irritabile e sulla qualità di vita.

I bambini devono essere inizialmente rassicurati e incoraggiati a proseguire le normali attività quotidiane, per esempio andare a scuola, praticare sport e trascorrere del tempo con amici e familiari. Le attività quotidiane scolastiche ed extrascolastiche sono uno strumento per "distrarli" dal dolore e alleviare i sintomi. L'attività fisica può migliorare il transito intestinale e il livello di stress così come una buona qualità del sonno andrebbe sempre garantita.

I disturbi associati, quali ansia o depressione, andrebbero affrontati e, ove necessario, andrebbe coinvolto uno psicologo esperto. Le terapie psicosociali, come la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e l'ipnoterapia, hanno dimostrato di essere efficaci nella gestione dei disturbi funzionali pediatrici.¹⁰

La CBT mira a modificare i comportamenti, le cognizioni e le emozioni che possono contribuire all'*escalation* o al

mantenimento dei sintomi della IBS. Ai bambini e ai genitori vengono insegnate diverse strategie di *coping* e distrazione, e spesso anche tecniche di rilassamento, per ridurre i sintomi. Una revisione sistematica e metanalisi condotta su bambini di età compresa tra 4 e 18 anni con disturbi funzionali ha trovato prove di moderata certezza che la CBT porta a una significativa riduzione dei punteggi di intensità e frequenza del dolore.¹¹

L'altro approccio terapeutico importante include interventi alimentari con restrizioni dietetiche e utilizzo di diete ricche di fibre.

Gli alimenti possono indurre sintomi nei pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) attraverso meccanismi differenti. Di conseguenza, suggerimenti dietetici e relativi stili di vita possono essere utilizzati per i pazienti con IBS. Attualmente, tra i diversi possibili approcci dietetici, i trattamenti più popolari e frequentemente consigliati sono: il consiglio dietetico tradizionale (TDA) prodotto dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e dalla *British Dietetic Association* (BDA),¹² la Dieta a Basso Contenuto di FODMAPs (Fermentabili Oligo-, Di- e Mono-saccaridi e Polioli) (LFD)¹³ e la Dieta Senza Glutine (GFD). Il TDA è considerato un approccio dietetico di prima linea e consiste nell'adozione di modelli alimentari sani, per esempio, consumare pasti regolari, adeguare l'assunzione di fibre e liquidi, ridurre l'assunzione di grassi, alcol e caffeina; tuttavia, le prove a supporto di questa scelta dietetica provengono principalmente dall'esperienza clinica e dati indiretti da studi randomizzati che valutano altri approcci dietetici.

La LFD, di solito consigliata come dieta di seconda linea, consiste nella riduzione dei carboidrati altamente fermentabili. Il termine FODMAPs definisce un gruppo di carboidrati a catena corta che, per l'assenza di enzimi idrolitici specifici o per incompleto assorbimento, si rendono disponibili per processi di fermentazione nel colon. Al gruppo degli oligosaccaridi appartengono i frutto-oligosaccaridi e i galatto-oligosaccaridi (GOS) contenuti in numerosi cereali, ortaggi e legumi.

Gli effetti gastrointestinali dei vari FODMAPs sono dose-dipendenti e additivi tra loro; nel piccolo intestino l'accumulo di carboidrati non assorbibili svolge azione osmotica, con richiamo di acqua nel lume intestinale. Tali carboidrati vengono fermentati nel colon dai batteri intestinali, con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) e gas. I FODMAPs possono avere effetti positivi, quali incremento della massa fecale, stimolazione di specifici costituenti del microbiota intestinale e produzione di SCFA (acetato, propionato, butirato). Tuttavia, l'incremento della produzione di gas e l'accumulo di acqua possono determinare riduzione della consistenza delle feci e distensione del lume intestinale, con comparsa di sintomi gastrointestinali (GI) in soggetti che presentino già alterazioni della motilità gastrointestinale e ipersensibilità viscerale.

Nella popolazione pediatrica, la letteratura disponibile è estremamente ridotta. L'unico studio in cieco, randomizzato, cross-over ha valutato in 33 bambini con IBS l'efficacia

di una dieta low-FODMAPs vs una dieta americana tipica nella gestione dei sintomi GI, e l'eventuale correlazione tra microbiota intestinale e risposta alla dieta. Questo studio ha evidenziato una riduzione significativa del dolore in corso di dieta low-FODMAPs rispetto alla dieta tipica. Inoltre, negli 8 soggetti identificati come "responders", nei quali si era realizzato un miglioramento clinico solo durante la dieta low-FODMAPs, la composizione del microbiota intestinale è risultata differente rispetto a quella dei soggetti "non responder", con predominanza di ceppi con maggiore capacità saccarolitica (es: *Bacteroides*), quindi maggiormente capaci di fermentare carboidrati complessi. Un importante limite di questo studio è la breve durata della dieta, praticata per sole 48 ore.¹⁴ Tuttavia, la complessità della dieta a basso contenuto di FODMAPs, le possibili carenze nutrizionali, in termini di apporto energetico, apporto di fibre e apporto di calcio, e il rischio di sviluppo di abitudini alimentari restrittive richiedono una consulenza da parte di un dietista esperto specializzato.

L'ultima opzione dietetica è la GFD. Il grano è spesso ritenuto responsabile dell'insorgenza di sintomi GI nei soggetti con IBS. Non è ancora chiaro quale costituente del grano sia effettivamente responsabile delle manifestazioni cliniche, se le proteine (incluso il glutine) o i carboidrati (prevalentemente FODMAPs).

Una recente metanalisi, che includeva 11 studi (tre studi prospettici, sei studi clinici randomizzati (RCT), uno studio retrospettivo e uno studio nella popolazione pediatrica), ha affermato che il glutine potrebbe contribuire all'insorgenza di sintomi GI nei pazienti con IBS. Tuttavia, il miglioramento riportato da alcuni pazienti con una GFD potrebbe essere dovuto anche alla riduzione dei fruttani contenuti nel grano, che sono FODMAPs, piuttosto che all'esclusione del glutine.¹⁵ Nel 2018, una revisione sistematica e metanalisi ha identificato due RCT che includevano 111 soggetti con IBS che ha dimostrato che la GFD non era associata a un miglioramento significativo dei sintomi globali della IBS rispetto a una dieta di controllo contenente glutine.¹⁶ Pertanto, al momento non ci sono sufficienti dati per suggerire l'adozione di una GFD nei pazienti con IBS.

Per quanto riguarda le diete a base di fibre, esse possono essere distinte in base alla loro solubilità, viscosità e capacità di resistere alla fermentazione nel colon, con diversi effetti sul microbiota intestinale, sul metabolismo, sul tempo di transito, sulla consistenza delle feci, sull'assorbimento degli acidi biliari, sulle vie immunitarie e anti-infiammatorie. Si distinguono due tipi di fibre, la fibra insolubile e la fibra solubile. La prima (per esempio, crusca di grano, cereali integrali, frutta secca, legumi) subisce pochi cambiamenti fisici mentre attraversa l'intestino, aumenta il volume delle feci e aumenta il contenuto di acqua nelle feci, con il potenziale di accelerare i tempi di transito intestinali. Le fibre solubili, che si trovano nella buccia di ispaghula/psillio, nella crusca di avena, nell'orzo e nei fagioli, formano un gel che interagisce con i batteri intestinali, producendo dei metaboliti, tra cui acidi grassi a catena corta e acidi biliari secondari. Gli effetti avversi principali dell'assunzione di fibre sono gonfiore,

distensione addominale e flatulenza, che tuttavia sono meno evidenti con le fibre solubili rispetto a quelle insolubili. Per merito dell'effetto sul transito intestinale, l'uso delle fibre potrebbe essere potenzialmente utile nei pazienti con IBS e stitichezza.¹⁷ Attualmente, le evidenze suggeriscono che solo le fibre solubili hanno un effetto significativo nel trattamento dei sintomi della IBS. Il basso costo e l'assenza di effetti collaterali significativi rendono la fibra solubile una terapia di prima linea ragionevole per i pazienti con IBS.

■ Trattamento farmacologico

I trattamenti farmacologici disponibili per la gestione della IBS sono molteplici, e l'utilizzo di molti di questi è raccomandato dalle linee guida internazionali. Ciononostante, un'analisi critica ha dimostrato che l'evidenza dell'efficacia delle diverse classi di farmaci approvati, compresi antispastici e antidepressivi, è debole. Studi condotti sia in età adulta sia in età pediatrica, infatti, hanno dimostrato che esiste una percentuale di pazienti con IBS che risponde a placebo.¹⁸ La farmacoterapia comprende i probiotici, gli antidepressivi, gli antispastici, l'olio di menta piperita, gli antibiotici.

Le principali evidenze sui probiotici includono la modulazione della motilità gastrointestinale, la riduzione dell'ipersensibilità viscerale e del dolore, così come l'attivazione immunitaria mucosale a basso grado, il miglioramento della permeabilità epiteliale, il potenziamento della comunicazione intestino-cervello, la modulazione della produzione di metaboliti microbici intestinali con potenziale impatto sul ripristino della disbiosi intestinale, tutti meccanismi potenzialmente coinvolti nella fisiopatologia della IBS.

Un trial in doppio cieco, randomizzato cross-over, placebo-controllo,¹⁹ condotto in bambini e adolescenti con IBS, ha valutato l'effetto di una miscela di probiotici costituita da elevate concentrazioni di otto differenti ceppi batterici (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis* e *Streptococcus thermophilus*). I risultati hanno mostrato che, nel periodo in cui assumevano la suddetta miscela, i pazienti presentavano un miglioramento del dolore e gonfiore addominale significativo rispetto al placebo.

Una metanalisi condotta nel 2014 concludeva che *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri DSM 17938*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, e *S. thermophilus* aumentano significativamente il successo terapeutico, in particolare in coloro che hanno anche alterazioni dell'alvo. Recentemente è stata valutata l'efficacia dell'uso di una miscela di 3 bifidobatteri (*B. infantis M-631*, *breve M-16V1* e *longum BB5361*) in bambini con IBS, con il riscontro di una significativa riduzione del dolore addominale in pazienti con IBS trattati con probiotici rispetto a coloro che assumevano placebo.²⁰ Inoltre, è stato riscontrato un miglioramento della qualità di vita in una proporzione significativa di pazienti con IBS trattati con la miscela di bifidobatteri.²¹

Gli antidepressivi sono tra gli agenti farmacologici più stu-

diati nei FAPD: i trials sul loro utilizzo in età pediatrica mostrano, tuttavia, risultati contrastanti. In uno studio multicentrico, condotto da Saps e colleghi, su 83 bambini con diagnosi di IBS, dolore addominale funzionale o dispepsia funzionale, randomizzati in due gruppi (placebo/amitriptilina), non si evidenziava una differenza significativa tra i due gruppi.²² In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato, con 33 partecipanti di età compresa tra i 12 e i 18 anni, i pazienti che hanno assunto amitriptilina hanno riportato un miglioramento della qualità di vita e una significativa riduzione della diarrea e del dolore addominale.²³ Infine, una Cochrane review conclude che l'amitriptilina non sembra apportare beneficio nel trattamento dei FAPD in bambini e adolescenti.²⁴ Inoltre, l'utilizzo di questi farmaci è correlato con effetti avversi cardiaci per cui il loro utilizzo in età pediatrica è molto limitato.

Gli agenti antispastici agiscono direttamente sui muscoli lisci intestinali per garantire il rilassamento o indirettamente sui nervi dei muscoli lisci intestinali tramite blocco dei recettori, riducendo le contrazioni gastrointestinali e, di conseguenza, alleviando le lamentele di dolore addominale. Solo cinque RCT sono stati condotti sull'uso di antispastici nei bambini. Uno studio del 2013 ha valutato l'effetto della trimebutina in bambini e adolescenti affetti da IBS.²⁵ Nel 94,9% dei bambini trattati è stata osservata risoluzione dei sintomi al termine delle 3 settimane di terapia rispetto al gruppo non in trattamento, in cui la risoluzione spontanea della sintomatologia è stata osservata solo nel 20,5% dei bambini. Tuttavia, la qualità complessiva degli studi era molto bassa e i risultati dovrebbero, quindi, essere interpretati con cautela. Infatti, questi RCT presentano dei limiti: dimensioni del campione ridotte, breve durata della terapia e limitato follow-up. Sono necessari, quindi, ulteriori dati prima che possano essere tratte conclusioni definitive. Infine, la ciproptadina è un farmaco con diversi meccanismi di azione, tra cui proprietà antistaminiche, anticolinergiche e antiserotoninergiche, così come una possibile azione di blocco dei canali del calcio. È stata utilizzata per la stimolazione dell'appetito e per la prevenzione del dolore e del vomito nell'emicrania addominale e nella sindrome del vomito ciclico. In un trial condotto su 29 bambini e adolescenti con FAP, gli autori hanno riportato che l'86% dei pazienti del gruppo in trattamento con ciproptadina mostrava miglioramento o risoluzione del dolore addominale rispetto al 35,7% del gruppo che assumeva placebo. Tali risultati necessitano tuttavia di ulteriore conferma con studi più ampi.²⁶

Il ruolo degli antibiotici nel trattamento dei bambini con IBS è fortemente dibattuto. La rifaximina è un antibiotico non assorbito, che si ritiene elimini il sovraccarico batterico dell'intestino tenue. Poiché si ipotizza che i pazienti con IBS-D abbiano un microbiota anormale, la rifaximina potrebbe essere un potenziale trattamento per i disturbi GI. Nella popolazione pediatrica sono stati condotti due trial sull'efficacia della rifaximina. Il primo trial ha mostrato che, in 50 bambini con IBS e un test anomalo al lattulosio per l'idrogeno espirato, la rifaximina ha migliorato significativamente il dolore addominale, il gonfiore e la flatulenza,²⁷

mentre l'altro RCT, valutando la rifaximina in 75 bambini con FAPD, non ha riscontrato differenze significative nei punteggi del dolore. A oggi, la rifaximina nella IBS pediatrica non è raccomandata. Vi è una preoccupazione sulla sicurezza a lungo termine dell'uso della rifaximina, poiché potrebbe produrre ceppi batterici con resistenze incrociate e interferire con il microbiota sano nei bambini.²⁸

■ Conclusioni

In conclusione, la IBS è una patologia legata a un'alterazione dell'asse cervello-intestino, a carattere cronico, appartenente alla classe dei FAPD. La IBS si può suddividere

in diversi fenotipi sulla base del sintomo prevalente e i più comuni sono la IBS-D, in cui prevale un alvo diarroico e la IBS-C, con prevalenza di stipsi. Questa distinzione è importante in quanto fondamentale nella gestione terapeutica. Attualmente, non è possibile raccomandare una specifica terapia farmacologica che si applichi a tutti i fenotipi di IBS in quanto le evidenze sull'efficacia del trattamento farmacologico nei bambini con IBS sono scarse. Il clinico può valutare di prescrivere una terapia farmacologica nei pazienti che presentano una sintomatologia più severa, che non risponde a interventi dietetici, alla rassicurazione e che non si risolve nel tempo. Sono necessari, pertanto, ulteriori studi clinici, con follow-up a lungo termine e ben progettati, per confermare i dati esistenti in letteratura e arricchire l'armamentario terapeutico.

TAKE HOME MESSAGES

La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disordine cronico, talvolta invalidante, classificato fra i disturbi gastrointestinali funzionali (FAPD).

Esistono quattro tipi di IBS, classificati sulla base della sintomatologia: IBS-D (alvo diarroico), IBS-C (stipsi), IBS-M (alvo alternante) e IBS-U (non classificata).

I sintomi di allarme comprendono: storia familiare positiva per carcinoma del colon-retto, malattie infiammatorie croniche intestinali o celiachia, sanguinamento rettale o di anemia, perdita di peso involontaria, presenza di masse addominali e di sintomi notturni.

**È importante spiegare ai genitori e al bambino che non si tratta di una malattia organica e fornire, ove necessario, strategie per far fronte allo stress.
I pazienti devono continuare le normali attività (andare a scuola, praticare sport, trascorrere del tempo con amici e familiari).**

Le evidenze sull'efficacia del trattamento farmacologico nei bambini con IBS sono scarse, pertanto non è possibile raccomandare una specifica terapia farmacologica.

Lo scopo di ogni intervento terapeutico deve essere il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. I tre approcci terapeutici principali sono: interventi dietetici, interventi psicosociali e interventi farmacologici.

Bibliografia

- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-407.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/ Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150(6):1456-68.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160(1):99-114.e3.
- Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6759-73.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016:S0016-5085(16)00181-5.
- Barbara G, Cremon C, Bellini M, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP). *Dig Liver Dis* 2023;55(2):187-207.
- Giannetti E, de' Angelis G, Turco R, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: prevalence at diagnosis and at follow-up. *J Pediatr* 2014;164(5):1099-103.e1.
- Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):359-65.e1.
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(2):132-43.
- Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):89.
- Gordon M, Sinopoulou V, Tabbers M, et al. Psychosocial interventions for the treatment of functional abdominal pain disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176(6):560-8.
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29(5):549-75.
- Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(6):1399-407.e2.
- Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAPs diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(4):418-27.
- Scarpato E, Auricchio R, Penagini F, et al. Efficacy of the gluten free diet in the management of functional gastrointestinal disorders: a systematic review on behalf of the Italian Society of Paediatrics. *Ital J Pediatr* 2019;45(1):9.
- Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018;113(9):1290-300.
- Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP- restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(12):1256-70.
- Benninga MA, Mayer EA. The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 2009;137(4):1207-10.
- Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(1):24-30.
- Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014;103(4):365-72.
- Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(1):e5-e10.
- Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2009;137(4):1261-9.
- Kaminski A, Kamper A, Thaler K, et al. Antidepressants for the treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD008013.
- de Bruijn CMA, Rexwinkel R, Gordon M, et al. Antidepressants for functional abdominal pain disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):CD008013.
- Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, et al. The incidence of irritable bowel syndrome in children using the rome iii criteria and the effect of trimebutine treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(1):90-3.
- Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi GH, et al. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatr.* 2008;60(6):1367-74.
- Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):382-6.
- Bruzzese E, Pesce M, Sarnelli G, Guarino A. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(7):753-60.

Per contattare l'autore **Fabiola Fornaroli**: ffornaroli@ao.pr.it

L'ECOGRAFIA POLMONARE IN PEDIATRIA: VANTAGGI E LIMITI

Paolo Tomà, Anna Maria Musolino
IRCCS Ospedale Bambin Gesù, Roma

Riassunto

L'ecografia polmonare (LUS) è un'applicazione relativamente recente degli ultrasuoni per lo studio del torace che permette di rilevare la presenza di versamenti pleurici, consolidazioni polmonari che raggiungono la pleura, alterazioni dell'interstizio polmonare e pneumotorace. Le immagini prodotte quando è presente aria immediatamente al di sotto della pleura sono artefatti, come linee A e linee B. Nonostante alcune limitazioni, come la difficoltà nell'identificare lesioni centrali, la LUS è diventata un'applicazione dell'ecografia Point of Care (POCUS, Point of Care UltraSonography, un'ecografia eseguita al fianco del paziente per diagnostiche rapide e guide terapeutiche, senza radiazioni e con ripetibilità) nei pazienti con trauma, per l'identificazione di addensamenti e versamenti pleurici e altre condizioni. I radiologi hanno un ruolo chiave nel percorso formativo, nell'interpretazione e, in particolare, nell'integrazione della LUS con altre modalità di imaging. La ricerca attuale si concentra sullo sviluppo di metriche quantitative per migliorare il monitoraggio delle malattie polmonari.



Introduzione

La POCUS, acronimo di *Point Of Care UltraSound*, si riferisce all'uso dell'ecografia direttamente al "punto di cura" del paziente, *bedside*, ovvero nei contesti in cui il paziente riceve assistenza medica, come ambulatori, reparti ospedalieri, pronto soccorso e in situazioni di emergenza. Questa tecnologia, grazie alla sua capacità di fornire immagini in tempo reale degli organi interni e di altre strutture del corpo, consente ai medici di eseguire valutazioni diagnostiche immediate e guidare le procedure terapeutiche.

La POCUS è distintiva per la sua portabilità e capacità di fornire feedback immediato sullo stato del paziente, migliorando così la rapidità e l'accuratezza delle decisioni cliniche. È utilizzata in una vasta gamma di applicazioni mediche, inclusa la valutazione di condizioni addominali, cardiache, polmonari, vascolari e durante le emergenze mediche per effettuare una rapida diagnosi differenziale per pazienti in condizioni critiche. La tecnica è apprezzata per la sua non invasività, l'assenza di esposizione a radiazioni e la capacità di essere ripetuta secondo necessità senza rischi aggiuntivi per il paziente.

L'articolo si focalizza sull'ecografia polmonare (LUS), tecnica recentemente sviluppatasi nell'ambito della POCUS. Questa modalità diagnostica non invasiva è valorizzata per la sua rapidità, portabilità e sicurezza, essendo priva di radiazioni. Viene utilizzata principalmente per identificare varie anomalie polmonari, come versamenti pleurici, consolidazioni e pneumotorace, oltre che per guidare procedure invasive e monitorare condizioni polmonari croniche o acute. È anche un'opzione diagnostica preziosa quando le radiografie del torace sono impraticabili o sconsigliate.

Abstract

POCUS, or Point of Care Ultrasound, is a bedside ultrasound used for rapid diagnostics and therapeutic guidance, radiation-free and repeatable. Lung ultrasound (LUS) applies POCUS to detect pulmonary anomalies such as pleural effusions, consolidations, and pneumothorax, employing ultrasounds and artifacts like A-lines and B-lines for image interpretation. Despite limitations like difficulty in identifying central lesions, LUS is employed for trauma, pinpointing consolidations, and pleural effusions, among other conditions. Radiologists play a key role in training, interpretation, and integrating LUS with other imaging modalities. Current research focuses on developing quantitative metrics to enhance monitoring of lung diseases.

Parole chiave ecografia polmonare, punti di cura, artefatti, pleura, polmoni
Keywords lung ultrasound, point of care, artifacts, pleura, lungs

■ Metodologia

La metodologia dell'ecografia polmonare si basa sull'uso di ultrasuoni, che sono onde sonore ad alta frequenza non udibili dall'orecchio umano. La procedura si avvale di un trasduttore che emette e riceve queste onde, creando immagini basate sul tempo di ritorno e sull'intensità degli echi riflessi dai tessuti di diversa densità. Nel torace la presenza di aria e ossa può rendere l'interpretazione delle immagini particolarmente complessa, richiedendo esperienza e competenza.

Nonostante i suoi vantaggi, l'ecografia polmonare presenta limitazioni, come la difficoltà nell'identificare lesioni centrali, circondate da aria, e che non raggiungono la pleura in alcun punto. Inoltre, la qualità dell'immagine può essere influenzata da artefatti tecnici o da limiti intrinseci alla modalità stessa, che possono comunque essere sfruttati per aumentare la capacità diagnostica.

Procedura standard per l'esecuzione di un'Ecografia Polmonare

Il paziente viene posizionato in modo ottimale per l'esame (seduto, supino o su un fianco, a seconda della regione polmonare da esaminare e dello stato clinico). Generalmente, non sono richieste preparazioni speciali come il digiuno o la somministrazione di mezzo di contrasto, se non per valutazioni particolari, come quelle che richiedono l'uso di contrasto ecografico.

Sonde lineari ad alta frequenza sono preferite per una risoluzione ottimale delle strutture superficiali del torace. Sonde settoriali o convesse a bassa frequenza servono invece per indagare strutture più in profondità all'interno del torace.

La scarsa immediatezza anatomica tipica dell'ecografia limita potenzialmente una corretta localizzazione delle eventuali lesioni, ostacolando tra l'altro la ripetibilità. In questo senso, la divisione in quadranti permette di standardizzare l'esame e non trascurare aree importanti. I quadranti aiutano a sistematizzare l'approccio diagnostico e rendono più facile la localizzazione e la descrizione delle anomalie trovate.

Per un esame completo, il medico può posizionare la sonda in vari punti all'interno di ogni quadrante per esaminare le diverse parti del polmone. Questa suddivisione assicura che tutte le aree del polmone vengano valutate sistematicamente durante la scansione.

L'imaging ad ultrasuoni in un polmone è reso difficile dagli alveoli, minuscole strutture piene d'aria nei polmoni, che interferiscono con le onde ultrasoniche e ne causano la dispersione. In un mezzo altamente dispersivo non si registra un'eco in risposta, bensì si riproduce un infinito caos. L'onda ultrasonora non si propaga dritta, ma viene dispersa da ciascun alveolo generando "artefatti".

Un artefatto ecografico può essere definito come "un'informazione falsa o distorta generata dalla macchina o dall'interazione degli ultrasuoni con i tessuti"; inoltre, ha una sede e un'intensità che non corrisponde alle strutture anatomiche incontrate. Le immagini ecografiche del polmone in quan-

to tale non sono una rappresentazione anatomica. Ciò rende molto difficili l'uniformazione dei processi e la quantificazione del danno.

L'ecografia polmonare può identificare le **consolidazioni** tipiche della polmonite. Queste si presentano come aree ecogene, solide, parenchimali, all'interno del tessuto polmonare, visibili per l'assenza di aria tra sonda e area da esplorare. I broncogrammi aerei visibili (strutture tubulari a pareti ecogene all'interno) caratterizzano la lesione. I vasi visibili al color Doppler decorrono paralleli.

I **versamenti pleurici** si presentano come aree anecogene (scure) sopra la pleura diaframmatica o costale.

Di fatto, la **linea pleurica** ecografica è un artefatto lineare iperecogeno, che si interpone tra i coni d'ombra delle coste. Questo aspetto è fondamentale per la valutazione della normale anatomia pleurica. Durante i movimenti respiratori, lo scorrimento della pleura viscerale sulla pleura parietale è visibile come un'apparente oscillazione della linea pleurica (**Sliding Sign**). La presenza dello *Sliding Sign* indica l'assenza di pneumotorace nella zona esaminata: la presenza di aria nello spazio pleurico interromperebbe la visualizzazione dello scorrimento della linea pleurica, che apparirebbe statica. L'assenza dello *Sliding Sign* è un indicatore di pneumotorace, ma non è specifico, poiché altre condizioni possono presentare un aspetto simile.

Per la diagnosi di pneumotorace, infatti, il **segno del punto polmonare (Lung Point)** è l'indicatore ecografico più specifico ed è osservabile al confine tra il polmone areato e l'inizio dello pneumotorace.

In presenza di pneumotorace, l'imaging in modalità **M-Mode** mostrerà un cambiamento dal "segno normale della spiaggia", all'aspetto denominato "codice a barre", dove si perde l'aspetto granulare tipico del movimento polmonare, sostituito da linee orizzontali continue. Il termine *M-Mode* si riferisce a una specifica modalità di imaging utilizzata nell'ecografia, nota anche come modalità di movimento o *time-motion mode*. Questa tecnica è particolarmente utile in ecocardiografia, ma può essere applicata anche ad altre aree di imaging ultrasonografico per valutare il movimento di strutture all'interno del corpo. Produce una rappresentazione grafica del movimento, dove l'asse orizzontale rappresenta il tempo e l'asse verticale rappresenta la distanza. Le strutture in movimento appaiono come linee o onde che variano nel tempo, consentendo di valutare la funzionalità di organi e tessuti. Nell'ecografia polmonare, il termine *segno della spiaggia (Seaside Sign)* in modalità *M-Mode* si riferisce a un particolare reperto ecografico utilizzato per descrivere l'aspetto della linea pleurica e del tessuto polmonare sottostante in condizioni normali. Ecco come funziona e cosa significa: in un polmone sano, quando il fascio ultrasonico del *M-Mode* è posizionato perpendicolarmente alla linea pleurica, l'immagine risultante mostra una linea pleurica liscia e lineare con un'area sottostante immobile che assomiglia a un mare calmo; da qui il nome *segno della spiaggia*. L'area sopra la linea pleurica (che rappresenta la parete toracica) ha un aspetto granulare, che contrasta con l'aspetto "calmo" al

di sotto della linea. Questo segno indica una normale aereazione polmonare e l'assenza di patologie polmonari significative nel sito esaminato. Le condizioni patologiche nel polmone possono alterare questo aspetto. Ad esempio, il *segno del codice a barre* o segno della stratosfera viene osservato nei casi di pneumotorace in modalità *M-Mode*, dove il normale pattern granulare visto con i movimenti polmonari (le "onde" nel mare) è assente, indicando una mancanza di scorrimento polmonare a causa dell'aria nello spazio pleurico.

Inoltre, l'aria nel polmone produce artefatti di riverbero.

- **Linee A:** appaiono come linee orizzontali ripetitive ed equidistanti sotto la linea pleurica. Queste linee sono tipicamente viste in un polmone normale e aerato e sono causate dal riverbero dell'ultrasuono tra la superficie polmonare e il trasduttore.
- **Linee B:** visibili come linee iperecogene verticali che si estendono dalla linea pleurica al bordo dello schermo, si muovono in modo sincrono con lo scivolamento polmonare. L'innovazione principale nell'ecografia polmonare riguarda proprio la reinterpretazione degli artefatti noti come *ring-down* o *B-lines*. La visualizzazione delle *B-lines* può variare a seconda delle regolazioni tecniche, delle macchine e delle sonde usate. Sono influenzate da vari fattori, come il tipo, la forma, le dimensioni e la frequenza del trasduttore, oltre che dalle tecniche di imaging utilizzate. Soldati *et al.* hanno evidenziato che le *B-lines* osservate nell'ecografia polmonare possono essere segnali dovuti a modifiche patologiche come edema o malattie interstiziali del polmone, o a stati funzionali come l'atelettasia parziale, che alterano il volume e la disposizione degli alveoli immediatamente sotto la pleura. Questo suggerisce che le *B-lines* possono essere un indicatore non solo di condizioni patologiche, ma anche di variazioni funzionali del polmone.

Ricapitolando, l'ecografia polmonare è una procedura sistematica che non richiede preparazioni speciali come il digiuno. Il paziente viene posizionato in modo ottimale in base alla regione del polmone da esaminare. Durante l'esame, si utilizza un gel conduttivo per favorire il contatto tra la sonda e la pelle e per eliminare l'aria, che potrebbe interferire con la trasmissione degli ultrasuoni. La sonda, che può essere ad alta o bassa frequenza a seconda della profondità delle strutture da visualizzare, viene mossa con cura sulla superficie del torace per esaminare le diverse aree polmonari. Durante la scansione, il medico cerca segni ecografici specifici come l'aspetto della pleura e la presenza di consolidazioni o versamenti.

In sintesi, si tratta anche di un utilizzo clinico degli artefatti: si passa dalla visualizzazione anatomica fornita dalla riflessione del suono all'interpretazione delle riverberazioni.

L'interpretazione di queste immagini richiede esperienza clinica e conoscenza degli artefatti tipici dell'ecografia polmonare. Il medico correla i risultati ecografici con la storia clinica, i sintomi e gli altri esami diagnostici del paziente per fare una diagnosi accurata.

■ Applicazioni cliniche

L'ecografia polmonare è utilizzata in diverse applicazioni cliniche per diagnosticare e gestire varie condizioni polmonari e toraciche.

- **Valutazione dei traumi:** ricerca di pneumotorace, emotorace, fratture costali, contusioni polmonari ed ematomi della parete toracica, che rappresentano storicamente la prima indicazione per l'uso dell'ecografia polmonare.
- **Addensamenti polmonari:** identificazione di consolidazioni polmonari sia infettivi (polmonite) sia non infettivi (atelettasia). Il confronto con la tomografia computerizzata (TC) ha dimostrato i limiti della radiografia del torace. Anche l'*intereader agreement* è basso. A seconda delle differenti linee guida, quando ritenuto necessario, la radiografia precede un'eventuale ecografia atta a chiarire il quadro o, viceversa, prima l'ecografia con un'eventuale radiografia di supporto.
- **Versamenti pleurici:** valutazione di raccolte fluide tra le pleure, dove l'ecografia è particolarmente sensibile anche per piccole quantità di liquido.

Nel versamento parapneumonico/empiema con accumulo di liquido, sieroso o purulento, entro la cavità pleurica tra il polmone e la parete toracica, la diagnosi e il follow-up dovrebbero essere effettuati tramite radiografia del torace, ecografia e, occasionalmente, TC del torace (non di routine). L'ecografia non permette la diagnosi differenziale tra siero e pus.

Le complicanze come le trombosi nei vasi polmonari, che possono portare danni ischemici al parenchima polmonare con necrosi polmonare e formazione di cavità, e le fistole broncopleuriche, che possono causare pneumotorace o piopneumotorace, necessitano di TC del torace (non di routine) e possono essere monitorate con ecografia polmonare quando posizionate in regioni del torace accessibili con la metodica.

L'ascesso polmonare, raccolta di pus all'interno di una cavità di dimensioni superiori a 2 cm nel parenchima polmonare, di solito con un livello idroaereo, nell'80% dei casi è visibile su una radiografia del torace, ma la gravità del quadro clinico consiglia di solito anche la TC.

- **Sindrome da distress respiratorio:** la LUS ha trasformato la gestione di questa patologia nei neonati a termine e pretermine. L'aspetto delle linee B permette di stabilire un *grading* fino al pattern B severo, cioè linee B coalescenti a configurare un aspetto di *white lung*.
- **Toracentesi ecoguidata:** la LUS è ampiamente utilizzata per effettuare questo esame, riducendo il rischio di complicanze.
- **Masse:** l'ecografia può rilevare masse polmonari vicino alla parete toracica e può essere utilizzata per guidare biopsie.
- **In contesti con risorse limitate:** dove l'ecografia può essere l'unico strumento di imaging disponibile.

L'ecografia con contrasto (CEUS) ha poche indicazioni nel delineare con precisione i focolai di polmonite necrotizzante come aree non potenziate tra le aree di consolidazione. Più interessante l'instillazione intracavitaria di un mezzo di contrasto attraverso il catetere di drenaggio utilizzata anche

in bambini con versamenti complessi per identificare i setti fibrinosi, che richiedono la fibrinolisi diretta dal catetere. La libera dispersione di microbolle all'interno del versamento indica la presenza di loculi comunicanti, segno di successo della terapia. Allo stesso modo, questo aiuta a confermare la posizione e la pervietà del catetere.

■ Ruolo del radiologo nella POCUS/LUS

- **Formazione ed educazione:** i radiologi, avendo una specifica conoscenza dell'imaging diagnostico, sono in posizione ideale per formare altri medici sull'uso appropriato, sicuro ed efficace della LUS. Possono fornire formazione sull'interpretazione delle immagini, sulla tecnica di acquisizione e sulle indicazioni cliniche.
- **Interpretazione e consulenza:** anche se la LUS è spesso eseguita da medici non radiologi, i radiologi possono fornire un secondo parere sull'interpretazione delle immagini quando richiesto. Inoltre, possono assistere nella diagnosi complessa o nei casi in cui le immagini LUS non siano conclusive.
- **Integrazione con altre modalità di imaging:** i radiologi possono assistere nella decisione se e quando siano necessarie ulteriori indagini diagnostiche oltre la LUS, come ecografie più dettagliate, TC o risonanza magnetica, e nel coordinare queste indagini.

In sintesi, il radiologo gioca un ruolo critico nel garantire l'uso efficace e sicuro della LUS, contribuendo alla formazione, alla qualità, all'interpretazione e all'integrazione di questa tecnologia nella pratica clinica.

■ Ricerca e sviluppo

La ricerca tende a superare l'immagine per andare verso l'analisi di dati quantitativi. Poiché l'onda non si propaga dritta, ma viene dispersa da ciascun alveolo, l'obiettivo è produrre parametri che consentano di monitorare e diagnosticare le malattie polmonari sfruttando le complicazioni poste dagli alveoli nell'imaging ecografico. Tuttavia, le immagini ecografiche richiedono che un esperto le decifri accuratamente, quindi uno degli obiettivi della ricerca è sviluppare metriche e cifre che consentano alle persone di monitorare le malattie polmonari a domicilio e ai professionisti medici di identificare queste malattie più facilmente.

La tecnologia degli ultrasuoni è sufficientemente avanzata da consentire un'ampia disponibilità degli ecografi e anche alle famiglie di avere il proprio ecografo a casa, se, per esempio, il paziente è in cura e vuole monitorare l'andamento del trattamento, o vuole essere in grado di ottenere un numero in modo da poterlo confrontare con la settimana precedente.

In caso di edema polmonare per insufficienza cardiaca, i polmoni si riempiono di liquido ed è necessario valutare la cura con diuretici. Si potrebbe, per esempio, monitorare il fluido nei polmoni, ma per questo è necessaria una metrica, cioè ottenere un numero o un punteggio invece che un'immagine.

In un polmone sano, gli alveoli sono tutti pieni d'aria, il che farà sì che le onde ultrasoniche si disperdano molto di più, ma in un polmone malato gli alveoli si riempiranno di liquido o tessuto cicatrizzato e l'onda ultrasonica sarà molto più libera e diffusa più velocemente all'interno del polmone. In base al tempo impiegato dall'onda per diffondersi all'interno del polmone, si potrebbe misurare la densità degli alveoli sani, ed è con queste informazioni che si mira a sviluppare parametri per il monitoraggio delle malattie polmonari.

■ Conclusioni

La versatilità e la sicurezza dell'ecografia polmonare la rendono una modalità di imaging sempre più popolare in una vasta gamma di contesti clinici.

Nonostante questo successo, l'ecografia polmonare ha delle limitazioni fisiche intrinseche legate alla dispersione del fascio ultrasonoro tra gli alveoli ripieni di aria o alla difficoltà di visualizzare strutture al di sotto di ossa dense (come le coste). Inoltre, la qualità dell'ecografia in genere, ma di quella polmonare in particolare, può dipendere molto dall'esperienza dell'operatore. L'integrazione con altre tecniche di imaging (radiografia e TC) è fondamentale. La Tabella 1 riassume vantaggi e limiti di questa tecnica.

Tabella 1. Vantaggi e limiti della LUS.

Vantaggi
a. Sicurezza: non utilizza radiazioni ionizzanti, quindi è sicura per tutti i pazienti, compresi bambini e donne in gravidanza
b. Portabilità: le macchine ecografiche possono essere facilmente trasportate al letto del paziente, rendendole ideali per l'uso in UTI, pronto soccorso e in ambienti con risorse limitate
c. Immediatezza: fornisce risultati in tempo reale, il che è cruciale in situazioni di emergenza o quando sono richieste decisioni cliniche rapide
d. Costo/efficienza: è in genere meno costosa rispetto ad altre forme di imaging come la TC
e. Non invasività: non richiede iniezioni di contrasto o procedure invasive per la visualizzazione dei tessuti polmonari
f. Ripetibilità: può essere eseguita più volte per il monitoraggio di una condizione senza preoccuparsi degli effetti cumulativi delle radiazioni
g. Possibilità di diagnostica dinamica: può valutare il movimento della pleura e altre strutture dinamiche che non sono altrettanto evidenti in studi statici come la radiografia del torace

Limitazioni

- a. Dipendenza dall'operatore: l'esperienza e la competenza dell'operatore hanno un grande impatto sulla qualità e sull'interpretazione delle immagini
- b. Ostacoli fisici: l'aria e le ossa (come le coste e la colonna vertebrale) impediscono la visualizzazione dei tessuti sottostanti, poiché gli ultrasuoni non viaggiano bene attraverso questi mezzi
- c. Limiti di penetrazione: in presenza di obesità, la penetrazione degli ultrasuoni può essere insufficiente per fornire immagini chiare
- d. Ambiguità di interpretazione: alcune strutture o condizioni possono essere difficili da interpretare e può essere necessario richiedere conferma attraverso altre modalità di imaging
- e. Campo di vista limitato: l'ecografia fornisce una visione parziale e quindi può perdere patologie non comprese nel campo di vista immediato
- f. Quantificazione: è difficile quantificare esattamente la gravità di alcune condizioni, come la dimensione di uno pneumotorace o l'estensione di un edema

Nonostante queste limitazioni, l'ecografia polmonare è un potente strumento diagnostico quando utilizzato entro i suoi limiti e in combinazione con altre informazioni cliniche e di imaging.

Bibliografia essenziale

- Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1640-46.
- Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135(4):714-22.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;8(4):577-91.
- Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci* 2012;117(1):10-7.
- Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit Care* 2012;16(6):R220.
- Lichtenstein D. Lung ultrasound in acute respiratory failure an introduction to the BLUE-protocol. *Minerva Anestesiol* 2009;75(5):313-7.
- Lichtenstein DA. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(6):693-8.
- Reissig A, Copetti R, Mathis G, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest* 2012;142(4):965-72.
- Trinavarat P, Riccabona M. Potential of ultrasound in the pediatric chest. *Eur J Radiol* 2014;83(9):1507-18.
- Principi N, Esposito A, Giannitto C, Esposito S. Lung ultrasonography to diagnose community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):212.
- Tomà P. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2013;172(5):713.
- Lovrenski J. Pediatric lung ultrasound - pros and potentials. *Pediatr Radiol* 2020;50(3):306-13.
- Musolino AM, Tomà P, Supino MC, et al. Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(9):1479-86.
- Musolino AM, Tomà P, De Rose C, et al. Ten Years of Pediatric Lung Ultrasound: A Narrative Review. *Front Physiol* 2022;12:721951.
- Buonsenso D, Tomà P, Pirozzi N, et al. Lung Ultrasound in Infants With Respiratory Infections: More Important the Age or the Pathogen? *Ultrasound Q* 2020;36(2):118-22.
- Tomà P. Lung ultrasound in pediatric radiology - cons. *Pediatr Radiol* 2020;50(3):314-20.
- Soldati G, Demi M. The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology. *J Ultrasound* 2017;20(2):91-6.

Per contattare l'autore **Paolo Tomà**: paolo.toma@opbg.net

LE INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE: RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER IL PEDIATRA CHE SI RELAZIONA CON I GIOVANI ADOLESCENTI

Luca Pipitò^{1,2}, Antonio Cascio^{1,2}

¹Unità di Malattie Infettive ACUP Paolo Giaccone - Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Palermo

²Palermo Fast-Track City, Casa dei Diritti, Palermo

Riassunto

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) costituiscono un'emergenza globale e infezioni note per altre vie di trasmissione negli ultimi anni sono state riconsiderate tra le IST; basti pensare a patogeni quali *Shigella* spp. *Neisseria meningitidis*, mpox virus, Ebola virus e Zika virus che oggi, si sa, possono essere trasmessi anche attraverso i rapporti sessuali. L'adolescenza è il momento in cui ci si avvicina alla vita sessuale ed è proprio in questa fase che il pediatra può intervenire con i suoi giovani assistiti per fare informazione, prevenzione e riconoscere precocemente eventuali IST. I quadri clinici sono altamente variabili, basti pensare alla sifilide, storicamente nota come la grande imitatrice. Tra le presentazioni cliniche più comuni vi sono le uretriti e le cerviciti, delle quali il gonococco e *Chlamydia trachomatis* rappresentano i principali agenti eziologici. Possono esservi lesioni genitali di vario aspetto, vescicolari, ulcerate, vegetanti, di fronte alle quali occorre fare diagnosi differenziale (sifilide, herpes genitale, mollusco contagioso, papillomavirus). La biologia molecolare rappresenta il gold standard per la diagnostica delle IST.



Introduzione

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) rappresentano un'emergenza globale.¹ L'OMS ha stimato nel 2020 oltre 374 milioni di nuove IST tra clamidia, gonorrea, sifilide e tricomoniasi, e nel 2022 oltre 1 milione di nuove infezioni da HIV.² Da tenere in considerazione l'esistenza di oltre 30 differenti agenti microbici tra batteri, virus e parassiti che possono essere trasmessi per via sessuale (Figura 1)² e, con il passare degli anni, si scoprono nuove vie di trasmissione di agenti microbici storicamente noti, che vengono riconsiderati tra le IST. Basti pensare a patogeni quali *Shigella* spp. *Neisseria meningitidis*, Ebola virus, Zika virus, *Giardia intestinalis*, virus epatitici, e MPOXV.²⁻⁴ Quest'ultimo provoca una patologia conosciuta come vaiolo della scimmia, endemica in alcune aree africane, divenuta pandemica negli ultimi due anni con modalità di trasmissione sessuale. L'educazione sessuale dei giovani rappresenta un punto cruciale per far fronte all'emergenza globale delle IST e il pediatra deve essere pronto a riconoscerle nei giovani adolescenti che si avvicinano ai rapporti sessuali, ma soprattutto deve fare prevenzione, educando e valutando i propri assistiti durante le visite di controllo. Le IST possono presentarsi in tanti modi. L'adolescente che sperimenta una IST potrebbe riferire bruciore uretrale durante la minzione, secrezioni vaginali incrementate e maleodoranti, dispareunia, metrorraggia, dolore rettale, rigonfiamento dei linfonodi inguinali, comparsa di macule cutanee, ulcere, lesioni esofitiche, e così via.⁵ Inoltre, le infezioni sessualmente trasmesse possono essere anche del tutto asintomatiche, determinando comunque, con il passare degli anni, lesioni che compromettono l'apparato riproduttivo. Basti pensare alla malattia infiammatoria pelvica

Abstract

Sexually transmitted infections (STIs) are a global health emergency. Old infections are periodically reclassified among STIs, such as mpox, Shigella spp. Neisseria meningitidis, Ebola and Zika viruses. Adolescence is the period when young adults approach sexual life, and it is precisely at this time that the pediatrician can intervene with their young patients to provide information, prevention, and early recognition of any STIs in the patient. Clinical presentations are highly variable, with syphilis historically known as the great imitator. Clinical presentations include urethritis and cervicitis, with Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis being the main causative agents, and genital lesions of various appearances, vesicular, ulcerated, vegetating, requiring differential diagnosis (syphilis, genital herpes, molluscum contagiosum, human papillomavirus). Molecular biology represents the gold standard for the diagnosis of STIs.

Parole chiave infezioni sessualmente trasmesse, prevenzione, lesioni genitali, sifilide, uretriti, cerviciti

Keywords sexually transmitted infections, prevention, genital lesions, syphilis, urethritis, cervicitis

dovuta a subdole infezioni da *Chlamydia trachomatis*,⁶ che nell'uomo possono essere responsabili di orchite ed epididimite, o al papilloma virus umano (HPV), il principale agente eziologico del carcinoma della cervice uterina, oggi associato anche a carcinomi orofaringei, anali e del pene.⁷ L'anamnesi sessuale è essenziale per sospettare e diagnosticare queste condizioni. Utilizzare correttamente metodi di barriera come il profilattico maschile o femminile previene la maggior parte delle IST, ma talvolta questi non vengono utilizzati durante i rapporti orali, pensando che non siano a rischio. In realtà lo sono per infezioni come la sifilide, la clamidia, la gonorrea, l'HPV, l'herpes genitale e altre; per cui lo screening andrebbe consigliato periodicamente a tutti i giovani che si avvicinano alla vita sessuale, ancor di più se si pensa che queste infezioni spesso sono del tutto asintomatiche.⁵

■ La grande imitatrice

Tra le IST maggiormente emergenti delle ultime due decadi troviamo la sifilide. La sifilide è un'infezione sistemica provocata da una spirocheta, il *Treponema pallidum* subspecie *pallidum*.⁸ È una delle patologie più ingannevoli note nella storia della medicina, a tal punto che viene soprannominata “la grande imitatrice”. Classicamente, come evidenziato da precedenti studi clinici, la sifilide viene suddivisa in tre stadi noti come forma primaria, forma secondaria e forma terziaria. Inoltre, tra la forma secondaria e l'eventuale sviluppo della forma terziaria vi è una fase di latenza clinica ma non microbica che viene distinta in precoce (entro un anno dall'infezione) e tardiva, dove

per definizione non vi sono manifestazioni obiettivabili, seppur vi siano eccezioni, per esempio nelle persone con infezione da HIV. La sifilide può essere contratta tramite qualsiasi tipo di rapporto sessuale, con il contatto diretto con lesioni ulcerate e delle mucose solitamente ricche di treponemi. Può essere trasmessa tramite emotrasfusioni; durante la gravidanza e il parto al nascituro, così come con l'allattamento. La sifilide è maggiormente contagiosa durante il primo anno dell'infezione, seppur le donne in gravidanza, se non trattate, possono trasmettere l'infezione al nascituro dopo periodi più lunghi. La forma primaria si caratterizza per la comparsa di una lesione nel sito di inoculo del patogeno che tende a ulcerarsi. Tipicamente la lesione è indolente e di consistenza fibrosa e tende ad autorisolversi. Non raramente le lesioni possono essere dolenti e multiple, interessando potenzialmente qualsiasi distretto cutaneo e mucoso: genitali, regione anorettale, cavo orale, faringe, areole mammarie, ecc. Queste lesioni possono passare inosservate e dopo un periodo di tempo variabile, in media da 1 a 3 mesi, si può verificare la forma secondaria. Questa è la più mutevole delle forme, in quanto può determinare qualsiasi tipo di lesione cutanea: *in primis* macule, ma anche noduli, ulcere, lesioni psoriasiformi, pitiriasiformi, placche, aree desquamative, lesioni pruriginose, lesioni simil-condilomatose (*condiloma latum*) che interessano le pieghe cutanee, e tanto altro. Tipico è il coinvolgimento palmo-plantare. Possono esservi aree di alopecia sul cuoio capelluto, storicamente note come “morso di tarma” e perdita delle sopracciglia. Ma soprattutto la sifilide secondaria può interessare qualsiasi organo e coinvolgere gli occhi (tipica è l'uveite) e il sistema nervoso centrale (SNC), con comparsa di meningite della base e fenomeni meningovascolari. Un altro

Principali IST causate da batteri

- Infezione da *Chlamydia trachomatis* (Biovar tracoma di ceppi serovars D → K e L1, L2, L3 associati al linfogranuloma venereo)
- Gonorrea
- Sifilide
- Ulcera cancroide (*Haemophilus ducreyi*)
- Granuloma inguinale (*Klebsiella granulomatis*)
- Infezioni da micoplasmi (*M. genitalium*, *M. urealyticum*)
- Altre (*Streptococcus agalactiae*)

Principali IST causate da virus

- Infezione da HIV
- Herpes genitale (HSV-2 e 1)
- Condilomi anogenitali (HPV)
- Epatiti (HBV, HCV, HAV)
- Mpox
- Mollusco contagioso
- Infezione da citomegalovirus

Principali IST causate da protozoi

- Infezione da *Trichomonas vaginalis*;
Entamoeba histolytica, *Giardia intestinalis*

Principali IST causate da parassiti

- Pediculosi del pube (*Phthirus pubis*)
- Scabbia (*Sarcoptes scabiei*)

Figura 1. Principali infezioni sessualmente trasmesse (IST) suddivise per tipo di patogeno.

possibile segno è la periostite tibiale. Tutti questi segni rendono difficoltosa la diagnosi se non si effettua un'anamnesi sessuale durante la visita. La sifilide secondaria può anche risolversi da sola ma una parte di coloro che non la curano, dopo anni, sviluppano le forme terziarie, molto più severe, che comportano la formazione delle gomme luetiche, ovvero lesioni destruenti, che possono interessare cute, ossa e visceri, la tabe dorsale (patologia degenerativa dei cordoni posteriori del midollo spinale), l'aortite o un'encefalopatia degenerativa. Fortunatamente oggi non si osservano più questi quadri, poiché si riesce ad arrivare a una diagnosi, seppur talvolta con difficoltà e con percorsi tortuosi. Per la diagnosi è sufficiente eseguire un prelievo ematico sul quale vanno dosati gli anticorpi treponemici e gli anticorpi non treponemici (RPR e VDRL). Mentre i primi rimangono positivi a vita, a prescindere dalla durata della malattia, i secondi sono degli anticorpi aspecifici che indicano lo stato di attività dell'infezione e vengono monitorati per valutare la guarigione dopo il trattamento. Importante è richiedere la titolazione degli anticorpi non treponemici, al fine di valutare la riduzione del titolo di almeno 4 volte a 6 mesi dal trattamento. Le condizioni cliniche in cui raccomandare il test per la sifilide sono illustrate nella Figura 2. La terapia si basa su uno degli antibiotici più vecchi in assoluto, la penicillina, che viene somministrata per via intramuscolare nelle forme non coinvolgenti il SNC. Per l'occhio o l'orecchio interno, invece, la somministrazione avviene con una formulazione endovenosa. La doxiciclina è un'alternativa terapeutica ugualmente efficace nelle forme primarie, secondarie e latenti, se assunta con adeguata compliance. Infatti, affinché i treponemi vengano debellati è necessario che concentrazioni battericide vengano mantenute a lungo nei tessuti.^{5,8} Gli schemi di trattamento variano in base alla forma di sifilide e sono riassunti nella Figura 3.

■ Bruciore genitale e secrezioni

Affrontata la sifilide, le altre IST fortunatamente hanno delle presentazioni cliniche meno variegata. L'uretrite è una classica presentazione delle IST nell'uomo e può essere associata a secrezioni purulente o meno. Nel primo caso l'ipotesi diagnostica più probabile nel giovane sessualmente attivo non è l'infezione delle vie urinarie ma l'uretrite gonococcica (*Neisseria gonorrhoeae*)^{9,10} che può sottendere anche la presenza di *Chlamydia trachomatis*. Quando invece le secrezioni sono scarse e non purulente è più probabile il solo ruolo patogeno di *Chlamydia trachomatis*. Eziologia meno comune ma da prendere in considerazione nei casi difficili, in quanto emergente, è il *Mycoplasma genitalium*.¹¹ Questi microrganismi non sono facili da isolare da semplici colture. Il gonococco è molto labile nell'ambiente esterno⁹ e se non seminato in tempi rapidi in adeguato terreno di coltura muore; *Chlamydia trachomatis* richiede invece terreni di coltura con cellule, che non sono comunemente disponibili. Per cui, in entrambi i casi, la diagnosi va fatta *in primis* tramite la richiesta di indagini molecolari di amplificazione degli acidi nucleici,^{5,10} oggi ampiamente diffuse in molti laboratori di microbiologia, che possono essere eseguite su primo mittito dell'urina se l'ultima minzione è avvenuta più di due ore prima o su tampone uretrale. Inoltre, esistono test rapidi eseguibili in ambienti extraospedalieri.¹² Se si prescrive un semplice esame colturale si rischia di non fare diagnosi e tardare l'inizio di una terapia efficace. L'esame colturale per gonococco deve essere fatto allertando il laboratorio che eseguirà la semina in terreni adeguati il prima possibile. Il gonococco può associarsi anche a manifestazioni extra-genitali come la congiuntivite, la faringite, la proctite, l'artrite (solitamente mono-oligoartrite) e a forme disseminate con lesioni cutanee spesso pustolose o emorragiche.¹³ Occasionalmente,

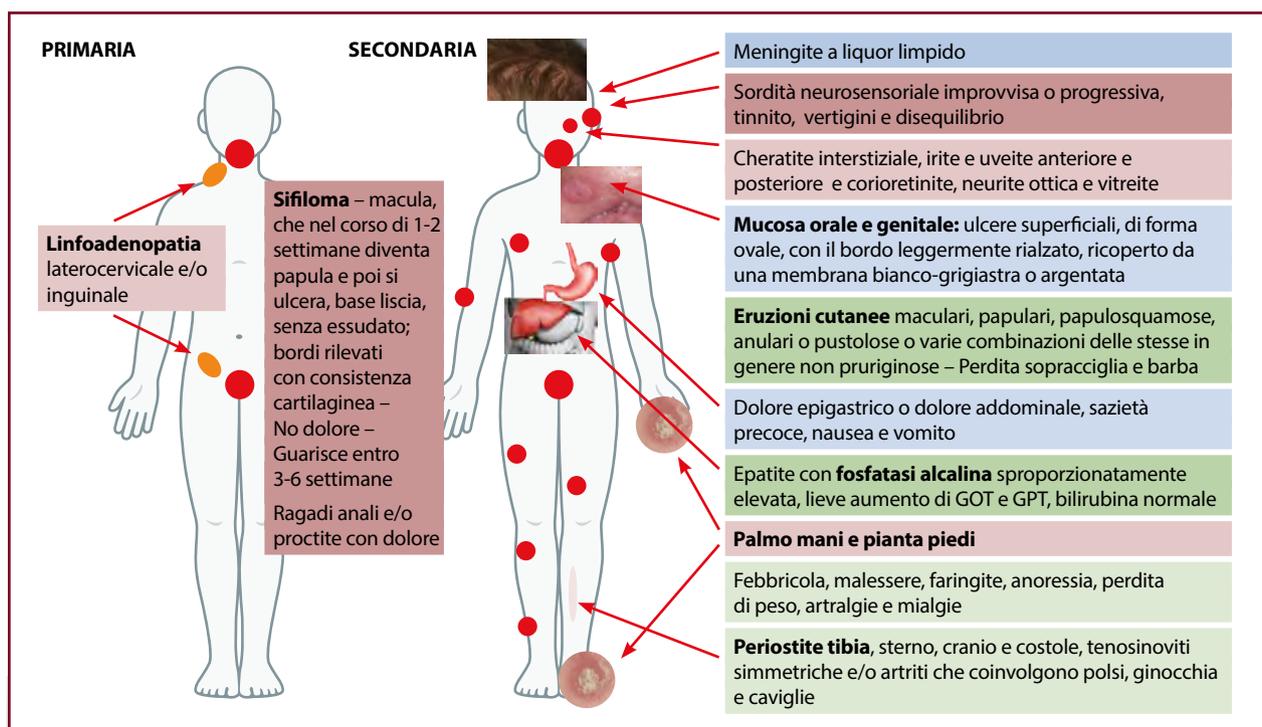


Figura 2. Condizioni in cui è giusto raccomandare l'esecuzione del test per la sifilide.

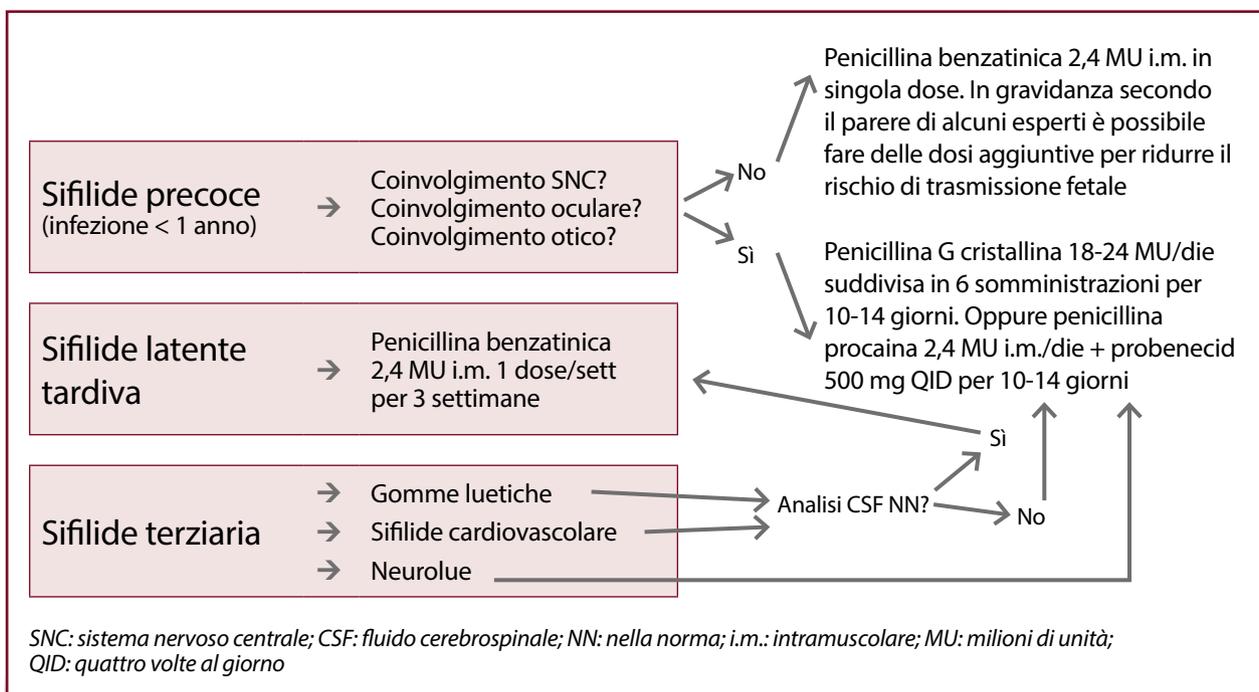


Figura 3. Terapia della sifilide.

anche *Neisseria meningitidis* può dare quadri clinici sovrapponibili. Il farmaco d'elezione è il ceftriaxone che va combinato all'azitromicina¹⁰ per via della crescente antibiotico-resistenza documentata in Europa per il gonococco¹⁴ e per trattare l'eventuale sottostante clamidia. Per il gonococco il *test of cure* è mandatorio in caso di persistenza dei sintomi e, in ogni caso, dopo 2 settimane per dimostrare l'avvenuta eradicazione del patogeno secondo le indicazioni europee. Può essere ripetuto il test molecolare con eventuale esame colturale in caso di positività per discriminare tra materiale genetico di patogeni lisati e patogeni ancora vitali.¹⁰ Nella donna *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* sono i principali responsabili della cervicite,⁵ che può associarsi a secrezioni vaginali anomale, dispareunia (dolore durante il rapporto sessuale) e perdite ematiche. La mucosa dell'esocervice si presenta particolarmente friabile con tendenza a sanguinare anche dopo l'esecuzione di un tampone. L'infezione può essere asintomatica. In entrambi i casi se non trattata può diffondersi ai tratti superiori dell'apparato genitale provocando la malattia infiammatoria pelvica, principale responsabile dell'infertilità.⁵ Si può associare a endometrite, ooforite, salpingite, periepatite. Spesso necessita di ospedalizzazione e terapia antibiotica somministrata per via endovenosa. Il tampone cervicale su cui fare le indagini molecolari per la diagnosi di cervicite può essere eseguito esclusivamente dal ginecologo, ma studi presenti in letteratura e le ultime linee guida sulle IST del Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie americano (CDC) consigliano l'esecuzione del tampone vaginale facilmente eseguibile dal medico o dalla giovane adolescente stessa per indagini molecolari, con equivalente potere diagnostico per quanto riguarda questi patogeni.^{5,15} Altra manifestazione co-

mune nella giovane donna è la vaginite. Mentre le forme da candida sono spesso associate ad alterazioni del microbiota che favoriscono la gemmazione del lievito e quindi non rientrano primariamente nelle IST, le forme da *Trichomonas vaginalis* sono esclusivamente sessualmente trasmesse. Si tratta di un protozoo che nell'uomo si localizza a livello uretrale spesso in modo asintomatico, mentre nella donna determina vulvovaginite, spesso caratterizzata da secrezioni giallastre e da un aspetto a fragola della mucosa vaginale. L'antibiotico di scelta è il metronidazolo. Il trattamento differisce nei due sessi: nell'uomo una singola dose da 2 g è sufficiente a debellare il microrganismo, nella donna occorre una terapia prolungata di 7 giorni alla dose di 500 mg BID. Farmaco alternativo è il tinidazolo in singola somministrazione.⁵ Ritornando alle infezioni da *Chlamydia trachomatis*, anche qui vi sono delle differenze da puntualizzare nella terapia. I farmaci realmente attivi contro *Chlamydia trachomatis* sono l'azitromicina, la doxiciclina e la levofloxacina. Una singola dose di azitromicina da 1 g è sufficiente per trattare un'uretrite o una cervicite, ma se la localizzazione è a livello rettale la terapia si associa a fallimento. Qui, la terapia più efficace è la doxiciclina somministrata per 7 giorni al dosaggio di 100 mg BID. Spesso localizzazioni rettali asintomatiche da *Chlamydia trachomatis* possono verificarsi in uomini o donne che presentano uretrite/cervicite, l'utilizzo di azitromicina in questi casi si può associare a fallimento per mancata sterilizzazione del *reservoir* rettale che rende possibile la traslocazione del microrganismo nuovamente nelle sedi soprascritte.^{16,17} La doxiciclina andrebbe, quindi, preferita laddove possibile. Altro punto importante nel trattamento delle infezioni da *Chlamydia trachomatis* è il ceppo (serovar). Esistono i serovar LGV1,2,3 che si associano

al linfogranuloma venereo (LGV). Questi ceppi possono causare un'infezione più invasiva rispetto alla clamidia comune e possono coinvolgere i linfonodi vicini all'area genitale o anale. Il LGV può provocare ulcere genitali, secrezioni vaginali o uretrali, gonfiore dei linfonodi inguinali, dolore addominale, dolore anale e febbre. Se non trattato, il LGV può portare a gravi complicazioni, come ulcere genitali croniche, proctiti, fistole, accessi anali, elefantiasi. La terapia in questi casi è più lunga e dura 3 settimane.⁵ Se si riscontrano linfonodi inguinali dolenti associati o meno a ulcere genitali, oppure proctite, e viene riscontrata all'indagine molecolare una clamidia, occorre sospettare il LGV e chiedere al microbiologo di caratterizzare il ceppo. Se non è possibile, appare prudente trattare l'infezione per 3 settimane.

■ Lesioni genitali

Il giovane adolescente sessualmente attivo può presentarsi dal pediatra con una o più lesioni genitali (algoritmo in Figura 4). Oltre alla sifilide, occorre considerare altri responsabili come l'herpes simplex virus (HSV) responsabile dell'herpes genitale, che determina vescicole e ulcere dolenti associate a linfadenopatia inguinale solitamente bilaterale. L'infezione primaria può essere fortemente dolorosa e associata a sintomi sistemici.¹⁸ L'applicazione topica di aciclovir non è efficace e favorisce esclusivamente lo sviluppo di resistenze; la terapia va assunta per bocca e iniziata il prima possibile affinché possa sortire gli effetti desiderati. In caso di infezione primaria la diagnosi si basa sulla sierologia con ricerca delle IgM per HSV-1/2, mentre nelle recidive la diagnosi è clinica. Casi dubbi possono essere supportati dalla ricerca del DNA su tamponi di vescicole.¹⁸ Con manifestazioni che possono essere simili all'herpes genitale, può presentarsi l'infezione da MPOXV, seppur spesso le lesioni siano disseminate.¹⁹ Attualmente l'mpox non rientra nei comuni pannelli di screening per le IST ma in futuro potrebbe divenire una patologia più comune e quindi essere inserito. Altri agenti responsabili di lesioni ulcerate poco comuni nella nostra area geografica sono *Haemophilus ducrey* responsabile dell'ulcera molle e *Klebsiella granulomatis* responsabile del granuloma inguinale.⁵ Il mollusco contagioso determina la comparsa di vescicole ombelicate solitamente non dolenti che possono assumere un aspetto atipico in corso di infezione da HIV.²⁰ Tutte le IST aumentano la probabilità di trasmettere e contrarre l'HIV durante un rapporto. Il virus dell'HIV è subdolo e nella maggior parte dei casi non dà sintomi fino allo stadio finale della malattia, conosciuto come AIDS.⁵ Il test HIV richiede il consenso dei genitori nel caso di soggetti minorenni, ma andrebbe fortemente incoraggiato nei giovani ragazzi sessualmente attivi se dall'anamnesi si evincono rapporti sessuali non protetti. Purtroppo, a oggi non esiste un vaccino efficace contro quest'infezione, ma iniziare immediatamente la terapia antiretrovirale consente alle persone con infezione da HIV di avere una durata della vita media sovrapponibile alle persone senza infezione. La situazione è diversa per il papillomavirus: presenta numerosi genotipi di cui alcuni associati ad alto rischio di

cancerogenesi, vedi i genotipi 16 e 18 storicamente associati al carcinoma della cervice uterina. I genotipi a basso rischio si associano invece alla comparsa di condilomi e verruche. Inoltre, oggi si parla sempre più del ruolo di HPV nell'oncogenesi dei carcinomi anali, del pene, orofaringei e del distretto testa-collo.⁷ Questi virus sono molto comuni ma fortunatamente spesso il sistema immunitario riesce a debellarli. Nei confronti dell'HPV esiste un vaccino altamente efficace nel prevenire lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina²¹ e probabilmente anche delle altre sedi, seppur non vi siano studi in merito. È importante che il pediatra consigli la vaccinazione gratuita sia nei ragazzi sia nelle ragazze prima che si avvicinino alla vita sessuale. In più per le ragazze sessualmente attive è indicata la profilassi secondaria tramite Pap test, il test molecolare HPV da eseguire periodicamente fino ai 64 anni d'età.^{5,21} Altri due agenti virali con possibile trasmissione sessuale per cui sono stati fatti grandi progressi sono i virus dell'epatite B e C.⁵ Nel primo caso esiste un vaccino di cui la prima dose viene somministrata già in età neonatale, nel secondo caso esiste una terapia eradicante altamente efficace.

■ Prurito intenso

Per completare la panoramica delle principali IST, di fronte a una sintomatologia pruriginosa intensa, soprattutto se si intensifica di notte, non si può non pensare alla scabbia, un'ectoparassitosi sessualmente trasmessa.²² Altra ectoparassitosi è rappresentata dalla pediculosi del pube causata da *Phthirus pubis*.⁵ Entrambe queste parassitosi possono essere acquisite anche in età prepubere da bambini che dormono con i propri genitori.

■ Manifestazioni al cavo orale e faringite

L'orofaringe deve essere attentamente osservata durante l'esame obiettivo, ancor più se si sospetta un'infezione sessualmente trasmessa. Il gonococco e il *Treponema pallidum* possono essere responsabili di faringiti, inoltre il cavo orale può essere sede del sifiloma primario, associandosi in quest'ultimo caso a linfadenopatia laterocervicale. Di fronte a faringiti atipiche, in base all'anamnesi sessuale, occorre considerare nella diagnosi differenziale questi patogeni. Anche l'HSV può essere trasmesso tramite rapporti orali determinando talvolta la comparsa di vescicole nel cavo orale o alla lingua piuttosto che le classiche lesioni labiali.²³

■ Proctite

I sintomi comuni della proctite possono includere dolore anale, sanguinamento rettale, secrezioni anomale, prurito, dolore durante la defecazione e tenesmo. I principali agenti di proctite sono HSV, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, e il MPOXV.^{5,24,25}

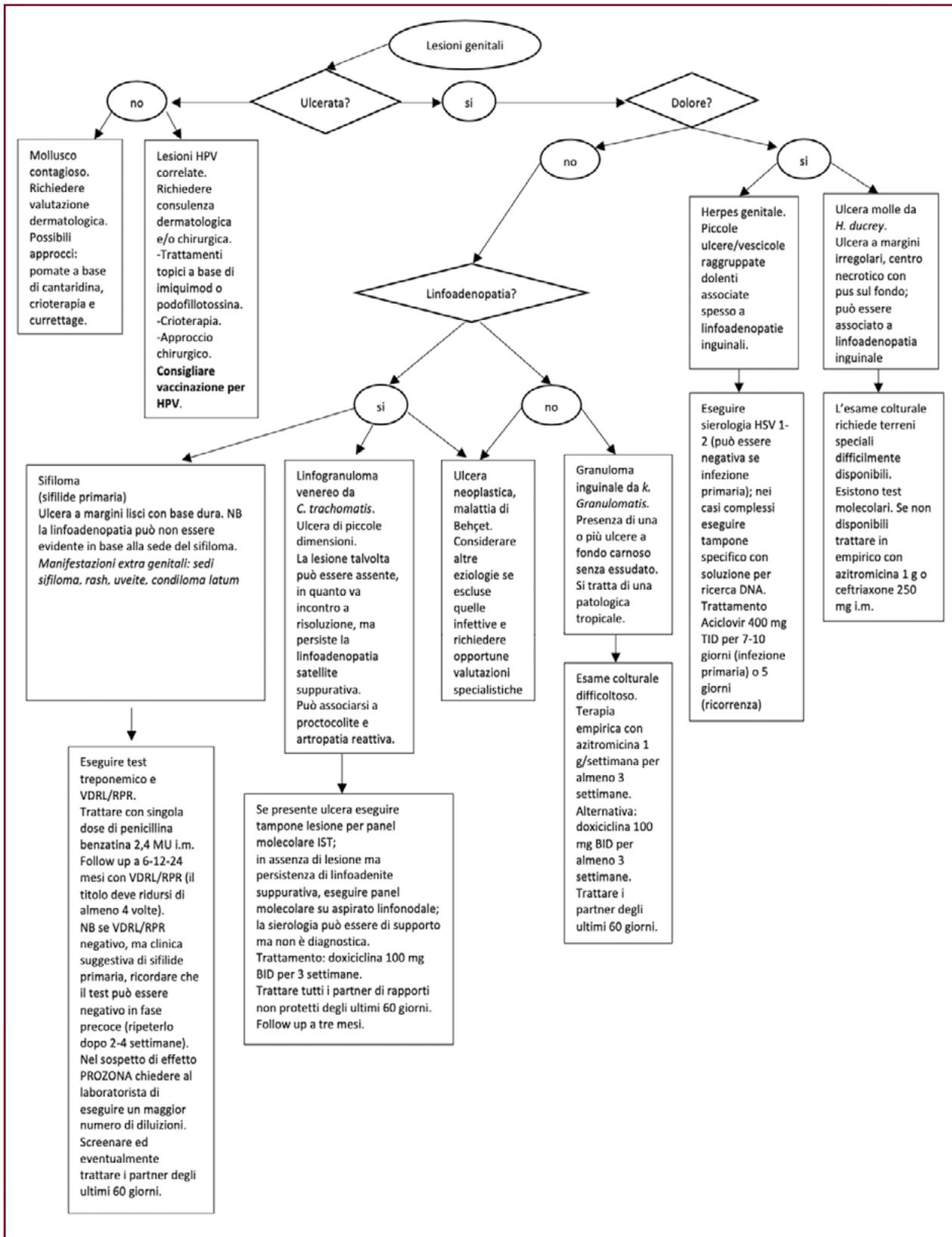


Figura 4. Algoritmo diagnostico per lesioni genitali in soggetti sessualmente attivi.

■ Manifestazioni gastrointestinali ed epatite

Disturbi gastrointestinali dalla gastrite, all'enterite e all'epatite possono insorgere dopo contatti sessuali. *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* e *Shigella* spp. normalmente trasmessi per via oro-fecale, possono diventare oggetto di trasmissione sessuale con pratiche a rischio. La sifilide può determinare gastrite²⁶ ed epatite con rialzo delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Oltre ai virus epatici a trasmissione parenterale, HBV e HCV, anche i virus a trasmissione oro-fecale possono essere trasmessi durante i rapporti sessuali. HAV, per esempio, è stato responsabile di piccole epidemie di epatite fra uomini che avevano avuto rapporti con altri uomini.

■ Non dimentichiamo i partner

Infine, importantissimo risulta il *management* dei partner sessuali, per evitare l'effetto ping-pong delle IST e la diffusione delle stesse.⁵ Laddove possibile i partner devono essere sottoposti a screening e trattamento, a eccezione di alcune infezioni come l'herpes genitale e l'HPV per cui non è richiesto alcun controllo nel partner asintomatico, se non lo screening secondo linee guida.

■ Conclusioni

Le IST rappresentano un'emergenza globale. I pediatri sono la figura medica di riferimento dei giovani adolescenti che si avvicinano alla sessualità e devono avere padronanza di queste infezioni al fine di fare informazione ai propri assistiti, prevenirle, riconoscerle, saper indicare le adeguate indagini diagnostiche da eseguire e scegliere la terapia da utilizzare. La sifilide ha un pattern di manifestazioni altamente mutevole. Uretriti, cerviciti e proctiti sono solitamente associate a *Chlamydia trachomatis* e gonococco. L'herpes genitale si presenta con vescicole e ulcere dolenti. Manifestazioni extra-genitali possono verificarsi in seguito a IST. Nella maggior parte dei grandi laboratori italiani sono disponibili pannelli di indagini molecolari che permettono di diagnosticare rapidamente le principali IST e che andrebbero consigliati in base al quadro clinico o come screening in base all'anamnesi sessuale.

Bibliografia

- Williamson DA, Marcus Y Chen. E merging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med* 2020;382(21):2023-32.
- [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- Zayet S, Klopfenstein T, Pierron A, et al. *Shigella sonnei*, an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen in Franche-Comté, France. *Emerg Microbes Infect* 2021;10(1):1702-5.
- Thornhill JP, Antinori A, Orkin CM. Monkeypox Virus Infection across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med* 2022;387(25):e69.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1-187.
- Wiesenfeld HC. Screening for *Chlamydia trachomatis* Infections in Women. *N Engl J Med* 2017;376(8):765-73.
- Conarty JP, Wieland A. The Tumor-Specific Immune Landscape in HPV+ Head and Neck Cancer. *Viruses* 2023;15(6):1296.
- Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(3):574-88.
- Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(4):226-40.
- Unemo M, Ross J, Serwin AB, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2020;956462420949126.
- Yu J, Zhou Y, Luo H, et al. *Mycoplasma genitalium* infection in the female reproductive system: Diseases and treatment. *Front Microbiol* 2023;14:1098276.
- Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(11):1344-51.
- da Cruz M, Palma NZ, Ferraz RV, et al. Disseminated Gonococcal Infection: A Case Report of Arthritis-Dermatitis Syndrome. *J Med Cases* 2019;10(10):312-4.
- Pleiner S, Indra A, Golparian D, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill* 2022;27(24):2200455.
- Krause A, Miller JB, Samuel L, et al. Vaginal Swabs Are Non-inferior to Endocervical Swabs for Sexually Transmitted Infection testing in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 2022;23(3):408-11.
- Dukers-Muijers NHTM, Wolffs PFG, De Vries H, et al. Treatment Effectiveness of Azithromycin and Doxycycline in Uncomplicated Rectal and Vaginal *Chlamydia trachomatis* Infections in Women: A Multicenter Observational Study (FemCure). *Clin Infect Dis* 2019;69(11):1946-54.
- Lau A, Kong FYS, Fairley CK, et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 2021;384(25):2418-27.
- Pipitò L, Cascio A. Genital pustules, fever, lymphadenopathy in a heterosexual couple. *Travel Med Infect Dis* 2022;50:102483.
- Pipitò L, Caputo V, Cascio A. Verrucous penile lesions and widespread vesicular rash in a 33-year-old bisexual man. *Int J Dermatol* 2023;62(5):691-3.
- Schaffer JV, Berger EM. Molluscum Contagiosum. *JAMA Dermatol* 2016;152(9):1072.
- Markowitz LE, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccination. *N Engl J Med* 2023;388(19):1790-8.
- Pipitò L, Di Carlo P, Cascio A. Pustular lesions and itching in a couple of young migrants. *Travel Med Infect Dis* 2022;50:102462.
- Yamanaka A, Ga N. Syphilitic Pharyngitis. *N Engl J Med* 2024;390(10):934.
- Cai Q, Bi X. Syphilitic Proctitis. *N Engl J Med* 2023;389(5):e9.
- Pipitò L, Trizzino M, Ferraro D, et al. Monkeypox proctitis treated with doxycycline in an HIV MSM returning to Italy from France. *Travel Med Infect Dis* 2022;50:102469.
- Wang Y, Wu J. Gastric Syphilis. *N Engl J Med* 2024;390(10):e24.

Per contattare l'autore **Antonio Cascio**: antonio.cascio03@unipa.it

LA DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Samantha Bosis¹, Federica Ceroni²

¹SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Università degli Studi di Milano

Riassunto

La tubercolosi (TB) è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità in età pediatrica in tutto il mondo. Il rischio di sviluppare la TB è significativamente più alto nei bambini di età inferiore ai 2 anni e nell'adolescente rispetto al bambino di età scolare e all'adulto. Nella valutazione del bambino con sospetta infezione da *Mycobacterium tuberculosis* è necessario considerare anche altri fattori di rischio quali la nascita o la provenienza da aree endemiche, il contatto con persone affette da TB, condizioni socioeconomiche svantaggiate o condizioni cliniche sottostanti. La TB nel bambino presenta caratteristiche peculiari rispetto all'adulto e la diagnosi è talvolta complessa. Sebbene negli ultimi anni siano stati fatti progressi nelle metodiche diagnostiche, i test disponibili presentano dei limiti. Il ruolo dei pediatri è fondamentale per porre il sospetto di TB e iniziare un iter diagnostico e terapeutico adeguato.



Introduzione

La tubercolosi (TB) è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità in età pediatrica in tutto il mondo. I bambini e i giovani adolescenti di età inferiore a 15 anni rappresentano circa l'11% di tutte le persone affette da TB a livello globale. Ogni anno 7,5 milioni di bambini vengono infettati dal *Mycobacterium tuberculosis* e 1,1 milioni si ammalano di TB, la metà dei quali sotto i cinque anni di età. Il tasso di mortalità in età pediatrica è elevato con più di 225.000 decessi all'anno in tutto il mondo.¹

La TB nel bambino presenta caratteristiche peculiari rispetto all'adulto e la diagnosi è talvolta complessa poiché devono essere considerati diversi fattori epidemiologici, clinici, immunologici e radiologici.^{2,3} In considerazione dell'aumento di casi nei Paesi ad alto reddito negli ultimi anni,¹ l'eventualità di trovarsi di fronte a un caso di TB va sempre tenuta presente nella pratica clinica.

Trasmissione di *M. tuberculosis* e fattori di rischio

La trasmissione di *M. tuberculosis* avviene prevalentemente attraverso la via respiratoria: i bacilli generati da individui infetti vengono trasferiti ai contatti stretti mediante la tosse, gli starnuti, l'eloquio e la respirazione.⁴ Il *M. tuberculosis*, inalato con nuclei di goccioline di 1-5 µm, può essere rapidamente eliminato dalla risposta immunitaria innata oppure può determinare un'infezione (TBI). In quest'ultimo caso il soggetto risulta essere asintomatico e non è contagioso per la comunità. Tuttavia, se non viene identificato e adeguatamente trattato, l'individuo resta un *reservoir* di bacilli che possono riattivarsi e portare allo sviluppo di TB.^{4,5} Una volta contratta l'infezione, il

Abstract

*Tuberculosis (TB) is a major cause of childhood morbidity and mortality worldwide. The risk of developing TB is significantly higher in children under 2 years of age and in adolescents than in school-aged children and adults. When evaluating a child with suspected *Mycobacterium tuberculosis* infection, it is also necessary to consider other risk factors such as birth or origin from endemic areas, contact with people affected by TB, disadvantaged socioeconomic conditions or underlying diseases. TB in children presents peculiar characteristics compared to adults and the diagnosis is sometimes complex. Although progress has been made in diagnostic methods in recent years, the available tests have limitations. The role of pediatricians is important in raising the suspicion of TB and initiating an adequate diagnostic and therapeutic process.*

Parole chiave tubercolosi, tubercolosi pediatrica, pneumologia pediatrica, mortalità pediatrica

Keywords tuberculosis, pediatric tuberculosis, pediatric pneumology, pediatric mortality

rischio di malattia è significativamente più alto nel neonato e nel lattante di età inferiore ai 12 mesi (40-50%), nei bambini da 1 a 2 anni (25%) e negli adolescenti (10-15%), rispetto ai bambini di età scolare (5-10%) e agli adulti (5-10%).⁵ I fattori epidemiologici sono importanti per definire il rischio di infezione o malattia e vanno indagati con un'anamnesi accurata: i bambini nati o che hanno vissuto o viaggiato in un'area endemica e coloro che hanno un membro della famiglia affetto da TB hanno un rischio più elevato di TBI e TB rispetto alla popolazione generale. La presenza di condizioni socioeconomiche svantaggiate rappresenta un ulteriore fattore favorente così come condizioni cliniche concomitanti, infatti è stato dimostrato che il rischio di TBI o TB è aumentato nei soggetti immunocompromessi, in particolare in quelli con deficit dell'immunità cellulo-mediata o trattati con farmaci immunosoppressori, in quelli che presentano patologie croniche o altre condizioni cliniche sottostanti come la malnutrizione (Tabella 1).^{5,6} Esistono, inoltre, condizioni geneticamente determinate che rendono alcuni individui suscettibili all'infezione da *M. tuberculosis*, come alcuni portatori di mutazioni nei geni che codificano per i recettori beta e beta-1 dell'interleuchina (IL)-12 o per i recettori 1 e 2 dell'interferone (IFN)- γ .⁶

Tabella 1. Fattori di rischio per infezione tubercolare (TBI) e/o progressione a malattia tubercolare (TB). Modificato da 5.

Contatti di persone con tubercolosi bacillifera confermata o sospetta
Bambini con reperti radiografici o clinici suggestivi di tubercolosi
Bambini immigrati da Paesi con infezione endemica (per esempio Asia, Medio Oriente, Africa, America Latina, Paesi dell'ex Unione Sovietica), inclusi adottati internazionali
Bambini con storia di viaggi significativi in Paesi con infezione endemica che hanno contatti sostanziali con la popolazione residente
Bambini con infezione da HIV
Bambini con altre condizioni mediche, tra cui diabete mellito, insufficienza renale cronica, malnutrizione o immunodeficienze congenite o acquisite, bambini che ricevono antagonisti del TNF- α (maggiore rischio di progressione verso una malattia grave)

TNF: Tumor Necrosis Factor.

■ Caratteristiche cliniche del bambino con TB

Nella maggior parte dei casi, la TB si manifesta essenzialmente con l'interessamento polmonare.^{2,7} La sintomatolo-

gia iniziale è spesso simile a quella delle comuni infezioni respiratorie, pertanto, la diagnosi clinica non risulta semplice.² Tuttavia, la tosse di una durata superiore a quattro settimane, una scarsa risposta alla terapia antibiotica di prima linea per altre infezioni respiratorie, dispnea, astenia, dolore toracico ed emottisi devono far venire il sospetto.^{2,3} Spesso vi è un'associazione con sintomi generali quali febbre persistente, anche non elevata, sudorazione notturna, malessere generale, astenia e perdita di peso.² In età pediatrica, la TB extrapolmonare (EPTB) rappresenta il 20-25% dei casi di TB ed è più frequente rispetto all'adulto.² In assenza di coinvolgimento polmonare, la diagnosi di queste forme risulta più complessa per la minor frequenza e soprattutto per la variabilità dei quadri clinici.² Le manifestazioni sono aspecifiche e spesso mimano patologie di origine differente, quali le neoplasie e le malattie infiammatorie croniche.² In questi casi, il sospetto diagnostico è fondamentale per una diagnosi precoce, in particolar modo nei Paesi a bassa endemia per TB come l'Italia.

La EPTB più frequente è quella che vede il coinvolgimento dei linfonodi periferici, in particolare quelli laterocervicali e sovraclavari.^{2,7} I linfonodi inizialmente sono di consistenza dura, non dolenti e presentano cute sovrastante indenne. L'evoluzione naturale della linfadenite tubercolare è caratterizzata dalla progressiva infiammazione della cute con fistolizzazione della stessa e fuoriuscita all'esterno di materiale caseoso. In presenza di una linfadenopatia di dimensioni superiori a 2 cm, persistente per più di 4 settimane, non responsiva al trattamento antibiotico standard, è necessario escludere l'infezione da *M. tuberculosis*.² Circa il 10-15% dei casi di EPTB, in età pediatrica, ha una localizzazione osteoarticolare.^{2,3} La colonna vertebrale è la sede maggiormente interessata (circa il 50% dei casi). Il sintomo principale è il dolore, caratterizzato da una progressione graduale rispetto alle altre forme batteriche, accompagnato da tumefazione e lieve deformità.² La cifosi toracica è un segno tardivo di TB della colonna così come le complicanze neurologiche (morbo di Pott) che compaiono in fase avanzata di malattia. I sintomi sistemici, invece, non sono frequenti.² La forma più grave di EPTB è la meningoencefalite tubercolare che si manifesta nel 4-5% dei casi di TB. La mortalità in questi pazienti è del 10-15% con circa la metà dei pazienti sopravvissuti che presenta sequele neurologiche. All'esordio i sintomi sono aspecifici e includono anoressia, malessere, cefalea e alterazioni comportamentali. Successivamente compaiono segni più specifici come febbre, cefalea, vomito e rigidità nucale seguiti da alterazione della coscienza, regressione neurologica, paralisi dei nervi cranici, convulsioni, segni cerebellari, movimenti extrapiramidali ed emiparesi.² A differenza della meningite batterica, quella tubercolare è caratterizzata da un'evoluzione più lenta e il liquor cefalorachidiano presenta caratteristiche peculiari: aspetto chiaro, leucociti 5-750/mL con prevalenza di linfociti, proteine 0,5-3 g/dL e un rapporto glicorrachia/glicemia < 50%.² Poco frequente, in età pediatrica, è la TB addominale che coinvolge comunemente il tratto ileocecale ma può

interessare qualsiasi tratto dell'intestino e del peritoneo. La sintomatologia è caratterizzata da dolore addominale che può essere simile a quello di un'appendicite acuta o un'ostruzione intestinale.² La TB genitourinaria è rara nel bambino e nell'adolescente e si presenta con sintomi spesso aspecifici e locali come disuria, ematuria, pollachiuria e dolore al fianco; raramente si associano a sintomi sistemici.² La TB disseminata o miliare può svilupparsi nel 10-20% dei casi di TB ed è determinata dalla disseminazione ematogena del *M. tuberculosis*. È più frequente in soggetti di età inferiore a 2-3 anni in cui l'immunità cellulo-mediata è ancora immatura o nel neonato. La sintomatologia sistemica all'esordio è caratterizzata da febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, anoressia e perdita di appetito. Altri sintomi locali dipendono dall'interessamento di organi specifici.²

■ Caratteristiche radiologiche della TB in età pediatrica

Nel sospetto di TB polmonare, la radiografia del torace in due proiezioni è l'esame di scelta. In questi casi, il quadro radiologico è variabile e può presentarsi con consolidamenti polmonari, linfadenomegalie mediastiniche e ilari con o senza ostruzione delle vie aeree, cavitazioni, versamento pleurico, calcificazioni oppure, nelle forme miliari, con innumerevoli noduli non calcifici diffusi a entrambi i polmoni.^{2,8} Tuttavia, circa il 15% dei casi con TB confermata microbiologicamente può avere una radiografia del torace negativa.⁸ L'indagine radiologica può essere completata utilizzando la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto.^{2,7} La TC è utile soprattutto in caso di bambini di età inferiore a 5 anni, in particolare quelli di età inferiore ai 2 anni, nei quali la radiografia del torace convenzionale è spesso insufficiente per fare diagnosi a causa della fisiologica protrusione del timo.^{2,7} La TC è, inoltre, migliore della radiologia convenzionale nel rilevare le calcificazioni, sebbene rare nei primi anni di vita, e il mezzo di contrasto consente di valutare le linfadenomegalie intratoraciche e le loro complicanze legate alla compressione delle vie aeree (TB linfobronchiale).^{2,7} La risonanza magnetica (RM) può essere un'alternativa alla TC nei pazienti con TB linfobronchiale, mentre l'ecografia del torace può svolgere un ruolo nella valutazione del versamento pleurico e pericardico.^{2,7}

I bambini con sospetta EPTB dovrebbero sempre essere sottoposti a *imaging* del torace, che risulta patologico nel 40-87% dei pazienti. Nella linfadenite tubercolare periferica che interessa tipicamente i linfonodi cervicali, sottomandibolari, sovraclavari e pre-auricolari, l'esame di scelta è rappresentato dall'ecografia che può mostrare le calcificazioni sebbene queste compaiano in fase avanzata di malattia.²

Nel sospetto di TB osteoarticolare il primo approccio è spesso rappresentato dalla radiografia standard dei distretti corporei interessati che può evidenziare osteoporosi iuxta-

articolare, erosione ossea periferica, graduale restringimento dello spazio articolare e talvolta un *pattern* cistico di fissurazioni sclerotiche.^{2,9} Nella spondilite tubercolare la radiografia *standard* può evidenziare un restringimento dello spazio discale e vari gradi di distruzione ossea. La TC può fornire un quadro completo di tutti i segmenti ossei ed è anche in grado di identificare eventuali raccolte purulente.^{2,9} Tuttavia, la RM è l'indagine di scelta poiché, a differenza delle altre metodiche di *imaging*, permette di valutare sia il coinvolgimento osseo sia l'eventuale interessamento della sinovia, dei tessuti molli e della cartilagine.^{2,9}

Le alterazioni tipiche a carico del sistema nervoso centrale (SNC) sono rappresentate da tubercolomi, arterite e lesioni granulomatose nelle leptomeningi, nel midollo spinale, nella giunzione tra la sostanza grigia e quella bianca dell'encefalo.² In questi casi la RM con il mezzo di contrasto fornisce molte più informazioni sulle varie forme e complicanze della TB del SNC rispetto alla TC, il cui utilizzo è limitato a situazioni di emergenza o al monitoraggio dell'idrocefalo secondario a meningoencefalite tubercolare.^{2,9} L'angio-RM può rivelare un coinvolgimento vascolare come alterazioni dei profili arteriosi (stenosi e irregolarità) o segni di occlusione.² La TC o la RM sono importanti nella diagnosi di TB addominale e renale essendo in grado di evidenziare linfadenomegalie mesenteriche, calcificazioni, ispessimento delle pareti intestinali, lesioni epatospleniche e necrosi papillare renale.^{2,9}

■ Test diagnostici per la TB

Test cutaneo alla tubercolina (TST) e test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA)

I due metodi raccomandati per la diagnosi di TBI e TB sono il test cutaneo alla tubercolina (TST) e il test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA). Entrambi dipendono dall'immunità cellulo-mediata e forniscono evidenza immunologica della sensibilizzazione dell'ospite agli antigeni del *M. tuberculosis*.^{2,5}

Il TST, noto anche come test di Mantoux o PPD (*Purified Protein Derivative*), è basato sulla reazione di ipersensibilità ritardata indotta dall'inoculazione intradermica di una dose standardizzata di derivato proteico purificato della tubercolina, a livello della regione volare dell'avambraccio.^{2,5} I linfociti T sensibilizzati da una precedente infezione vengono reclutati nel sito di inoculazione, dove rilasciano linfocine che inducono vasodilatazione locale, edema, deposizione di fibrina e il reclutamento di altre cellule infiammatorie, dando luogo a un infiltrato che raggiunge la sua dimensione massima 48-72 ore dopo l'iniezione (Figura 1).^{2,5} Il risultato del test deve essere interpretato da personale medico esperto mediante misurazione in mm dell'infiltrato, in relazione alla presenza di condizioni predisponenti e al tipo di esposizione al *M. tuberculosis* (Tabella 2).² La reattività alla tubercolina compare tra le 2 e le 12 settimane dopo l'infezione iniziale, in media dopo 3-4 settimane.² Il test può risultare falsamente positivo

a causa della reattività crociata degli antigeni PPD con quelli dei micobatteri non tubercolari (MNT) e con i bacilli di Calmette-Guérin del vaccino (BCG).^{2,4,5} A questo proposito, gli esperti raccomandano di utilizzare la stessa interpretazione del TST per i bambini che sono a contatto di una persona affetta da TB o ad alto rischio di TB indipendentemente dal fatto che abbiano o meno ricevuto il vaccino BCG.^{2,5} Anche l'esecuzione ripetuta del TST può dare risultati falsi positivi per un effetto *booster*.^{2,5} Le cause principali di un risultato del TST falsamente negativo sono la malnutrizione, l'immunodeficienza congenita o acquisita, una recente infezione da *M. tuberculosis*, un'età inferiore a 2 anni, vaccinazioni recenti con virus vivi attenuati come il vaccino antimorbillo, o infezioni virali in corso come morbillo, varicella o influenza. Risultati falsamente negativi sono possibili anche nei pazienti con TB miliare o pleurica.² È, inoltre, importante sottolineare che circa il 10-40% dei bambini immunocompetenti con TB microbiologicamente confermata sono inizialmente TST-negativi. Sulla base di queste evidenze, un risultato negativo del TST non esclude in modo assoluto la possibilità di infezione e/o malattia.²



Figura 1.

Tabella 2. Definizione di positività al test cutaneo alla tubercolina (TST). Modificato da 2.

Diametro >5 mm

- Bambini a stretto contatto con persone con infezione tubercolare nota o sospetta
- Bambini con reperti radiografici del torace compatibili con tubercolosi attiva
- Bambini con segni clinici di tubercolosi attiva
- Bambini che ricevono un trattamento immunosoppressivo o con condizioni immunodepressive (per esempio infezione da HIV)
- Bambini di età <4 anni

Diametro >10 mm

- Bambini provenienti o che hanno soggiornato in un Paese ad alta prevalenza della malattia tubercolare
- Bambini che vivono in condizioni socioeconomiche povere
- Bambini con fattori di rischio medico come linfoma, diabete mellito, insufficienza renale cronica, malnutrizione
- Bambini frequentemente esposti ad adulti con infezione da HIV, senzatetto, tossicodipendenti, persone che risiedono in residenze sanitarie, detenuti, soggetti istituzionalizzati, lavoratori agricoli migranti

Diametro >15 mm

- Bambini di età >4 anni senza fattori di rischio per l'infezione da tubercolosi

Negli ultimi anni, sono diventati disponibili per uso clinico nuovi strumenti diagnostici basati sul sistema immunitario, di cui i test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA) sono i più comunemente utilizzati nei Paesi con risorse elevate.^{2,4,5} I test IGRA sono esami eseguiti su sangue intero e rilevano il rilascio di interferone gamma (IFN- γ) dai linfociti T CD4 e CD8 di un paziente, dopo stimolazione da parte degli antigeni derivati dal *M. tuberculosis*.^{2,5} Due sono i test attualmente in uso: QuantiFERON-TB Gold Plus (QTF-Plus) e il T-SPOT.TB (T-SPOT), entrambi utilizzano i peptidi sintetici ESAT-6 e CFP-10 di *M. tuberculosis*. Il QTF-Plus utilizza il metodo immunoassorbente enzimatico (ELISA) e misura la quantità di IFN- γ prodotta dopo la stimolazione specifica dell'antigene. Il T-SPOT utilizza il metodo immunospot legato all'enzima (ELISPOT) per quantificare i linfociti produttori di IFN- γ .⁵ A differenza del TST, i test IGRA hanno il vantaggio di essere indipendenti dall'operatore, non richiedono ulteriori accessi in una struttura sanitaria per la lettura e possono essere ripetuti senza provocare un effetto *booster*.^{2,4,5} Si sottolinea, inoltre, che la precedente vaccinazione BCG non ha effetto sul risultato poiché gli antigeni ESAT-6 e CFP-10 non sono espressi nel genoma di *M. bovis* contenuto nel vaccino.^{2,4,5} Di conseguenza, sono raccomandati nel soggetto vaccinato.^{4,5} In alcuni casi di infezione da micobatteri non tubercolari, i test IGRA possono risultare falsamente positivi poiché gli stessi antigeni sono espressi anche da

M. avium, *M. kansasii* e *M. szuigai*.⁴ Analogamente al TST, gli IGRA presentano una scarsa performance nel paziente immunocompromesso, risultando spesso falsamente negativi.^{4,5} Ulteriori limiti degli IGRA comprendono un costo più elevato rispetto al TST, la necessità di prelevare una discreta quantità di sangue e la disponibilità di un laboratorio attrezzato.⁴ Uno studio recente ha dimostrato che il test IGRA di ultima generazione, il QFT-Plus, non offre prestazioni migliori rispetto agli IGRA precedenti o al TST nei bambini affetti da TB.¹⁰

Entrambi, il TST e gli IGRA, non sono in grado di differenziare la TBI dalla TB^{4,5} e non hanno una sensibilità sufficiente da poter essere utilizzati come test di esclusione della TB.^{4,5,10} Nella pratica clinica, l'interpretazione del loro risultato può quindi essere complicata e deve essere fatta con attenzione considerando anche le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e immunologiche del paziente.

■ Identificazione di *M. tuberculosis*

La diagnosi di TB viene confermata dal rilevamento di *M. tuberculosis* in un campione biologico; tuttavia, tale diagnosi può spesso rivelarsi complessa poiché, nel bambino, la malattia è tipicamente paucibacillare.^{2,11} L'analisi dell'espettorato è il metodo più utilizzato nei bambini e negli adolescenti che sono in grado di espettorare, mentre nei più piccoli è necessario eseguire un aspirato gastrico per la raccolta delle secrezioni respiratorie.^{2,11} I campioni dovrebbero essere raccolti in tre giorni consecutivi, al mattino e a digiuno, per aumentare la sensibilità diagnostica. La raccolta di un campione singolo è accettabile solo se ottenuto con il broncolavaggio alveolare (BAL), metodica più invasiva e pertanto riservata a casi selezionati.² I campioni raccolti devono essere analizzati mediante esame microscopico, colturale e metodiche di biologia molecolare. L'esame colturale presenta una sensibilità inferiore nei bambini rispetto agli adulti oltre al fatto che necessita fino a otto settimane per ottenere un risultato.² Le metodiche di amplificazione genica (*nuclear acid amplification test*, NAAT) sono meno sensibili della coltura, ma sono in grado di fornire un risultato in 24-48 ore e raggiungono una sensibilità del 100% in caso di microscopia positiva.² Complessivamente, in caso di sospetta TB, l'uso di tutte e tre le metodiche sopracitate aumenta notevolmente la sensibilità diagnostica. Nei casi di EPTB è possibile analiz-

zare con le stesse metodiche campioni biotici (per esempio, pleura o linfonodo) e/o liquidi biologici (per esempio, liquor, liquido pleurico o articolare).² Negli ultimi anni, lo sviluppo di test automatizzati di amplificazione degli acidi nucleici per l'identificazione di *M. tuberculosis* e di eventuali resistenze ai farmaci, quali Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) e Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), ha rappresentato una svolta significativa nella diagnostica della TB.¹² A differenza delle metodiche NAAT convenzionali, questi test permettono di ottenere il risultato in tempi rapidi (circa 1-2 ore) con minimo *training* del personale e un alto profilo di sicurezza.¹³ Xpert MTB/RIF ha rivoluzionato le tempistiche dello *screening* e dell'individuazione delle forme resistenti alla rifampicina e può essere utilizzato in campioni quali espettorato, aspirato gastrico, nasofaringeo e feci.¹⁴ Xpert MTB/RIF Ultra ha abbassato la soglia di rilevamento degli acidi nucleici del bacillo con un limite da 112 a 16 organismi per millilitro¹⁴ e aumentato la capacità di individuazione dei geni associati a resistenze, migliorando complessivamente la diagnosi e il trattamento nei bambini.¹⁵ Questi test sono raccomandati anche nel sospetto di EPTB potendo essere utilizzati anche su tessuto linfonodale e fluidi corporei.¹² In generale, nella diagnosi e nella gestione delle TB dovrebbe essere sempre incluso un test molecolare per la resistenza alla rifampicina e, nel caso questa fosse presente, dovrebbero essere aggiunti test per ulteriori resistenze. A tal proposito, l'Xpert MTB/XDR (Becton Dickinson) valuta le mutazioni legate alla resistenza per isoniazide, fluorochinoloni, etonamide e aminoglicosidi.¹⁵ In termini di costi, queste metodiche restano purtroppo non accessibili per molti Paesi in tutto il mondo.

■ Conclusione

La TB nel bambino presenta caratteristiche peculiari rispetto all'adulto e la diagnosi è spesso complessa. Negli ultimi anni sono stati fatti passi avanti nella diagnostica, tuttavia, i test disponibili presentano dei limiti e l'interpretazione del risultato deve tener conto di diversi elementi, tra cui anche la sensibilità e la specificità delle singole metodiche. Il riconoscimento dei fattori di rischio, dei segni e sintomi clinici, oltre che radiologici, da parte dei pediatri è fondamentale per porre il sospetto di TB e avviare un iter diagnostico e terapeutico adeguato.

Bibliografia

1. Guidelines on management of tuberculosis in children and adolescent, World Health Organization (WHO), 2022.
2. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, et al. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(1):1-18.
3. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, et al. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2014;14(Suppl 1):S4.
4. Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26(3):190-205.
5. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis infection in children and adolescents: testing and treatment. *Pediatrics* 2021;148(6):e2021054663.
6. Lancellata L, Lo Vecchio A, Chiappini E, et al. How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2015;1:1-12.
7. Galli L, Lancellata L, Tersigni C, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):960.
8. Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, et al. Imaging recommendations and algorithms for pediatric tuberculosis: part 1-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2023;53(9):1773-81.
9. Laya BF, Concepcion NDP, Andronikou S et al. Imaging recommendations and algorithms for pediatric tuberculosis: part 1-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2023;53(9):1782-98.
10. Buonsenso D, Noguera-Julian A, Moroni R, et al. Performance of QuantiFERON TB Gold Plus assays in paediatric tuberculosis: a multicentre PTBNET study. *Thorax* 2023;78(3):288-96.
11. Howard-Jones AR, Marais BJ. Tuberculosis in children: screening, diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(3):395-404.
12. Consolidated Guidelines on tuberculosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. WHO, 2021.
13. Nogueira BMF, Krishnan S, Barreto-Duarte B, et al. Diagnostic biomarkers for active tuberculosis: progress and challenges. *EMBO Mol Med* 2022;14(12):e14088.
14. World Health Organization (WHO) meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. World Health Organization 2022.
15. Günther G, Ruswad N, Keller PM. Drug-resistant tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28(3):211-7.

Per contattare l'autore **Samantha Bosis**: samantha.bosis@policlinico.mi.it



A cura di **Nicola Principi**
 Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

LA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA C NELLE GRAVIDE FUMATRICI E LO SVILUPPO DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA NEI BAMBINI: UN'ULTERIORE ANALISI DI UNO STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO

Vitamin C Supplementation Among Pregnant Smokers and Airway Function Trajectory in Offspring: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.

McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, MacDonald KD, et al. *JAMA Pediatr.* 2024;178(6):616-618.

È da tempo noto che il fumo materno crea numerosi problemi al prodotto del concepimento e quelli relativi all'apparato respiratorio sono i maggiori. Fumare durante la gravidanza influisce, infatti, negativamente sullo sviluppo polmonare del feto, con diminuzione permanente delle funzioni dell'albero respiratorio e aumento del rischio di *wheezing*, infezioni e asma. Nel 2019 McEvoy e collaboratori avevano segnalato che in donne gravide che fumavano circa 7 sigarette al giorno la supplementazione con 500 mg/die di vitamina C (VC) a partire, in media, dalla 18^a settimana di gestazione, comportava un significativo miglioramento di tutti i test di funzione respiratoria rispetto ai controlli nati da madri non trattate quando questi venivano effettuati a 3 e 12 mesi. Lo studio attuale prolunga a 60 mesi la valutazione di questi stessi bambini e conferma l'effetto positivo della VC anche a distanza di tempo dalla nascita. I test spirometrici sono stati decisamente migliori nei figli di madri trattate rispetto ai controlli, con valori di FEF_{25%-75%} che, nel tempo, si sono discostati tra loro in modo progressivamente crescente, così da confermare che l'azione della protettiva della VC continua a manifestarsi anche fino ai 5 anni. A ciò si è associata una netta diminuzione della frequenza degli episodi di *wheezing* (28,3% vs 47,2%; p=0,003) che sono risultati meno comuni proprio nei bambini che avevano avuto il maggior incremento dei test funzionali. L'effetto positivo, come già dimostrato nello studio iniziale, è stato maggiore nelle madri che avevano assunto la VC prima della 18^a settimana di gravidanza, suggerendo la necessità di una

supplementazione quanto più precoce possibile per ottenere il massimo effetto protettivo.

Questa segnalazione, che dovrebbe riguardare gli ostetrici più che i pediatri, permette, tuttavia, di ricordare ai pediatri quale possa essere il reale peso della VC in prevenzione e terapia. Ricordo che di VC per questi scopi si parla da molti anni, specie dal 1970 quando il vincitore di 2 premi Nobel, Linus Pauling, aveva pubblicato i risultati di suoi studi affermando che l'assunzione di 1 g di VC al giorno poteva ridurre l'incidenza del raffreddore comune del 45% e che il dosaggio ottimale di VC da assumere giornalmente per avere una vita sana con prevenzione di molte malattie era di 2,3 g/die. Purtroppo, gli studi di Pauling avevano il difetto di essere basati su una discutibile trasposizione all'uomo di dati ricavati nell'animale da esperimento e, soprattutto, di essere stati condotti con metodologie oggi non accettabili. L'inattendibilità delle posizioni di Pauling è stata, poi, confermata da una miriade di studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco che hanno escluso in modo assoluto che la supplementazione di VC, anche a dosaggi altissimi, potesse avere nel soggetto senza carenze specifiche e altrimenti sano qualsivoglia effetto protettivo o terapeutico non solo nelle malattie delle vie aeree, ma anche in altre patologie. Questo non vuole tuttavia dire che i dati raccolti da McEvoy e collaboratori siano discutibili e non debbano essere considerati. Per essere accettati e portare a supplementare le gravide con dosi significative di VC, debbono, però, essere visti alla luce delle funzioni della VC e del fabbisogno necessario ad

assolvere queste funzioni. La VC ha soprattutto un'azione antiossidante ed è a questa che viene prevalentemente attribuito l'effetto di protezione dell'albero respiratorio rilevato dagli autori di questo lavoro. Inoltre, la VC impatta anche significativamente sulle funzioni immunitarie ed è in grado di regolare, riducendoli, i processi che portano allo sviluppo di infiammazione. Quindi, fa bene e deve essere presente nell'organismo umano. Ciò che si deve, tuttavia, ricordare è che nel soggetto alimentato regolarmente, come avviene nei Paesi a elevato livello economico-sanitario, la quantità di VC assunta giornalmente è sufficiente all'espletamento di tutte le funzioni sopraricordate e che l'aggiunta di dosi addizionali non crea alcun vantaggio. Apporti di 100 mg/die negli adulti e di 50 mg/die nei bambini di 4-6 anni, facilmente raggiungibili con una dieta normale, più facilmente se ricca di frutta e verdure fresche, sono indicati come sufficienti, a meno che non ci si trovi di fronte a soggetti che, per le loro condizioni specifiche, vanno facilmente incontro a stati carenziali. Le donne incinte sono tra questi, per le

modificazioni circolatorie tipiche della gravidanza e per la sottrazione di quote della VC da parte del feto. Inoltre, i fumatori hanno valori plasmatici più bassi rispetto ai non fumatori, probabilmente a causa dell'aumento dello stress ossidativo e del maggiore turnover della VC. Inoltre, sembra dimostrato che i fumatori assumano VC in dosi minori rispetto ai non fumatori. Di conseguenza, donne gravide che fumano rappresentano soggetti ad altissimo rischio di essere carenti di VC e di condurre, quindi, a carenze di VC il loro bimbo, esponendolo ai rischi che la mancanza di VC può determinare sullo sviluppo, incluso quello dell'albero respiratorio. Ciò spiega perché, per compensare queste condizioni, le Autorità sanitarie raccomandano che le gravide ricevano una dose addizionale di VC di 20-80 mg/giorno e i fumatori di 120-150 mg/die. In conclusione, la VC va somministrata solo in presenza di carenze o quando esistano condizioni che prevedano un fabbisogno straordinario. Nel soggetto sano non serve e questo vale sia per i bambini sia per gli adulti.

ESPOSIZIONE AL CALORE, RISCHIO DI PREMATURITÀ E IL RUOLO DELLA PRESENZA DI VERDE E DI ALBERI IN AUSTRALIA

Heat Exposure, Preterm Birth, and the Role of Greenness in Australia.

Ye T, Guo Y, Huang W, et al. JAMA Pediatr 2024;178:376-83.

La prematurità è una condizione di estrema importanza per le pesanti ricadute cliniche, sociali ed economiche che la nascita anzitempo di un bambino comporta non solo nell'immediato, ma anche distanza. La ricerca di tutte le cause che possono favorire un parto prematuro è essenziale per cercare di ridurre la frequenza attraverso l'attivazione di meccanismi compensatori efficaci. Ciò spiega perché negli ultimi anni, durante i quali si è assistito a un progressivo e consistente incremento della temperatura ambientale in tutto il mondo, particolare interesse è stato rivolto ai possibili rapporti tra innalzamento della temperatura e decorso della gravidanza. L'aumento della temperatura si è, infatti, associato a un aumento di frequenza di molte malattie, specie di quelle cardiorespiratorie, alla comparsa di manifestazioni secondarie, alle difficoltà di smaltimento del calore corporeo fino al vero e proprio colpo di calore e, in ultima analisi, a un aumento di mortalità. Un esempio di tutto ciò è quanto è successo nel Nuovo Galles del Sud, una regione dell'Australia, la nazione dove è stato condotto questo studio dove, nel periodo compreso tra il 30 gennaio e il 6 febbraio 2011, si è verificata un'eccezionale ondata di caldo alla quale è corrisposto un enorme aumento degli accessi al pronto soccorso da parte di cittadini di ogni età, inclusi i bambini, e la mortalità ha raggiunto picchi mai visti in precedenza. Poiché dati simili sono stati raccolti anche in altre nazioni, agli autori di

questo studio non è apparso vero di andare a studiare se anche la gravidanza potesse essere in qualche modo condizionata dall'aumento della temperatura esterna e se la presenza di aree verdi, associata alla disponibilità di soggiorno nelle stesse, potesse rappresentare un fattore di contenimento dei rischi di esposizione al calore eccessivo.

Per attuare lo studio, gli autori hanno esaminato i dati di 1.225.722 gravidanze verificatesi a Sydney, la città più importante della regione australiana ove erano state raccolte le informazioni sopra riportate, dal 2000 al 2020, delle quali 63.144 avevano dato esito a un parto prematuro. Hanno, inoltre, stabilito di considerare come esposizione a temperature estreme sia durante il giorno sia durante la notte, l'esposizione a valori di temperatura superiori al 95° percentile di quelli medi registrati settimanalmente in quella città nei diversi momenti della giornata. Infine, hanno calcolato con un metodo molto sofisticato la presenza di verde e di alberi per spazi di 250 metri quadrati. Lo studio di correlazione tra tutte queste variabili ha portato a concludere che l'esposizione a temperature estreme sia di giorno sia di notte, durante il terzo trimestre di gravidanza, era associata a un significativo aumento del rischio di parto prematuro (OR 1,61; IC 95% 1,55-1,67 per il giorno e OR 1,51; IC 95% 1,46-1,56 per la notte). Nel dettaglio, i parti prematuri nelle donne esposte a temperature estreme di giorno erano stati 4.615 su 61.338

gravidezze (7,5%) contro valori di 56.440 su 1.162.295 (4,9%) dei controlli non esposti. Dati simili sono stati raccolti nelle donne esposte ad alte temperature di notte rispetto ai controlli non esposti. In questi casi i parti prematuri sono stati 4.332 su 61.337 (7,1%) in confronto a 56.723 su 1.162.296 (4,9%). Molto importante è stato, inoltre, il ruolo “protettivo” evidenziato dal fatto che le gravide vivessero in ambienti verdi con alberi. La presenza di ciò che gli inglesi chiamano *greenness* aveva ridotto il rischio di prematurità da esposizione al calore diurno del 13,7% (IC 95% 2,3-15,1%) in caso di presenza di aree verdi e del 20,9% (IC 95% 5,8-31,5) in caso di presenza di alberi. Nel caso di esposizione al calore notturno, questi valori si sono assai poco modificati, essendo stati del 13,0% (IC 95% 0,2-15,4) per le aree verdi e del 17,2% (IC 95% 4,1%-27,0%) per gli alberi.

I dati di questo studio confermano altre indagini condotte in altre nazioni, site in continenti diversi dall'Oceania, che avevano dimostrato come l'esposizione al calore potesse incidere in modo significativo e in tutto il mondo, oltre che

sulla durata della gravidanza, anche sulle condizioni generali del bambino alla nascita e, soprattutto, sulla mortalità neonatale. Il tema è estremamente interessante e va approfondito per una più precisa valutazione del ruolo dell'esposizione al calore nelle prime fasi della gravidanza e, per l'analisi dei riflessi nel neonato e nel piccolo lattante. Il dato interessante e aggiuntivo di questo studio è il fatto che, meglio che in altri studi, viene dimostrata l'importanza dell'ambiente circostante nel limitare i rischi dell'esposizione al calore eccessivo. Il fatto che i rischi per la gravidanza vengano contenuti dall'abitare in aree verdi con alberi, pur sembrando ovvio, sottolinea, ancora una volta, come si debba cercare di vivere in ambienti di un certo tipo e come il vivere in aree completamente cementificate faccia male per tanti motivi ma anche per la sua incidenza negativa sull'andamento della gravidanza. Un elemento in più per impegnarsi a evitare deforestazioni e città prive di verde, stimolando a piantare alberi anziché costruire palazzi per pura speculazione edilizia.

LO SVILUPPO DI SINTOMI PSICHIATRICI IN ADOLESCENTI TRATTATI CON ISOTRETINOINA

The occurrence of mental health symptoms in isotretinoin-treated adolescents.

Miller K, McKean A, Hand J, et al. *Pediatr Dermatol* 2024 Mar 18. doi: 10.1111/pde.15595.

L'acne *vulgaris* è una dermatosi infiammatoria cronica dei follicoli pilosebacei. Anche se l'acne colpisce quasi il 100% degli adolescenti è oggi dimostrato che il limite di 12 anni, considerato un tempo una soglia invalicabile sotto la quale l'acne non esisteva, non è più valido perché l'epidemiologia di questa dermatosi è cambiata e i sintomi dell'acne si possono manifestare dalla nascita fino agli 8 anni e, successivamente, fino alla fine dell'adolescenza. In uno studio che ha esaminato 55 milioni di visite per l'acne pediatrica si è calcolato che l'acne neonatale e quella infantile rappresentavano il 3% delle visite complessive, l'acne dell'età prescolare lo 0,9% e l'acne pre-puberale il 4,8%. Tutto ciò indica come il pediatra possa essere oggi molto più coinvolto di un tempo nella diagnosi e nella terapia dell'acne e come l'aggiornamento, in questo senso diventi molto più necessario.

L'acne *vulgaris* viene classificata in base all'età del paziente, alla morfologia della lesione (comedone, infiammatoria, mista, nodulocistica), alla distribuzione (localizzazione sul viso, al tronco o su entrambi) e alla gravità (estensione, presenza o assenza di cicatrici, eritema postinfiammatorio o iperpigmentazione). Nel neonato, l'acne non richiede trattamento o, nelle forme più gravi e persistenti, può essere utile un trattamento con cheratolitici come il perossido di benzoile, talora associato con pomate antibiotiche. Nel bambino più grande la terapia è analoga a quella prevista nell'adolescente.

Questa consiste nella somministrazione di farmaci topici come i retinoidi (per esempio, isotretinoina, adapalene), il perossido di benzoile, l'acido azelaico e/o le combinazioni di questi agenti topici. Quando prescritto come terapia singola in uno studio randomizzato su 207 pazienti, il trattamento con isotretinoina gel allo 0,025% ha ridotto il conteggio delle lesioni acneiche, a 12 settimane, del 63% rispetto al basale. Combinazioni di agenti topici con agenti sistemici (antibiotici orali come doxiciclina e minociclina, terapie ormonali come contraccettivi orali combinati o spironolattone) sono raccomandate per la malattia più grave.

L'isotretinoina è approvata dalla *Food and Drug Administration* statunitense per il trattamento dell'acne nodulare recalcitrante grave, ma, come riportato, è spesso utilizzato come farmaco di prima linea anche nel bambino piccolo perché il suo uso in questi soggetti sembra ridurre fortemente il rischio di acne grave in seguito. Tuttavia, come indicato nel foglietto illustrativo dei prodotti commerciali contenenti questa molecola, l'uso dell'isotretinoina deve essere attentamente monitorato perché diverse segnalazioni hanno messo in evidenza come l'utilizzo di questo farmaco poteva associarsi allo sviluppo di depressione o di cambiamenti di interesse neuropsichiatrico, con comparsa di difficoltà di concentrazione, disturbi dell'umore, irritabilità, impulsi pericolosi, perdita di piacere o interesse per le attività sociali o sportive, aggressività. Lo studio retro-

spettivo di Miller *et al.* ha cercato di quantificare esattamente il rischio di sviluppo di questa non trascurabile serie di eventi avversi in un gruppo di 606 adolescenti trattati con isotretinoina. I risultati sembrano confermare la ripetutamente segnalata associazione perché ha dimostrato che, durante il trattamento, il 16,2% dei pazienti aveva avuto manifestazioni cliniche che avevano portato direttamente a una diagnosi di malattia psichiatrica o presentato sintomi suggestivi di queste. L'analisi delle caratteristiche dei pazienti trattati ha, tuttavia, dimostrato l'esistenza di una stretta correlazione tra la preesistenza di disturbi psichiatrici e il rischio di comparsa di patologia psichiatrica sotto isotretinoina. Il 29,2% dei soggetti arruolati presentava già problemi psichiatrici prima del trattamento e i soggetti con queste caratteristiche avevano sviluppato ulteriori problematiche di questo tipo assai più frequentemente dei soggetti sani di mente al momento dell'arruolamento (23,7% vs 7,7%). Al di là dell'evidenza che il rischio di eventi avversi da isotretinoina è maggiore nei casi che già presentano proble-

mi psichiatrici prima della terapia, il limite di questo lavoro è il fatto che esso non dà risposte al problema per il quale è stato pianificato, cioè la dimostrazione della reale frequenza e del tipo di problemi psichiatrici associati al farmaco. Lo studio manca, infatti, di gruppi di controllo, manca cioè di un gruppo di adolescenti con acne in trattamento con farmaci diversi dall'isotretinoina, e uno di adolescenti senza acne. Inoltre, i dati demografici del gruppo di studio, costituito nel 92% da individui caucasici, non permettono la generalizzazione delle informazioni alla popolazione con diverse caratteristiche. Quindi, come sottolineato da un editoriale presente nello stesso numero della rivista, lo studio non dà indicazioni utili a modificare quanto normalmente consigliato quando si usa questo farmaco: attenzione al potenziale sviluppo di sintomi psichiatrici, soprattutto nei pazienti con una diagnosi psichiatrica preesistente. Sottolineare questa indicazione è, tuttavia, di per sé importante, specie per quei pediatri che non hanno troppa dimestichezza con l'uso dell'isotretinoina.

ASSOCIAZIONE TRA INDICE GLICEMICO E CARICO GLICEMICO DELLA DIETA CON IL RISCHIO DI SVILUPPO DI DIABETE DI TIPO 2 IN 127.594 INDIVIDUI DI 20 PAESI: UNO STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

Associations of the glycaemic index and the glycaemic load with risk of type 2 diabetes in 127 594 people from 20 countries: a prospective cohort study.

Miller V, Jenkins DA, Dehghan M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(5):330-338.

Come è noto, diversi fattori favoriscono lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DT2). Tra essi sono certamente presenti quelli genetici e l'obesità, mentre assai più discusso è il ruolo dell'alimentazione. In particolare, non è chiaro se e quale tipo di dieta possa essere importante nello sviluppo del DT2. Lo studio di Miller *et al.* tenta di dare una risposta a questi interrogativi attraverso l'analisi della possibile associazione tra indice glicemico dei cibi abitualmente assunti, quantità totale dei carboidrati e rischio di DT2. L'interesse per lo studio di queste variabili in funzione dello sviluppo di DT2 nasce da 2 semplici considerazioni. Poiché gli alimenti con un alto indice glicemico rilasciano rapidamente glucosio e, quindi, portano altrettanto rapidamente a un consistente aumento della glicemia, si è pensato che l'elevato e protratto consumo di questo tipo di nutrienti avrebbe potuto portare a un aumentato lavoro del pancreas, al rischio di un suo rapido esaurimento funzionale e al conseguente sviluppo di DT2. Inoltre, si è considerato che questo stesso problema avrebbe potuto manifestarsi anche se gli alimenti ad alto indice glicemico rappresentassero una piccola percentuale della dieta, a patto che la quantità totale del cibo assunto fosse

molto alta e, quindi, il carico di cibi ad alto indice glicemico fosse ancora molto elevato. Da qui la necessità di monitorare entrambe le variabili e di correlarle con lo sviluppo di DT2.

Lo studio ha coinvolto 127.594 individui di 20 Paesi diversi, di età compresa tra i 35 e i 70 anni, nessuno dei quali soffriva di DT2 al momento dell'arruolamento. Per ciascuno di essi sono state raccolte, mediante questionari validati in precedenti studi, tutte le possibili informazioni di tipo demografico, medico, sociale, familiare ed economico. Inoltre, con questionari diversi a seconda dei Paesi nei quali lo studio è stato effettuato, in modo da strutturare le domande sulla base del tipo di alimenti più spesso utilizzati in ciascuno di essi, si è cercato di valutare quale fosse l'alimentazione di ciascuno dei soggetti arruolati, traendo precise indicazioni sull'indice glicemico dei cibi assunti e la quantità totale di questi. Lo studio ha coinvolto 127.594 adulti di età compresa tra 35 e 70 anni residenti in 20 diversi Paesi che sono stati seguiti in media per 11,8 anni durante i quali si sono sviluppati 7.326 (5,7%) casi di DT2. Questi sono stati molto più frequenti tra i soggetti che assumevano cibi a elevato indice glicemico e tra quelli con dieta a elevato contenuto di carboidrati. In

particolare, l'analisi statistica ha dimostrato che il rischio di sviluppo di DT2 era proporzionale all'indice glicemico dei cibi assunti ed era del 15% maggiore (IC 95% 1,03-1,29) in coloro che assumevano cibi con indice glicemico >90 rispetto a coloro che erano alimentati con cibi con indice glicemico di 75. Simili differenze erano anche dimostrabili nel confronto tra i soggetti con diete contenenti alti o bassi apporti glucidici. I primi avevano un rischio del 21% più elevato (IC 95% 1,06-1,37) di quelli con diete a basso contenuto di carboidrati. Per completare lo studio gli autori hanno anche valutato come i dati relativi alla dieta si ripartissero in funzione dell'indice di massa corporea (BMI) dei soggetti arruolati. I dati raccolti hanno dimostrato un'associazione più forte tra indice glicemico e rischio di sviluppare diabete tra i pazienti con un BMI elevato rispetto a quelli con un BMI inferiore. Per i pazienti con BMI elevato si è verificato un aumento statisticamente significativo del 23% (IC 95% 1,08-1,41) del rischio di sviluppare il diabete. Un aumento del rischio di DT2 si è avuto, tuttavia, anche nel gruppo con

BMI più basso (10%; IC 95% 0,87-1,39) nel quale i pazienti che assumevano cibi con indice glicemico elevato hanno avuto un aumento statisticamente significativo del 10% del rischio di andare incontro a DT2.

Questo studio è stato eseguito su pazienti adulti, ma sembra ragionevole pensare che le informazioni generali che ne derivano possano, in qualche modo, essere traslate alla pediatria. I dati raccolti indicano essenzialmente che l'obesità resta un fattore fondamentale nello sviluppo di DT2 ma che la dieta, e particolarmente il suo contenuto in carboidrati ad alto indice glicemico, possono ulteriormente peggiorare il rischio. Tenere una dieta a basso contenuto glucidico con carboidrati a basso indice glicemico rappresenta un vantaggio, mentre seguire una dieta del tutto opposta comporta di per sé un rischio che, ovviamente si aggiunge a quello rappresentato dall'obesità. È questo un argomento ulteriore a quelli che i pediatri possono utilizzare per indicare ai genitori quale sia la dieta migliore per i loro figli, specie quando hanno a che fare con bambini che già tendono a crescere troppo di peso.

Per contattare l'autore **Nicola Principi**: nicola.principi@unimi.it

USTIONI SOLARI, CHIMICHE, TERMICHE

Leo Venturelli
Pediatria, Bergamo

RIASSUNTO

Le ustioni sono un tipo di incidente, nell'infanzia (ma anche nell'età adulta), importante, in quanto determinano spesso cicatrici permanenti e deturpanti e possono anche essere mortali. Mentre quelle meno gravi possono essere trattate direttamente dai genitori, eventualmente con il supporto del pediatra di famiglia, quelle più gravi richiedono competenze specifiche e quindi la necessità che i bambini ustionati vengano ricoverati in Unità Operative dotate di una sezione specificamente attrezzata o in veri e propri Centri Ustione Pediatrici.



Introduzione e definizione

Le ustioni sono lesioni della cute legate all'azione di agenti radianti come il sole, di sostanze che producono calore intenso, come fiamme o liquidi bollenti, o da prodotti chimici caustici, che determinano spesso lesioni profonde. Le ustioni sono classificate in gradi, legati all'intensità della lesione cutanea:

- 1) ustione di primo grado – arrossamento che interessa l'epidermide;
- 2) ustione di secondo grado – la lesione è più profonda, determina dolore intenso, interessa il derma ed è accompagnata da flittene (vescicole ripiene di un liquido chiaro); se sono semplici, guariscono in genere in 15-20 giorni senza lasciare cicatrici, se sono profonde spesso non tendono alla guarigione o riparano molto lentamente (nell'arco di 3-4 settimane) e con esiti cicatriziali più o meno evidenti;
- 3) ustione di terzo grado – lesioni agli strati profondi della pelle, il sottoderma, può interessare anche i tessuti adiposo e muscolare, fino ad arrivare, nei casi più gravi, alle ossa sottostanti. Quando l'ustione è causata da fiamma od oggetti roventi, la necrosi cutanea porta alla formazione di croste secche e nere, mentre quando l'agente eziologico è un liquido bollente la cute si presenta molliccia e biancastra. Per via della carbonizzazione delle terminazioni nervose, il dolore può essere paradossalmente scarso o addirittura assente. Lasciano cicatrici deturpanti e l'intervento chirurgico è sempre necessario.

Domande

- Il bambino è stato parecchio tempo esposto al sole?
- Ha avuto contatto con agenti irritanti come sostanze chimiche acide o alcaline?
- È stato a contatto con fonti di calore come fuoco, stufe, termosifoni, lampade a gas o elettriche disperdenti calore?
- È stato investito da acqua bollente o da getti di acqua bollente?
- Ha avuto contatti con un oggetto rovente?

Abstract

Burns are an important type of accident in childhood (but also in adulthood), as they often result in permanent and disfiguring scars and can even be fatal. While the less serious ones can be treated directly by parents, possibly with the support of the family pediatrician, the more serious ones require specific skills and therefore the need to be hospitalized in Operating Units equipped with a specifically section.

Parole chiave triage, ustioni, vescicole, pelle, cicatrici

Keywords triage, burns, vesicles, scars

- Ha una scottatura diffusa o localizzata? (Se localizzata: in quale parte del corpo?)
- Sono interessati occhi, volto o collo?

■ Visita urgente

In caso di scottatura solare

- C'è dolore agli occhi o deficit visivo (1)
- C'è impossibilità di aprire gli occhi o guardare la luce
- Vi sono grandi aree di gonfiore/screpolature della pelle (2)
- La pelle è fredda, con sudorazione eccessiva, sono presenti vertigini o svenimento (3)
- C'è pelle secca, calda, con debolezza e febbre alta, sopra i 39 °C (4)

In caso di ustione da sostanza chimica o termica

- Su occhi, viso, orecchie o collo (5)
- Vicino alle vie aeree o in bocca (6)
- Su mani o piedi
- Sui genitali
- Diffusa a un intero arto

A prescindere dall'agente che ha causato l'ustione

- Se si ha il dubbio di ustione da maltrattamento o violenza fisica
- Se l'ustione è su una superficie maggiore del 10-20% del corpo (2)
- Se c'è possibile associazione con inalazione di fumi
- Sono presenti segni di infezione con febbre (7)
- Se l'ustione è di primo grado, ma su una vasta area cutanea (2)

■ Visita durante le ore di studio

- In presenza di dieci o più flitteni
- Qualora i flitteni siano aperti, in assenza di copertura antitetanica (8)
- Se ci sono segni di infezione senza febbre

■ Consigli telefonici

In caso di ustioni minori (di primo o secondo grado) è opportuno chiedere se il genitore si sente sicuro nel gestire il trattamento domiciliare

In caso di scottatura solare è necessario:

- effettuare un bagno con blandi detergenti in acqua fredda, per due volte al giorno;
- passare del ghiaccio nelle aree più compromesse;
- tagliare le unghie al bambino per evitare che si graffi;
- usare un anti-infiammatorio (paracetamolo o ibuprofene) per bocca se ha dolore;
- non rompere i flitteni nell'ustione di secondo grado, per il rischio di provocare un'infezione sovrapposta;
- tagliare la pelle delle vescicole quando cominciano a rompersi spontaneamente utilizzando forbicine pulite e disinfettate.

In caso di ustione chimica o termica:

- sciacquare accuratamente l'area con acqua fredda;
- asciugare tamponando, senza sfregamenti;
- cercare di non rompere le vesciche ancora intatte;
- pulire la medicazione se asciutta;
- usare il paracetamolo in caso di dolore;
- esporre all'aria il più possibile la zona cutanea interessata da vescicole;
- non usare creme o vaselina sulla ferita (9).

■ Richiamare se

- Le vesciche iniziano a rompersi
- Si sviluppano segni di infezione
- L'area interessata all'ustione diventa edematosa, gonfia
- Compaiono nuovi sintomi

Note e commenti

- (1) Si può trattare di cheratite attinica oculare, con possibilità di danni permanenti alla cornea
- (2) Un'ustione che copre più del 10- 20% della superficie corporea può determinare sequestro di liquidi, con alterazioni protidemiche ed effetti di disidratazione interna e prevede la somministrazione di liquidi endovenosi
- (3) Stato di shock
- (4) Colpo di calore
- (5) Si devono temere esiti cicatriziali importanti, per cui bisogna intervenire subito
- (6) Rischio di soffocamento
- (7) Pensare a una cellulite infettiva
- (8) Rischio di tetano per interessamento degli strati profondi del derma
- (9) Le creme o la vaselina hanno un'azione termoprotettiva che impedisce la dispersione del calore e fa perdurare l'azione locale lesiva

Bibliografia essenziale

- Amico Pediatra. Cosa fare in caso di ustione, 2019. Visto in: https://www.amicopediatra.it/emergenze/cosa-fare-in-caso-di-ustione_effetti-del-calore_incidenti-domestici_ricoveri-ospedalieri.
- MSD Manuals. Come sbrigliare e medicare una bruciatura 2023. Visto in: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/traumi-avvelenamento/come-eseguire-procedure-chirurgiche-cutanee,-dei-tessuti-molli-e-minori/come-sbrigliare-e-medicare-una-bruciatura>.
- Gestione del paziente ustionato. Visto in: <https://www.nurse24.it/specializzazioni/gestione-del-paziente-ustionato-gli-interventi-infermieristici.html>.

Per contattare l'autore **Leo Venturelli**: leoventu@libero.it

