

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Approccio al ragazzo con dolore al ginocchio

Il bambino che non cresce: valutazione auxologica e management dello scarso accrescimento

Bronchiolite tra passato e futuro: una panoramica degli strumenti di prevenzione fino a oggi disponibili

Il bambino con microematuria

Vorrei ma non posso, potrei ma non voglio: la denatalità tra vincoli e desiderio

*Il Paese allo specchio: un'analisi delle implicazioni del calo demografico*



2024

**C**ari soci e amici,  
eccoci al nostro ultimo appuntamento per il 2024 con la Rivista della nostra Società.

Abbiamo molte novità in serbo, ma ancora non vogliamo sbilanciarci: ne approfittiamo quindi per augurarvi buone feste e un sereno inizio di anno nuovo, e per lasciarvi subito alla lettura di questo numero, come sempre preziosa fonte di aggiornamento per noi Pediatri di famiglia.

Apriamo con un'analisi del prof. **Memeo** sulla gestione del dolore al ginocchio, un problema da non sottovalutare, soprattutto per i nostri ragazzi più sportivi. Segue poi un approfondimento del gruppo di lavoro del professor **Bona** sui disturbi dell'accrescimento: gli autori ci forniscono i principali campanelli di allarme che dovrebbero farci pensare a un ritardo di crescita e alcuni consigli su come intervenire tempestivamente. Passeremo poi a discutere di un tema molto importante che mi sta particolarmente a cuore e, per questo, ho deciso, insieme al professor **Principi**, di trattarlo in prima persona: la bronchiolite da RSV, un virus molto pericoloso al quale dobbiamo prestare la massima attenzione, anche in virtù del fatto che esistono ora nuove strategie per contenerne la diffusione. Affronteremo poi la questione della microematuria con il professor **Edefonti** e il suo team di ricerca, per poi concludere con una riflessione su una questione altrettanto drammatica: il vistoso calo demografico a cui il nostro Paese sta assistendo. Ce ne parlerà un'esperta dell'ISTAT, Chiara Ferrari che, durante il nostro Congresso Nazionale di quest'anno, a Firenze, ha tenuto una relazione molto interessante e completa, cercando di spiegare le ragioni alla base di questo avvenimento: auspichiamo che la politica intervenga al più presto al riguardo, con disegni di legge e piani ad ampio respiro per arginarlo. I bambini sono il futuro e sembra che, al momento, questo futuro sia davvero incerto.

La rubrica Dalla Letteratura ci permetterà poi di leggere una sintesi degli articoli scientifici usciti da pochissimo, commentati con acume dal nostro direttore responsabile. Infine, il triage telefonico del dottor **Venturelli** si focalizzerà sugli eventi avversi da vaccini: la collaborazione a quattro mani con la dottoressa **Palma** rende questo pezzo ancora più autorevole.

Da ultimo, non dimenticate di visionare le nostre videointerviste: per questo ultimo numero abbiamo due esponenti di spicco dell'Ospedale Meyer: la prof. **Luisa Galli** e la prof. **Elena Chiappini**, che discuteranno con il prof. Principi della vaccinazione anti-influenzale e del virus monkey pox.

Rinnovo i miei migliori auguri di un sereno Natale e un felice 2025

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 4 - 2024  
ISSN 1970-8165



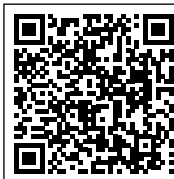
<b>AGORÀ</b>	4
<b>Approccio al ragazzo con dolore al ginocchio</b> <i>Antonio Memeo, Marco Puce, Paolo Trezza</i>	7
<b>Il bambino che non cresce: valutazione auxologica e management dello scarso accrescimento</b> <i>Matteo Rovellotti, Sotirios Dimarakis, Cristina Partenope, Simonetta Bellone, Ivana Rabbone, Gianni Bona</i>	14
<b>Bronchiolite tra passato e futuro: una panoramica degli strumenti di prevenzione fino a oggi disponibili</b> <i>Giuseppe Di Mauro, Nicola Principi</i>	20
<b>Il bambino con microematuria</b> <i>Alberto Edefonti, Maria Cristina Mancuso</i>	27
<b>Vorrei ma non posso, potrei ma non voglio: la denatalità tra vincoli e desiderio</b> <i>Il Paese allo specchio: un'analisi delle implicazioni del calo demografico</i> <i>Chiara Ferrari</i>	32
<b>DALLA LETTERATURA</b> <i>A cura di Nicola Principi</i>	36
<b>IL TRIAGE TELEFONICO</b> <i>A cura di Leo Venturelli</i>	42

## INTERVISTE GUARDA I VIDEO

**La vaccinazione anti-influenzale nel bambino**  
*Intervista alla Prof. Luisa Galli*



**Il virus mpox: il punto della situazione**  
*Intervista alla Prof. Elena Chiappini*



## 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 hanno reso necessaria una revisione dei contenuti di questo importante documento, lavoro che è stato 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 è stato presentato in occasione del Congresso Nazionale della SIPPS, lo scorso 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 aveva permesso di presentare questo importante documento solo online. Quest'anno il problema è stato risolto e tutti coloro i quali hanno partecipato al Congresso Nazionale SIPPS di Firenze ne hanno ricevuta una copia cartacea. Per l'occasione gli autori del documento ne hanno rivisto alcune parti, aggiornando la pubblicazione con le ultimissime novità che nel frattempo sono emerse, sempre nell'ottica di fornire informazioni quanto più recenti possibile. **Ha supervisionato 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 contempra le evidenze degli ultimi 25 anni. Il nostro obiettivo è realizzare uno strumento di formazione e informazione che consenta di “conoscere 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.

## ■ **‘Chiedi a me’; i ginecologi e i pediatri rispondono alle domande dei giovani sulla sessualità**

Prosegue con successo 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](http://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

# APPROCCIO AL RAGAZZO CON DOLORE AL GINOCCHIO

Antonio Memeo<sup>1</sup>, Marco Puce<sup>2,3</sup>, Paolo Trezza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Direttore UOC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

<sup>2</sup> UOC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Milano

## Riassunto

**Il dolore al ginocchio nella popolazione pediatrica rappresenta uno tra i sintomi di maggior riscontro negli ambulatori di pediatria o ortopedia pediatrica. Non sempre è facile porre diagnosi eziologica poiché spesso la gonalgia rappresenta un sintomo para-fisiologico della fase evolutiva. In altre circostanze questo è dovuto a condizioni patologiche funzionali o strutturali. Sarà compito dello specialista escludere patologie fortemente aggressive a potenziale evolutivo come l'artrite settica e i tumori ossei del ginocchio. Le patologie che più spesso si associano a gonalgia sono il morbo di Osgood-Schlatter, l'artrite idiopatica giovanile, la sindrome dolorosa femoro-rotulea e le lesioni meniscali su menisco discoide. L'imaging supporta la diagnosi clinica ma non è detto che questo sia di facile esecuzione nella popolazione pediatrica. La terapia deve mirare alla restitutio ad integrum garantendo al piccolo paziente la rapida ripresa dell'attività, soprattutto sportiva, indice di benessere psico-fisico fondamentale.**



## INTRODUZIONE

I dolori di natura muscolo-scheletrica in età pediatrica sono una frequente causa di accesso negli studi del pediatra o dell'ortopedico pediatrico. Presentano un'incidenza variabile che va da circa il 3% nei pazienti di 3 anni, fino al 35% nei pazienti di 14-15 anni.<sup>1</sup> La gonalgia è la più frequente causa di dolore dell'arto inferiore nel bambino e nell'adolescente, seguito da caviglia e piede. L'inquadramento del dolore al ginocchio trova le sue difficoltà nella popolazione pediatrica, in quanto non sempre il piccolo paziente riesce a caratterizzare il tipo di dolore o la forma di insorgenza dello stesso. Spesso non si ha alcuna rilevazione anamnestica di precedenti traumatismi.<sup>2</sup>

È dovere dello specialista pediatra o dell'ortopedico pediatrico riuscire a porre prontamente diagnosi e a indicare il trattamento corretto.

Nell'approccio al bambino con gonalgia è necessario considerare diversi scenari.

- *Il dolore è realmente assente*: patologie come l'artrite reumatoide o l'artrite idiopatica giovanile (AIG) pauciarticolare spesso non si presentano con dolore per cui, nonostante la possibile presenza di versamento articolare, il bambino non si lamenterà e tenderà a condurre una vita del tutto normale.
- *Il dolore è presente*, ma il bambino è troppo piccolo e non riesce a verbalizzarlo, per cui si possono notare dei cambiamenti di umore del paziente in alcune circostanze come, ad esempio, gli sforzi fisici.
- *Il dolore è presente*, ma viene evitato dal bambino attraverso l'assunzione,

## Abstract

Knee pain represents one of the most frequently symptoms in pediatric population. Diagnosing the underlying cause is not always straightforward, as knee pain often constitutes a para-physiological symptom of the growing. In other instances, it is due to functional or structural pathologies. It is the specialist's task to exclude highly aggressive and potentially progressive conditions such as septic arthritis and bone tumors of the knee. The conditions most commonly associated with knee pain include Osgood-Schlatter disease, juvenile idiopathic arthritis, patello-femoral pain syndrome, and meniscal lesions on a discoid meniscus. Imaging supports the clinical diagnosis but may not always be easily performed in the pediatric population. The therapy should be aim at healing, ensuring the young patient quickly resumes activities, particularly sports, which are a crucial indicator of psycho-physical well-being.

**Parole chiave** gonalgia, zoppia, dolore, attività sportiva

**Keywords** knee pain, lameness, pain, physical activity

a scopo antalgico, di postura o deambulazione anomale, zoppie, risparmio dell'arto interessato o contratture muscolari antalgiche.

Sono numerose le condizioni patologiche che potrebbero portare a dolore al ginocchio nel bambino o nell'adolescente, per cui sono fondamentali un'adeguata raccolta anamnestica, suggerita dal genitore, e un approfondito esame obiettivo, che deve comprendere:

- valutazione della deambulazione, eventuali anomalie o presenza di zoppia;
- presenza di arrossamenti, termotatto aumentato, presenza di reticolo venoso superficiale o tumefazioni;
- presenza di lesioni cutanee quali abrasioni superficiali, ematomi o ferite;
- asse dell'arto inferiore e quindi valutazione di alterazioni dello stesso;
- *range of motion* articolare;
- eventuali elicitazioni del dolore durante l'arco di movimento sia attivo sia passivo;
- stabilità articolare e valutazione delle componenti capsulo-legamentose articolari;
- valutazione delle articolazioni a monte e a valle poiché alcune patologie dell'anca (malattia di Perthes ed epifisiolisi) potrebbero dare dolore riferito al ginocchio rallentandone la diagnosi.

Le indagini strumentali, infine, completano l'iter diagnostico. A seconda del sospetto diagnostico è possibile richiedere esa-

mi ematici (emocromo completo con formula, VES, PCR, test reumatologici o marker tumorali), RX standard, TC o RMN e l'eventuale esame chimico e colturale su liquido sinoviale.

Tra le condizioni patologiche che possono portare a gonalgia nel paziente pediatrico vi sono: patologie infiammatorie o infettive (AIG e artriti settiche), neoplasie (esostosi, osteoma osteoide, osteosarcoma e sarcoma di Ewing), patologie traumatiche (distacchi condro-epifisari, fratture, lesioni o alterazioni congenite meniscali), condizioni funzionali (sindrome dolorosa femoro-rotulea), osteocondrosi (morbo di Osgood-Schlatter e morbo di Sinding-Larsen-Johansson), difetti di rotazione e deformità angolari.

## ■ ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

L'artrite idiopatica giovanile, o AIG, unifica tutte le forme di artrite cronica giovanile (Tabella 1). Una caratteristica di questa patologia è il poter colpire occhi, cute e organi interni, non solo le articolazioni, potendo talora condurre a disabilità gravi o eventi letali.<sup>3</sup>

È definita come la presenza di artrite di origine sconosciuta con insorgenza prima dei 16 anni e durata superiore alle 6 settimane.<sup>4</sup>

Epidemiologicamente colpisce soprattutto le femmine e la localizzazione principale è il ginocchio, seguito da mano, caviglia, anca e colonna vertebrale.

**Tabella 1. Classificazione dell'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) dell'artrite idiopatica giovanile.**

Sottotipo	AIG oligoarticolare	AIG poliarticolare FR-	AIG poliarticolare FR+	Artrite associata a entesite (ERA)
Caratteristiche dell'artrite	≤4 articolazioni coinvolte, maggiori e minori Asimmetrica, spesso coinvolta una singola articolazione (ginocchio)	≥5 articolazioni coinvolte, principalmente quelle maggiori Asimmetrica o simmetrica, talvolta coinvolte articolazioni cervicali e/o temporo-mandibolari	≥5 articolazioni coinvolte, principalmente quelle minori (metacarpo-falangea, polso) Simmetrica, erosiva, poliartrite simmetrica aggressiva	Colpiti principalmente arti inferiori Coinvolgimento assiale: articolazione sacro-iliaca, della spalla, dell'anca
Manifestazione sistemica	30% uveite	10% uveite	Noduli reumatoidi 10% uveite	Uveite acuta anteriore Entesite Infiammazione intestinale
Prevalenza di genere	Femminile	Femminile	Femminile	Maschile
Predisposizione genetica (HLA)	Associata con A2, DRB1*11, DRB1*08, DPB1*0201, DRB1*15*01, DQA1*04, DQB1*04, DRB1*13 per la forma persistente, DRB1*01 per la variante estesa	Associata con A2, DRB1*08, DPB1:03, DQA1*04, DRB1*15*01, DPB1*02*01	Associata con DRB1*04, DRB1*01, DRB1*08, DQA1*03	Associata con B27, DRB1*01, DQB1*05, DQA1*01
Biomarker	60% ANA +	40% ANA +	FR + AntiCCP+ ANA + in 40% dei casi	45-85% HLA-B27 +
Equivalente nell'adulto	-	Artrite reumatoide potenzialmente sieronegativa	Artrite reumatoide FR +	Spondiloartropatie



Si è visto essere legata a fattori genetici quali HLA DR4, che correla con le forme poliarticolari, e HLA DR8, DR5 e DR2.1 che correlano invece con le forme pauciartrali. In meno del 15% dei casi è positiva la sierologia per la presenza di Fattore Reumatoide (FR);<sup>5</sup> questo è associato a forme più gravi di artrite, spesso progressive, che potrebbero evolvere in artrite reumatoide in età adulta.

Clinicamente è possibile discriminare due forme di insorgenza di AIG: *early onset*, che prevede l'insorgenza dei sintomi prima dell'adolescenza, e *late onset* in cui i sintomi insorgono durante l'adolescenza.

Sono presenti forme asintomatiche, in cui il paziente governa la sua vita senza alcuna limitazione, e forme più gravi, che possono presentarsi con rigidità mattutina e dolore articolare, febbre, fino a disturbi visivi potenzialmente invalidanti.

L'imaging, nelle prime fasi, potrebbe essere del tutto negativo, mentre nelle fasi tardive o nella patologia progressiva potrebbero essere presenti osteopenia e distruzione articolare.

La diagnosi è soprattutto di esclusione, confutando cause secondarie o autoimmuni di artrite, e correlando questo dato alla ricerca sierologica di FR, presente in una minoranza dei casi, e anticorpi anti-nucleo (ANA) invece diagnostici.

Il trattamento può essere farmacologico, con farmaci di fondo che cambiano le sorti della patologia (DMARDs) tra cui etanercept, rituximab e azatioprina supportati dall'uso di salicilati.

In caso di responsività limitata al trattamento conservativo si può procedere al trattamento chirurgico con sinoviectomie artroscopiche o a cielo aperto, e trattamenti per la gestione delle complicanze: epifisiodesi, in quanto spesso il lato affetto dalla patologia subisce un iperaccrescimento, fino a passare a osteotomie e sostituzioni protesiche nelle fasi avanzate di patologia.

La prognosi è buona per più del 50% dei pazienti trattati farmacologicamente, avendo una riduzione della sintomatologia senza sequele. Per un 25% le conseguenze possono essere molto lievi, mentre per il restante 25% si potrebbe incorrere in completi sovvertimenti dell'articolazione colpita e cecità.

### ■ OSTEOCONDROSI

Gruppo eterogeneo di patologie che prevede un'alterazione dell'ossificazione encondrale a livello epifisario durante la crescita. L'eziologia risulta multifattoriale e la storia naturale della patologia prevede il susseguirsi di 4 fasi: addensamento del nucleo di ossificazione, frammentazione, riassorbimento e neoapposizione di tessuto osseo.

Una delle più frequenti osteocondrosi, causa più frequente di gonalgia in età pediatrica e adolescenziale, è il morbo di Osgood-Schlatter, definito anche come apofisite del tubercolo tibiale (Figura 1). È una condizione patologica caratte-

AIG psoriasica	AIG sistemica
Artrite asimmetrica Articolazioni maggiori e minori	Tipicamente artralgie 30-50% artrite cronica Sviluppo lento Colpite principalmente articolazioni di polsi, ginocchia, caviglie o artrite asintomatica temporo-mandibolare
Psoriasi Dattilite Onicolisi Pitting ungueale Uveite (10-15%)	Picchi febbrili Linfoadenopatia generalizzata Eritema migrante rosa salmone Sierositi (più comune: pericardite, ma anche peritonite e pleurite) Epatosplenomegalia Sindrome da attivazione macrofagica
In egual misura	In egual misura
Associata con DRB1*01, DRB1*11, DRB1*12, HLA-C*06 Coinvolti biomarker cutanei B27 per sacroileite (perlopiù in età avanzata)	Associata con DRB1:04, DQA1*01, DQB1*04, DRB1*01
50% ANA +	Livelli elevati di PCR, ferritina, piastrine
Artrite psoriasica	Malattia di Still a esordio in età adulta



Figura 1. Morbo di Osgood-Schlatter.

rizzata da dolore anteriore di ginocchio in soggetti sportivi, soprattutto durante il loro picco di crescita. Epidemiologicamente, colpisce soggetti maschi tra i 12 e i 15 anni e femmine tra gli 8 e i 12 anni.

La teoria patogenetica maggiormente accreditata afferma che questa condizione sia dovuta a una ripetitiva trazione da parte del tendine rotuleo sul nucleo di ossificazione secondario della tuberosità tibiale anteriore (ATA).<sup>6</sup> Questo provocherebbe il distacco e la frammentazione di parte del nucleo di ossificazione dell'ATA con conseguente infiammazione dei tessuti circostanti, compreso il tendine rotuleo, lieve gonfiore locale e dolore anteriore di ginocchio, soprattutto durante l'attività fisica. Sono stati identificati dei fattori di rischio che concorrono alla determinazione della patologia ed è possibile differenziarli in non modificabili e modificabili. I fattori di rischio non modificabili sono: età, sesso, altezza, peso, pregressi traumi e fase della crescita epifisaria.

È possibile ci sia una correlazione tra il morbo di Osgood-Schlatter e la *maltracking* rotuleo.<sup>7</sup> Fattori di rischio modificabili sono: tipo di sport (pallavolo, basket, calcio), tipo e frequenza degli allenamenti e grado di sollecitazione dell'apparato estensore.<sup>8</sup>

Clinicamente il paziente si presenterà con un dolore anteriore di ginocchio esacerbato dall'attività fisica e dall'esecuzione di alcuni test evocativi (estensione del ginocchio contro resistenza). Localmente si potrebbe notare una tensione della cute a livello del tubercolo tibiale anteriore, gonfiore, rossore locale e dolorabilità.

L'imaging di primo livello è la radiografia convenzionale in cui si identifica l'ostecondrosi in tutte le sue fasi fisiopatologiche. La risonanza magnetica può essere indicata nelle fasi iniziali, attraverso la quale si potrebbero notare segni di infiammazione locale (presenza di liquido perilesionale in sequenze T2 con soppressione del grasso e *proton density*).

Il trattamento del morbo di Osgood-Schlatter è quasi sempre conservativo e prevede lo stretching del quadricipite e la sospensione o la riprogrammazione dell'attività sportiva per un tempo variabile che termini con la fine della sintomatologia dolorosa. Ghiaccio, antinfiammatori locali e sistemici e terapie fisiche si associano al riposo.<sup>9</sup> Questo è risolutivo nel 90% dei casi.

Nei rari casi in cui non dovesse bastare si potrebbero utilizzare tutori per circa 6 settimane che agevolano la detensione quadricipitale.

In caso di persistenza della sintomatologia oltre la maturità scheletrica ci si può avvalere del trattamento chirurgico che prevede l'escissione del gettone osteocondrosico.

Il morbo di Osgood-Schlatter entra in diagnosi differenziale con l'ostecondrosi di Sinding-Larsen-Johansson del polo inferiore della rotula (Figura 2), spesso associata a paralisi cerebrale, a esostosi della tibia prossimale, a fratture del tubercolo tibiale anteriore e al ginocchio del saltatore, che prevede una tendinite del tendine rotuleo.



Figura 2. Ostecondrosi di Sinding-Larsen-Johansson.

## ■ SINDROME DOLOROSA FEMORO-ROTULEA

La sindrome dolorosa femoro-rotulea (PFPS), percepita dal paziente come dolore anteriore di ginocchio, rappresenta un'altra frequente causa di accesso ambulatoriale in età adolescenziale.

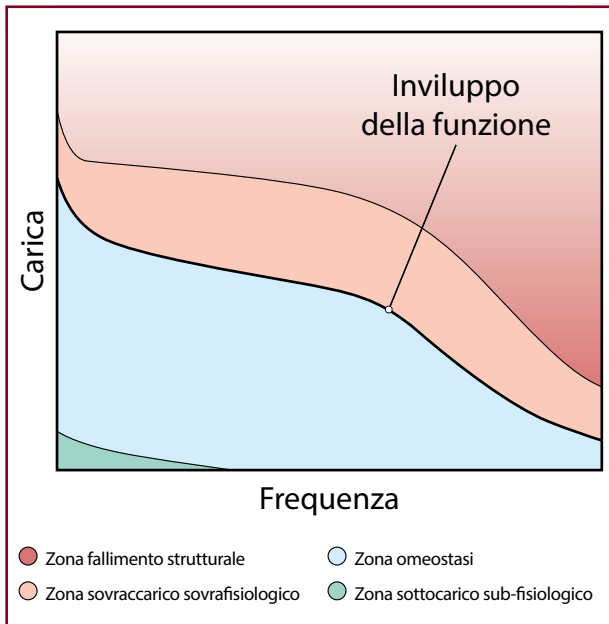
È definita come una condizione clinica caratterizzata da dolore peri- o retro-patellare, aggravata da almeno un'attività che induca un carico femoro-rotuleo (*squatting*, salti, arrampicata).<sup>10</sup>

Rappresenta un'entità patologica facente parte della classificazione di Dejour della patologia femoro-rotulea, insieme a instabilità rotulea oggettiva e potenziale.<sup>11</sup>

La PFPS si distingue in primitiva, idiopatica, oppure in secondaria a condizioni strutturali, quali ad esempio le lesioni condrali od osteocondrali femoro-rotulee e ad artrosi femoro-rotulea.

La sindrome dolorosa femoro-rotulea idiopatica è tipica dell'adolescente, con picchi di incidenza tra i 12 e i 19 anni.<sup>12</sup> Risultano maggiormente colpite le donne che praticano attività sportiva caratterizzata da salti, corse laterali e torsioni.

Nonostante la fisiopatogenesi di questa condizione sia tuttora di difficile comprensione, sono state sviluppate diverse



**Figura 3. Teoria dell' 'envelope of function'.**

teorie, tra le quali la più accreditata è quella dell' *envelope of function* (Figura 3), secondo cui ogni ginocchio ha un limite funzionale che, una volta superato, determina dolore.<sup>13</sup>

Clinicamente il paziente riferisce dolore anteriore di ginocchio con andamento intermittente e bilaterale, aggravato da movimenti che determinano carico rotuleo come, ad esempio, la discesa dalle scale. Alcune volte sono possibili fenomeni di *pseudo-locking* del ginocchio e deficit di estensione attiva, è mantenuta quella passiva.

La diagnosi della PFPS idiopatica è spesso difficoltosa e deve mirare all'esclusione di condizioni secondarie e all'identificazione di alcuni fattori di rischio che è possibile classificare in statici (malallineamenti, antiversione femorale, intrarotazione tibiale e pronazione della sottoastraglica) statico-dinamici (brevità quadricipitale e dei muscoli flessori) e fattori di rischio dinamici (valgo dinamico, ipotonotrofismo del medio gluteo e reclutamento tardivo o anomalo del vasto mediale obliquo).

L'imaging non è dirimente se non per escludere forme secondarie di PFPS.

Molto spesso la sintomatologia dolorosa si autolimita con la maturazione scheletrica, altre volte necessita di un trattamento fisioterapico volto a ripristinare un equilibrio che è andato perso nel ginocchio.

Il trattamento chirurgico non è contemplato nelle opzioni terapeutiche, se non nelle forme di sindrome dolorosa femoro-rotulea secondaria.

## ■ OSTEOCONDRITE DISSECANTE DEL GINOCCHIO

L'osteocondrite dissecante (OCD), definita erroneamente come morbo di König, è un processo patologico che preve-

de un danno a carico della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale, con possibile formazione di corpi mobili endoarticolari.

Le articolazioni colpite sono numerose, prima tra tutte il ginocchio, seguito da gomito, polso e caviglia.

Dal punto di vista epidemiologico essa rappresenta una condizione rara, con incidenza di circa 9,5/100.000.<sup>14</sup> La popolazione colpita è prevalentemente quella pediatrica e adolescenziale con maggiore predilezione per i maschi. L'incidenza ha un picco bimodale: i pazienti tra i 12 e i 19 anni sono circa 3,3 volte maggiori rispetto al picco che si ha tra i pazienti più piccoli, dai 6 agli 11 anni.

Nel ginocchio il condilo mediale è il più colpito da OCD (80%) seguito dal condilo laterale, dalla rotula e dalla troclea.<sup>15</sup> Ci sono varie ipotesi che spiegherebbero l'insorgenza di questa condizione, ma la più accreditata dalla comunità scientifica prevede come causa scatenante la presenza di microtraumatismi ripetuti, che indurrebbero un fenomeno infiammatorio locale, a livello osteocartilagineo, con possibilità di evoluzione verso il distacco di corpi mobili endoarticolari.

È presente anche una componente genetica poiché la stessa condizione è possibile insorga in gemelli omozigoti.

Clinicamente il paziente, spesso calciatore o cestista, si presenta all'attenzione dello specialista pediatra o dell'ortopedico pediatrico con un dolore anteriore di ginocchio che peggiora durante l'attività sportiva. Diventa importante la fase palpatoria delle salienze ossee del ginocchio, con importante dolorabilità alla digitopressione del condilo femorale mediale. In caso di presenza di corpi mobili è possibile percepire blocchi o scrosci articolari durante la flessione-estensione del ginocchio.

L'imaging, in questo caso, è dirimente. Infatti, già dalle radiografie standard si possono notare alterazioni del regolare profilo delle strutture anatomiche colpite. La risonanza magnetica caratterizza la lesione già dai primi stati dell'osteocondrite dissecante. È fondamentale, inoltre, per classificare il grado della lesione e per definire l'eventuale *planning* chirurgico.

Nella popolazione pediatrica, quando la lesione è ancora stabile, si procederà con un trattamento conservativo che prevede l'utilizzo di tutori e ausili per limitare il carico.

In caso di pazienti con fisi chiusi e lesioni instabili o presenza di corpi mobili si procederà, invece, a un trattamento chirurgico che prevede la fissazione o la rimozione del frammento osteocartilagineo, più eventuali tecniche di rigenerazione tissutale.

Nelle ginocchia con fisi aperte il trattamento conservativo prevede ottimi risultati con il recupero completo dell'attività quotidiana e sportiva a circa 4-6 mesi dall'inizio del trattamento.

## ■ MENISCO DISCOIDE

Un'altra condizione di frequente riscontro negli ambulatori pediatrici è la gonalgia associata a blocchi articolari recidivanti. Questi sintomi devono far sospettare la presenza di un menisco discoide. La condizione è dovuta a un'anomalia dello sviluppo intrauterino che porta a ipertrofia del menisco (quasi sempre laterale) che assume una forma di disco completo.

La classificazione di Watanabe distingue il menisco discoide in: completo, incompleto e tipo Wrisberg, dando un'idea della forma del menisco laterale.

Epidemiologicamente, colpisce il 3-5% della popolazione e il menisco interessato è quasi nella totalità dei casi il laterale, solo lo 0,1-0,3% presenta un menisco mediale discoide. La condizione è bilaterale in circa il 25% dei casi.<sup>16</sup>

La clinica è caratterizzata da gonalgia con blocchi articolari recidivanti, spesso con un tonfo di riduzione del menisco alla flessione-estensione del ginocchio. Il dolore diventa maggiore quando è presente una lesione del menisco discoide, associandosi spesso a versamento articolare.

L'imaging è dirimente, in quanto già dalle radiografie standard si può notare l'appiattimento del condilo femorale laterale e l'ipoplasia della spina tibiale laterale. Il *gold standard* diagnostico è la risonanza magnetica che dà informazioni riguardo la dimensione, la forma ed eventuali lesioni del menisco.

Il trattamento può essere conservativo quando il paziente è asintomatico e si riconosce il menisco discoide come riscontro occasionale. Si opterà per un trattamento chirurgico quando il paziente è sintomatico o sono presenti lesioni associate.

## ■ TUMORI PEDIATRICI

I tumori ossei della popolazione pediatrica che si localizzano a livello dell'articolazione del ginocchio (Figura 4) possono essere distinti in benigni e maligni.

I principali tumori benigni che si localizzano in questa sede sono l'esostosi, o osteocondroma, e l'osteoma osteoide. L'esostosi può determinare dolore causando effetto massa sulle strutture vicine. Di solito viene seguita nel tempo fino a quando non determini sintomatologia o fino a quando non presenti caratteristiche di peggioramento prognostico, ovvero aumento rapido in dimensioni, dolore notturno o ispessimento del cappuccio cartilagineo visualizzato in risonanza magnetica.

L'osteoma osteoide è un tumore benigno che provoca dolore in base a caratteristiche proprie. Il dolore è tipicamente notturno e ben responsivo al trattamento con antinfiammatori non steroidei.

I tumori ossei maligni sono evenienze rare nella popolazione generale. Questi spesso si presentano con dolore continuo, prevalentemente notturno e con sintomi sistemici che vanno dalla febbre alla sofferenza multiorgano in caso di metastasi. È necessaria la loro identificazione precoce e il trattamento ottimale immediato.

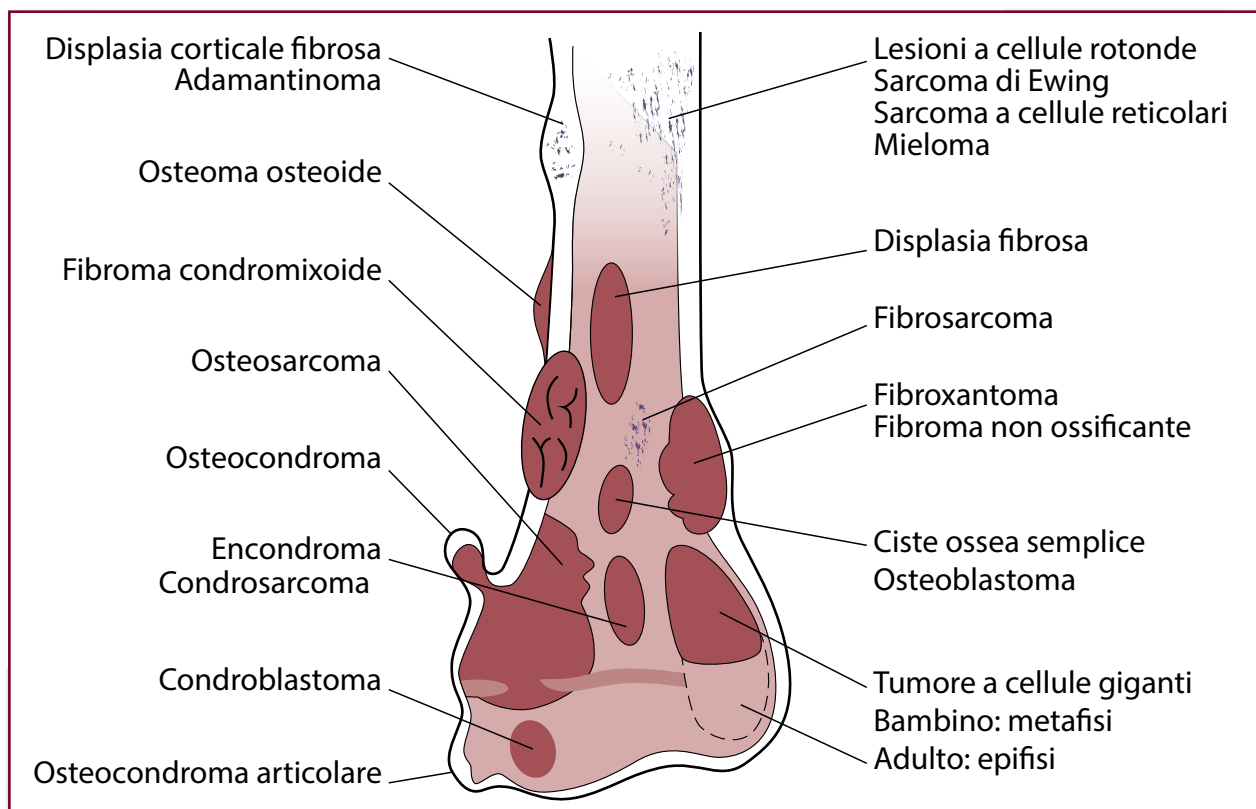


Figura 4. Tumori ossei.



## Bibliografia

1. De Inocencio J. Epidemiology of musculoskeletal pain in primary care. *Arch Dis Child* 2004; 89(5):431-4.
2. Fugljkjær S, Dissing KB, Hestbæk L. Prevalence and incidence of musculoskeletal extremity complaints in children and adolescents. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):418.
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19(1):135.
4. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767-78.
5. Punaro M. Rheumatologic conditions in children who may present to the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19(3):163-9.
6. Ladenhauf HN, Seitlinger G, Green DW. Osgood-Schlatter disease: a 2020 update of a common knee condition in children. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(1):107-12.
7. Seyfettinoğlu F, Köse Ö, Oğur HU, Tuhanoğlu Ü, Çiçek H, Acar B. Is There a Relationship between Patellofemoral Alignment and Osgood-Schlatter Disease? A Case-Control Study. *J Knee Surg* 2020;33(1):67-72.
8. Omodaka T, Ohsawa T, Tajika T, et al. Relationship between lower limb tightness and practice time among adolescent baseball players with symptomatic Osgood-Schlatter disease. *Orthop J Sports Med* 2019;7(5):2325967119847978.
9. Vaishya R, Azizi AT, Agarwal AK, Vijay V. Apophysitis of the Tibial Tuberosity (Osgood-Schlatter Disease): A Review. *Cureus* 2016;8(9):e780.
10. Crossley KM, Stefanik JJ, Selfe J, et al. Patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester. *Br J Sports Med* 2016;50(14):839-43.
11. Dejour H, Walch G, Nove-Josserand L, Guier C. Factors of patellar instability: an anatomic radiographic study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1994;2(1):19-26.
12. Willy RW, Högglund LT, Barton CJ, et al. Patellofemoral Pain-Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Academy of Orthopedic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(9):1-95.
13. Dye SF. The knee as a biologic transmission with an envelope of function: a theory. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(325):10-8.
14. Accadbled F, Vial J, Sales de Gauzy J. Osteochondritis dissecans of the knee. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018;104(1S):S97-S105.
15. Flynn JM, Kocher MS, Ganley TJ. Osteochondritis dissecans of the knee. *J Pediatr Orthop* 2004;24(4):434-43.
16. Kocher MS, Logan CA, Kramer DE. Discoid Lateral Meniscus in Children: Diagnosis, Management, and Outcomes. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25(11):736-43.

Per contattare l'autore **Antonio Memeo**: [antonio.memeo@asst-pini-cto.it](mailto:antonio.memeo@asst-pini-cto.it)

# IL BAMBINO CHE NON CRESCE: VALUTAZIONE AUXOLOGICA E MANAGEMENT DELLO SCARSO ACCRESCIMENTO

Matteo Rovellotti, Sotirios Dimarakis, Cristina Partenope, Simonetta Bellone, Ivana Rabbone, Gianni Bona  
SCDU Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

## Riassunto

**Il percorso diagnostico per la bassa statura, avviato dal Pediatra di Famiglia, è fondamentale per identificare precocemente eventuali problematiche di crescita nei bambini. La bassa statura può essere indicativa di condizioni patologiche, come disordini endocrini, malattie croniche o genetiche, che richiedono pertanto interventi specifici. Un attento follow-up, con visite periodiche, permette una tempestiva diagnosi di bassa statura, consentendo di distinguere tra varianti normali della crescita e condizioni che necessitano di approfondimenti o trattamenti. Inoltre, il pediatra è il primo punto di contatto per le famiglie e può fornire rassicurazioni o indirizzare verso specialisti quando necessario, assicurando così un monitoraggio e una cura adeguata del bambino.**



## INTRODUZIONE

Lo scarso accrescimento, in pediatria, rappresenta una condizione clinica in cui un bambino non cresce in peso o in statura come previsto per la sua età e il suo sesso. Questa condizione può essere indicativa di una varietà di problemi sottostanti, dal momento che la crescita è il risultato dell'interazione di fattori genetici, ormonali, nutrizionali e ambientali che permettono il raggiungimento dello sviluppo staturò-ponderale e puberale.

Il Pediatra di Famiglia (PdF), attraverso i Bilanci di salute, rappresenta il primo filtro grazie al quale può essere identificata una bassa statura, per cui è fondamentale capire come e quando è necessario approfondire la situazione. Un approccio a tutto tondo è essenziale per identificare la possibile causa e gestire adeguatamente il problema. Spesso la prima richiesta parte dai genitori stessi, che si rivolgono al PdF in quanto il bambino presenta una crescita stentata oppure è "più piccolo rispetto ai coetanei".

L'approccio diagnostico, prima di richiedere una visita specialistica, richiede innanzitutto un'attenta anamnesi e un accurato esame obiettivo ed, eventualmente, alcuni esami laboratoristici/strumentali di I livello.

## AUXOLOGIA

Dal greco αὐξω (auxo) "accrescere", è la disciplina che si occupa della crescita staturò-ponderale e dello sviluppo puberale e sessuale del bambino e dell'adolescente. Con il termine crescita si intendono tutte quelle trasformazioni somatiche, funzionali e sociali che portano un individuo a essere definito adulto.

## Abstract

*The diagnostic pathway for short stature, initiated by the primary care pediatrician, is crucial for the early identification of potential growth-related issues in children. Short stature can indicate underlying pathological conditions, such as endocrine disorders, chronic diseases, or genetic abnormalities, which may require specific interventions. Careful follow-up with regular visits allows an early diagnosis of short stature, enabling the differentiation between normal growth variants and conditions that necessitate further investigation or treatment. Moreover, as the first point of contact for families, the pediatrician can provide reassurance or refer to specialists when necessary, thus ensuring appropriate monitoring and care for the child.*

**Parole chiave** statura, crescita, target genetico, disordini endocrini, malnutrizione  
**Key words** stature, growth, genetic target, endocrine disorders, malnutrition

La misurazione di lunghezza/altezza, peso e circonferenza cranica (e l'uso delle rispettive carte di crescita – diverse in base a sesso e origini geografiche) è una componente fondamentale della visita pediatrica. Si tratta di uno strumento che permette di identificare precocemente le alterazioni della crescita o andare a porre il sospetto per sindromi genetiche note. La valutazione delle misure di peso e statura permette di elaborare le curve di crescita. Il loro impiego è uno dei più validi strumenti dell'auxologia sociale ed epidemiologica e permette di:

- individuare i soggetti al di fuori della fascia di normalità;
- valutare lo stato generale della nutrizione confrontando diverse popolazioni;
- valutare e individuare gli effetti degli interventi migliorativi sociali o economici all'interno di una stessa popolazione.

Si definisce **bassa statura** un'altezza <3° centile (o <-2 DS per la popolazione di riferimento) oppure un'altezza <-2 DS rispetto al target genetico. Per target genetico si intende la statura che dovrebbe essere raggiunta da un soggetto tenendo conto di quella familiare, e viene calcolata come:  $[(\text{altezza padre} + \text{altezza madre})/2] + 6,5 \text{ cm}$  (se maschio) oppure  $-6,5 \text{ cm}$  (se femmina).

Sono diversi i fattori che possono influenzare la crescita del bambino e, di conseguenza, la statura definitiva raggiunta dopo la pubertà. Fattori pre-natali o condizioni genetiche potranno predisporre a una bassa statura, ma anche fattori post-natali come nutrizione, malattie croniche o lo stesso ambiente di vita quotidiano potranno determinare uno scarso accrescimento.

## ■ APPROCCIO DIAGNOSTICO

L'approccio diagnostico della bassa statura si articola in 3 fasi: anamnesi, esame obiettivo ed esami ematochimici e strumentali.

### 1. Anamnesi

Il primo importantissimo step è rappresentato da un'anamnesi accurata che si articola in:

- **Anamnesi gravidica:** ridotta crescita intrauterina (IUGR)/insufficienza placentare, sviluppo intrauterino, fecondazione assistita, esposizione a fumo o alcol in gravidanza.
- **Anamnesi neonatale:** peso e lunghezza alla nascita (SGA/AGA/LGA), eventuali problemi peri-natali come ipoglicemie o ipocalcemie.
- **Anamnesi familiare:** etnia, consanguineità, altezza dei genitori, storia familiare di bassa statura o ritardo dello sviluppo puberale.
- **Anamnesi fisiologica e patologica,** includendo **storia nutrizionale:** quindi variabilità/selettività nella dieta, frequenza dei pasti, abitudini alimentari, eventuali intolleranze o allergie, ma anche infezioni ricorrenti o meno, interventi chirurgici e uso di farmaci in cronico. Bisogna porre attenzione a patologie croniche (ad esempio nefropatie, emopatie, malattie infiammatorie croniche intestinali).
- **Storia psicosociale:** valutare l'ambiente familiare, eventuali traumi o stress, condizioni socio-economiche (malnutrizione, parassitosi, deprivazione emotiva estrema).

## 2. Esame obiettivo

- **Valutazione antropometrica:** misurazione accurata di peso, statura, circonferenza cranica e confronto con le curve di crescita standard.
- **Misurazione arti e tronco**
  - Tronco (T): dal punto medio più alto dell'osso pubico all'estremità del capo.
  - Segmenti inferiori (I): dal punto medio più alto dell'osso pubico alla pianta del piede.

Nel neonato il rapporto T/I è fisiologico al valore di 1,75. Questo rapporto diminuisce progressivamente (1,4 a 2-8 anni) fino a diventare circa 1 con lo sviluppo puberale.

- **Apertura alare delle braccia (arm span).** Nel soggetto armonico l'*arm span* è mediamente inferiore di circa 3 cm rispetto all'altezza nei primi 7 anni di vita. Corrisponde all'altezza all'età tra 8 e 12 anni. Dopo i 13 anni è maggiore di 1 cm nelle femmine e di 4 cm nei maschi.
- **Esame generale:** ricerca di segni di malnutrizione, anomalie fisiche, segni di malattie croniche o infezioni.
- **Valutazione degli stadi puberali** (stadiazione secondo Tanner).
- **Esame neurologico:** valutazione dello sviluppo neuropsichico. Il pediatra valuta, quindi, la lunghezza (se età inferiore ai 2 anni, tramite infantometro) o la statura (tramite stadiometro) e inserisce il dato ottenuto nelle curve di crescita. È importante anche misurare la lunghezza del tronco e degli arti inferiori, così da poter identificare una crescita disarmonica.

## 3. Esami ematochimici e strumentali

Nel sospetto di alcune condizioni che possono essere causa di bassa statura sarà opportuno richiedere un pannello di esami basali come descritto in Tabella 1.

**Tabella 1. Esami ematochimici di I-II livello per bassa statura.**

Esame richiesto	Sospetto di
Emocromo: Hb, Ht, formula leucocitaria	- Anemia ipocromica microcitica (carenza Fe <sup>++</sup> ), anemia macrocitica (carenza B12/folati/deficit fattore intrinseco) - Infezioni - Talassemia
Proteina C reattiva, velocità di eritrosedimentazione	Infezioni
Creatinina, sodio, potassio	Nefropatie
Calcio, fosforo, ALP, vitamina D-25OH	Disturbi metabolismo osseo
EGA	Acidosi tubulare renale
Anticorpi IgA anti transglutaminasi + IgA totali	Malattia celiaca
TSH, T4 libera	Ipotiroidismo
Esame chimico-fisico urine	Nefropatie
Coprocultura/SOF	Infezioni o parassitosi del tratto GI
IGF-1	Deficit GH

Nel sospetto di cromosomopatie, soprattutto nel caso di bambine che presentano bassa statura o nei bambini con bassa statura e/o anomalie dei genitali/alterato sviluppo puberale sarà utile richiedere un cariotipo. Analisi genetiche più approfondite saranno oggetto di approfondimenti di III livello (CGH array-esoma).

Fra gli esami strumentali in auxologia è dirimente lo studio dell'età ossea attraverso la radiografia mano-polso: esistono vari metodi di lettura dell'età ossea, tra cui i più utilizzati sono gli atlanti di Greulich & Pyle e quello di Tanner-Whitehouse.

## ■ QUALI SONO LE PRINCIPALI CAUSE DI BASSA STATURA?

Secondo la classificazione dell'*European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) le diverse forme di bassa statura vengono suddivise come deficit di crescita primario o secondario. Nel primo ritroviamo tra le cause primarie di bassa statura alcune **sindromi** genetiche (Turner, Down, Prader-Willi, Silver-Russell), i nati **piccoli per età gestazionale (SGA)** con mancato *catch-up growth* e pazienti affetti da **displasia scheletrica** (acondroplasia, mutazioni gene *SHOX*, mucopolisaccaridosi).

Nel sospetto di bassa statura secondaria le principali cause da indagare sono:

1. malnutrizione;
2. disordini d'organo come disturbi cardiovascolari, polmonari (fibrosi cistica), renali (sindrome di Fanconi), disturbi intestinali (malattia celiaca, sindrome dell'intestino corto);
3. deficit dell'ormone della crescita (GH), idiopatico, su base genetica o, ancora, da cause organiche (traumi, infezioni o lesioni al sistema nervoso centrale).

Vi sono anche altri disordini endocrini che possono associarsi clinicamente a bassa statura, come nel caso di ipotiroidismo, sindrome di Cushing o diabete mellito scarsamente controllato. Nel caso in cui, invece, sia presente una pubertà precoce, con saldamento anticipato delle metafisi ossee, aumenta il rischio di raggiungere una statura definitiva inferiore al target genetico.

Si può inoltre classificare una bassa statura in base alle caratteristiche cliniche in forme **armoniche** o **disarmoniche** (Figura 1).

Tuttavia, va sottolineato che circa il 90% dei bambini che presenta una statura inferiore al 3° centile appartiene a due condizioni che possono essere considerate para-fisiologiche: **bassa statura familiare** (quindi crescita staturale in linea con il target genetico) e **ritardo costituzionale di crescita e pubertà**.

Un bambino con bassa statura familiare solitamente ha entrambi i genitori, o almeno uno, con un'altezza inferiore alla media. Nei casi di ritardo costituzionale della crescita, la pubertà tende a iniziare più tardi rispetto ai coetanei: dopo i 13 anni nelle femmine e intorno ai 14-15 anni nei maschi. Una volta avviata, la pubertà procede normalmente, e questi adolescenti raggiungono la loro statura definitiva più tardi rispetto ai loro pari. Spesso, l'anamnesi familiare rivela che uno o entrambi i genitori hanno avuto un ritardo puberale.

In entrambi questi casi sarà comunque necessario, dopo aver escluso le principali altre cause di scarso accrescimento, un attento follow-up per monitorare la progressione degli stadi puberali e la velocità di crescita, andando a verificare nel tempo che l'età ossea (indagata, come precedentemente riportato, con radiografia mano-polso) sia sovrapponibile all'età staturale (anche se ritardata).

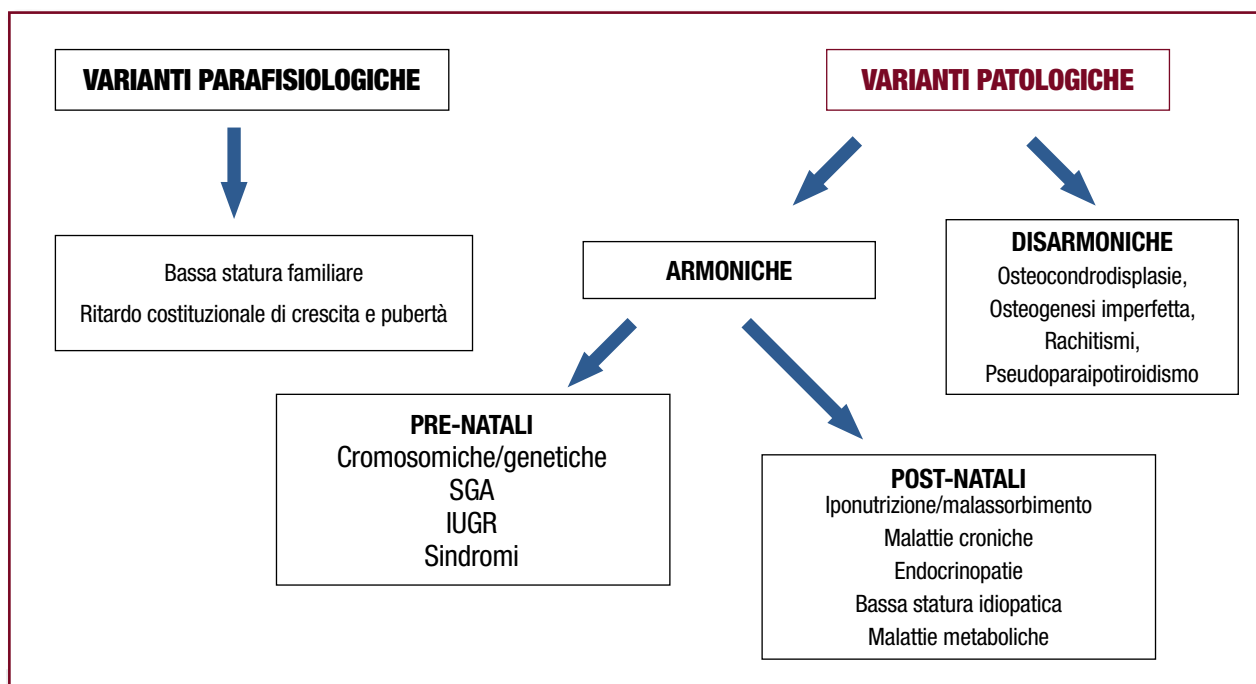


Figura 1. Classificazione clinica delle basse stature.



## ■ BASSA STATURA PATOLOGICA DISARMONICA

La bassa statura disarmonica viene solitamente identificata attraverso la misurazione e l'analisi delle proporzioni corporee, come il rapporto tra l'altezza del tronco e quella degli arti, o il rapporto tra l'altezza e la circonferenza cranica. La condizione può essere classificata in base all'eziologia.

- **Disordini scheletrici:** condizioni che influenzano direttamente la crescita delle ossa, come displasie scheletriche. Fra questi annoveriamo le mutazioni nel gene *SHOX*, situato sui cromosomi sessuali (Xp22.33 e Yp11.3), con la funzione di guidare la crescita ossea e lo sviluppo delle estremità e della colonna vertebrale. Una mutazione di questo gene in singola copia (aploinsufficienza) non viene sospettata alla nascita, in quanto il neonato presenterà dimensioni e proporzioni corporee nella norma; durante l'infanzia si assiste però a un progressivo rallentamento della velocità di crescita e conseguente bassa statura e un'altezza finale da adulti di -2,8 DS nelle femmine e -2,3 DS nei maschi. Oltre alla bassa statura sono caratteristiche la deformità di Madelung del polso che inizialmente può manifestarsi con una parziale limitazione alla pronazione/supinazione del polso, con progressivo aspetto caratteristico del polso a causa della sublussazione dell'ulna. Possono essere, inoltre, presenti scoliosi o altre curvature anomale della colonna vertebrale e cubito valgo. L'insufficienza del gene *SHOX* viene ereditata come carattere autosomico dominante.
- **Disordini endocrini:** condizioni che alterano l'equilibrio ormonale, come lo pseudoipoparatiroidismo. Tra questi possiamo, inoltre, ricordare il rachitismo con deficit di vitamina D e conseguenti disturbi del metabolismo del fosforo e del calcio, deformità scheletriche e crescita disarmonica. Oltre, infatti, ai segni clinici più evidenti (rosario rachitico, coxa vara) si assiste a impatto sulla crescita staturale, con conseguenze a lungo termine se non adeguatamente trattato.
- **Disordini metabolici,** come la mucopolisaccaridosi, ovvero deficit ereditari di enzimi coinvolti nella degradazione

del glicosamminoglicano, con conseguente accumulo nei lisosomi, con alterazioni ossee, dei tessuti molli e del sistema nervoso centrale. Per tale motivo si risconterà un quadro clinico complesso, caratterizzato da disostosi multipla, bassa statura e problemi scheletrici organici, oltre che ritardo mentale.

## ■ VARIANTI PATOLOGICHE ARMONICHE

### *Bassa statura armonica a eziologia pre-natale SGA*

Dal punto di vista auxologico il termine SGA (*Small for Gestational Age*) si riferisce a neonati che nascono con peso e/o lunghezza inferiori al 3° percentile per l'età gestazionale (o <-2DS rispetto alla media per età gestazionale). Questi bambini possono essere a rischio di complicanze a breve e lungo termine, tra cui un ritardo nella crescita post-natale. Sebbene molti neonati SGA recuperino la crescita nei primi due anni di vita, un sottogruppo significativo non riesce a effettuare questo *catch-up growth*. Per questo motivo è fondamentale un attento monitoraggio nei primi anni di vita dei bambini nati SGA: una diagnosi precoce e un intervento tempestivo sono, infatti, necessari per migliorare gli esiti a lungo termine.

Il 10-15% dei nati SGA non presenta un normale *catch-up growth* e mantiene una crescita e una statura definitiva inferiori di 2 DS rispetto alla media della popolazione. Nei nati SGA che falliscono la ripresa della crescita entro i 3-4 anni può essere proposto il trattamento di promozione dell'accrescimento con GH secondo la nota AIFA 39, pertanto debbono essere indirizzati a visita e follow-up specialistico.

### Sindromi

Diversi segni clinici possono portare al sospetto di una sindrome specifica associata alla bassa statura. In Tabella 2 sono indicate alcune delle sindromi più comuni associate alla bassa statura e i relativi segni clinici che possono suscitare sospetto.

Tabella 2. Sindromi genetiche associate a bassa statura.

	Caratteristiche fisiche	Altri segni	Caratteristiche crescita
<b>Sindrome di Turner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collo corto e largo, a volte con pterigio laterale del collo</li> <li>- Torace largo con capezzoli distanziati</li> <li>- Linea di attaccatura dei capelli bassa sul retro del collo</li> <li>- Basso impianto auricolare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfedema di mani e piedi alla nascita</li> <li>- Ritardo nello sviluppo puberale, amenorrea primaria</li> <li>- Difetti cardiaci (es. coartazione dell'aorta)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rallentamento della crescita già durante l'infanzia, assenza dello <i>spurt</i> puberale</li> </ul>
<b>Sindrome di Noonan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collo corto con pterigio</li> <li>- Basso impianto auricolare, padiglioni ruotati all'indietro</li> <li>- Iptelorismo, palpebre inferiori spesso spesse e palpebre superiori ptosiche</li> <li>- <i>Pectus excavatum</i> o <i>pectus carinatum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difetti cardiaci congeniti (stenosi della valvola polmonare o cardiomiopatia ipertrofica)</li> <li>- Ritardo nello sviluppo puberale</li> <li>- Coagulopatie</li> <li>- Criptorchidismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ritardo della crescita visibile durante l'infanzia e l'adolescenza, spesso con un'altezza finale inferiore alla media</li> </ul>

Tabella 2. Sindromi genetiche associate a bassa statura (cont.)

	Caratteristiche fisiche	Altri segni	Caratteristiche crescita
<b>Sindrome di Prader-Willi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Facies</i> caratteristica: occhi a mandorla, fronte stretta e labbro superiore sottile</li> <li>- Mani e piedi piccoli per l'età</li> <li>- Ipotonia fin dalla nascita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimentazione difficoltosa nei primi anni di vita, seguita da iperfagia e obesità in età prescolare</li> <li>- Ipogonadismo</li> <li>- Ritardo dello sviluppo motorio e del linguaggio</li> <li>- Problemi comportamentali (ossessività e aggressività)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crescita ridotta con uno scatto di crescita puberale scarso o assente</li> <li>- L'obesità può mascherare la bassa statura</li> </ul>
<b>Sindrome di Silver-Russell</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asimmetria corporea, con differenze di dimensioni tra i due lati del corpo</li> <li>- <i>Facies</i> triangolare con fronte prominente e mento piccolo</li> <li>- Ipometria di braccia e gambe rispetto al tronco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficoltà di alimentazione e scarso aumento di peso nella prima infanzia</li> <li>- Ritardo dello sviluppo motorio e del linguaggio</li> <li>- Possibili difficoltà di apprendimento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ridotta crescita intrauterina (IUGR) con persistenza della bassa statura durante infanzia e adolescenza</li> </ul>
<b>Sindrome di Down</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Facies</i> con profilo piatto e rime palpebrali rivolte verso l'alto, solco palmare unico</li> <li>- Ipotonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformazioni cardiovascolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accrescimento lento specie nei primi 8 anni, <i>spurt</i> puberale ridotto per una rallentata crescita degli arti. Altezza media finale di 153 cm nel maschio e 145 cm nella femmina</li> </ul>

### Bassa statura armonica a eziologia post-natale

Trovandosi di fronte a un paziente che presenta un rallentamento nella velocità di crescita o i criteri che definiscono la vera bassa statura, dopo opportuno follow-up e mantenimento degli stessi criteri, è mandatorio indagare questa condizione tramite indagini di I livello (Tabella 1).

In questo caso, essendo di fronte a un caso di bassa statura, a eziologia post-natale, in prima battuta si devono escludere condizioni di **iponutrizione e/o malassorbimento**.

Sarà necessario valutare le abitudini alimentari e lo stile di vita del bambino, indagando la presenza di sintomi che possano andare a porre un sospetto di malassorbimento:

- indagare malattia celiaca;
- valutare la presenza o meno di alterazioni dell'alvo o altri sintomi, che potrebbero porre il sospetto di malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD);
- indagare eventuali allergie o intolleranze alimentari (es. allergie a proteine del latte vaccino o intolleranza al lattosio);
- ricercare infezioni o parassitosi intestinali;
- indagare insufficienza pancreatica.

Fra le **malattie croniche** caratterizzate da bassa statura troviamo la talassemia: nel paziente affetto da beta-talassemia, la crescita staturale-ponderale, generalmente normale fino ai nove anni di età, decelera successivamente, con rischio di una statura finale più bassa rispetto al target genetico. Una statura inferiore al 3° centile è presente in più del 30% dei pazienti talassemici che hanno raggiunto l'età adolescenziale. Sono stati ipotizzati vari meccanismi eziopatogenetici, tra cui anemia cronica, ipersplenismo, disordini endocrini secondari al sovraccarico marziale (insufficienza/deficienza di GH, ipotiroidismo, ipogonadismo), epatopatia cronica, displasia scheletrica secondaria a tossicità di desferrioxamina.

Fra le **endocrinopatie**, come causa di bassa statura armonica post-natale annoveriamo l'**ipotiroidismo congenito** e il **deficit di GH (GHD)**. In particolare, poiché la secrezione di GH stimola la produzione del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) da parte del fegato, livelli ridotti di IGF-1 possono indicare un deficit di GH. La misurazione dell'IGF-1 è utile perché riflette la secrezione media di GH nel tempo, riducendo la variabilità dovuta alle fluttuazioni giornaliere di GH. Tuttavia, bassi livelli di IGF-1 devono essere interpretati con cautela, poiché possono anche essere influenzati da fattori come l'età, lo stadio puberale, la nutrizione e altre malattie croniche.

**Quando sospettare un deficit di GH:** i segni che pongono il sospetto di deficit di ormone somatotropo possono essere diversi, alcuni sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3. Iter diagnostico della bassa statura da GHD.

Anamnesi	Segni clinici	Esami ematochimici e strumentali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi neonatali (ipoglicemia, micropene, ittero prolungato, trauma da parto)</li> <li>• Irradiazione cranica</li> <li>• Trauma o infezione del SNC</li> <li>• Consanguineità o familiarità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bassa statura (&lt;2,5 SD)</li> <li>• Ridotta velocità di crescita (&lt;1,5 SD)</li> <li>• Acromicria (mani e piedi piccoli)</li> <li>• Ritardata eruzione dentale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritardo età ossea (&gt;1 anno)</li> <li>• Altri deficit ormonali concomitanti</li> </ul>

La carenza patologica di ormone della crescita trova la sua eziologia in cause primarie o secondarie. Nel primo caso si possono annoverare cause genetiche (tra cui mutazioni del gene *GH* o del gene che codifica per il recettore del GHRH e mutazioni dei fattori di trascrizione necessari per lo sviluppo dell'ipofisi, oppure malformazioni congenite della regione ipotalamo-ipofisaria). Il deficit primario può essere anche idiopatico.

Il deficit secondario di GH (25% casi) è secondario a traumi/lesioni/infezioni del sistema nervoso centrale con danno della regione ipotalamo-ipofisaria.

Nel sospetto di deficit di GH sarà necessaria una visita specialistica e l'eventuale esecuzione di test da stimolo del GH per confermare la diagnosi. I test da stimolo valutano la capacità dell'organismo di produrre e rilasciare GH in risposta a stimoli specifici. La normale risposta ai test da stimolo corrisponde a valori di GH maggiori di 8 ng/mL. Se i valori sono inferiori a tale *cutoff* bisogna procedere con un secondo test per confermare il deficit. I test più co-

munemente utilizzati sono: test con insulina (induce ipoglicemia con rilascio di GH), test con arginina (che stimola il rilascio di GH), test con glucagone (usato nei pazienti che non tollerano insulina), test con clonidina (rilascio di GH attraverso attivazione alfa-2 adrenergica).

## ■ CONCLUSIONE

Da quanto descritto si evince il ruolo cruciale del PdF nell'individuare precocemente una bassa statura, condizione che può essere espressione di una variante normale del processo di crescita, ma anche di patologie complesse. Grazie a un attento monitoraggio della crescita e a una valutazione tempestiva, il pediatra può avviare indagini diagnostiche appropriate, permettendo un intervento precoce e mirato. Questa tempestività è fondamentale per migliorare gli esiti clinici e il benessere a lungo termine del bambino.

## Bibliografia essenziale

- Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75(2):81-9.
- Bogarín R, Richmond E, Rogol AD. A new approach to the diagnosis of short stature. *Minerva Pediatr* 2020;72(4):250-62.
- Bona G, Miniero R. *Pediatria Pratica*. XI Edizione. Edizioni Minerva Medica 2024.
- Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):804-10.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1-14.
- Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr* 2022;69(1):203-17.
- Dattani MT, Brook CG. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 7<sup>th</sup> edition, Wiley.
- Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3323-327.
- Chiarelli F, Salomone R. Guidelines on diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. *Medico e Bambino* 2008;27:626-33.
- <https://www.aifa.gov.it/nota-39>.
- Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2021;160(1):63-75.
- Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002;140(4):445-9.
- Picca M, Bernasconi S, Pierattelli M, et al. La valutazione auxologica in età evolutiva. *Area Ped* 2018;19(1):33-7.
- Tanner JM, Davies, PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107(3):317-29.
- Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. ESPE classification of Paediatric Endocrine diagnosis Short Stature. *Horm Res* 2007;68(suppl 2):1-5.

Per contattare l'autore **Gianni Bona**: [gianbona2@gmail.com](mailto:gianbona2@gmail.com)

# BRONCHIOLITE TRA PASSATO E FUTURO: UNA PANORAMICA DEGLI STRUMENTI DI PREVENZIONE FINO A OGGI DISPONIBILI

Giuseppe Di Mauro<sup>1</sup>, Nicola Principi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

Segretario Nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

<sup>2</sup>Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

## Riassunto

*Il virus respiratorio sinciziale (RSV) causa ogni anno in tutto il mondo milioni di casi di infezione respiratoria nei soggetti di età pediatrica. Nei lattanti più piccoli la malattia assume frequentemente il quadro della bronchiolite, con conseguenze drammatiche per la necessità di ricovero ospedaliero e, specie nei Paesi più poveri, per l'elevato rischio di morte. Per anni, le possibilità di prevenzione delle infezioni da RSV sono state estremamente limitate per la mancanza di vaccini efficaci e sicuri e perché l'unico anticorpo monoclonale che negli ultimi decenni era stato reso disponibile, palivizumab, presentava notevoli limiti di efficacia associati alla difficoltà di somministrazione (dosi ripetute ogni mese per tutto il periodo autunno-invernale) e a un elevato costo. Solo molto recentemente la situazione ha assunto connotazioni meno drammatiche sia perché sono stati sviluppati alcuni vaccini efficaci nell'adulto e nell'anziano, la cui somministrazione alla madre gravida può consentire una certa protezione del nascituro nei primi mesi di vita, sia, e soprattutto, per la messa a disposizione di un nuovo anticorpo monoclonale, nirsevimab, efficace, facile da somministrare (una sola dose basta alla prevenzione) ed economicamente conveniente. È assai probabile che l'uso estensivo di questo preparato cambi radicalmente la prospettiva di prevenzione della bronchiolite e, in genere, delle infezioni da RSV, riducendo il peso economico e sociale di un problema che ancora grava in modo rilevantissimo sui bambini, sulle famiglie e sui sistemi sanitari di tutti i Paesi.*

## INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è un virus respiratorio che, nelle regioni con clima temperato dell'emisfero settentrionale come l'Italia, circola principalmente da ottobre a fine marzo, con un picco durante i mesi più freddi. Eccezioni a questa regola possono aversi in situazioni particolari, come quelle dovute alla recente pandemia di CoViD-19 quando, soprattutto per le misure messe in atto dalle autorità sanitarie per contenere la circolazione di SARS-CoV-2, RSV è inizialmente pressoché scomparso come causa di infezione. Con il procedere dell'epidemia e la rimozione delle procedure di contenimento per la diffusione di SARS-CoV-2, le infezioni da RSV sono progressivamente ricomparse, anche se in periodi generalmente precedenti a quelli consueti e con diffusione più ampia del solito.<sup>1</sup>

Attualmente, tuttavia, la circolazione di RSV ha praticamente ripreso le caratteristiche precedenti la pandemia di CoViD-19, cosicché è durante i mesi freddi che ci si deve aspettare il picco delle infezioni da RSV nella popolazione suscettibile. Riguardo alla patologia dovuta a questo virus, va ricordato che RSV è un agente infettivo che causa problematiche cliniche assai diverse a seconda dell'età e delle condizioni di base dei soggetti colpiti.

Nei soggetti sani, siano essi bambini in età scolare, adolescenti o adulti, RSV dà, in genere, solo banali infezioni alle vie respiratorie superiori che guariscono spontaneamente in pochi giorni o risentono favorevolmente di un semplice



## Abstract

*RSV causes millions of cases of respiratory infection in children worldwide every year. In young infants, RSV infection frequently causes bronchiolitis, that is frequently associated with the need for hospitalization and, especially in poorer countries, a high risk of death. For years, the possibilities for preventing RSV infection have been extremely limited due to the lack of effective and safe vaccines and because the only monoclonal antibody that has been made available in recent decades, palivizumab, had significant limitations. Efficacy has been found lower than expected. Compliance with the suggested scheme of administration (a dose every month during the five months of RSV circulation) is generally poor. The cost is very high. Only very recently the possibilities of RSV prevention are significantly increased. Vaccines effective in adults and elderly, whose administration to the pregnant woman can induce infant protection in the first months of life, have been developed. Moreover, and this is the most important technological innovation, a new monoclonal antibody, nirsevimab, has been developed. It is effective, easy to use (a single dose is sufficient for prevention) and economically convenient. It is very likely that the extensive use of this preparation will radically change the prospects for the prevention of bronchiolitis and RSV infections.*

**Parole chiave** virus respiratorio sinciziale, malattie respiratorie, prevenzione, profilassi, vaccini

**Keywords** respiratory syncytial virus, respiratory diseases, prevention, prophylaxis, vaccines



trattamento con antidolorifici e antipiretici da banco. Nei soggetti con importanti condizioni di rischio (prematùrità, deficit immunitario o patologia cardiorespiratoria o immunitaria), e nei bambini piccoli e negli anziani anche se sani, RSV può, invece, dare forme respiratorie con importante interessamento delle vie aeree inferiori che causano un elevatissimo rischio di ospedalizzazione, di ricovero in terapia intensiva e, specie là dove le possibilità di assistenza non sono sufficientemente avanzate, di morte.

La bronchiolite, malattia tipica del bambino nei primi mesi di vita, è il classico paradigma della patologia dovuta a RSV e, insieme alle altre patologie delle vie aeree inferiori, polmoniti incluse, dovute allo stesso virus, rappresenta una delle più importanti cause di morte del bambino nei primi anni di vita.<sup>2</sup> L'importanza dell'RSV è bene documentata dai dati epidemiologici diffusi dall'OMS che indicano come ogni anno, in tutto il mondo, RSV sia causa, nel bambino di età <5 anni, di 33 milioni di infezioni con un numero di morti compreso tra 66.000 e 199.000. Anche se la maggioranza di questi casi si verifica nei Paesi in via di sviluppo, RSV ha un peso clinico molto rilevante anche nei Paesi industrializzati. Negli USA, prima della pandemia, ogni anno RSV provocava nei bambini <5 anni di età 2,1 milioni di visite ambulatoriali, 58.000 ricoveri e 100-300 decessi.

Dati simili, ovviamente dimensionati alla numerosità della popolazione nei singoli Paesi, sono stati rilevati in diversi Stati europei. Anche in Italia, dove purtroppo manca una rilevazione nazionale dell'incidenza annuale delle infezioni da RSV, alcune valutazioni regionali sembrano avvalorare i dati sopracitati confermando il peso dell'RSV nella patologia pediatrica.<sup>3</sup>

In tutti i riscontri, infine, viene rilevato che, se i soggetti con situazioni patologiche preesistenti sono a maggior rischio di forme gravi, la maggior parte dei casi che viene ospedalizzata (fino all'80%) è relativa a bambini in precedenza sani.

Il pediatra è, quindi, fortemente coinvolto nella gestione delle infezioni da RSV e nelle potenzialmente drammatiche conseguenze mediche, sociali ed economiche immediate e a lungo termine che questo virus può determinare. Non si può, infatti, dimenticare che l'infezione da RSV nei primi mesi di vita è associata a un aumentato rischio di sviluppo di asma a distanza, con ovvio aggravio del peso dell'infezione al di là di quello esercitato nella fase acuta di malattia.<sup>4</sup>

## ■ LA TERAPIA E LA PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA RSV

L'evidenza medica, sociale ed economica di RSV ha spinto, fin dagli anni '60, a ricercare mezzi di prevenzione e di terapia efficaci e sicuri per affrontare in modo risolutivo tutti i problemi posti da questo virus. Sia antivirali sia preparati utili all'immunoprofilassi attiva (vaccini) o passiva (anticorpi) sono stati sviluppati, anche se, in genere, con risultati modesti. Solo recentemente, almeno per i vaccini e, soprattutto per la disponibilità di anticorpi monoclonali (mAB) specificatamente diretti contro componenti virali determinanti la

patogenicità del virus, si sono fatti progressi significativi.

Per comprendere l'importanza di nirsevimab, l'unico mAB oggi autorizzato per l'uso umano è, tuttavia, necessario passare in rassegna la storia della terapia e della prevenzione dell'infezione da RSV nel bambino e qual è la situazione oggi.<sup>5</sup>

### *Gli antivirali*

Per quanto riguarda gli antivirali anti-RSV, la ricerca è stata per molti anni del tutto inefficace e, solo recentemente, si sono cominciate a sviluppare molecole apparentemente dotate di buona efficacia sia *in vitro*, sia nell'animale da esperimento, sia nell'uomo, in assenza di problemi di tollerabilità e sicurezza.

Per nessuna di esse, tuttavia, si è arrivati a disporre di dati sufficienti per permetterne la registrazione per l'uso pratico in patologia umana.<sup>6</sup> D'altra parte, se la disponibilità di antivirali specifici efficaci e sicuri può rappresentare un mezzo molto importante per far fronte ai casi di infezione da RSV più gravi, è ovvio che, per l'enorme numero di infezioni che ogni anno colpisce la popolazione pediatrica, l'unico mezzo per affrontare compiutamente i problemi posti dall'RSV è quello di contenere la circolazione del virus, cosa che può essere fatta solo con adeguate misure di profilassi come i vaccini o gli anticorpi.

L'uso degli antivirali per profilassi è gravato da moltissimi dubbi sia sull'efficacia sia per quanto riguarda la convenienza, come i dati raccolti per gli anti-influenzali hanno bene dimostrato.

### *I vaccini*

Per quanto riguarda i vaccini, la via dello sviluppo di queste misure di prevenzione si è rivelata assai accidentata perché i primi tentativi, effettuati circa 60 anni fa, utilizzando un vaccino a base di virus inattivato, ha dato risultati disastrosi. Il preparato si è dimostrato non solo poco immunogeno, poiché capace di indurre solo nel 43% dei casi un aumento di almeno 4 volte del titolo di anticorpi specifici, ma anche, e soprattutto, assai poco sicuro, perché la sua somministrazione si associava a un aumentato rischio di comparsa di gravi problematiche cliniche quando i vaccinati si infettavano con l'RSV.

In questi casi, l'80% dei vaccinati aveva dovuto essere ospedalizzato per lo sviluppo di una grave patologia respiratoria, con febbre culminata in 2 casi con la morte.<sup>7</sup>

Questo problema, attribuito a un'abnorme risposta immune definita con il termine di *antibody-dependent enhancement* (ADE), ha fortemente condizionato la ricerca sui vaccini, che solo da pochi anni, a seguito di migliorate conoscenze sul genoma di RSV e alla disponibilità di metodiche di produzione vaccinale più sofisticate, ha portato a qualche risultato.

Sono oggi disponibili vaccini dimostrati efficaci e sicuri per l'anziano e la donna gravida, con questi ultimi che possono

essere utilizzati in modo tale da sfruttare il passaggio transplacentare degli anticorpi evocati nella madre per assicurare una buona protezione del bambino dopo la nascita, almeno per i primissimi mesi di vita. Manca, tuttavia, ancora un vaccino specifico per il bambino dei primi mesi anche se, qualora venisse reso disponibile, è assai probabile che non risolverebbe del tutto i problemi del neonato e del piccolo lattante.

Non potrà, infatti, essere somministrato molto precocemente perché l'imaturità del sistema immune impedirà di avere una sufficiente risposta protettiva, cosicché rimarranno privi di protezione i primi mesi di vita, quelli più a rischio di sviluppo di forme gravi da RSV.

Un'analisi di buon senso dice che per le difficoltà di organizzare una sistematica vaccinazione delle gravide e l'impossibilità di vaccinare i bambini piccoli anche quando fosse disponibile un vaccino adatto a questi soggetti, la protezione delle fasce più giovani di bambini può essere ottenuta solo con l'immunizzazione passiva che, fortunatamente, sembra oggi possibile in modo facile e sicuro.

### ***L'immunizzazione passiva***

I tentativi di proteggere i bambini ad alto rischio di sviluppare una patologia grave da RSV con anticorpi somministrati nei primi giorni di vita hanno trovato realizzazione pratica nel 1996 con la registrazione di un derivato plasmatico contenente alte concentrazioni di IgG anti-RSV (RSV-IVIg) principalmente dirette contro le proteine F e G del virus. L'autorizzazione all'uso è avvenuta dopo che si era evidenziato come la somministrazione endovenosa di questo preparato fosse capace di ridurre la gravità delle infezioni da RSV, il rischio di ospedalizzazione e di ricovero in terapia intensiva, oltre che la durata del ricovero stesso, a patto che la profilassi fosse fatta mensilmente durante tutto il periodo di maggiore circolazione del virus.<sup>8</sup>

La registrazione, poco tempo dopo, del primo anticorpo monoclonale, il palivizumab (PV), più efficace e sicuro ha, di fatto, portato in breve tempo alla totale mancata utilizzazione di RSV-IVIg, con conseguente ritiro del preparato dal mercato.

#### ***Palivizumab***

PV è un anticorpo monoclonale (mAB) umanizzato prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante, mirato al sito antigenico II della proteina F dell'RSV. Rispetto a RSV-IVIg, PV presenta numerosi vantaggi. È più specifico e da 50 a 100 volte più potente.

Inoltre, può essere somministrato per via intramuscolare (i.m.), non interferisce con la somministrazione dei vaccini e non causa alcuna delle complicazioni associate alla somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane. Gli studi *in vitro* e nell'animale hanno dimostrato che PV mostra attività neutralizzante e inibitoria dell'attività di RSV e può essere utilizzato per prevenire l'infezione da questo virus se somministrato secondo le sue caratteristiche farmacocinetiche. È stato stabilito che, per inibire l'RSV, sono necessarie concentrazioni sieriche di PV persistentemente superiori a

40 µg/mL. Di conseguenza, poiché il farmaco ha un'emivita di eliminazione nei pazienti pediatrici che varia da 17 giorni a 26,8 giorni, la dose di PV raccomandata, sicura e ben tollerata, di 15 mg/kg deve essere somministrata con lo stesso schema già riportato per RSV-IVIg, cioè una volta al mese per tutto il periodo di circolazione dell'RSV, quindi, con 5 dosi, che nell'emisfero Nord corrispondono al periodo ottobre-marzo. Inizialmente, sulla base di alcuni studi che dimostravano che il PV poteva ridurre fino all'82% il rischio di ricovero dei bambini ad alto rischio di malattia grave, questo mAB è stato autorizzato per l'uso nei neonati prematuri e in diversi gruppi di neonati e bambini affetti da malattie di base potenzialmente associate a una maggiore suscettibilità all'infezione da RSV o a una malattia da RSV più grave.<sup>9</sup>

Nel corso degli anni, tuttavia, sono emerse diverse limitazioni di PV e le raccomandazioni per il suo uso si sono drasticamente ridotte. È stato dimostrato che i benefici globali della somministrazione di PV erano significativamente inferiori a quanto si pensasse in precedenza. L'effetto sul rischio di ospedalizzazione era scarso, l'impatto sulla mortalità non precisamente valutabile e l'interferenza sul successivo sviluppo di asma appena visibile.

Uno studio americano che ha analizzato soprattutto l'effetto sui prematuri ha evidenziato che tra i neonati di età gestazionale tra la 29<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana, l'uso di PV è stato associato a tassi di ospedalizzazione per infezione da RSV solo lievemente ridotti (3,1 % vs 5,0 %; p=0,04), mentre non sono state osservate differenze sulle ospedalizzazioni dei bambini nati tra la 33<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> settimana di età gestazionale. I limiti di efficacia sono stati solo minimamente attribuiti alla presenza di ceppi di RSV resistenti, mentre si è reso evidente che i problemi strettamente connessi all'impiego di PV avevano un peso notevole. Il complesso schema di somministrazione, fondamentale per mantenere la massima efficacia della profilassi, è stato spesso, anche nel 50% dei casi, non adeguatamente seguito.

Totale *compliance* con lo schema delle 5 dosi è stata spesso riscontrata solo quando la profilassi è stata somministrata tramite visite mensili a domicilio da parte di un operatore sanitario o telefonate di promemoria ai genitori o agli operatori sanitari. Infine, PV è stato considerato troppo costoso per diversi sistemi sanitari. Una recente revisione sistematica degli studi pubblicati fino al 2018 ha dimostrato che, dal punto di vista di chi sosteneva la spesa, in genere i sistemi sanitari nazionali, PV era relativamente conveniente solo in gruppi selezionati di bambini.

Tutto ciò ha portato a rivedere le indicazioni all'uso, infatti oggi prevedono solo una selezionata serie di soggetti quali: 1) i prematuri con età gestazionale <29 settimane e con età <12 mesi all'inizio della stagione dell'RSV; 2) i prematuri con broncopneumopatia cronica con età gestazionale <32 settimane e un fabbisogno di ossigeno >21% per almeno i primi 28 giorni dopo la nascita; 3) i soggetti con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, e 4) quelli con ipertensione polmonare da moderata a grave. Possibilità di considerare la somministrazione è stata suggerita anche per i bambini sotto l'anno con alcune patologie neuromuscolari

congenite o con alcuni gravi quadri malformativi congeniti o, infine, quelli con grave immunodeficienza primitiva o secondaria con età <2 anni.<sup>10</sup>

Anche se per superare alcuni limiti di PV sono stati presi in considerazione alcuni espedienti, come l'uso per insufflazione nasale o la sua sostituzione con biosimilari, la relativa scarsa efficacia, la complessità dello schema di somministrazione e l'elevato costo restano limiti insuperabili che riducono l'uso di PV a casi eccezionali ed escludono un suo utilizzo nella popolazione pediatrica altrimenti sana.

Poiché, come si è detto, la maggioranza dei casi gravi riguarda soggetti sani è ovvio che PV non possa essere considerato un'efficiente misura di profilassi delle infezioni da RSV nella popolazione pediatrica. Questa considerazione spiega perché negli ultimi anni siano stati sviluppati centinaia di nuovi mAB con maggiore efficacia e minori barriere logistiche alla somministrazione rispetto a PV.

**Nirvesimab**

**Caratteristiche**

Per aumentare l'efficacia degli mAB e renderne più facile la somministrazione rispetto a PV, la ricerca ha sviluppato prodotti mirati a:

1. bloccare componenti antigenici di RSV assolutamente indispensabili al virus per la penetrazione nelle cellule e la successiva replicazione;
2. persistere in circolo per un tempo nettamente più lungo, in modo da evitare le ripetute somministrazioni necessa-

rie a coprire l'intero periodo di circolazione di RSV.

Il primo obiettivo è stato raggiunto producendo mAB rivolti contro determinanti antigenici situati sulle proteine F e G del virus, il secondo ingegnerizzando gli mAB con sostituzioni multiple, generalmente la tripla mutazione M252Y/S254T/T256E(YTE), all'interno della regione Fc degli anticorpi stessi. In questo modo si sono ottenuti preparati dotati sia di superiore efficacia protettiva, sia di capacità di avere lunga persistenza in circolo, in modo da ottenere, anche con un'unica somministrazione, concentrazioni protettive contro RSV per un periodo corrispondente a quello dell'intera stagione della circolazione di RSV. L'esempio paradigmatico a questo proposito è dato da nirsevimab (NSM), l'unico prodotto con queste caratteristiche per il quale esistono evidenti dimostrazioni di efficacia, tollerabilità e sicurezza e che è oggi registrato per l'uso nel bambino in moltissimi Paesi (Tabella 1).<sup>11</sup>

NSM prende di mira il sito antigenico  $\phi$  sulla conformazione pre-F della proteina F dell'RSV, è diverse volte più efficace di PV contro l'RSV e ha caratteristiche cinetiche estremamente favorevoli. I dati farmacocinetici raccolti nei pretermine, nei nati a termine sani o nei bambini con patologie cardiorespiratorie significative indicano, infatti, che NSM ha, in tutti questi soggetti, un'emivita di eliminazione di circa 70 giorni, cosicché una singola somministrazione di 50 mg i.m. nei bambini con peso <5 kg e 100 mg i.m. in quelli di peso >5 kg è in grado di assicurare nel 98% dei riceventi concentrazioni sieriche superiori alla minima necessaria ad assicurare protezione (6,8  $\mu$ g/mL) per tutto il periodo di circolazione di RSV.<sup>12</sup>

**Tabella 1. Principali differenze tra gli studi che hanno dimostrato l'efficacia di nirsevimab nella prevenzione della patologia delle basse vie aeree (LRTI) da RSV.**

Autore	Anno	Tipo di studio	Periodo	Durata osservazione (giorni)	Casi totali (N)	Nirvesimab		Controlli		Efficacia (IC 95%)
						Casi/Totale (n/N,%)	LRTI ospedalizzate (n/N,%)	Casi/Totale (n/N,%)	LRTI ospedalizzate (n/N,%)	
Griffin et al. <sup>13</sup>	2020	RCT	3/11/2016 1/12/2017	393	1453	966 (66,5%)	8 (0,83%)	481 (33,5%)	20 (4,1%)	80,1 (55,1-91,2)
Hammitt et al. <sup>14</sup>	2022	RCT	23/7/2019 15/3/2020	236	1490	994 (66,7%)	6 (0,60%)	496 (33,3%)	8 (1,6%)	62,6% (-7,3-86,9)
Drysdale et al. <sup>16</sup>	2023	RCT	6/8/2022 28/2/2023	204	8058	4037 (50,1%)	11 (0,3%)	4021 (49,9%)	60 (1,5%)	81,7% (65,3-90,4)
Simoes et al. <sup>17</sup>	2023	RCT	2019-2021	>150	860	570 (66,3%)	3 (0,5%)	290 (33,7%)	13 (4,5%)	88,4% (59,8-96,7)
Lopez-Lacort et al. <sup>18</sup>	2024	Real World	1/10/2023 10/1/2024	91-110	15.676	14.106 (89,9%)	43 (0,3%)	1570 (10,0%)	52 (3,3%)	92,2% (88,6-94,6)
Ernst et al. <sup>19</sup>	2024	Real World	1/10/2023 31/12/2023	91	1524	1277 (83,8%)	25 (1,9%)	247 (16,2%)	47 (19,0%)	89,7% (83,6-93,5)
Dagan et al. <sup>20</sup>	2024	RCT	29/7/2019 9/4/2021	626	1522	1015 (66,7%)	3 (0,3%)	507 (33,1%)	12 (2,4%)	87,5 % (55,9-96,5)
Ezpeleta et al. <sup>21</sup>	2024	Real World	1/10/2023 28/1/2024	119	1177	1083 (92,0%)	8 (0,74%)	94 (9,0%)	8 (8,51 %)	91,3% (77,4-96,7)
Paireau et al. <sup>22</sup>	2024	Real World (solo casi ospedalizzati)	15/9/2023 31/1/2024	138	288	58 (20,1%)	37 (12,8%)	230 (79,8%)	201 (87,4%)	73,0% (69,0-90,7)
Consolati et al. <sup>29</sup>	2024	Real World	20/12/2027 15/2/2024	57	537	369 (68,7%)	0	168 (31,3%)	14 (8,3%)	98,4 % (72,9-99,9)

## Efficacia

Per quanto riguarda l'efficacia, dati molto confortanti sono stati raccolti sia nel prematuro sia nel nato a termine già nei primi studi clinici randomizzati e controllati che hanno, poi, condotto alla registrazione di NSM. In uno di questi, NSM è stato testato in 969 soggetti prematuri con GA compresa tra 29 e 34 settimane per verificarne l'efficacia nella prevenzione della patologia da RSV a carico delle vie aeree inferiori richiedente assistenza medica (MALRTI).<sup>13</sup>

Il controllo clinico ha dimostrato che, rispetto ai controlli che avevano ricevuto placebo, la patologia da RSV è stata dimostrata nel 2,6% dei trattati e nel 9,5% dei controlli, con un'efficacia di NSM del 70%. Ancora migliori sono stati i risultati della somministrazione di NSM quando sono stati considerati gli effetti nella prevenzione dei casi più gravi, vale a dire i casi di MALRTI che avevano richiesto ospedalizzazione. Solo lo 0,8% dei prematuri trattati con NSM è stato ricoverato in ospedale, rispetto al 4,1% di quelli trattati con placebo ( $p < 0,001$ ) con un'efficacia di NSM pari al 78,4%.

Risultati assai simili sono stati ottenuti nei bambini con prematurità tarda e nei nati a termine (<35 settimane di GA). In questo caso, 987 bambini hanno ricevuto NSM e 491 hanno ricevuto placebo e si è dimostrato che MALRTI associate a RSV erano state diagnosticate nell'1,2% dei trattati e nel 5% dei controlli, con un'efficacia della profilassi del 74,5%. Anche la riduzione dei ricoveri è stata rilevante poiché i tassi di ospedalizzazione dovuti a RSV erano stati dello 0,6% nel gruppo NSM e dell'1,6% nel gruppo placebo, con un'efficacia di NSM del 62,1%.

Inoltre, l'analisi dei sottogruppi ha rivelato che la riduzione del rischio relativo di MALRTI da RSV era correlata all'età poiché era maggiore nei bambini di età >3 mesi al momento della randomizzazione (92,2% vs 58,8%) e in quelli con peso  $\geq 5$  kg al giorno 1 dello studio (85,7% vs 52,4%), sottolineando come l'effetto preventivo esercitato da NSM non si eserciti solo sui grandi prematuri.<sup>14</sup>

Parecchi altri studi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di NSM.<sup>15</sup> In certi casi, soprattutto negli studi che hanno misurato l'efficacia nell'uso pratico, la percentuale di soggetti protetti è stata addirittura superiore al 90% (Tabella 1). Tra questi può essere ricordato, per la numerosità dei bambini arruolati, uno studio che ha coinvolto bambini di età <12 mesi che erano nati da una gravidanza durata più di 29 settimane e che affrontavano per la prima volta una stagione RSV.<sup>16</sup> Nello studio, effettuato in Francia, Germania e Regno Unito, sono stati arruolati 8.058 lattanti dei quali 4.037 hanno ricevuto NSM e 4.021 solo il trattamento standard. Solo 11 casi (0,3%) tra i trattati e 60 (1,5%) tra i controlli sono stati ospedalizzati per una patologia delle basse vie aeree dovuta a RSV ( $p < 0,001$ ) il che ha dimostrato un'efficacia della profilassi dell'83,2%.

L'efficacia superiore della profilassi è stata confermata anche per le forme gravi che sono state diagnosticate in 5 lattanti (0,1%) del gruppo NSM e in 19 (0,5%) dei controlli con un'efficacia del trattamento del 75,5%. Non si può, infine, non mettere in evidenza una recentissima rilevazione effet-

tuata negli USA relativa all'ultima stagione RSV, anche se i casi raccolti sono relativamente pochi.

I dati, relativi al periodo 1 ottobre 2023 - 28 febbraio 2024, confermano l'efficacia della profilassi anche nella prevenzione delle infezioni gravi.<sup>23</sup> Si è, infatti, dimostrato che tra i 699 soggetti ospedalizzati per un'infezione respiratoria da RSV solo 59 (8%) avevano ricevuto NSM più di 7 giorni prima dell'evento patologico, con una media di 45 giorni tra somministrazione ed evento.

## Sicurezza e tollerabilità

Per quanto riguarda sicurezza e tollerabilità, tutti gli studi hanno sempre dimostrato eguali percentuali di eventi avversi nei trattati e nei controlli.

Anche se in alcuni studi gli eventi avversi sono stati numerosi, essi sembrano doversi attribuire alle caratteristiche di parte dei soggetti inclusi negli studi per i quali la prematurità gioca di per sé un ruolo rilevante nel condizionare la comparsa di situazioni anomale. In ogni caso, quando sono stati segnalati eventi avversi gravi, nessuno di essi è stato considerato correlato al NSM o al placebo.<sup>24</sup>

Del tutto priva di significato pratico è, anche, la segnalazione che in un piccolo numero di bambini trattati con NSM compaiono anticorpi specifici contro l'aAB. Ciò non comporta alcuna ricaduta né sull'efficacia né sui livelli di NSM: non deve essere, quindi, fonte di preoccupazione. Infine, NSM può essere somministrato con i vaccini dell'infanzia senza nessun rischio di interferenza.<sup>25</sup>

## Vantaggi

Questi risultati hanno indotto diversi esperti a pensare che questo farmaco potrebbe radicalmente modificare il peso attualmente esercitato da RSV sulla salute dei neonati e dei lattanti, siano essi prematuri o nati a termine, sani o affetti da patologie cardiorespiratorie di rilievo.

Un modello matematico elaborato negli USA<sup>26</sup> ha stimato che, assumendo un utilizzo di NSM del 70% nei neonati sani e dell'80% in quelli oggi destinati all'uso di PV, utilizzando NSV potrebbero essere evitati annualmente circa 24.986 ricoveri ospedalieri e potrebbero essere risparmiati circa 612 milioni di dollari.

Risultati simili sono stati riportati da Voirin *et al.*<sup>27</sup> che hanno sviluppato un modello matematico in grado di fornire informazioni sugli effetti diretti e indiretti di NSM sull'RSV. Assumendo una copertura del 71% e un'efficacia del 70%, questi autori hanno calcolato che la somministrazione di NSM a tutti i neonati che entrano nella loro prima stagione epidemica di RSV o nati durante la stagione epidemica (1 novembre - 31 marzo) porterebbe a una riduzione del 50% e del 35% dei casi di MALRTI dovuta a RSV nei bambini di 0-6 mesi e 6-12 mesi, rispettivamente, tutto ciò indipendentemente da qualsiasi effetto del mAB sulla diffusione virale.

Se si presume, infatti, che la somministrazione di NSM possa ridurre la diffusione virale di circa il 50%, si potrebbe calcolare un ulteriore aumento del 16% dei casi di MALRTI evitati.



### Schemi di utilizzo

Secondo gli esperti USA,<sup>28</sup> la somministrazione di NSM è consigliata poco prima dell'inizio della stagione RSV a tutti i lattanti di età <8 mesi e ai lattanti e ai bambini di età compresa tra 8 e 19 mesi che presentano un rischio elevato di malattia grave da RSV.

Sulla base dei modelli pandemici pre-CoViD-19, NSM potrebbe essere somministrato nella maggior parte dei Paesi dell'emisfero settentrionale a clima temperato da ottobre fino alla fine di marzo.

I neonati sani nati poco prima o durante la stagione dell'RSV dovrebbero ricevere NSM entro 1 settimana dalla nascita. I neonati ospedalizzati per prematurità o altre cause dovrebbero essere immunizzati poco prima o immediatamente dopo la dimissione dall'ospedale. L'immunizzazione degli altri potrebbe essere inserita nelle usuali visite di controllo o attivata dai Centri vaccinali al momento dell'esecuzione delle vaccinazioni di routine.

Una seconda dose di NSM è prevista per i bambini di 8-19 mesi a grave rischio di malattia grave da RSV in occasione dell'inizio della seconda stagione di esposizione al virus.

Come debba essere organizzata la profilassi in modo da raggiungere la più elevata possibile di copertura non è definitivamente chiarito. È ovvio che l'organizzazione debba dipendere dalle modalità con cui è strutturato e funziona il sistema sanitario di ogni singolo Paese.

È, comunque, assai probabile che sia le neonatologie sia i servizi di territorio debbano essere coinvolti. L'esempio fornito in Italia dalla Valle d'Aosta, la Regione apripista tra tutte quelle italiane nel prevedere una vaccinazione di massa di tutti i bambini esposti per la prima volta a RSV, ne è l'esempio più evidente.<sup>29</sup>

### CONCLUSIONI

Dopo molti anni durante i quali RSV ha rappresentato un vero spauracchio difficile da affrontare, soprattutto per i bambini di pochi mesi e in quelli con gravi problemi cardio-respiratori, oggi la ricerca ha messo a disposizione un nuovo mAB di estrema efficacia e sicurezza oltre che di grandissima maneggevolezza.

I limiti del vecchio PV sono del tutto superati e oggi il pediatra ha a disposizione qualcosa di veramente importante per la prevenzione di una patologia frequente, spesso grave e, sia pure eccezionalmente nei Paesi come l'Italia, anche mortale. È assai probabile che questo mAB continuerà a trovare posto nell'armamentario del pediatra anche dopo che dovessero essere registrati i vaccini per il bambino piccolo.

Per quanto eventualmente efficaci, questi lasceranno scoperto uno spazio di alcuni mesi iniziali di vita nei quali non saranno abbastanza efficaci da essere utilizzati cosicché NSM continuerà ad essere determinante.

### Bibliografia

1. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the CoViD-19 Pandemic. *Viruses* 2023;15(5):1160.
2. Krilov LR, Roberts NJ Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses* 2022;14(10):2110.
3. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):198.
4. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023;401(10389):1669-80.
5. Principi N, Autore G, Perrone S, Esposito S. Current and emerging pharmacotherapy for respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(6):747-62.
6. Bonneux B, Jacoby E, Ceconi M, et al. Direct-acting antivirals for RSV treatment, a review. *Antiviral Res* 2024;229:105948.
7. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89(4):422-34.
8. Tan B. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous. *Paediatr Child Health* 1998;3(1):11-4.
9. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7.
10. American Academy of Pediatrics. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(6):415-20.
11. Esposito S, Amirthalingam G, Bassetti M, et al. Monoclonal antibodies for prophylaxis and therapy of respiratory syncytial virus, SARS-CoV-2, human immunodeficiency virus, rabies and bacterial infections: an update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders and the Italian Society of Antinfective Therapy. *Front Immunol* 2023;14:1162342.
12. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7(3):180-9.
13. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020;383(5):415-25.
14. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022;386(9):837-46.
15. Riccò M, Cascio A, Corrado S, et al. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis *Vaccines (Basel)* 2024 8;12(6):640.
16. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023;389(26):2425-35.
17. Simões EF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of Nirsevimab against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in Preterm and Term Infants, and Pharmacokinetic Extrapolation to Infants with Congenital Heart Disease and Chronic Lung Disease: A Pooled Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7(3):180-9.

18. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early Estimates of Nirsevimab Immunoprophylaxis Effectiveness against Hospital Admission for Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in Infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill* 2024;29(6):2400046.
19. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. Impact of Nirsevimab Prophylaxis on Paediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Related Hospitalisations during the Initial 2023/24 Season in Luxembourg. *Euro Surveill* 2024;29(4):2400033.
20. Dagan R, Hammitt LL, Nuñez BS, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2024;13(2):144-47.
21. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines* 2024;12(4):383.
22. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Pediatric Intensive Care Units in France September 2023–January 2024. *HAL Open Sci (Prepr.)* 2024, pasteur04501286. Visto in: <https://hal.science/pasteur-04501286>.
23. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(9):209-14.
24. Mankad VS, Leach A, Chang Y, et al. Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials. *Pathogens* 2024;13(6):503.
25. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol* 2021;12:708939.
26. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, et al. Expected Impact of Universal Immunization with Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: a Static Model. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 2):S282-292.
27. Voirin N, Virlogeux V, Demont C, Kieffer A. Potential Impact of Nirsevimab on RSV Transmission and Medically Attended Lower Respiratory Tract Illness Caused by RSV: a Disease Transmission Model. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):277-92.
28. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72(34):920-5.
29. Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, et al. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 Epidemic Season. *Vaccines (Basel)* 2024;12(5):549.

Per contattare l'autore **Nicola Principi**: [nicola.principi@unimi.it](mailto:nicola.principi@unimi.it)

# IL BAMBINO CON MICROEMATURIA

Alberto Edefonti, Maria Cristina Mancuso

SC Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene pediatrico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Riassunto

L'ematuria microscopica è un'alterazione urinaria di frequente riscontro in età pediatrica, spesso accidentale e asintomatica, in molti casi transitoria. Una volta rilevata va opportunamente indagata, potendo provenire da ogni tratto dell'apparato uropoietico e rappresentando quindi un dato di laboratorio comune a diverse patologie, renali e urologiche, di cui alcune con evoluzione sfavorevole. Con il termine microematuria si intende la presenza di globuli rossi (GR) nelle urine al di sopra del limite di normalità, considerato oggi attorno a 15-20 GR/microlitro nell'esame urine standard. Per evitare la prescrizione di esami inutili, costosi, o persino invasivi e anche per non generare ansia nei bambini e familiari, è importante che il pediatra indaghi la microematuria attraverso un corretto algoritmo diagnostico. Ciò consente di gestire adeguatamente le prime fasi delle indagini, senza sottovalutare il quadro clinico, e di individuare i pazienti da inviare a un Centro specialistico di nefrologia pediatrica per gli accertamenti di secondo livello. A questo proposito, il primo step è la distinzione tra forme transitorie, intermittenti e persistenti. Il secondo obiettivo è la diagnosi differenziale tra microematuria sintomatica (associata a sintomi specifici), asintomatica isolata e asintomatica con proteinuria.



## CASO CLINICO

Giulia, bambina di 9 anni giunge all'osservazione del pediatra per primo riscontro occasionale di microematuria asintomatica (Hb1+ e sedimento con 30 GR/microlitro), durante accertamenti eseguiti per idoneità sportiva (ginnastica artistica). Nell'anamnesi familiare non vengono riferiti altri casi di ematuria, sordità neurosensoriale in età giovanile o insufficienza renale cronica, dialisi o trapianto di rene. È presente solo renella nel padre e nello zio paterno. L'anamnesi patologica remota non è significativa, mai infezioni alle vie urinarie o febbre di origine non chiarita. In anamnesi patologica prossima, non sono riportati episodi recenti di flogosi alle vie aeree superiori, traumi addominali o disturbi minzionali come stranguria o pollachiuria. Le abitudini minzionali sono corrette. L'esame obiettivo e la pressione arteriosa sono nella norma.

Di fronte a una bambina con microematuria asintomatica, il pediatra prescrive tre esami delle urine completi da eseguirsi in un periodo di 6 mesi e la rivede al termine di questo periodo di osservazione. Dai tre esami risulta microematuria persistente (Hb1+ e 25-40 g/microlitro), in assenza di proteinuria. Il peso specifico (PS) delle urine varia da 1.025 g/l a 1.030 g/l e il pH urinario da 5 a 5,5, rappresentando quindi urine concentrate e acide. Solo nell'esame urine con PS 1.030 è presente albuminuria ai limiti superiori della norma (15 mg/dl).

Il pediatra pone la diagnosi di *microematuria asintomatica isolata persistente*, escludendo così le forme transitorie e quelle intermittenti, e decide quindi, correttamente, di far proseguire le indagini, inviando la bambina presso un Centro specialistico di Nefrologia Pediatrica.

## Abstract

Microscopic hematuria is common in pediatric age, often accidentally discovered, and asymptomatic, most of the times transient. It requires further investigation, as it may have its origin in any part of the urinary tract, representing a laboratory sign common to both renal and urological diseases, some of them with unfavorable outcome. The term microscopic hematuria refers to the presence of red blood cells (RBC) in the urine above the limits of normality, that is 15-20 RBC/microliter. To avoid the prescription of useless, expensive and invasive tests and to avoid anxiety in children and their families, the pediatrician has to follow a correct diagnostic algorithm. This allows to adequately manage the first phases of the diagnostic path, and to eventually identify patients to be referred to a pediatric nephrology unit to perform second level tests. For this purpose, the first step is the distinction between transient, intermittent and persistent microscopic hematuria. The second goal is to differentiate the symptomatic hematuria (that is, associated with specific symptoms) from the isolated asymptomatic microscopic hematuria or asymptomatic microscopic hematuria with proteinuria.

**Parole chiave** microematuria, danno renale, globuli rossi, nefrologia  
**Keywords** microscopic ematuria, renal damage, red blood cells, nephrology

Il nefrologo pediatra conferma alla prima visita i dati anamnestici e obiettivi già raccolti.

Successivamente, vengono eseguiti presso il Centro specialistico tre esami urine a fresco con valutazione della morfologia dei globuli rossi (GR) urinari. È presente costante, lieve microematuria con *emazie isomorfe*, in assenza di proteinuria, dato indicativo di *provenienza non glomerulare dei GR*. Di conseguenza il nefrologo pediatra prescrive ulteriori esami urinari ed ecografia dell'apparato urinario.

L'ecografia dell'apparato urinario non evidenzia reperti di anormalità. Gli esami urinari mostrano, invece, un rapporto calciuria/creatininuria mg/mg >0,30 (v.n. <0,21), a favore quindi di un quadro di *microematuria associata a ipercalciuria*. Assumono, quindi, valore come fattore di rischio il peso specifico elevato delle urine e il pH urinario acido, segnalati più volte negli esami eseguiti, e anche la familiarità per litiasi nell'asse paterno.

Vengono forniti consigli riguardo all'assunzione di liquidi, aumentando l'introito quotidiano di acqua a 2 litri/m<sup>2</sup> di superficie corporea, e raccomandazioni dietetiche, evitando l'eccesso di proteine di origine animale e di sodio e aumentando gli apporti di frutta, verdura e fibre, sul modello della dieta mediterranea.

Il pediatra riceve nuovamente la bambina, provvedendo a esplicitare la dieta, sulla base delle abitudini alimentari della medesima, a lui note, e prescrivendo i successivi controlli urinari dopo sei mesi, per verificare l'andamento della calciuria.

Giulia è attualmente seguita con controllo ecografico ogni 2 anni, non ha mai presentato elementi litiasici o spot iperecogeni, né episodi di macroematuria. La microematuria è risultata assente nei controlli successivi, tranne in occasione di riduzione degli apporti idrici spontanei o di insufficiente idratazione nella stagione estiva.

## DEFINIZIONE

La microematuria viene classicamente definita come la presenza di oltre 3-5 emazie per campo medio in un campione di 10 ml di urina da mitto intermedio, centrifugato a 1.500 rpm per 5 minuti, ovvero, più recentemente, grazie all'utilizzo sempre più diffuso di metodi di conta automatizzata, come la presenza di oltre 15-20 emazie per microlitro.

Nella realtà, la diagnosi di microematuria avviene più frequentemente in ambito ambulatoriale, tramite il *dipstick*, che rileva una positività semiquantitativa, da tracce a 3+ di emoglobina.

Va ricordato che, qualunque sia il metodo utilizzato, la diagnosi di microematuria è influenzata dallo stato di concentrazione o diluizione delle urine. Nel primo caso, la positività dell'emoglobina e il numero di GR urinari sarà maggiore, e viceversa nel secondo caso. Pertanto, ogni esame urine di controllo deve essere sempre eseguito in benessere (assenza di febbre) e in adeguato stato di idratazione. In ogni caso, quando la striscia reattiva è positiva per emoglobina, si dovrà sempre procedere all'esame chimico fisico delle urine.

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

I principali motivi per cui il pediatra si trova a valutare un bambino con microematuria sono: il riscontro occasionale in esami richiesti per visita medico-sportiva, febbre di origine incerta, disturbi minzionali anche lievi, scarso accrescimento, pregressi episodi di macroematuria o familiarità per malattie renali progressive.

Lo strumento più importante nell'approccio alla diagnosi è, anche in questo caso, un'anamnesi accurata, familiare e patologica remota e prossima, che permette già di formulare ipotesi diagnostiche e indirizza nella richiesta di esami mirati. Nella storia familiare va indagata principalmente la presenza di altri casi di ematuria, malattia renale cronica, dialisi, trapianto renale, calcolosi renale e sordità neurosensoriale in età giovanile.

L'anamnesi patologica mira a evidenziare la presenza in esami precedenti di ematuria microscopica, così da collocare l'inizio di un'eventuale malattia renale. La diagnosi di precedenti malattie renali o sistemiche assume grande importanza, come anche quella di malattie infettive nelle settimane precedenti. Vanno anche ricercati traumi, alterazioni del volume delle urine, soprattutto poliuria, e disturbi dello svuotamento vescicale, sia diurni sia notturni.

All'anamnesi vanno sempre associati l'esame obiettivo, per valutazione di peso, altezza e indice di massa corporea (spesso alterati in corso di malattia renale cronica), la ricerca di masse addominali palpabili, l'eventuale positività della manovra di Giordano, la valutazione dei genitali esterni per anomalie nel maschio (fimosi, ipospadia) e nella femmina (adesione delle piccole labbra, vulvite), la presenza di ipertensione arteriosa, edemi, disidratazione o di obiettività clinica indicativa di sindromi con componente renale.

Anamnesi ed esame obiettivo permettono di distinguere la microematuria in tre fondamentali gruppi clinici: *sintomatica* (associata a sintomi e obiettività specifici), *asintomatica isolata* e *asintomatica con proteinuria* (sulla base dell'esame urine già a disposizione).

La *microematuria sintomatica* non rappresenta in genere un problema diagnostico, in quanto sintomi specifici, come ad esempio disuria, pollachiuria ed eventualmente febbre, rendono già ragione della presenza di ematuria microscopica, in questo caso associata a infezione delle vie urinarie (IVU). Va ricordato che una IVU febbrile può rappresentare la manifestazione d'esordio di anomalie congenite del rene e delle vie urinarie, da investigare secondo le attuali linee guida. Allo stesso modo, se la microematuria è associata a dolore lombare o a vere e proprie coliche addominali oppure a ipertensione arteriosa, proteinuria, oliguria ed edemi, la diagnosi è per il pediatra relativamente semplice (rispettivamente: sospetta calcolosi/uropatia ostruttiva ovvero glomerulopatia acuta/cronica) e indica la necessità di proseguire l'approccio medico in ambito ospedaliero.

Diverso è il caso della *microematuria asintomatica, isolata o associata a proteinuria*.

Nella forma isolata, una modalità che può tornare utile nel-



la pratica clinica è quella di distinguere la microematuria asintomatica in *transitoria* (che scompare in tre esami urine eseguiti in un periodo di sei mesi), *intermittente* (presente in meno del 50% degli esami urine del suddetto periodo) o *persistente* (presente in oltre il 50% degli esami urine eseguiti). *Solo la microematuria persistente* richiede l'invio in un Centro specialistico di Nefrologia Pediatrica per la prosecuzione degli accertamenti. L'intermittente può essere invece gestita con un ulteriore periodo di osservazione, con tre esami urine nell'arco di sei mesi.

La classificazione temporale della microematuria offre anche alcuni spunti diagnostici. Nelle forme persistenti, il sospetto ricade innanzitutto sulle malattie glomerulari, quali nefropatie ereditarie ematuriche, glomerulonefriti croniche, vasculiti, ma tale riscontro non è raro anche nella litiasi renale, in alcune malformazioni congenite delle vie urinarie e nel rene policistico. Una *microematuria intermittente* può caratterizzare anche la calcolosi/microlitiasi, soprattutto se varia da minzione a minzione ed è esacerbata da attività fisica o febbre, oltre che presentarsi, sebbene più raramente, negli stadi iniziali di malattie glomerulari e del rene policistico.

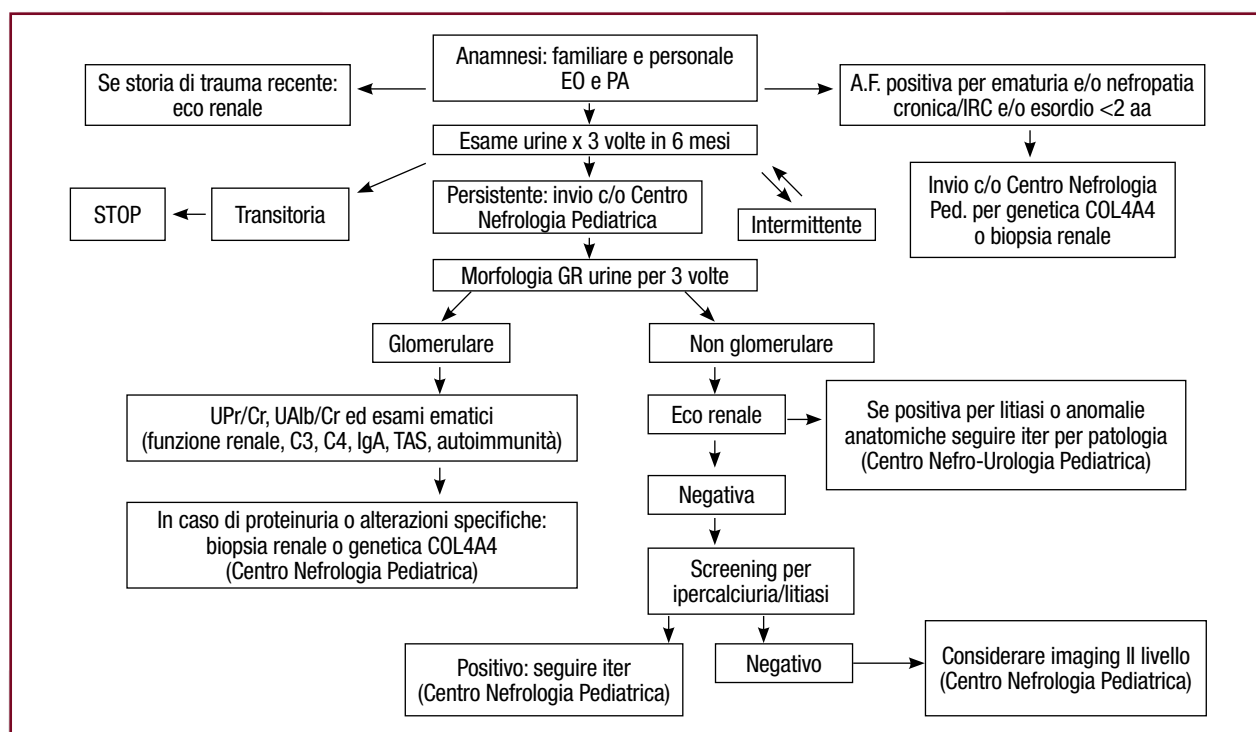
La *microematuria asintomatica isolata* è la forma più frequente e anche quella che pone maggiori problemi diagnostici. Un articolo del 2005 evidenziava infatti come, su oltre 300 bambini con microematuria asintomatica, osservati peraltro su un arco temporale piuttosto breve, solo in circa un terzo dei casi si giungesse a una diagnosi, rappresentata nella maggioranza dei casi da una ipercalciuria/litiasi renale.

L'algoritmo da applicare (Figura 1) contempla, dopo l'esclusione delle forme transitorie e intermittenti, l'esame morfo-

logico dei GR urinari, che deve essere eseguito su urine della seconda minzione del mattino, da personale esperto, con microscopio a contrasto di fase. Le *emazie non glomerulari*, ovvero provenienti dalle strutture che seguono i glomeruli, sono *isomorfe*, cioè di forma rotondeggiante come quelle circolanti. Le *emazie glomerulari*, avendo subito uno stress meccanico, sono invece *dismorfiche*, con aspetti morfologici diversi rispetto al rotondeggiante, e spesso si associano alla presenza di *acantociti*, caratterizzati da una protuberanza ad anello della parete. La presenza del 40% di GR dismorfici e di oltre il 5% di acantociti è considerata sufficiente per porre diagnosi di ematuria glomerulare. Infine, un ulteriore dato patognomonico per ematuria glomerulare è l'osservazione nel sedimento urinario di *cilindri eritrocitari*.

In presenza di emazie glomerulari, è necessario innanzitutto valutare l'eventuale presenza di proteinuria e la sua entità. Se confermata, il percorso diagnostico diviene quello della microematuria associata a proteinuria, descritto più avanti. È utile, inoltre, richiedere un esame urine ai genitori e a fratelli/sorelle del paziente, la cui positività indirizza verso le nefropatie ematuriche ereditarie (sindrome di Alport).

In presenza di emazie non glomerulari, l'algoritmo prevede l'ecografia dell'apparato urinario, in grado di dimostrare una calcolosi/microlitiasi renale o una nefro-uropatia malformativa; entrambe le condizioni presuppongono un primo inquadramento diagnostico da parte di un Centro di Nefrologia Pediatrica. In caso di normalità dell'ecografia, le indagini devono comunque essere proseguite con lo screening per l'ipercalciuria, essendo ampiamente dimo-



**Figura 1. Algoritmo diagnostico nella microematuria isolata asintomatica.**

Legenda. GR: globuli rossi; IRC: insufficienza renale cronica; TAS: titolo antistreptolisinico; UPr/Cr: proteinuria/creatininuria; UAlb/Cr: albuminuria/creatininuria.

strata l'associazione tra la medesima e la microematuria asintomatica isolata.

La *microematuria asintomatica associata a proteinuria* è la forma che deve essere oggetto di maggiore attenzione, in quanto è generalmente espressione di una patologia glomerulare, con il relativo rischio di progressione del danno renale. Pertanto, in presenza di proteinuria all'esame urine standard, occorre sempre richiedere una determinazione quantitativa, tramite il calcolo del rapporto proteinuria/creatininuria (v.n. <0,20 mg/mg), su urine spot, o della proteinuria quantitativa su raccolta urine delle 24 ore. Alcuni esami immunologici, quali C3, C4, Ig sieriche, TAS ed esami per autoimmunità, permettono di differenziare le nefropatie ematuriche ereditarie dai vari tipi di glomerulonefrite, di cui la più frequente è la nefropatia da IgA, seguita a grande distanza dalle altre glomerulonefriti croniche rare. L'inquadramento diagnostico è compito precipuo dei Centri di Nefrologia Pediatrica e si avvale della biopsia renale e dell'analisi genetica delle mutazioni del collagene IV. Va ricordato che le cosiddette *ematuria familiare benigna e malattia delle membrane basali sottili*, un tempo considerate entità cliniche, sono oggi classificate all'interno della sindrome di Alport, nelle sue varie forme a diversa trasmissione ereditaria.

## CAUSE DI MICROEMATURIA

Può essere utile, a conclusione di questo articolo, riassumere sinotticamente le principali cause di microematuria, in parte già descritte, ma ora suddivise, nella Tabella 1, nei tre gruppi clinici di microematuria sintomatica, asintomatica isolata e asintomatica con proteinuria.

Le cause più frequenti di *microematuria sintomatica* richiedono generalmente l'invio, da parte del pediatra che ne pone il sospetto, a una struttura ospedaliera, sia per risolvere la diagnosi differenziale tra diverse patologie, tramite accertamenti di secondo livello, sia per instaurare, eventualmente, una terapia immediata.

Le cause di *microematuria asintomatica* possono invece essere gestite dal pediatra con varie tempistiche, in rapporto alla disponibilità o meno dell'esame morfologico dei GR urinari, certamente utile, ma attualmente non così diffuso sul territorio italiano. Nell'impossibilità di eseguire tale esame, il pediatra (e, a volte, anche il nefrologo pediatra degli ospedali di primo livello) si trova a seguire un percorso che prevede da subito l'ecografia renale, gli esami immunologici per la diagnosi di glomerulonefrite e, in alcuni casi, anche lo screening per ipercalcemia/litiasi renale. Tali accertamenti permettono a volte di giungere a una diagnosi, altre volte di fornire al nefrologo pediatra elementi utili per il successivo percorso diagnostico e il follow-up, da attuarsi in collaborazione con il pediatra di famiglia.

**Tabella 1. Principali cause di microematuria.** Da Massella L, et al.

	Non glomerulare	Glomerulare
<b>Anamnesi, segni e sintomi</b>	<b>Patologia sospetta</b>	
<b>1. Sintomatica</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Disuria, pollachiuria</li> <li>• Dolore lombare/al fianco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezione vie urinarie</li> <li>• Calcolosi renale</li> <li>• Nefro-uropatia ostruttiva</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash purpurico</li> <li>• Dolori articolari</li> <li>• Dolori addominali</li> </ul>		IgAV in corso di HSP, LES, altre vasculiti
Ipertensione arteriosa, oliguria, edemi o aumento di peso non giustificato		GN acuta
<b>2. Asintomatica isolata</b>		
	Ipercalcemia/litiasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequele di GN acuta post-infettiva, immuno-mediata o IgAV da HSP</li> <li>• Nefropatie ereditarie (s. di Alport)</li> </ul>
<b>3. Asintomatica associata a proteinuria</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefriti ereditarie (s. di Alport) GN croniche (IgAN e forme rare)</li> <li>• Nefropatia secondaria a HSP</li> <li>• Glomerulosclerosi focale e segmentale</li> </ul>
<b>Cause più rare di microematuria</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasie renali (tumore di Wilms)</li> <li>• Parassitosi vescicali (leishmaniosi, schistosomiasi)</li> <li>• Nefrite tubulo-interstiziale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rene policistico</li> <li>• Ciclofosfamide o altri farmaci lesivi per l'urotelio</li> <li>• Coagulopatie/sovradosaggio di anticoagulanti</li> </ul>	

Legenda. GN: glomerulonefrite; IgAV: vasculite da IgA; HSP: porpora di Schönlein-Henoch

Infine, in caso di *microematuria asintomatica con proteinuria*, corre l'obbligo per il pediatra di quantificarne l'entità e, una volta confermato il valore patologico, inviare il paziente a un Centro di Nefrologia Pediatrica per la diagnosi definitiva e l'impostazione del trattamento specifico.

## ■ IL FOLLOW-UP DELLE MICROEMATURIE

I genitori del bambino con microematuria attendono dal pediatra, ed eventualmente dal nefrologo pediatra, esami e diagnosi immediati. L'approccio corretto del medico dovrebbe invece contemplare un periodo di osservazione, con conferma della microematuria, e la formulazione nel tempo di ipotesi diagnostiche, esplicitando ai genitori l'eventualità che non sia possi-

bile, a volte, giungere in tempi brevi a una diagnosi precisa.

In tal senso, ciò che è richiesto da subito al medico è escludere le malattie renali con rischio di evoluzione sfavorevole e passibili di terapia, che si manifestano soprattutto, ma non esclusivamente, come *microematuria asintomatica con proteinuria*. Inoltre, occorre tenere ben presente che i soggetti con *microematuria asintomatica isolata*, in cui sia stata esclusa, dopo le prime indagini, ipercalcemia/calcolosi renale, nefro-uropatia malformativa o altre cause glomerulari più rare, necessitano comunque di regolari controlli nel tempo. Il rischio di perdere un paziente "solo" perché ha una microematuria isolata va contrastato con tutti i mezzi, anche in assenza di una malattia renale familiare, in quanto essa rappresenta un segno, non un'entità clinica. In questi casi è indicato ripetere esame urine e proteinuria/creatininuria ogni 6-24 mesi, in base all'entità della microematuria e al sospetto diagnostico.

## Bibliografia essenziale

- Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(4):353-5.
- Brown DD, Reidy KJ. Approach to the Child with Hematuria. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(1):15-30.
- Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998;102(4):E42.
- Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1183-93.
- Granata A, Distefano G, Sturiale A, et al. From Nutcracker Phenomenon to Nutcracker Syndrome: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(1):101.
- Lee YM, Baek SY, Kim JH, et al. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr* 2006;95(7):849-53.
- Massella L, Montini G, Pugliese F. Le ematurie in pediatria. Da Manuale di nefro-urologia pediatrica. Società Editrice Esculapio, 2024.
- Meyer J, Rother U, Stehr M, et al. Nutcracker syndrome in children: Appearance, diagnostics, and treatment – A systematic review. *J Pediatrics Surg* 2022;57(11):716-22.
- Polito C, La Manna A, Cioce F, et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000;15(3-4):211-4.
- Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(1):143-54.
- Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1711-4.
- Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, et al. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 95(5 Pt 1):676-84.

Per contattare l'autore **Alberto Edefonti**: [aedefonti@hotmail.com](mailto:aedefonti@hotmail.com)

# VORREI MA NON POSSO, POTREI MA NON VOGLIO: LA DENATALITÀ TRA VINCOLI E DESIDERIO

## *Il Paese allo specchio: un'analisi delle implicazioni del calo demografico*

Chiara Ferrari

Lead of Ipsos Public Affairs, Italia

### **Riassunto**

*Il contenuto di questo documento, presentato al XXXVI Congresso Nazionale SIPPS a Firenze il 5 luglio 2024, offre un'analisi dettagliata della situazione demografica italiana, evidenziando le sfide e le implicazioni del calo demografico in atto.*

*Elementi concreti - invecchiamento e longevità, condizioni del welfare, conti pubblici - si intersecano con il sentimento dell'opinione pubblica - visione del futuro, progettualità, aspettative e desideri - costruendo un quadro articolato e complesso.*

*Attraverso dati strutturali e di opinione pubblica, il documento invita a una riflessione su un futuro che non appare roseo, a meno che non si definiscano politiche che invertano la rotta: l'auspicio è quello di abbandonare approcci superficiali e soluzioni "tampone" e di adottare una visione pragmatica e multidimensionale per affrontare la questione.*



## ■ INTRODUZIONE

Auguste Comte, filosofo positivista e autore della definizione di "sociologia" come disciplina di studio dei fenomeni sociali attraverso l'approccio scientifico, affermava che "La demografia è il destino": i rapporti strutturali tra generazioni e le tendenze demografiche di un Paese ne riflettono la storia, e ne raccontano il presente e il futuro. La demografia si rivela pertanto cruciale strumento analitico, lente di osservazione e dispositivo operativo per la messa a punto di politiche che garantiscano un futuro prospero a un Paese e ne mantengano la rilevanza sullo scenario internazionale. Per il nostro Paese, così come per l'Europa, si parla da tempo di "inverno demografico", locuzione che richiama il gelo e lo stallo e che lascia intravedere un futuro non roseo per questa porzione del globo.

## ■ UN PAESE PER VECCHI? INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ DEGLI ITALIANI

In poco meno di due secoli dall'Unità d'Italia, la struttura della popolazione è drammaticamente cambiata, con un assottigliamento della base della piramide demografica, la cui forma ideale vede un sostanzioso zoccolo di nuove nascite e un progressivo assottigliamento con l'avanzare dell'età.

La piramide demografica italiana, un tempo simbolo di una popolazione giovane e in crescita, si è progressivamente invertita, con una base sempre più stretta e un vertice sempre più ampio. Questo cambiamento, evidente dal confronto

### **Abstract**

*The content of this document, presented at the XXXVI National SIPPS Congress in Florence on July 5<sup>th</sup>, 2024, offers a detailed analysis of the Italian demographic situation, highlighting the challenges and implications of the ongoing demographic decline.*

*Concrete elements - aging and longevity, welfare conditions, public accounts - together with the sentiment of public opinion - vision of the future, planning, expectations, and desires - present an articulated and complex framework.*

*Through structural data and public opinion data, this document offers the opportunity to think about the future that does not seem to be bright, unless policies are enforced to switch the trend: the hope is to abandon superficial approaches and precarious solutions and to adopt a pragmatic and multidimensional vision to address this issue.*

**Parole chiave** calo demografico, figli, famiglia, politica

**Keywords** demographic decline, children, family, politics



tra le piramidi del 1861, del 1961 e di oggi, è il risultato di due fattori concomitanti: l'aumento della speranza di vita e il crollo del tasso di natalità.

Mentre nel 1861 la popolazione italiana contava 22 milioni di abitanti, nel 2024 si attesta intorno ai 59,6 milioni. Tuttavia, questo aumento numerico non deve trarre in inganno. L'Italia sta invecchiando rapidamente: l'età media della popolazione è in costante aumento e il numero di over 65 è in continua crescita. Da qui a cinquant'anni la piramide avrà totalmente perso la sua forma caratteristica e avrà un "corpo" e una "testa" sostanziosi, retti da un "piede" fragile (Figura 1). La fragilità darà luogo a una contrazione della popolazione complessiva, legata al calo delle giovani donne in età fertile.

Se oggi possiamo gioire del fatto che la nostra speranza di vita è andata via via aumentando, grazie al miglioramento delle condizioni di vita, all'assenza di guerre, ai progressi della scienza e della medicina, l'allarme sullo squilibrio fra generazioni non deve cessare e l'attenzione a riportare in equilibrio la struttura demografica deve essere iscritta tra le priorità del Paese.

## ■ DA FAMIGLIA A FAMIGLIE: EVOLUZIONE E PROLIFERAZIONE DEI MODELLI

ISTAT mette a fuoco uno dei cambiamenti cruciali della società italiana, attraverso l'analisi della consistenza delle diverse tipologie di famiglia, a oggi e in proiezione al 2041 (Tabella 1).

Se ne evince un calo drastico della famiglia cosiddetta tradizionale, formata da una coppia con figli, in decremento di 23 punti percentuali nel giro di due decenni, a vantaggio prevalente di nuclei composti da una persona sola che, nel 2041 si prevede che rappresenteranno 4 famiglie su 10.

Un milione di famiglie in più in vent'anni. Incremento che non deve tuttavia trarre in inganno, in quanto la corposa consistenza delle famiglie unipersonali disegna un futuro di un'Italia meno popolosa e dove la solitudine sarà un tratto caratterizzante.

Dopo anni di proiezioni demografiche globali che paventavano il rischio del surplus di popolazione, le statistiche attuali indicano piuttosto una tendenza al pianeta "vuoto", dove anche il contributo dei Paesi ad alto tasso di crescita demografica attuale va via via contraendosi. Lo vediamo già ora con la Cina, superata nella sua crescita dall'India che, tuttavia, ha già visto un'inversione di tendenza nel 2020. Un'India che continuerà a crescere – si prevede un guadagno di circa 250 milioni di abitanti entro il 2070, ma che deve anche fare i conti con forte instabilità interna, degrado ambientale oggi non affrontato e relativamente a scarse risorse naturali. Lo vediamo nel superamento, avvenuto già da qualche decennio, del picco riproduttivo di un Paese popoloso come la Nigeria, passato dai quasi 7 figli per donna del 1979 ai 5 di oggi.

Un pianeta, dunque, più "leggero" ma con grandi divari che hanno e avranno riflesso sugli equilibri geopolitici tra Stati e Regioni, sulle spinte migratorie, sulle tensioni internazionali.

## ■ IL DIVARIO TRA DESIDERIO E REALTÀ: LA NATALITÀ IN ITALIA

Tornando al nostro Paese, preme innanzitutto tentare di smontare un mito duro a morire: quello che attribuisce il calo demografico all'emancipazione femminile e alla diffusione dei metodi contraccettivi. Infatti, se è vero che le donne oggi hanno maggiori opportunità di realizzazione personale e professionale, è altrettanto vero che il calo della natalità è un fenomeno di lungo corso, iniziato ben prima della rivoluzione femminista.

Lo raccontano – ancora una volta – le statistiche nazionali: il numero medio di figli per donna cala già nel corso del XIX secolo. Da 5,65 per le donne nate nel decennio tra il 1851 e il 1861, si scende a 3,55 per le donne nate a fine secolo. Già prima del secondo conflitto mondiale, le giovani madri (nate nella seconda metà degli anni '30) si attestano su una media di 2,35 figli. Numero medio che riprende leggermente nel secondo dopoguerra, con il cosiddetto *baby boom*, ma che entra in crisi a metà degli anni '70 del secolo scorso quando si scende sotto la soglia di sostituzione (2,1) e non ci si riprende più.

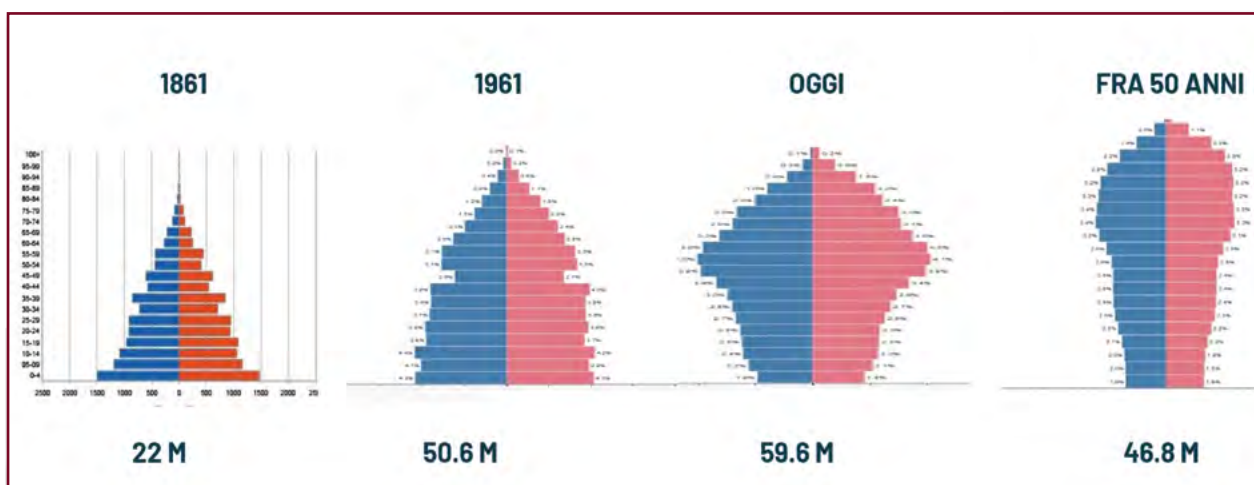


Figura 1. Evoluzione della piramide demografica italiana, dall'Unità a oggi e proiezione al 2070. Fonte: ISTAT IPSOS

Tabella 1. Famiglie in Italia per tipologia 2021-2041. Fonte: ISTAT

	Milioni			% Composizione	
	2021	2041	Var. %	2021	2041
Coppia con figli	8,2	6,3	-23,1	32,5	24,1
Monogenitore	2,7	3,1	13,2	10,8	11,7
Coppia senza figli	5,0	5,7	13,1	19,8	21,5
Persona sola	8,5	10,2	20,7	33,4	38,8
Altro tipo di famiglia	0,9	1,0	11,3	3,6	3,8
Totale	25,3	26,3	3,8	100,0	100,0

Pertanto, vale la pena di valutare l'ipotesi che la dipendenza dei due fenomeni – emancipazione femminile e calo delle nascite – possa essere letta nella direzione inversa a quella invalsa nella narrazione *mainstream*: è il calo delle nascite, perseguito con intenzione, ad avere “liberato” energie per predisporre progetti di realizzazione personale attraverso l'acquisizione degli strumenti utili, come l'istruzione superiore, la professionalizzazione e l'occupazione stabile.

Entra quindi in scena l'elemento del desiderio e del progetto di famiglia, componenti fondamentali della riflessione sui cambiamenti della nostra società: le dinamiche non rispondono, infatti, a regole meccaniche di azione e reazione, ma nella riflessione su dove sta andando il Paese in termini demografici deve tenere conto anche dei mutamenti nella sfera valoriale ed emotiva degli individui.

Ancora ISTAT: un campione di 18-49enni (quindi adulti in età fertile) dichiara per l'88% di desiderare di avere figli e il valore modale che ne indica la quantità è 2 (46%, con un 25% che non si esprime sul numero di figli desiderati o immaginati).

Un'immagine di famiglia ancora molto tradizionale, una proiezione che racconta ancora oggi, nella terza decade del ventunesimo secolo, di una famiglia simile a quella del secolo scorso e una forma di nucleo familiare ferma a quella rappresentata dalle pubblicità in voga negli anni '80.

Ben differente la realtà, come abbiamo visto poc'anzi, che vede restringersi vieppiù la compagine delle famiglie con questa composizione ideale e che descrive oggi i poco più di 25 milioni di nuclei familiari italiani mediamente composti da 2,3 persone: dove, dunque, lo spazio per due figli non si vede proprio.

## LE CAUSE DEL CALO DEMOGRAFICO: UN APPROCCIO MULTIFATTORIALE

Il quadro delineato invita a tenere conto di una serie di concause e a considerarle interdipendenti tra loro, specialmente se si vogliono immaginare azioni e politiche volte a rallentare il fenomeno della denatalità, se non – idealmente – a invertirne la rotta.

Gli elementi che possiamo sommariamente elencare sono: l'incertezza economica – dove la precarietà lavorativa, la difficoltà di accesso al credito e il costo della vita sempre più elevato rappresentano un cocktail di deterrenti impor-

tanti a un progetto di genitorialità; la mancanza di servizi: in assenza di un sistema di welfare adeguato, caratterizzato, tra gli altri, da carenza di asili nido e, in generale, da servizi di supporto alla famiglia che aumentano le difficoltà di conciliare lavoro e famiglia rendono la scelta di avere figli un percorso a ostacoli.

E, non ultimi, i cambiamenti culturali che vedono la diffusione di nuovi modelli familiari, una crescente attenzione alla realizzazione personale e la paura del futuro contribuiscono a rimandare o a rinunciare alla genitorialità.

A proposito di cambiamenti culturali vale la pena citare le riflessioni del professor Alessandro Rosina e dei suoi collaboratori che, attraverso i dati delle indagini dell'Osservatorio Giovani dell'Istituto Toniolo, condotte con Ipsos, propone una revisione del sistema di indicatori con cui fino a ora si sono interpretati intenzioni e desideri di fecondità. Rosina si pone una questione tutt'altro che peregrina: “in che misura le persone considerano l'aver figli una dimensione necessaria per sentirsi realizzati?”

Dalle analisi tratte dai dati del Rapporto Giovani del 2020 emerge che tra i giovani italiani di età compresa tra 25 e 34 anni, il 41% si sentirebbe comunque appagato nell'esistenza anche senza prole (il team di Rosina li definisce come “debolmente motivati”); tra questi, si annovera un 14,5% che asserisce di non desiderare affatto figli: i cosiddetti *childfree*, che si distinguono dai *childless* a causa dell'intenzionalità della scelta. Focalizzando l'attenzione sulla fascia centrale della vita feconda, quella tra i 30 e i 34 anni, si rileva che tra chi non ha eredi la percentuale di *childfree* e di debolmente motivati aumenta ulteriormente (anche perché una parte di coloro che sono inclini ad averne li ha già avuti): il 15% degli uomini e quasi il 19% delle donne sostiene di non aspirare a diventare genitore, mentre più in generale i debolmente motivati costituiscono il 38% degli uomini e il 45% delle donne. Un fenomeno quindi da non trascurare, quello del desiderio e della scelta, anche se va osservato che – come per tutte le dinamiche di scelta – nel corso dell'esistenza si possano manifestare cambiamenti di rotta, che possono far cambiare opinione: l'avvento di un partner con progetti e desideri propri, una mutata condizione professionale, un progetto di vita o di lavoro che non si realizza come pianificato in origine...

E veniamo alla paura del futuro e alle incertezze: l'aspirazione a diventare genitori tende a scemare non solo per ragioni socio-economiche e culturali, ma anche proprio per la crescente insicurezza con cui le nuove generazioni osservano il domani. In base ai dati diffusi dal Rapporto

Giovani 2024, mentre il 68% dei giovani italiani non programma un figlio a breve termine perché preoccupato per la congiuntura economica nazionale, il 62% dichiara di non farlo perché in ansia per il futuro che aspetterebbe il figlio in un mondo minacciato dal mutamento climatico.

## ■ L'IMMIGRAZIONE: UNA SOLUZIONE?

In anni più recenti, nel dibattito sulla denatalità si è affacciato il tema dell'immigrazione, forse troppo semplicisticamente proposto come panacea: apporto migratorio per ribilanciare lo squilibrio demografico del Paese. Il rischio della semplificazione si era già palesato, nella discussione su mercato del lavoro e delle pensioni, dove si proponevano iniezioni di capitale umano straniero a sostegno di un sistema pensionistico in precario bilico su un baratro rappresentato dalla piramide rovesciata di milioni di pensionati mantenuti da una troppo ristretta compagine di giovani lavoratori autoctoni.

Tuttavia, anche in questo caso, nulla è lineare: se è vero che l'apporto migratorio ha contribuito a mitigare gli effetti del calo delle nascite, è altrettanto vero che la fertilità delle donne straniere sta diminuendo, avvicinandosi a quella delle donne italiane. Per svariati motivi, che sottostanno a dinamiche che abbiamo visto nel passato anche nel nostro Paese, non ultima la dinamica di integrazione e di assimilazione, da parte delle famiglie immigrate, di usi e costumi del Paese di arrivo. Questo vale nei consumi, dove ai prodotti tradizionali del Paese di origine, vanno via via affiancandosi scelte locali (soprattutto nelle famiglie con i bambini, veri e propri *influencer* sulla lista della spesa delle famiglie), ma vale anche nei progetti di vita e di fecondità, motivo per cui eventuali future ondate migratorie in arrivo non potranno essere considerate una mera soluzione demografica (o di riequilibrio del sistema di welfare pensionistico): accoglienza e integrazione richiedono un pensiero strategico, politiche mirate, investimenti di lungo periodo, che vadano oltre la semplice logica del ripopolamento. In alternativa, il prezzo da pagare, sarebbe una vera e propria bomba ad orologeria sociale, di cui già si intravedono deboli segnali nelle periferie delle grandi aree metropolitane, dove sacche di disuguaglianza non risolte accendono focolai di ribellione e microdelinquenza tra giovani trascurati e privati di opportunità.

## ■ ABBANDONARE IL TIFO DA STADIO: VERSO UN APPROCCIO PRAGMATICO E MULTIDIMENSIONALE

L'invito conclusivo è dunque quello di abbandonare approcci ideologici e superficiali alla questione demografica, pur non perdendo la voglia di "fare il tifo" per una ripresa della natalità. La metafora del "tifo da stadio" non è una scelta casuale, in quanto è cifra troppo ricorrente delle riflessioni strategiche nel nostro Paese: il dibattito polarizzato serve solo a inasprire il conflitto delle idee e si pone come ostacolo all'individuazione delle soluzioni; la radicalizzazione delle posizioni, pur gratificandone i rispettivi portatori, impedisce di affrontare il problema in modo costruttivo.

Tuttavia, intanto il tempo scorre e il tempo per agire sullo squilibrio demografico è "ieri", come si è più volte ripetuto nei tanti dibattiti sull'argomento anche perché, per vedere gli effetti di un'inversione di rotta, serviranno almeno due decenni.

Per contrastare il calo demografico è necessario adottare un approccio pragmatico e multidimensionale, che tenga conto di tutti i fattori in gioco. Servono politiche sociali integrate, che intervengano su più fronti con una priorità assoluta: l'investimento sui giovani. È infatti dimostrato che i Paesi che in modo più concreto investono nella formazione delle nuove generazioni, che ne promuovono un ruolo dinamico nei processi di sviluppo sostenibile, che ne supportano i progetti di vita, che le mettono nelle condizioni di fronteggiare meglio timori e incertezze e ne favoriscono scelte impegnative e responsabilizzanti verso il futuro, tra le quali anche quella, eventuale, di mettere al mondo un figlio sono i Paesi che si mettono nelle condizioni di invertire il trend di decrescita della popolazione.

Fino a che il desiderio di avere figli sarà zavorrato da eccessi di penalità economiche, organizzative, relazionali, emotive, il progetto continuerà a essere accantonato e dilazionato fino a che la biologia porrà uno stop definitivo.

Politiche e strumenti che agevolano il progetto garantirebbero anche la libertà di coloro che i figli non li hanno e non li desiderano, consentendo di non averne come risultato di una vera e propria scelta e non come di una rinuncia – più o meno esplicitata – e compensata, ma non integrata ad altri progetti di realizzazione del sé. E a garantire la libertà di chi invece li desidera fortemente ma, nelle condizioni attuali e nelle situazioni più estreme, si mette a rischio di povertà economica ed educativa. Una condizione inaccettabile per un Paese come il nostro.

## Bibliografia essenziale

- ISTAT, Statistiche Demografiche. Visto in: <https://demo.istat.it/>.
- Rosina A. Rapporto Giovani 2020, Istituto Toniolo.
- Frageri I, Luppi F, Zanasi F. Rapporto Giovani 2024, Istituto Toniolo.

Per contattare l'autore **Chiara Ferrari**: [Chiara.Ferrari@Ipsos.com](mailto:Chiara.Ferrari@Ipsos.com)



A cura di **Nicola Principi**

Professore Emerito di Pediatria, Università di Milano

## UNA PREPARAZIONE DI PIÙ COMPONENTI IN BASSA DOSE COME NUOVO APPROCCIO ALLA PREVENZIONE E ALLA TERAPIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DEL BAMBINO: CONSENSUS CON METODO DELPHI

*A low-dose multicomponent medication as a new approach in prevention and early add-on treatment of recurrent respiratory infections in children: a Delphi Consensus.*

*Agosti M, Arrighi A, Bernasconi S, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024;28:4156-69.*

**N**egli ultimi 70 anni il progresso scientifico ha permesso di avere a disposizione un numero sempre maggiore di efficaci misure di prevenzione e di terapia delle malattie infettive. La disponibilità di vaccini, di antibiotici e di antivirali efficaci e sufficientemente ben tollerati e sicuri ha drammaticamente ridotto il peso di queste patologie, al punto che alcune di esse sono state addirittura eradiccate e molte sono state fortemente ridimensionate per frequenza e gravità. Poiché le malattie infettive sono state da sempre le principali cause di morbilità e mortalità dei soggetti di età pediatrica, tutti i vantaggi derivanti dalla disponibilità di efficaci antinfettivi ha permesso, insieme al miglioramento delle condizioni di vita della popolazione generale, una significativa limitazione del numero di casi di bambini, specie i più piccoli, che dovevano richiedere l'intervento medico sul territorio, essere ospedalizzati, finire in rianimazione o, per fortuna in rari casi, andare incontro a morte. In mezzo a una situazione così favorevole, esiste un'eccezione, quella dei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR).

Il numero di bambini che nei primi anni di vita presenta, specie nel periodo invernale, IRR non è, infatti, sostanzialmente diminuito nel tempo. La cosa non può, in realtà, meravigliare, perché in questo gruppo rientrano sia i pochi casi con qualche patologia di base che favorisce le infezioni e che, quindi, poco risentono dei progressi farmacologici, sia la totalità degli altri bambini sostanzialmente sani ma che si possono ammalare con più facilità perché hanno ancora un sistema immunitario immaturo e, non essendosi mai ammalati, non hanno memoria immunologica verso nessun agente

infettivo. È chiaro che i pochi soggetti a rischio perché affetti da una patologia preesistente vanno immediatamente identificati e trattati in modo adeguato, per evitare problemi gravi immediati e a distanza. Con i mezzi diagnostici attuali e con l'osservazione che questi soggetti hanno spesso, oltre che infezioni alle vie respiratorie superiori, anche infezioni alle vie respiratorie inferiori come bronchiti o polmoniti, l'identificazione non è difficile e consente un approccio multidisciplinare che migliora la situazione e la qualità di vita del malato e della sua famiglia. Altrettanto facile è la diagnosi dei soggetti dell'altro, assai più numeroso, gruppo. Si tratta di bambini che tra un episodio infettivo e l'altro stanno bene, che si ammalano in oltre il 95% dei casi di banali infezioni alle vie respiratorie superiori e che, se esaminati con i mezzi diagnostici più sofisticati, non presentano problemi, se non qualche piccola anomalia immunologica, espressione di quell'immatunità funzionale di cui si è detto. Sul piano strettamente clinico i singoli episodi di malattia sono di per sé banali perché si risolvono, spontaneamente o con l'aiuto di antifebbrili e di misure di fluidificazione e/o asportazione del muco nasale, in pochi giorni, e solo eccezionalmente si complicano.

Sono, quindi, una *sine cura*, perché essendo di natura pressoché costantemente virale, non vanno curati con antibiotici e non possono essere trattati con antivirali perché non esistono prodotti efficaci contro la stragrande maggioranza degli agenti infettivi coinvolti. Sul piano pratico assumono, invece, un ruolo di estremo rilievo. Il fatto che le IRR siano numerosissime e temporalmente strettamente connesse tra loro provoca uno sconvolgimento, oltre che del povero bambino, che non



può in nessun modo fare la vita che per età gli spetterebbe, anche della famiglia e del pediatra di libera scelta al quale è affidato. I genitori vivono in uno stato di continua ansia, sempre pensando che il loro bambino abbia una malattia grave non diagnosticata correttamente e vanno in crisi perché devono perdere ore di lavoro per stare a casa a curare il piccolo o ricorrere ai nonni o a una tata, se vogliono continuare ad avere una vita accettabile. Il pediatra è continuamente chiamato in causa e, poiché, il problema è diffuso a molta parte dei suoi assistiti, ha l'ambulatorio pieno e lavora di corsa e senza troppa soddisfazione. Il tutto comporta un costo medico, sociale ed economico enorme. Non meraviglia, quindi, che molti siano stati i tentativi di porre rimedio al problema, soprattutto cercando di prevenire le IRR, migliorando quell'immunità ancora in sviluppo, causa principale delle IRR.

Tra i preparati con presunta capacità immunomodulante o immunostimolante *in vitro* o nell'animale sono stati testati nel bambino pidotimod, lisati batterici, polisaccaridi biologicamente attivi, probiotici, vitamine, prodotti di derivazione vegetale o apiaria, e prodotti omeopatici. Una recente *Consensus* tra esperti internazionali (*Esposito S, Jones MH, Feleszko W, et al. Microorganisms 2020;8:1810*) ha concluso che solo per l'OM-85, un lisato batterico, esisteva un sufficiente numero di studi condotti in modo metodologicamente ineccepibile capace di dimostrare che il preparato era in grado di garantire un minimo di efficacia preventiva di nuovi episodi di infezione respiratoria nel bambino con IRR.

Nessuno dei tentativi effettuati con altri prodotti ha dato esiti certi, anche perché, laddove erano riportati risultati soddisfacenti, l'analisi della metodologia usata per la ricerca aveva rivelato carenze tali da rendere inaccettabile qualsiasi conclusione.

Il lavoro di Agosti e collaboratori cerca di portare nuove informazioni sull'argomento, analizzando i dati a disposizione relativi a un preparato relativamente nuovo, per il quale la letteratura disponibile è quantitativamente meno numerosa che per altri prodotti. Il prodotto contiene dosi basse di diverse sostanze, a partire da citochine (G-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1b, IL-2, IL-4, e IL-6), derivati da organi animali (timo, midollo osseo e vasi linfatici di maiale) e derivati vegetali (*Ananassa sativa*, *Centella asiatica*, e *Vaccinum vitis*), tutte componenti capaci di agire in modo significativo sul sistema immunitario, stimolandone diversi aspetti funzionali utili all'eliminazione degli agenti infettivi.

La *Consensus*, attuata con il metodo Delphi, è stata condotta valutando le opinioni di 112 pediatri di territorio, ospedalieri o universitari con grande esperienza nell'uso di questo spe-

cifico prodotto nei bambini con IRR. Le conclusioni sono state generalmente molto positive e fanno pensare che il preparato possa effettivamente giocare un ruolo nella gestione del bambino con IRR.

In particolare, il 99,1% dei pediatri coinvolti ha concordato sul fatto che il prodotto aveva un buon profilo di sicurezza e tollerabilità e poteva migliorare la risposta organica all'infezione. Il 98,2% ha, quindi, concluso che il preparato poteva essere usato nel trattamento di singoli episodi di IRR e nella prevenzione degli episodi successivi.

In realtà, come gli autori dello studio qui recensito fanno correttamente notare, trarre conclusioni definitive sembra prematuro. Innanzitutto, la *Consensus* riferisce le opinioni di 112 colleghi che hanno usato il prodotto nella loro pratica e che riportano, quindi, valutazioni personali non inserite in uno studio clinico randomizzato e controllato.

Come tutti sanno, ciò rende difficile accettare le conclusioni del singolo pediatra, visto quanto sia stato probabilmente difficile per lui valutare il risultato del trattamento, data l'impossibilità di monitorare in modo preciso, nella pratica quotidiana, la corretta prescrizione del preparato da parte dei genitori e se altri fattori abbiano potuto modificare la risposta alla terapia. È vero che tutti i pediatri, o quasi, sono d'accordo sull'efficacia, ma, come si sa, ciò non basta a rendere valide le conclusioni in assenza di uno studio clinico randomizzato e controllato.

D'altra parte, i dati raccolti con studi *ad hoc* sono pochi e meritano di essere controllati da altri studi condotti con metodologie assolutamente non discutibili. Purtroppo, ciò non è facile, specie quando sono coinvolti bambini con IRR. La stessa selezione dei pazienti da arruolare è difficile perché non tutti gli esperti concordano sulla definizione di IRR, molti fattori (asilo nido, fumo passivo, inquinamento ambientale, alimentazione, ecc.) che possono influire sullo sviluppo delle IRR vanno attentamente considerati e, infine, non è chiaro quale possa essere il criterio di valutazione dell'efficacia né quale debba essere il periodo di tempo entro il quale fare la valutazione.

Limitiamoci, quindi, a considerare l'arrivo di questo preparato come qualcosa di potenzialmente utilizzabile non tanto perché qualcuno dice sull'esperienza personale che funziona, quanto perché la sua composizione è tale da farne un vero immunostimolante e immunomodulante.

Tutti i componenti contenuti sono, come dimostrato, capaci di indurre significative e positive modificazioni dell'attività del sistema immunitario rendendolo così efficiente da ridurre il rischio di IRR.

# ZIRESOVIR NEL BAMBINO OSPEDALIZZATO PER INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

*Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection.*

*Zhao S, Shang Y, Yin Y, et al. N Engl J Med 2024;391:1096-107.*

**L**a gravità delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (RSV) nei primi mesi di vita del bambino e nell'anziano ha fortemente incrementato la ricerca di adeguate misure di profilassi e terapia. Anche se la disponibilità di nirsevimab è destinata a rivoluzionare le problematiche poste da RSV nel bambino dei primi mesi di vita e, indirettamente, anche nell'anziano, la disponibilità di antivirali efficaci, ben tollerati e sicuri è particolarmente sentita.

La somministrazione dell'anticorpo monoclonale lascia, infatti, scoperti circa un quarto dei bambini profilassati, mentre non è ben definito, ma si presume che non sia altissimo, il numero di anziani che può essere realmente protetto dalla somministrazione del monoclonale ai nipoti e dalla più bassa capacità di diffondere RSV di questi ultimi. Inoltre, non efficace al 100% è anche l'uso del vaccino anti-RSV nella madre, il cui uso è oltretutto limitato dalla non sempre larga accettazione della vaccinazione in gravidanza da parte degli ostetrici. Antivirali efficaci e sicuri sarebbero, quindi, certamente utili e ciò spiega l'elevato numero di molecole antivirali delle quali è iniziato lo sviluppo, tantopiù che l'unico antivirale attualmente disponibile, la ribavirina, è poco efficace, di difficile somministrazione e gravato da potenziali gravi eventi avversi. La ricerca è stata indirizzata a produrre molecole utili a impedire al virus di esercitare le sue funzioni o a evitarne la replicazione.

Teoricamente utile in questo senso sono i farmaci che agiscono contro la proteina F, quella che permette la fusione del virus con la cellula respiratoria e quelli che interferiscono con i processi intracellulari di trascrizione e di replicazione virale. Purtroppo, molti di questi farmaci sviluppati, pur efficaci *in vitro* e, in alcuni casi, nel modello animale o nell'uomo, si sono rivelati poco utili sul campo. I risultati positivi sono stati ottenuti solo se il preparato era somministrato molto precocemente rispetto all'infezione. Inoltre, molti farmaci erano gravati da una certa tossicità o erano associati allo sviluppo di frequenti e importanti resistenze virali. Per la gran parte, si è rinunciato a proseguire ulteriormente la sperimentazione clinica. Uno dei pochi che si è salvato è stato ziresovir (ZR), un inibitore della proteina F che si è rivelato di efficacia e sicurezza accettabili anche *in vivo*, in particolare nel lattante.

Per ZR la sperimentazione di fase 1 e 2 aveva già dimostrato che l'uso del farmaco era accompagnato da una significativa riduzione dei segni e dei sintomi della malattia da RSV senza alcun apparente problema di sicurezza e tollerabilità. Un primo studio di fase 3 su lattanti ospedalizzati con RSV ave-

va confermato l'efficacia di ZR perché, rispetto ai controlli, i lattanti a cui era stato somministrato l'antivirale avevano una riduzione significativa sia nei segni e sintomi ( $p=0,002$ ) sia nella carica virale ( $p=0,006$ ). I risultati migliori si erano avuti nei bambini di età <6 mesi, nei quali il punteggio relativo alle manifestazioni cliniche si era ridotto di un ulteriore 55% rispetto ai controlli ( $p<0,001$ ). Lo studio di Zhao e collaboratori rappresenta l'ulteriore evoluzione della sperimentazione clinica controllata di ZR nel bambino.

È questo uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo che ha arruolato 244 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi, ospedalizzati per infezione da RSV con manifestazioni cliniche diagnosticate come bronchiolite. ZR è stato somministrato *per os*, due volte al giorno per 5 giorni alla dose di 10 mg, 20 mg, 40 mg a seconda che il peso fosse compreso tra 2,5 kg e 5 kg, tra 5 kg e 10 kg o fosse tra 10 kg e 20 kg.

Come controlli sono stati arruolati 302 soggetti con le stesse caratteristiche generali, che hanno ricevuto un placebo. La valutazione, dopo 48 ore dalla somministrazione della prima dose, di ZR ha dimostrato che, rispetto ai controlli, i trattati avevano un punteggio di gravità della bronchiolite, valutato secondo il *Wang bronchiolitis clinical score*, significativamente inferiore (differenza -0,8 punti; IC 95% da -1,3 a -0,3;  $p=0,002$ ), con massima differenza nei lattanti di età <6 mesi. Inferiore nei trattati rispetto ai controlli è stato anche il dato relativo al carico virale riscontrabile nelle secrezioni nasali (differenza -0,6  $\log_{10}$  copie per ml; IC 95% da -1,1 a 0,2;  $p=0,006$ ).

L'incidenza di eventi avversi è stata registrata nel 16% dei trattati e nel 13% dei controlli, con rash cutaneo, aumento degli enzimi epatici e diarrea, i più comuni nei 2 gruppi. Resistenze virali sono state segnalate nel 9% dei soggetti trattati.

Tutti questi dati sono molto confortanti e sembrano giustificare la richiesta di autorizzazione all'uso di ZR nel bambino di ogni età fatta dai produttori alle autorità regolatorie della Cina, Paese dove la sperimentazione è stata effettuata. In realtà, come segnalato da un editoriale di commento a questo studio, pubblicato sullo stesso numero di NEJM, per essere trasferiti in realtà diverse dalla Cina e suggerire una possibilità di registrazione, i risultati di questo studio andrebbero abbondantemente controllati ed estesi.

Innanzitutto, per capire quali siano i reali vantaggi clinici di ZR bisognerebbe capire cosa indica il punteggio utilizzato dai cinesi per analizzare i loro casi. Il punteggio di Wang

non è validato e non è confrontabile con i criteri seguiti nei Paesi occidentali per giudicare la gravità della malattia. Non si sa, quindi, quale sia la reale efficacia di ZR misurata con i criteri occidentali e non si può, quindi, stabilire se convenga o meno utilizzare il farmaco.

Inoltre, nello studio manca una qualsiasi valutazione dell'effetto della terapia sulla durata della necessità di somministrazione di ossigeno, di quella dell'ospedalizzazione e della necessità di trasferimento in terapia intensiva, tutti elementi determinanti la valutazione dell'efficacia di ZR.

Infine, i dati non chiariscono il problema dell'efficacia del farmaco rispetto al momento dell'infezione. I casi inclusi

nello studio sono stati trattati da 1 a 4 giorni dopo la comparsa dei sintomi.

Poiché il *viral load* comincia a ridursi spontaneamente dopo 3-4 giorni, è chiaro che i dati raccolti non possono sempre definire l'effettiva utilità del trattamento.

In conclusione, ZR sembra molto promettente, ma altri studi meglio congegnati devono ancora essere fatti prima che il farmaco possa essere introdotto nella pratica pediatrica.

Per il momento, per abbattere i problemi posti da RSV, il pediatra deve far conto di nirsevimab e della vaccinazione della gravida, l'uso dei quali deve essere esteso quanto più largamente possibile.

## EFFETTO DEI PROBIOTICI SULLA PREVENZIONE E LA TERAPIA DELLA RINITE ALLERGICA NEL BAMBINO: UNA META-ANALISI DEGLI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI E CONTROLLATI

*Effects of probiotics on the prevention and treatment of children with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.*

Luo X, Wang H, Liu H, et al. *Front Pediatr* 2024;12:1352879.

La rinite allergica (RA) è una malattia molto comune in età pediatrica. Uno studio che ha coinvolto 98 Paesi ha, infatti, dimostrato che fino al 45% dei bambini può presentare sintomi compatibili con la diagnosi di RA e che i valori di prevalenza della malattia tendono progressivamente a incrementarsi, specie nei Paesi con elevato inquinamento ambientale.

Sul piano clinico la RA, se isolata e non associata ad asma, non può essere considerata una malattia grave perché i sintomi sono limitati a congestione e prurito nasale, starnuti e rinorrea: tutti, generalmente, ampiamente controllabili con la minore esposizione agli antigeni scatenanti e l'uso di antistaminici e/o steroidi topici. È vero, tuttavia, che la RA è una malattia abbastanza fastidiosa che può avere un impatto significativo sulla qualità della vita del bambino perché associata a disturbi del sonno, minore resa scolastica, limitazioni dell'attività fisica.

Come detto, il controllo delle manifestazioni cliniche è relativamente facile, anche se in qualche caso l'entità della riduzione dei sintomi non soddisfa pienamente il paziente al quale l'aggiunta di qualche altro intervento terapeutico più efficace sarebbe gradito.

Numerosi studi hanno dimostrato che la disbiosi intestinale, come minimo rappresentata da una ridotta diversità della flora enterica, è associata a malattie allergiche come asma, eczema e allergie alimentari.

Da qui, l'ipotesi che la somministrazione di probiotici potesse risultare benefica nella prevenzione e nella terapia di queste patologie e i numerosi studi effettuati al riguardo

negli ultimi anni. In realtà, il problema è ben lungi dall'essere risolto perché gli studi hanno dato risultati ampiamente contrastanti, lasciando del tutto irrisolto il quesito relativo all'utilità della somministrazione di probiotici nel bambino con patologia allergica. Alle conclusioni positive per alcune malattie allergiche come dermatite atopica ed eczema, si contrappongono risultati negativi per l'impatto dei probiotici sullo sviluppo e controllo dell'asma e del *wheezing*. I dubbi investono anche la RA e ciò spiega lo studio di Luo e collaboratori.

Questi autori hanno analizzato tutti gli studi clinici riguardanti l'impiego di probiotici per la prevenzione e il trattamento della RA nel bambino pubblicati fino a tutto agosto 2022, selezionando quelli randomizzati e controllati che sembravano dare garanzie di qualità esecutiva.

Tra i 28 studi con caratteristiche sufficienti per essere selezionati, 14 hanno riguardato la prevenzione e 14 la terapia, con un coinvolgimento totale di 4.765 bambini che hanno ricevuto i probiotici per un tempo variabile dalle 3 settimane ai 39 mesi e hanno assunto uno o più tra *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, e *Clostridium butyricum*.

Conglobando i dati raccolti nei diversi studi gli autori hanno potuto calcolare che, quali che fossero, i probiotici non erano in grado di esercitare nessun effetto preventivo sullo sviluppo di RA, essendo la frequenza della comparsa di questa del tutto sovrapponibile nei trattati rispetto ai controlli (OR 0,90; IC 95% 0,74-1,08; p=0,26). Analisi più dettagliate hanno ulteriormente confermato la mancanza

di qualsiasi effetto preventivo dei probiotici sul rischio di comparsa di RA.

Nessuna differenza è stata, infatti, dimostrata tra i bambini con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie allergiche e bambini senza fattori di rischio, così come nessuna differenza è stata evidenziata tra bambini figli di madri che avevano assunto probiotici durante la gravidanza e figli di madri non trattate.

Più favorevoli sono state le analisi dei lavori che hanno studiato l'effetto dei probiotici in terapia. I probiotici hanno, infatti, significativamente ridotto i sintomi di RA, misurati con uno specifico punteggio, nel loro complesso (differenza media -2,27; IC 95% da -3,26 a -1,29;  $p=0,00001$ ) o anche singolarmente. Prurito, starnuti e sintomi oculari di accompagnamento si sono tutti significativamente ridotti.

Mentre è stato difficile spiegare perché i probiotici non hanno avuto effetto preventivo sulla RA, più facile è stato fare supposizioni sul perché del loro ruolo positivo in terapia. Si è pensato che i probiotici, di per sé capaci di promuovere la funzione delle cellule Th1 e di inibire la risposta Th2, potessero riequilibrare il bilancio Th1/Th2, riducendo l'azione favorente la produzione di IgE e di citochine proinfiammatorie dovuto alle cellule Th2.

Altre possibilità possono dipendere dal fatto che i probiotici possono aumentare il numero delle cellule T regolatorie

e migliorare le funzioni di barriera della mucosa enterica.

Anche questo aspetto non è, tuttavia, definitivamente chiarito e, come gli autori sottolineano, altri studi sono necessari per capire bene i rapporti tra probiotici e loro potenziali interferenze sulle malattie allergiche, inclusa RA. Se questo giudizio è certamente da condividere, chi scrive resta, tuttavia, meravigliato dalle conclusioni che gli autori traggono. Essi non consigliano l'uso dei probiotici nella prevenzione della RA ma sono assolutamente favorevoli al loro impiego in terapia.

La meraviglia nasce dal fatto che questo lavoro non dà nessuna indicazione né sul tipo di probiotico da usare né sulla dose né sulla durata del trattamento. È questo un problema sempre emergente quando si parla di probiotici e di terapia che, se non risolto, finisce per rendere illogico l'uso di questi prodotti. D'altra parte, esistono in commercio prodotti assolutamente diversi tra loro per tipo di batteri inclusi e per dosi di questi e non sembra logico che essi possano essere usati indifferentemente in tutte le patologie.

D'altra parte, se si capisce che tentativi con farmaci o prodotti di dubbia efficacia possano essere utilizzati quando le malattie sono gravi e non esistono altre possibilità di intervento utile, sembra poco ragionevole proporre probiotici per trattare la RA del bambino, visto che esistono interventi standardizzati di ben definita efficacia.

## CONFRONTO DIRETTO PER IL VACCINO ANTI-INFLUENZALE NEI BAMBINI: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

*Head-to-head comparison of influenza vaccines in children: a systematic review and meta-analysis.*

Garai R, Jánosi Á, Krivácsy P, et al. *J Transl Med* 2024;22:903.

Che l'influenza sia una malattia estremamente diffusa nel periodo autunno-invernale di ogni anno e che possa essere estremamente pericolosa per il bambino di età inferiore a 5 anni anche senza fattori di rischio è cosa nota. Altrettanto ben conosciuto è il fatto che l'influenza del piccolo è pericolosa per gli adulti a rischio, specie gli anziani, perché i bambini piccoli sono i maggiori diffusori dell'infezione visto che questi soggetti eliminano il virus in maggiore quantità e per tempi più lunghi di quanto facciano gli adulti.

In presenza di un vaccino che è in grado di ridurre il 50%-70% dei casi di influenza, soprattutto quelli gravi che debbono essere ospedalizzati e possono finire in terapia intensiva o andare incontro a morte, sembra ovvio che la vaccinazione abbia un uso molto ampio, includendo tutti i soggetti di età pediatrica come fanno oltre oceano o almeno i bambini più piccoli, come fanno molti Paesi europei, Italia inclusa. In realtà, ciò non accade perché la copertura vaccinale contro l'influenza nel bambino, compreso quello

piccolo, è estremamente ridotta. L'Italia è tra i Paesi occidentali con i valori più bassi, visto che l'ultima rilevazione ufficiale relativa alla stagione 2023-2024 indica che i bambini di 6-23 mesi, 2-4 anni e 5-8 anni sono stati vaccinati nel 9,8%, 16,7% e 11,7%, rispettivamente.

Le ragioni di questa totalmente insufficiente e inaccettabile situazione sono numerose e partono dalla troppo recente accettazione dell'importanza della vaccinazione pediatrica da parte delle autorità sanitarie, per finire ai dubbi su efficacia e tollerabilità del vaccino e, infine, alle difficoltà di organizzare sul territorio un servizio di vaccinazione esteso a tutti i bambini.

Dove, come negli USA, le autorità sanitarie hanno raccomandato da moltissimi anni la vaccinazione universale in pediatria, i valori di copertura, pur non essendo eccezionali (60% circa) sono accettabili. In Italia, così come in altri Paesi europei, dove le raccomandazioni sono molto recenti e poco sostenute sul piano "pubblicitario", medici e genitori non sono stimolati a proporre e far fare la vaccinazione



con i risultati sopra ricordati. D'altra parte, il fatto che si dica che la vaccinazione è, in media, efficace al 50%-70%, e non nel 90% dei casi come vale per altre vaccinazioni pediatriche, non aiuta se non si ricorda che dimezzare o ridurre dei due terzi il rischio di ospedalizzazione e morte dei bambini è un vantaggio che non si può perdere e che la vaccinazione, oltre all'effetto diretto sulla prevenzione della malattia nel vaccinato, ha anche una serie di effetti indiretti molto importanti che rendono ancora più forte la logica di una vaccinazione interessante quanti più bambini possibile.

L'uso estensivo nel bambino riduce, infatti, i casi negli adulti, limita il consumo di antibiotici e sembra anche poter ridurre la frequenza di altre malattie virali, inclusa quella da RSV. Un elemento che qualche volta finisce per limitare l'adesione alla vaccinazione anti-influenzale da parte dei genitori è il fatto che il vaccino anti-influenzale più spesso utilizzato, quello inattivato, viene somministrato per iniezione intramuscolare, cosa che non piace a nessuno, né al bambino, né ai genitori, né, infine, agli operatori sanitari.

D'altra parte, il vaccino nasale è troppo poco noto, ha qualche limite di somministrazione in funzione dell'età e, in alcune stagioni invernali è stato un poco criticato per una minore efficacia, senza tener conto del fatto che in quegli anni la corrispondenza tra virus del vaccino e virus circolante era scarsa e altri fattori, come il rischio di inattivazione del vaccino per problemi di trasporto potevano aver falsato i dati.

Il lavoro di Garai e collaboratori riporta dati sufficientemente attendibili per spezzare una lancia a favore del vaccino nasale a virus vivi attenuati che, se utilizzato dai pediatri in modo sistematico nei soggetti per i quali è indicato

(quelli >2 anni), può favorire un aumento significativo dei tassi di copertura.

La somministrazione è facile, non dolorosa e, entro certi limiti, può somigliare a un gioco. Il lavoro recensito ha analizzato i risultati di tutti gli studi pediatrici che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini inattivati e di quelli a base di virus vivi attenuati. L'analisi fatta mettendo insieme tutti gli studi ha dimostrato che non vi era alcuna differenza di efficacia tra il quadrivalente vivo attenuato e tra il trivalente inattivato (OR=1,48; IC 95% 0,49-4,45) così come il trivalente vivo e gli inattivati (OR=0,77, IC 95%=0,44-1,34).

Quando però sono stati considerati nell'analisi solo gli studi effettuati nei Centri più grossi, che avevano arruolato più soggetti e che davano maggiori garanzie di qualità metodologica, la parità tra i due tipi di vaccino è scomparsa e il vaccino trivalente vivo è risultato nettamente più efficace dell'inattivato (12.154 bambini, OR=0,50, IC 95%=0,28-0,88).

Tutto questo senza differenze per quanto riguarda l'emergenza di eventi avversi, rari e lievi per entrambi i vaccini. Come sempre, studi come questo meritano conferma, ma in questo caso i dati raccolti sembrano andare nella direzione giusta. Il vaccino a somministrazione nasale, certamente meglio accettato, può essere più efficace dell'iniettivo o è almeno di eguale efficacia.

Questo spinge a utilizzarlo più largamente possibile per cercare di innalzare quell'impresentabile copertura vaccinale oggi presente nel nostro Paese.

Per contattare l'autore **Nicola Principi**: [nicola.principi@unimi.it](mailto:nicola.principi@unimi.it)

## EVENTI AVVERSI DA VACCINI

Filomena Palma<sup>1</sup>, Leo Venturelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatria, Battipaglia (Salerno)

<sup>2</sup>Pediatria, Bergamo

### Riassunto

**Vaccinare i bambini è fondamentale per proteggere la loro salute e quella dell'intera comunità. I vaccini aiutano a prevenire malattie gravi e potenzialmente mortali, contribuendo a ridurre drasticamente la loro diffusione. Le reazioni avverse gravi sono estremamente rare, e i benefici superano di gran lunga i rischi potenziali. I piccoli fastidi che possono insorgere a seguito della vaccinazione si risolvono da soli nel giro di poche ore nella maggior parte dei casi. Il pediatra può offrire supporto ai genitori durante questa fase.**



### DEFINIZIONE

Le reazioni alle vaccinazioni sono manifestazioni cliniche indesiderate che fanno seguito a una pregressa vaccinazione. Possono essere:

- locali – in sede d'iniezione, con eritema (è una risposta normale e segnala che il vaccino sta funzionando), dolore, gonfiore, talora lieve eczema e prurito della durata inferiore alle 24 ore dopo il vaccino (non significativi di allergia al vaccino). Insorgono entro 24 ore, raramente 48 ore, durano 2-3 giorni;
- sistemiche – febbre, mal di testa, malessere, mialgie, scarso appetito. In genere compaiono entro 24-48 ore dopo il vaccino contro difterite, tetano, pertosse (DTaP) e tra 1 e 4 settimane dopo vaccini vivi (ad es., MPR e varicella), e durano 1-3 giorni. In alcuni casi, nel lattante, al malessere generale si associa un quadro di ipotono e iporesponsività;
- anafilattiche – estremamente rare (una ogni milione di dosi) ma possibili con ogni tipo di vaccino. In genere insorgono subito dopo la vaccinazione, quando il bambino è ancora al Centro vaccinale o nello studio del pediatra.

### DOMANDE INIZIALI

- Quale vaccino ha praticato?
- Come appare il bambino?
- Quali sintomi presenta? Febbre? Quale valore? Da quanto tempo è presente?
- Si nota tumefazione o arrossamento in sede di inoculo?
- Presenta dolore ai movimenti dell'arto interessato dall'inoculo?
- Ci sono manifestazioni cutanee? Di che tipo? Di che estensione?
- Dopo quanto tempo (ore o giorni) dal vaccino si sono evidenziati i disturbi?
- Esiste una comorbilità (patologie croniche, prematurità, patologie neurologiche)?

### Abstract

*Vaccinating children is essential to protect their health and that of the entire community. Vaccines help prevent serious and life-threatening diseases, helping to drastically reduce their spread. Serious adverse reactions are extremely rare, and the benefits far outweigh the potential risks. The small discomforts that can arise following vaccination resolve themselves within a few hours in most cases. The pediatrician can offer support to parents during this phase.*

**Parole chiave** triage, vaccini, reazioni avverse, sicurezza, anafilassi

**Keywords** triage, vaccines, adverse reactions, safety, anaphylaxis

## ■ VISITA URGENTE SE

- Difficoltà alla respirazione o alla deglutizione (1)
- Debolezza estrema o impossibilità ai movimenti (2)
- Non responsivo o sonnolento (2)
- Lattante di 4-12 settimane con:
  - febbre 38 °C o più che inizia 24 ore dopo il vaccino e dura più di 48 ore;
  - febbre 38 °C o più con fattori di rischio per sepsi (pre-termini, lattante che non si alimenta, respira male);
  - febbre 38 °C o più dopo il vaccino per epatite B che solitamente determina febbre (3)
- 3 o più episodi di vomito, diarrea ematica o pianto severo dopo vaccino anti-rotavirus (4)
- Rash esteso o con petecchie (5)
- Febbre >39-40 °C
- Pianto acuto insolito della durata di più di 1 ora o pianto continuo da più di 3 ore (6)
- Febbre in soggetti immunodepressi

## ■ VISITA DURANTE LE ORE DI STUDIO SE

- Dopo 3 giorni dal vaccino la febbre persiste (3)
- Dopo 3 giorni o più peggiorano i sintomi generali (irritabilità, mal di testa, dolori muscolari o brividi)
- Dopo 3 giorni o più le manifestazioni eritematose sono maggiori di 5 cm (situazione possibile alla 4<sup>a</sup> o 5<sup>a</sup> dose di DTaP) o l'eritema nel sito di iniezione va peggiorando (7)
- Dopo 2-8 settimane da vaccino DTaP si forma un nodulo profondo, più morbido al tatto, con cute sovrastante arrossata (8)
- L'eventuale rash post-vaccino anti-morbillo persiste oltre i 4 giorni (9) (*I bambini con rash successivo al vaccino antimorbillo possono andare a scuola*)

## ■ CONSIGLI TELEFONICI

- Considerare normale una reazione febbrile sui 38 °C che si presenta entro le 24 ore successive alla vaccinazione in un lattante sano, senza fattori di rischio e con normale suzione
- In caso di eritema e dolore, effettuare impacchi caldumidi sulla zona, a eccezione del solo giorno della vaccinazione in cui può essere utilizzato un impacco freddo: il

caldo, favorendo l'afflusso sanguigno, accelera il rilascio del vaccino nel sistema linfatico, diminuendone la sua concentrazione nel sito di iniezione e velocizzando quindi la guarigione dei tessuti infiammati

- Massaggiare delicatamente la zona per alcuni giorni
- Somministrare paracetamolo solo in presenza di febbre elevata o malessere del bambino
- Non usare il paracetamolo come profilassi in assenza di sintomi dopo il vaccino. Nella maggior parte dei casi la febbre è una reazione normale, inizia entro 12 ore per terminare dopo 1 o 2 giorni e promuove la produzione di anticorpi
- Applicare, in caso di prurito importante, una pomata all'idrocortisone 1% due volte al giorno
- Idratare il bambino aumentando la quantità di liquidi assunti o di latte
- Bagno caldo in presenza di dolori muscolari

## ■ RICHIAMARE SE

- Febbre da più di 3 giorni
- Eritema più grande di 5 cm e/o che tende al peggioramento dopo 3 giorni
- In seguito a DTaP, dopo 2-8 settimane, il nodulo diventa rosso e più morbido al tatto

### Note e commenti

- (1) Possibili segni di shock anafilattico
- (2) Pensare a encefalite, mielite, encefalomielite acuta disseminata (ADEM); *Apparent Life-Threatening Events* (ALTE) sotto l'anno di età; radicolo-polineurite acuta con andamento disto-proximale (sindrome di Guillain-Barré)
- (3) Si devono sempre sospettare patologie intercorrenti, quando la febbre dura più del previsto
- (4) Sospettare un'invasione intestinale
- (5) Ricordare che ci può essere trombocitopenia dopo vaccino anti-morbillo
- (6) Il pianto continuo e acuto può essere un segno di irritabilità cerebrale
- (7) Una reazione eritematosa della durata >72 ore può essere spia dell'insorgenza di infezione batterica, mentre è una normale manifestazione dopo il vaccino per CoViD-19
- (8) Sospettare una reazione di ascesso localizzato in sede di iniezione vaccinale
- (9) Possibilità di diagnosi errata

## Bibliografia essenziale

- AIFA: Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione. Visto in: [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Guida\\_valutazione\\_reazioni\\_avverse\\_osservabili\\_dopo\\_vaccinazione\\_2.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_2.pdf)
- ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ: Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, 2018. Visto in: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2759\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2759_allegato.pdf)
- ISS: Vaccini e vaccinazioni. Visto in: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/ReazioniAvverse>
- Vaccini ed effetti collaterali in "Malattie dalla A alla Z"; Ospedale Bambino Gesù. Visto in: <https://www.ospedalebambinogesu.it/vaccini-ed-effetti-collaterali-80463/>

Per contattare l'autore **Leo Venturelli**: [leoventu@libero.it](mailto:leoventu@libero.it)



# XXXVII CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

*Napule è...*

Pediatria Preventiva e Sociale 2025

## **ESSERE PEDIATRI IN UN MONDO CHE CAMBIA**

**23 • 26 Ottobre 2025**  
**Napoli • Hotel Royal Continental**





