



# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



**I venticinque pediatri, decorati  
con la Medaglia d'oro della Sanità,  
hanno scritto la storia della  
Repubblica**

**Trattamento con ormone della crescita in età  
pediatrica. Importanza dell'aderenza alla  
terapia nelle varie indicazioni, con particolare  
riferimento alla sindrome di Turner**

**Terapia topica nasale nel bambino**

# Editoriale



**C**arissimi, innanzitutto vorrei ringraziare il Presidente Di Mauro e il Comitato Direttivo per la nomina a Direttore della Rivista Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (RIPPS).

È per me un motivo di soddisfazione occuparmi della Rivista, organo ufficiale di una Società Scientifica come la SIPPS, che ha favorito nel corso degli anni una progressiva crescita scientifica e culturale della Pediatria italiana. È per me anche motivo di orgoglio, in quanto vado a raccogliere l'eredità di Guido Brusoni che, oltre che un carissimo amico, è stato una persona dotata di grande equilibrio e lungimiranza.

Dicevo della crescita della SIPPS. Oggi la società conta circa 1500 soci, organizza eventi congressuali che vedono una grande partecipazione, ha allestito Linee Guida e realizzato Consensus su importanti tematiche in ambito pediatrico. In due parole, direi che la SIPPS ha saputo intercettare quelli che sono i bisogni formativi dei Pediatri italiani. Di recente ho avuto modo di partecipare ai lavori per la realizzazione della **Consensus HELP® Human Early Life Prevention**, che si propone di prendere in esame le "Non Communicable Diseases" (NCDs), cioè quelle condizioni patologiche che traggono origine dall'ambiente, anche attraverso alterazioni di natura epigenetica. Vari studi sottolineano l'importanza delle prime fasi della vita, dal concepimento fino alla fine del secondo anno, come il periodo di massima sensibilità per

l'insorgenza di tali malattie (Early development of health and diseases), periodo che è anche la finestra ideale in cui il Pediatra può mettere in atto le adeguate misure di prevenzione. È questo un argomento tanto affascinante, quanto difficile, su cui la SIPPS sta lavorando attivamente attraverso l'impegno di vari colleghi esperti nei diversi aspetti della tematica. I lavori della Consensus verranno presentati al prossimo Congresso nazionale SIPPS in programma a Caserta dal 15 al 18 settembre prossimo.

Questo è solo uno dei progetti che la Società sta portando avanti, insieme ad altre opere che sono in corso di realizzazione e che saranno anch'esse distribuite in occasione del Congresso, tra cui voglio citare la **Guida Pratica sulle immunodeficienze** e il **Manuale di nutrizione in età evolutiva**.

È facile immaginare come in questo contesto di fervida attività societaria, la RIPPS rappresenti uno strumento di primaria importanza, in quanto attraverso le varie sezioni e rubriche che lo compongono (Agorà, Review, Documenti, Approfondimenti, ecc...), costituisce un efficace veicolo di aggiornamento per i Pediatri italiani.

Dandovi l'arrivederci a Caserta, Vi auguro buona lettura.

Prof. Giuseppe Saggese  
Direttore responsabile RIPPS



**SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA  
PREVENTIVA E SOCIALE**

**PRESIDENTE**

Giuseppe Di Mauro

**VICE PRESIDENTI**

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

**CONSIGLIERI**

Salvatore Barberi, Annamaria  
Castellazzi, Claudio Maffeis, Maria  
Carmen Verga

**SEGRETARIO**

Giuseppe Varrasi

**TESORIERE**

Emanuele Miraglia del Giudice

**REVISORI DEI CONTI**

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni,  
Elvira Verduci (Supplente)

**RESPONSABILI RAPPORTI CON  
ENTI E ISTITUZIONI**

Luca Bernardo, Franco Locatelli

**RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA  
SALUTE E COMUNICAZIONE**

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

**JUNIOR MEMBERS**

Lucia Diaferio, Pietro Falco

**PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE  
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ**

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Giuseppe Saggese

**DIRETTORE**

Giuseppe Di Mauro

**COMITATO EDITORIALE**

Salvatore Barberi, Sergio Bernasconi,  
Gianni Bona, Annamaria Castellazzi,  
Elena Chiappini, Lucia Diaferio, Pietro  
Falco, Ruggiero Francavilla, Daniele  
Ghiglioni, Paola Giordano, Franco  
Locatelli, Claudio Maffeis, Lorenzo  
Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito  
Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia  
del Giudice, Giuseppe Varrasi, Leo  
Venturelli, Elvira Verduci, Maria  
Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Sede SIPPS  
Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)  
Tel. 330.707722  
E-mail: presidenza@sipps.it

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

---

**AGORÀ** 4

---

**DOCUMENTI**

I venticinque pediatri, decorati con la Medaglia d'oro della Sanità, hanno scritto la storia della Repubblica  
*Studio realizzato in occasione del LXX anniversario della fondazione della Repubblica italiana*  
Farnetani I. 10

La dermatite atopica: cosa consigliare per una gestione integrata  
Lorenzoni F, Botti M, Vellere I, Di Mauro C, Peroni D. 24

Le opinioni dei pediatri sulle vaccinazioni e sulle malattie prevenibili con le vaccinazioni  
Castagno M, Zanetta S, Pinto L, Di Mauro G, Liguori R, Bona G. 34

---

**REVIEW**

Trattamento con ormone della crescita in età pediatrica. Importanza dell'aderenza alla terapia nelle varie indicazioni, con particolare riferimento alla sindrome di Turner  
Simi F, Di Mauro D, Saggese G. 42

---

**APPROFONDIMENTI**

Terapia topica nasale nel bambino  
Varricchio A, Brunese FP. 51

---

**ESPERIENZE**

Fisiopatologia e clinica dei disturbi respiratori del sonno in età evolutiva  
Masini L, Di Mauro F, Iasevoli S, Naclerio A, Esposito F. 56

---

**Editore**

Sintesi InfoMedica S.r.l.

**Redazione**

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

**Marketing e vendite**

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

**Stampa**

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14  
20124 Milano - Italia

## Norme per gli autori

### 1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 4 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare caratteri corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989;1:352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974;457-72

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.

6. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

7. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

8. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
  - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
- Le immagini vanno salvate come singolo file.

9. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

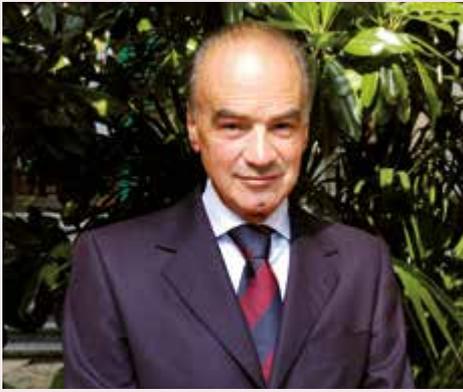
**PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE**

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it



## La RIPPS ha un nuovo Direttore Responsabile

Il **Professor Giuseppe Saggese**, Direttore della Scuola di Specializzazione di Pediatria, della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa e Responsabile del Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, è il nuovo **Direttore Responsabile della Rivista Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (RIPPS)**. Il suo contributo concorrerà a garantire ulteriore pregio alla nostra Rivista. **La SIPPS non poteva contare su un Direttore più prestigioso, a cui rivolgiamo un caloroso benvenuto.**

## A breve finalmente disponibile la Consensus HELP®

Le malattie non trasmissibili rappresentano oggi il più rilevante problema sanitario sia nei Paesi a economia avanzata sia in quelli in via di sviluppo. Riconosciute nell'ambito della 66ª Assemblea Generale delle Nazioni Unite del 2011, le "Non Communicable Diseases" (NCDs) comprendono malattie cardiovascolari, neoplasie, malattie respiratorie croniche, obesità, diabete di tipo 2, nonché alcune patologie renali e mentali. La Regione Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) presenta il più alto carico di NCDs a livello mondiale. L'inquietante incremento della loro prevalen-



**Il Gruppo di lavoro della Consensus HELP® si è riunito il 13 e 14 luglio 2016 a Napoli per ultimare i lavori di realizzazione della Consensus. L'incontro ha visto la partecipazione di pediatri, ginecologi, neonatologi, genetisti, neurologi, allergologi, nutrizionisti e immunologi, che hanno fatto il punto sul tema della prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili**

za rappresenta la sfida del 21° secolo, considerando l'impatto in termini di salute e di costi socio-economici. **Il documento dell'OMS "WHO-Europe Action Plan 2012-2016" assegna un ruolo fondamentale a strumenti di sorveglianza in grado di fornire dati affidabili sui problemi di salute, i loro fattori di rischio e la diffusione delle misure di prevenzione.** Il *Final Report*, pubblicato da OMS Europa e Unione europea nel 2015, evidenzia come il 75% di tutti i decessi in Europa siano attribuibili alle NCDs e come le stesse siano responsabili di oltre il 90% di decessi nel nostro Paese.

L'OMS ha formulato strategie globali finalizzate a una riduzione entro il 2025 pari al 25% della mortalità prematura per malattie croniche, attraverso la copertura della popolazione con farmaci, tecnologie sanitarie e *counselling*, ma soprattutto con la riduzione dei principali, e determinanti, fattori di rischio delle NCDs.

La **Consensus Human Early Life Prevention (HELP®) - Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo** è un'iniziativa che la SIPPS sta portando avanti da mesi e che rientra in un progetto globale su cui la Società investe attivamente per sensibilizzare i Pediatri italiani su una

tematica cruciale: **le prime epoche della vita, compresa la fase prenatale, condizionano il futuro biologico dell'individuo. Malnutrizione, svantaggio socio-economico e precoci esposizioni avverse incrementano il rischio di scarsi risultati sociali, influenzano negativamente le capacità cognitive e la salute a medio e lungo termine del soggetto.**

Un ambiente positivo deve innanzitutto garantire un'alimentazione adeguata, implementare processi relazionali, assicurare equità, opportunità e servizi socio-sanitari.

**La Consensus HELP® si sofferma sulla classificazione dell'OMS delle più importanti malattie non trasmissibili:** dai tumori al diabete mellito, dalle malattie respiratorie croniche fino alle patologie cardiovascolari, **analizza le criticità e propone possibili interventi preventivi, finalizzati a rendere i primi "1.000 giorni di vita" una reale opportunità per il futuro dei bambini.** La trattazione degli argomenti nella Consensus prevederà capitoli distinti, uno per ogni fase critica, e si articolerà in una parte generale e in una con una serie di quesiti. Saranno affrontati i seguenti argomenti: età fertile e concepimento, gravidanza, primo semestre di vita, secondo semestre di vita e 12-24 mesi.

La Consensus HELP® è stata realizzata con il contributo dei massimi esperti italiani del settore

L'Expert Panel	I gruppi trasversali
<p><b>Età fertile e concepimento</b> Referenti gruppo: Renata Bortolus (coordinatrice), Annamaria Marconi, Irene Cetin, Nicola Chianchiano, Laura Rossi, Attilio Boner, Angelo Pietrobelli, Giampietro Chiamenti, Ernesto Burgio, Alberto G. Ugazio, Giovanna Tezza (con il contributo degli esperti dei gruppi trasversali)</p>	<p><b>Obesità, sindrome metabolica ed inquinanti ambientali</b> Gianni Bona, Emanuele Miraglia del Giudice, Claudio Maffei, Anna Maria Marconi, Luca Bernardo, Patrizia Gentilini, Graziella Sapia, Leo Venturrelli, Mena Palma</p>
<p><b>Gravidanza</b> Referenti gruppo: Annamaria Marconi (coordinatrice), Irene Cetin, Nicola Chianchiano, Laura Rossi (con il contributo degli esperti dei gruppi trasversali)</p>	<p><b>Neurosviluppo</b> Corinna Gasparini, Salvatore Savasta, Aglaia Vignoli</p>
<p><b>Primo semestre di vita</b> Referenti gruppo: Giuseppe Banderali (coordinatore), Fabio Mosca, Massimo Agosti, Roberto Berni Canani (con il contributo degli esperti dei gruppi trasversali)</p>	<p><b>Patologia respiratoria</b> Alberto Martelli, Diego Peroni, Massimo Landi, Daniele Ghigliani</p>
<p><b>Secondo semestre di vita</b> Referente gruppo: Laura Rossi (coordinatrice), Carlo Agostoni, Marcello Bergamini, Giovanni Simeone, Bernardo Luca (con il contributo degli esperti dei gruppi trasversali)</p>	<p><b>Sistema immunitario</b> Diego Peroni, Vito Leonardo Miniello, Annamaria Castellazzi, Lucia Diaferio</p>
<p><b>12-24 mesi</b> Referenti gruppo: Elvira Verduci (coordinatrice), Vito Miniello, Maria Carmen Verga (con il contributo degli esperti dei gruppi trasversali)</p>	<p><b>Infezioni e vaccinazioni</b> Elena Chiappini, Daniele Ghigliani</p>
	<p><b>Fumo ed inquinanti ambientali</b> Salvatore Barberi, Giovanni Piedimonte</p>
	<p><b>Tumori</b> Sabina Sieri</p>

La Consensus sarà presentata e distribuita in occasione del XXVIII Congresso Nazionale della SIPPS, che si terrà alla Reggia di Caserta dal 15 al 18 settembre e si propone come uno strumento con cui la Società vuole contribuire a gettare le basi per le generazioni future e fare prevenzione per cambiare la vita dell'adulto di domani.

## La SIPPS in campo a sostegno della genitorialità con nuove iniziative a tutela dei più piccoli

Nel giugno scorso si sono tenuti a Milano gli Stati Generali "Bambini e ragazzi a Milano. Situazioni e prospettive per un nuovo welfare", evento dedicato al tema della tutela dei minori nel capoluogo lombardo che ha

visto al tavolo dei relatori anche la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, che ha presentato in questa occasione i propri dati sulla cura dei minori nella città.

Uno dei temi emersi con maggiore rilevanza durante l'incontro è sicuramente quello dell'**obesità e sovrappeso nei bambini**.

Questo problema negli anni ha acquisito un'importanza crescente, sia per le implicazioni dirette sulla salute del soggetto sia perché tali stati rappresentano un fattore di rischio per l'insorgenza di alcune patologie in età adulta.

In molti Paesi del mondo sovrappeso e obesità sono aumentati in modo considerevole. In Italia si valuta che negli ultimi 25 anni la percentuale di bambini sovrappeso e obesi sia aumentata di tre volte, con notevoli effetti di natura fisica (per esempio aumento della pressione arteriosa) e psico-sociale (discrimi-



nazione sociale del soggetto). Spesso i genitori hanno una scarsa percezione e consapevolezza della condizione di sovrappeso o obesità del proprio figlio e questo limita la probabilità di successo di interventi di prevenzione.

Tra i fattori che sembrano contribuire in modo rilevante al sovrappeso e obesità nei bambini sicuramente si annoverano una scorretta alimentazione, la mancanza di attività fisica e gli alti livelli di sedentarietà.

Secondo i dati presentati dalla SIPPS i bambini milanesi presentano una situazione assimilabile, se non migliore, rispetto alla media nazionale, in particolare per quanto riguarda l'abitudine alla prima colazione, la pratica di attività fisica e la sedentarietà. Tuttavia, non è comunque giustificato abbassare la guardia; per questo la SIPPS già da un triennio ha attivato "**Mangiar bene conviene**", la campagna di educazione alla sana alimentazione e ai corretti stili di vita nell'ambito del macroprogetto di salute "**Regaliamo Futuro**", operativa anche in cinque Istituti Comprensivi di Milano con il coinvolgimento di circa 5.000 bambini.

Questo è anche l'orientamento che ha portato a creare il **gruppo di sostegno alla genitorialità**, esempio unico nell'ambito delle Società scientifiche di settore, che in un triennio di operatività ha raccolto dati in merito alle aree critiche di attenzione e interesse dei genitori.

Il pediatra è in grado di intercettare i

segnali di disagio e di preoccupazione e può intervenire offrendo ai genitori un aiuto prezioso, coniugando empatia relazionale e competenza nella veicolazione delle nuove linee di raccomandazione scientifica.

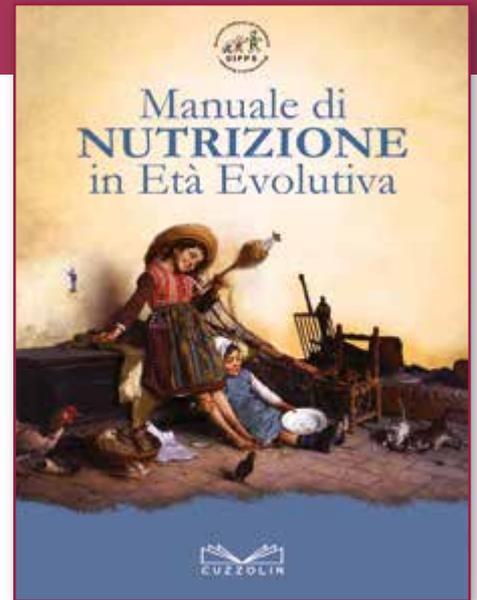
Un altro aspetto di particolare attenzione per la SIPPSS è l'igiene orale. Un'indagine su 5.650 bambini nell'area milanese ha evidenziato un'incidenza di carie del 22% fino a 4 anni e del 44% fino a 12 anni.

Proprio per insegnare ai bambini (e naturalmente ai loro genitori) a prendersi cura dell'igiene orale, la Società ha intrapreso la campagna "La salute di mano in mano - Il sorriso di bocca in bocca" che ha raggiunto sul territorio nazionale 100 Istituti Comprensivi.

La SIPPSS sta inoltre potenziando il proprio impegno sulla promozione delle vaccinazioni, sulle difficoltà educative dei genitori nel disagio adolescenziale attraverso la realizzazione di guide e nuovi strumenti editoriali in particolare nell'ambito della campagna "**Adolescenti a rischio? Non lasciamoli soli!**" che prossimamente saranno integrati da contributi multimediali visualizzabili da smartphone, tablet e computer.

## Le novità editoriali della SIPPSS

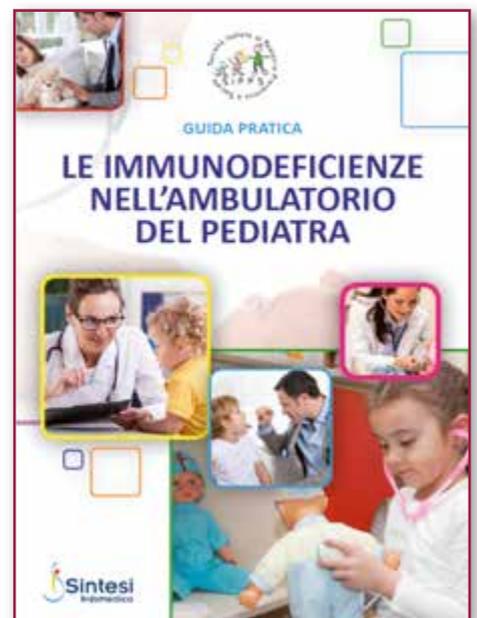
Coerente con il proprio impegno a sostegno della pratica medica del Pediatra e a fianco dei genitori, la SIPPSS sta finalizzando importanti progetti editoriali che vedono in prima fila la **Guida Pratica sulle immunodeficienze nell'ambulatorio del Pediatra**, che nasce con lo scopo di dare uno strumento di facile consultazione cui il pediatra può attingere quando si trova di fronte a un bambino il cui quadro clinico fa sospettare una immunodeficienza. I primi capitoli accompagnano fra le varie situazioni che possono andare in diagnosi differenziale e portano a ragionare sulle indagini da richiedere e da interpretare in caso di sospetto diagnostico. Questa Guida, oltre a implementare l'appropriatezza degli iter diagnostici, si spinge anche in aree molto specialistiche con risvolti pratici assistenziali, contribuendo così a migliorare la presa in carico del soggetto con immunodeficienza nella speranza di migliorare la qualità di vita di questi bambini. La guida sarà presentata e distribuita in omaggio a tutti i parteci-



panti al Congresso Nazionale SIPPSS che si terrà a settembre presso la Reggia di Caserta, insieme alla **Guida pratica sulle allergie** e al **Manuale di nutrizione in età evolutiva**, che rappresenta un importante progetto editoriale a supporto dell'impegno della società nel sensibilizzare sul tema della nutrizione, elemento fondamentale nella fase evolutiva. L'alimentazione rappresenta un elemento cruciale per garantire una normale crescita e un corretto sviluppo del bambino, e per questo è importante educare i più piccoli e i genitori a seguire una dieta adeguata, che possa apportare tutti i nutrienti indispensabili per il buon funzionamento dell'organismo.



L'evento è stato organizzato nella Sala Bauer della prestigiosa sede della Società Umanitaria, con la partecipazione dell'Onorevole Michela Vittoria Brambilla, Presidente della commissione bicamerale per l'infanzia e l'adolescenza



# I venticinque pediatri, decorati con la Medaglia d'oro della Sanità, hanno scritto la storia della Repubblica



Studio realizzato in occasione del LXX anniversario della fondazione della Repubblica italiana

**Farnetani I**

*Full Professor of Pediatrics, L.U.de.S. HEI, Malta*

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

## **Parole chiave**

ministero della Salute, onorificenze, pediatri

## **Key words**

ministry of Health, awards, pediatricians

## **Riassunto**

Lo studio è stato realizzato in occasione del LXX anniversario della fondazione della Repubblica per ricostruire una parte della storia italiana che documenta anche le emergenze, i bisogni assistenziali, ma soprattutto i progressi della Sanità italiana nel settore pediatrico. È il primo studio dedicato specificamente all'analisi dei conferimenti delle Medaglie d'oro al merito della Sanità pubblica. L'autore ha analizzato le biografie dei venticinque pediatri decorati con la Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica reperendo fonti documentarie e iconografiche di ognuno; illustrando anche l'attività dei consultori nazionali e dei deputati all'Assemblea Costituente, anche se non pediatri. Infine, l'autore ha descritto le fonti normative e le finalità delle onorificenze al merito della Sanità pubblica, dimostrando che l'obiettivo dell'onorificenza è quello di premiare i cittadini che si sono impegnati oltre i doveri professionali e distinti nel campo del volontariato.

## **Abstract**

The study was published on the occasion of the LXX anniversary of the founding of the Republic to rebuild a part of Italian history that also documented emergencies, care needs, but above all the progress of the Italian health in the pediatric sector. It's the first study specifically dedicated to analysis of the contributions of the Gold Medals of Merit of Public Health. The author analyzes the biographies of twenty-five pediatricians decorated with the Gold Medal of Merit of Public Health and has retrieved documentary and iconographic sources of each decorated; also it illustrates the activities of national consultants and deputies to 'Constituent Assembly although not pediatricians, finally describes the normative sources and purposes of awards of Merit of Public Health. Demonstrating that the goal of award is to reward citizens who are committed beyond the professional duties excelled in the field of volunteering.

## **Introduzione**

Il LXX anniversario della fondazione della Repubblica offre lo spunto per un bilancio di questo arco di tempo caratterizzato da un progressivo avanzamento delle condizioni di benessere della popolazione, con il contributo, piccolo o grande, di ognuno. Il presente studio è stato realizzato per ricostruire alcuni di questi contributi, con l'obiettivo, proprio della storia della medicina, di ricostruire la linearità del pensiero medico, ma nello stesso tempo anche per ricordare venticinque persone che hanno contribuito a scrivere una parte di questa storia repubblicana.

Questo è un contributo anche all'intera storia repubblicana; si notano infatti i progressi della società, basti pensare all'emergenza determinata dal gran numero di orfani e illegittimi del dopoguerra e all'emergenza sanitaria determinata dalle invalidanti epidemie di poliomielite, ma, passando i decenni, si nota il miglioramento dell'assistenza ospedaliera per arrivare ai grandi successi della ricerca scientifica italiana nel campo della trapiantologia e dell'oncoematologia. Un segno dei tempi è rappresentato anche dalle

## Prefazione del Ministro della Salute Beatrice Lorenzin

*La tutela della salute materno-infantile è da sempre un obiettivo prioritario di politica sanitaria, verso la quale continua a essere mantenuta alta l'attenzione nonostante in Italia si siano raggiunti elevati standard assistenziali, che hanno consentito negli anni di ridurre drasticamente il rischio di natimortalità e di morbosità e mortalità materna.*

*Passo dopo passo, partendo dai progressi raggiunti, l'attenzione è rivolta alle criticità ancora da superare, alle nuove sfide e alle modalità per affrontarle in modo appropriato e sostenibile, nell'ottica di migliorare sempre più le condizioni di salute dei bambini, senza dimenticare le mamme.*

*Le capacità preventive, diagnostiche, curative e riabilitative disponibili oggi in ambito pediatrico rappresentano la naturale evoluzione dello sviluppo e della ricerca scientifica, ma non possono essere considerate conclusioni scontate, con il rischio di dimenticare il passato, le condizioni e le persone che hanno contribuito al raggiungimento dei successi attuali; protagonisti di spessore, frequentemente noti solo a pochi addetti ai lavori.*

*La fotostoria "I venticinque pediatri, decorati con la Medaglia d'oro della Sanità, hanno scritto la storia della Repubblica" di Italo Farnetani, attraverso la presentazione biografica dei venticinque decorati, esempio di eccellenze impegnate in settori e attività complementari al loro lavoro clinico con un approccio globale alla salute del bambino, in cui hanno agito lasciando traccia del loro operato, ricorda i progressi della Sanità italiana raggiunti in ambito pediatrico e le emergenze e i bisogni assistenziali affrontati negli anni, alcuni tra i più difficili della nostra storia.*

*L'autore celebra l'impegno che coloro che sono stati insigniti hanno profuso in ambiti diversi, come l'assistenza agli illegittimi e la riforma della legge sulle adozioni, la lotta contro la poliomielite, l'associazionismo e il volontariato, l'assistenza alla disabilità, l'innovazione ospedaliera, la trapiantologia e la ricerca medico-scientifica solo per ricordarne al-*

*cuni. Nel contempo viene illustrata una storia, quella della pediatria italiana, unica per il suo sviluppo, per le competenze e la cultura che ha saputo diffondere e per le mete raggiunte.*

*La pediatria attuale è figlia di un passato a cui guardare con rispetto e riconoscenza ed è cresciuta anche attraverso l'evoluzione di diritti e norme nazionali e internazionali sulle materie sanitarie; è stata una parte della medicina che ha compreso, più di altre, l'importanza di garantire alti livelli di qualità nella cura del bambino in tutti i setting assistenziali, a partire dal territorio.*

*La promozione della salute delle giovani generazioni è una priorità per il nostro Paese. I pediatri sono i principali attori e propulsori di tutte le strategie di intervento con un'enfasi particolare sulla prevenzione, di cui sono da sempre i campioni. La pediatria italiana di oggi, grazie anche all'impegno dei professionisti decorati, può affrontare l'intero percorso assistenziale del bambino, dalle cure primarie sino all'elevata complessità.*

*Il pediatra che opera sul territorio svolge un ruolo fondamentale di raccordo e di continuità, rappresentando un punto di riferimento indispensabile per il bambino e la sua famiglia; agisce non soltanto in ambito diagnostico-terapeutico, ma anche in quello sociale e educativo; può rilevare e valutare le necessità del bambino e dell'adolescente in modo complessivo e intervenire precocemente, permettendo ai genitori e a tutta la famiglia di effettuare scelte corrette in grado di tutelare la salute e il benessere del bambino sin dai primi mesi di vita e, anzi, fin dalla gravidanza e da quella che viene conosciuta come programmazione fetale, ulteriore frontiera della prevenzione.*

*I venticinque pediatri decorati, protagonisti del progresso scientifico e sociale, rappresentano un riferimento a cui guardare ancora, per non dimenticare chi siamo e per continuare a dare valore e giusto riconoscimento all'impegno e alla determinazione che seguivano a caratterizzare il lavoro dei professionisti sanitari nel nostro Paese.*

*Buona lettura.*

**Beatrice Lorenzin**

uniche due Medaglie d'oro assegnate a pediatri nel terzo millennio, conferite alla prima donna e al più giovane dei pediatri decorati, espressione dei mutamenti della società.

L'obiettivo di questo studio è anche quello di reperire fonti documentarie e iconografiche di ogni decorato; per questo, oltre ai dati archivistici legati ai conferimenti, sono state ricercate do-

cumentazioni fotografiche dell'attività di ognuno di loro, che, oltre a fornire una documentazione archivistica, rappresentano una fotostoria, assolutamente originale, della Sanità italiana negli anni della Repubblica.

### I padri della Repubblica

Prima di esaminare il contributo dei venticinque pediatri decorati è doveroso

ricordare, proprio per la coincidenza con l'anniversario della fondazione della Repubblica, i medici decorati che sono stati i fondatori dello Stato e i padri della Costituzione, cioè i membri della Consulta Nazionale e dell'Assemblea Costituente.

Dei 430 Consultori nazionali 13 erano medici, dei quali solo uno, il fisiologo Gino Bergami, fu decorato con la Meda-

glia d'oro al merito della Sanità pubblica. Il Bergami il 31 luglio 1945 fu nominato alto commissario per l'Igiene e la Sanità pubblica, quello che è l'equivalente dell'attuale Ministro della Salute. Egli mantenne tale incarico fino al 2 febbraio 1947, pertanto è stato il primo responsabile della Sanità dell'Italia repubblicana.

A lui fu conferita la Medaglia d'oro il 3 marzo 1948, quando era direttore dell'Istituto della nutrizione del Consiglio nazionale delle Ricerche.

L'attività del Bergami fu importante per garantire l'approvvigionamento alimentare al Paese nelle fasi finali della seconda guerra mondiale e nell'immediato dopoguerra; egli infatti fu sottosegretario al Ministero dell'Agricoltura nel 1944 e alto commissario per l'alimentazione dal 1944 al 1945. Bergami riuscì a garantire all'intera popolazione una razione alimentare unificata, costituita da 200 grammi di pane e 80 grammi di pasta al giorno a persona e la distribuzione razionata di olio. Ai bambini e alle donne in stato interessante assicurò 700 calorie al giorno.

Dei 556 deputati dell'Assemblea Costituente 28 erano medici. Di questi, cinque furono decorati con la Medaglia al merito della Sanità pubblica.

Tra questi c'erano Giuseppe Caronia e Mario Cotellessa, entrambi pediatri, di cui si parlerà in seguito.

Degli altri tre il primo a essere decorato fu il diabetologo Giuseppe Alberti, autore di pregevoli pubblicazioni di educazione sanitaria e nutrizionale destinate alla popolazione. A lui fu conferita la Medaglia d'oro il primo febbraio 1957.

Beniamino De Maria, igienista e medico sociale, fu decorato Medaglia al merito della Sanità pubblica il 17 dicembre 1962. Per decenni egli fu un protagonista della vita politica italiana: più volte alto commissario aggiunto per l'Igiene e la Sanità pubblica, divenne poi sottosegretario alla Sanità, presidente della commissione Igiene e Sanità della Camera e presidente della commissione

italiana presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità a Ginevra.

Il giorno 8 maggio 1993 gli fu conferita l'onorificenza di Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana, la più alta dello Stato.

A Calogero Volpe, ostetrico ginecologo, fu conferita la Medaglia d'oro il 4 giugno 1969. Per i due pediatri costituenti, decorati con la Medaglia d'oro, è interessante osservare che Giuseppe Caronia era un universitario, mentre Mario Cotellessa era un ospedaliero, a dimostrazione del coinvolgimento di tutta la classe pediatrica nell'impegno politico, professionale e sociale.

## I pediatri con la Medaglia d'oro

Sono venticinque i pediatri che durante i settant'anni della Repubblica italiana sono stati insigniti della decorazione della Medaglia d'oro ai benemeriti della Sanità pubblica.

L'esame della data del conferimento e l'analisi della biografia di ognuno dei decorati determina una lettura della storia sanitaria repubblicana assolutamente originale perché permette di ricostruire in modo documentato quelle che sono state le emergenze, i bisogni assistenziali, ma soprattutto i progressi della Sanità italiana nel settore pediatrico.

L'analisi storica è interessante perché la caratteristica istitutiva dell'onorificenza al merito della Sanità pubblica è proprio quella di premiare le persone che si sono impegnate, soprattutto a livello di volontariato, in settori o attività che non fossero strettamente legati alla propria attività professionale, cioè individui che avessero fatto qualcosa in più rispetto a quanto previsto dal proprio lavoro.

In questo modo l'analisi delle motivazioni del conferimento delle onorificenze permette di valutare anche l'impegno sociale e civile dei pediatri.

## Assistenza agli illegittimi e riforma della legge sulle adozioni

È significativo che la prima Medaglia al merito della Sanità pubblica fu conferita il 27 agosto 1955 a Giuseppe Vitetti, direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia, quello che comunemente veniva chiamato "brefotrofo" di Roma. Questo è un dato significativo, perché Vitetti si distinse per la riforma dei brefotrofi nell'ottica dell'assistenza agli orfani e agli illegittimi, per favorire il riconoscimento della maternità, della paternità, la promozione dell'allattamento al seno e in particolare per la riforma dell'adozione e dell'affidamento.

L'importanza di questo tema nel dopoguerra è dimostrata anche dal fatto che altri pediatri impegnati in questo settore furono decorati con la Medaglia d'oro. Questi erano Mario Misasi, direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Cosenza che si era dedicato particolarmente a questo problema in Calabria, e Giulio Murano, direttore della clinica universitaria dell'Università di Napoli che si era battuto per l'assistenza agli illegittimi a Napoli e in Campania.

L'impegno e l'autorevolezza che Misasi aveva acquisito su questo argomento è dimostrata dal fatto che gli fu affidata una delle tre relazioni generali del XVIII Congresso Italiano di Pediatria. In quell'occasione egli trattò il tema "Problemi attuali di assistenza agli illegittimi". I primi tre punti della conclusione della sua relazione dimostrano le problematiche del dopoguerra: «1) Si fa voto che il governo della Repubblica, prima di rendere obbligatoria la ricerca della paternità, renda possibile il riconoscimento materno. 2) Si fa voto che, in attesa di una migliore disposizione circa il giuridico riconoscimento assistenziale materno, la denuncia di nascita dei figli di ignoti debba essere fatta dagli istituti pubblici di maternità.

3) L'obbligo di ogni madre di allevare il proprio figlio almeno fino al quarto mese di vita, tranne per quei casi di conosciuta incapacità sanitaria».

L'assegnazione di una Medaglia d'oro a Giovanni Battista Migliori, avvocato e deputato al Parlamento che si era fatto paladino di modificare la legislazione sugli illegittimi, dimostra la collaborazione con la classe politica.

Anche Mario Cotellessa si era battuto per la riforma della legislazione a favore degli illegittimi. Egli era direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Chieti, deputato all'Assemblea Costituente e alto commissario all'Igiene e alla Sanità pubblica di tutti i governi De Gasperi.

Durante la direzione dell'Alto commissariato, equivalente dell'attuale Ministero della Salute, che aveva competenza per l'assegnazione delle Medaglie al merito della Sanità pubblica, nessun pediatra ricevette tale onorificenza, a dimostrazione della trasparenza e dell'assenza di conflitto di interessi della gestione di Cotellessa delle Istituzioni.

Va ricordato anche che Cotellessa ottenne grandi risultati a livello politico, tra l'altro fu lui a introdurre gli antibiotici in Italia, a rifondare l'Istituto Superiore della Sanità e a debellare la malaria in Sardegna, ma gli fu conferita la Medaglia d'oro solo dopo il termine del mandato parlamentare.

## La lotta contro la poliomielite

Fino ai primi anni del XX secolo la poliomielite, in Italia come nel resto d'Europa, determinava un numero limitato di casi. Dopo la prima grande epidemia del 1939, tuttavia, questa malattia si è presentata in successive ondate epidemiche, divenendo un grave problema sanitario sia per quanto riguardava il trattamento nella fase acuta, sia per l'emergenza derivante dal gran numero di sequele neurologiche altamente invalidanti che questa patologia com-

portava. Per questo motivo furono conferite numerose Medaglie d'oro a pediatri che si erano impegnati in questo settore.

Il secondo conferimento di una Medaglia d'oro della Sanità a un pediatra avvenne l'8 ottobre 1956, a Giuseppe Caronia.

Caronia è il più grande dei venticinque pediatri decorati con Medaglia d'oro. Nel 1914 egli scoprì la terapia contro la leishmaniosi, che rappresenta la conquista della ricerca scientifica pediatrica che ha salvato più vite umane, in particolare di migliaia di bambini in Italia e in altre zone geografiche in cui la patologia era endemica. Nel 1927, considerato antifascista dal Governo del tempo, Caronia si vide togliere la cattedra di pediatria presso l'Università degli Studi di Roma e, sempre in quegli anni, riuscì a mettere in salvo circa cento ebrei dalla persecuzione nazista durante l'occupazione della Capitale. Egli curò la figlia di Giulio Andreotti e, pur essendo specializzato in pediatria, fu medico personale di Luigi Sturzo e Alcide De Gasperi. Nel dopoguerra Caronia fu presidente del Gruppo medico parlamentare della Costituente e Rettore dell'Università di Roma, ma anche lui ottenne la Medaglia al merito della Sanità pubblica solo al termine del mandato parlamentare, conferitagli per la lotta alla poliomielite, in particolare per il suo impegno in favore della vaccinazione orale contro questa patologia.

Anche Gaetano Salvioli ottenne la Medaglia al merito della Sanità pubblica per il suo impegno nella lotta contro la poliomielite. Egli era direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Bologna, dove nel 1939 fondò il Centro antipoliomielitico presso il quale furono assistiti oltre 8.000 pazienti, in età pediatrica ma anche adulta.

Il 28 aprile 1965 fu conferita la Medaglia d'oro ad Albert Sabin, autore della scoperta del vaccino orale vivo e attenuato contro la poliomielite che ha permesso di eradicare la malattia. Questo evento dimostra quale fosse la rile-

vanza sociale e sanitaria del problema e l'attenzione delle Istituzioni verso coloro che si erano impegnati per sconfiggere questa patologia.

## Associazionismo e volontariato

Premiare i cittadini che si sono distinti nel campo del volontariato rientra nello spirito istitutivo dell'onorificenza al merito della Sanità pubblica.

Questo è il caso di Alessandro Laurinsich, direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Parma. Egli aveva realizzato presso il suo nosocomio un grande Centro riabilitativo per i postumi invalidanti della poliomielite, e aveva fondato due colonie per bambini gracili o cardiopatici, una situata a Misurina in provincia di Belluno e una a Marina di Massa. Un altro merito di Laurinsich fu quello di fondare la sezione di Parma dell'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS), che permise di effettuare una raccolta razionale e scientifica del sangue e incrementare le trasfusioni ematiche.

Laurinsich fu molto attivo anche nella sezione provinciale di Parma della Croce Rossa Italiana (CRI), di cui fu presidente dal 1947 al 1961.

Facendosi fautore di un innovativo spirito di collaborazione e integrazione fra Associazioni e Istituzioni, Laurinsich creò a Parma il Centro trasfusionale ospedaliero, gestito in collaborazione da Ospedali riuniti, CRI e AVIS.

La sezione comunale dell'AVIS di Parma ha voluto intitolare una nuova strada ad Alessandro Laurinsich, a dimostrazione e conferma della radicazione dell'opera di questo specialista nella memoria collettiva.

Per il suo impegno nel campo del volontariato anche Domenico Corda fu decorato Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica. Egli era primario pediatra emerito dell'Ospedale Santissima Trinità di Cagliari e per quasi mezzo secolo fu presidente del Comitato regionale sardo della CRI.

## Assistenza alla disabilità

Furono decorati Medaglia d'oro anche medici che si erano distinti nelle cure riabilitative, settore in cui erano presenti notevoli carenze assistenziali. Per questo sono significativi alcuni riconoscimenti assegnati a pediatri che si erano distinti in questo settore. Per questa motivazione fu decorato Luigi Spolverini, che era stato direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Roma e uno degli ultimi Senatori del Regno. Spolverini aveva risposto ai bisogni assistenziali imposti dalla poliomielite dedicandosi in particolare alla cura riabilitativa. Egli fu un pioniere della lotta contro questa patologia avendo già intuito, fin dall'osservazione dei primi casi sporadici di malattia in Italia, quali fossero le problematiche assistenziali che questa patologia poteva comportare. Pertanto, già tre anni prima dell'arrivo della grande epidemia di poliomielite del 1939, Spolverini aveva realizzato ad Ariccia, in provincia di Roma, un nosocomio dedicato alla riabilitazione delle sequele invalidanti determinate dalla poliomielite.

L'Ospedale di Ariccia è stato intitolato a Luigi Spolverini dopo la sua scomparsa, avvenuta nel 1965.

Anche la Medaglia d'oro conferita a Enrico Cheli, prima direttore dell'Istituto provinciale per l'infanzia di Modena poi della Clinica pediatrica dell'Università, dimostra il riconoscimento per l'opera che egli svolse a favore dei bambini spastici. Questi ultimi, come lo stesso specialista aveva denunciato durante diversi Congressi, rappresentavano una classe di pazienti "abbandonati" perché ritenuti non bisognosi di cure.

Durante i lavori del X Convegno nazionale del Gruppo medici IPAI e Brefotrofi, tenuto a Bologna nel novembre 1966, proprio Cheli con molta lucidità affermò: «Ora gli spastici fanno parte di un gruppo così ambiguo

che purtroppo non viene né curato, né seguito dal punto di vista del ripristino funzionale, mentre la cerebropatia spastica tutti sappiamo che inizia come tale fino dalle prime età della vita, per un evento patologico che consegue spesso al parto...».

## Innovazione ospedaliera

Come dimostrazione dell'impegno della classe pediatrica sotto ogni aspetto e in ogni settore di assistenza ai più piccoli, si valuti l'azione degli unici due specialisti che, oltre alla Medaglia d'oro, ottennero anche la Gran Croce al Merito della Repubblica: Cesare Cocchi e Camillo Ungari.

Cesare Cocchi, direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Firenze, venne nominato nel 1959 alto consulente dell'Istituto di medicina preventiva dell'infanzia dell'Ente Nazionale di Previdenza e Assistenza per i dipendenti Statali (ENPAS).

Camillo Ungari, direttore dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù e primario neonatologo, fu tra i primi a consentire alle madri di soggiornare in ospedale con i propri bambini anche durante la notte e nei Reparti di terapia intensiva.

La Medaglia d'oro conferita nel 1990 a Carlo Imperato è la dimostrazione dell'impegno dei pediatri a favore della nuova organizzazione assistenziale, determinata dalle riforme sanitarie che si sono succedute dal 1979 in poi.

Imperato favorì infatti lo sviluppo delle specialità pediatriche. Direttore della clinica pediatrica dell'Università La Sapienza di Roma dal 1973, egli aveva iniziato la propria carriera a Parma, dove nel 1948 creò il Centro medico-pedagogico e nel novembre dello stesso anno divenne assistente ordinario.

Nel 1949 Imperato istituì il Centro cardio-reumatologico, nel 1957 creò il servizio di Medicina Nucleare e nel 1961 quello di assistenza intensiva al

neonato di basso peso o affetto da malattia. Quattro anni più tardi creò il Centro di fisiopatologia respiratoria infantile e, nello stesso anno, furono ultimati i lavori per la realizzazione del Reparto autonomo dell'Istituto di puericultura, che era unico per l'Italia perché disponeva di un impianto centralizzato per il controllo elettronico di temperatura, battiti cardiaci e atti respiratori dei neonati ricoverati. Nel 1977 Imperato implementò a Roma il reparto destinato ai bambini affetti da tumori solidi e in particolare si dedicò all'organizzazione del *day hospital* pediatrico.

## La Medaglia al trionfo della vita

Un altro decorato, Giuseppe Roberto Burgio, direttore della Clinica pediatrica dell'Università di Pavia, è stato colui che ha promosso la Trapiantologia in Italia.

Il 3 aprile 1987 fu effettuato con successo il trapianto di midollo osseo "dal fratellino programmato". In quegli anni fece scalpore la storia di una bimba di sei anni malata di leucemia mieloide cronica che non poteva disporre di alcun donatore di midollo compatibile nella propria famiglia. I genitori, pur di salvarla, avevano messo al mondo un altro bambino, con la speranza che potesse donare il proprio midollo alla sorella. L'intervento ebbe successo e la bambina guarì, ma nonostante questo la scelta di Burgio di consigliare ai genitori una nuova gravidanza animò a livello nazionale un notevole dibattito, anche piuttosto acceso. Fra chi andava contro l'operato di Burgio c'era anche il Premio Nobel Rita Levi Montalcini, che riteneva non etico concepire un bambino per salvarne un altro. Fra i favorevoli, invece, Marcello Pera, che in seguito sarebbe diventato presidente del Senato della Repubblica e che sosteneva che in alcune circo-

stanze si dovesse tenere in considerazione il fatto che si donava una vita per salvarne un'altra.

Chiara la scelta delle Istituzioni, basta controllare alcune date: il trapianto di midollo alla bimba avvenne il 3 aprile 1987, il successivo conferimento di una Medaglia d'oro il 30 marzo 1990, quando l'allora Ministero della Sanità decorò proprio Giuseppe Roberto Burgio. Questo era un modo chiaro per dimostrare come le Istituzioni fossero a difesa della vita.

## Ricerca italiana e Medaglia d'oro

Una ricerca sistematica effettuata dall'autore ha consentito di evidenziare le dodici maggiori scoperte della ricerca pediatrica italiana. Ebbene, sei di queste hanno ottenuto la Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica, a dimostrazione che questi pediatri sono stati non solo grandi scienziati, ma anche benemeriti per la società.

Nel 1914 Giuseppe Caronia scoprì insieme a Giovanni Di Cristina la cura della leishmaniosi viscerale infantile, che si basava sulla somministrazione per via endovenosa di antimonio sotto forma di tartaro stibiato. Per comprendere l'importanza della scoperta si consideri che ancora oggi la terapia viene effettuata con i derivati antimoniali.

Giovanni De Toni descrisse una turba costituzionale della funzione renale, l'insufficienza del tubulo prossimale responsabile di una peculiare forma di rachitismo.

Michele Gerbasi identificò l'"anemia perniciosiforme megaloblastica del lattante" dovuta a carenza in proteine animali, perciò con deficit del fattore estrinseco antianemico-pernicioso di Castle, mentre un suo allievo, Ignazio Gatto, dimostrò per primo al mondo che la talassemia era ereditaria e riconobbe la forma omozigote ed etero-

rozigote di questa patologia.

Cesare Cocchi mise a punto la terapia della meningite tubercolare con la streptomina per via endorachidea a dosi quotidiane ridotte, in tal modo gli effetti tossici indesiderati del farmaco diminuirono e le guarigioni aumentarono.

Nel 1958 Carlo Imperato segnalò per la prima volta un caso di ipofibrinogenemia, dimostrando una concomitante fibrinoastenia.

## Nel terzo millennio l'oncoematologia

Le uniche due Medaglie d'oro conferite a pediatri nel terzo millennio sono particolarmente significative. Innanzitutto il conferimento di entrambe è avvenuto a un anno di distanza (2004 e 2005) in occasione della giornata mondiale della Sanità, che cade il 7 aprile. Oltre a tutto, entrambi questi specialisti erano oncoematologi.

La prima Medaglia d'oro fu riconosciuta a Luisa Massimo, primario emerito di oncoematologia presso l'Istituto Gaslini di Genova e prima pediatra donna a essere decorata con la Medaglia d'oro. L'anno successivo fu Franco Locatelli a essere insignito di questa onorificenza. Egli aveva 44 anni ed è il più giovane pediatra che abbia ricevuto un riconoscimento di questo genere.

Locatelli, allora direttore della struttura complessa ospedaliera di oncoematologia pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia, attualmente è ordinario di pediatria a Roma e direttore all'ospedale pediatrico Bambino Gesù. Egli ha condotto importanti studi e sperimentazioni nel campo dell'oncoematologia pediatrica e delle applicazioni terapeutiche delle cellule staminali.

È significativo anche il fatto che il conferimento sia avvenuto a due oncoematologi, specialisti in un settore

che si è notevolmente sviluppato e ha permesso di ottenere importanti risultati nel trattamento di tali patologie, come nel caso della leucemia linfoblastica acuta.

La possibilità di conoscere meglio la storia naturale della leucemia linfoblastica acuta aveva consentito di implementare nuovi schemi terapeutici, impiegando farmaci già noti negli anni '60. Questo ha permesso di modificare la definizione stessa della patologia, non più malattia fatale ma al contrario patologia dalla quale si può guarire nel 75% dei casi, tanto che la sua storia si può a ragione definire come "storia di un successo".

## In 70 anni: dagli orfani alle staminali

Nell'arco degli anni che hanno visto i venticinque conferimenti delle Medaglie d'oro si è passati dall'emergenza orfani e illegittimi, ricordo della seconda guerra mondiale, sino ad arrivare, mezzo secolo dopo, all'applicazione pratica dei più avanzati progressi della scienza e della medicina.

Nel 1947, in occasione del XVIII Congresso Italiano di Pediatria che si tenne a Pisa, Mario Cotellessa concluse il suo intervento affermando: "Molti gravi problemi devono essere radicalmente affrontati, e fra questi l'assistenza al bambino, la cui mortalità è ancora molto elevata, non è tra gli ultimi".

In settant'anni di storia repubblicana siamo arrivati a essere una delle Nazioni con il migliore sistema sanitario al mondo, con uno dei più bassi livelli di mortalità infantile. Tutto ciò è avvenuto grazie al contributo di tutti, ma i venticinque pediatri decorati con la Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica restano delle eccellenze e dei punti di riferimento nella storia della Repubblica e della Sanità italiana.

## Medaglie ai Benemeriti della salute pubblica e al merito della Sanità pubblica

### L'evoluzione del concetto di salute attraverso le normative

Gli Stati preunitari avevano previsto vari riconoscimenti per ricompensare i cittadini che si fossero distinti, in particolare, nel settore della Sanità. Questo dimostrava quanto, anche nei secoli precedenti, i problemi igienico-sanitari avessero un'importanza significativa.

Dopo l'unificazione nazionale venne istituita un'onorificenza anche per questo settore. Per tale riconoscimento, come avvenuto per i vari Sistemi Sanitari preunitari, l'opera legislativa fu tesa a recepire e unificare normative e sistemi organizzativi precedenti. Fu istituita una medaglia di benemerita. (Cfr. R.D. 28 agosto 1867, n. 3872, Coniazione di una medaglia destinata a premiare le persone che si rendono in modo eminente benemerite in occasione di qualche morbo epidermico pericoloso).

Con l'unità d'Italia furono emanate due leggi valide su tutto il territorio nazionale. La prima era del 1865 (20 marzo 1865 n. 2248, con due regolamenti di esecuzione del 1865 e 1874) il cui allegato C dettava l'organizzazione sanitaria del giovane Stato, in cui la tutela del-

la salute pubblica era affidata, a livello centrale, al Ministro dell'Interno e, sotto la sua dipendenza, in sede periferica, ai Prefetti e ai Sindaci.

Nella fase di elaborazione della prima riforma sanitaria italiana, emanata da Francesco Crispi (L. 22 dicembre 1888 n. 5849) fu perfezionata l'onorificenza di benemerita della salute pubblica. (Cfr. R.D. 25 febbraio 1886, n. 3706, Regio decreto che aggiunge l'attestazione di benemerita alle ricompense stabilite per i benemeriti della salute pubblica).

L'emergenza sanitaria, sociale e assistenziale determinata dalla Grande Guerra indusse lo Stato a istituire una medaglia al merito della Sanità pubblica. Tutta la popolazione italiana in quel periodo storico fu coinvolta nell'assistenza e nel soccorso sanitario: dai militari, medici e aiutanti di Sanità, ai settori del volontariato (si pensi alla CRI), sia in prima linea sia nelle retrovie, ma l'intera popolazione aiutava feriti, orfani e famiglie bisognose e in questo settore c'erano comitati di patronesse e associazioni della società civile. (Cfr. D.Lgt. 7 luglio 1918, n. 1048, Istituzione di una medaglia al merito della sanità pubblica).

È evidente lo spirito del legislatore alla base della normativa con cui si passava dalla, pur meritoria, benemerita, in cui era prevalente l'attività della singola persona o associazione, alla tutela del

diritto alla salute. È significativo anche l'anno in cui è stata istituita questa Medaglia. La Grande Guerra era ancora in piena attività, senza che se ne potesse intravedere la fine, come si nota dalle ultime battaglie combattute in questo periodo. Proprio in questo panorama, tra l'enfaticizzazione delle benemerite belliche e l'esaltazione degli atti di eroismo, fu istituita la Medaglia al merito della Sanità pubblica, che privilegiava non tanto le benemerite in combattimento, ma piuttosto gli interventi sanitari, condotti anche nelle retrovie. In questo modo si può apprezzare come, nonostante le distruzioni provocate dalla guerra e la mentalità militaresca del periodo, si continuasse a pensare alla tutela della salute.

Dopo la proclamazione della Repubblica fu recepita immediatamente l'onorificenza al merito dell'Igiene e della salute pubblica, a dimostrazione della sensibilità delle Istituzioni in campo sanitario. (Cfr. D.C.P.S. 25 ottobre 1946, n. 344, Conferimento di ricompense ai benemeriti dell'igiene e della salute pubblica; D.P.R. 17 maggio 1952, n. 637, Nuove caratteristiche delle medaglie ai benemeriti della salute pubblica ed al merito della sanità pubblica e modificazione della Commissione consultiva per il loro conferimento).

### I venticinque pediatri Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica

<i>Nome e cognome del decorato</i>	<i>Qualifica al momento del conferimento</i>	<i>Data del conferimento</i>	<i>Altre onorificenze della Repubblica italiana (data del conferimento)</i>
Giuseppe Vitetti	Direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Roma	27/08/1955	
Giuseppe Caronia	Emerito di pediatria presso l'Università di Roma	08/10/1959	
Michele Gerbasi	Ordinario di pediatria presso l'Università di Palermo	08/10/1959	Grande Ufficiale dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (27/12/1960)
Giovanni De Toni	Ordinario di pediatria presso l'Università di Genova	03/04/1961	Grande Ufficiale dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (17/08/1962) Di iniziativa del Presidente della Repubblica
Gino Frontali	Emerito di pediatria presso l'Università di Roma	03/04/1961	
Gaetano Salvioli	Ordinario di pediatria presso l'Università di Bologna	24/11/1961	Grande Ufficiale dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (27/12/1969) Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (02/06/1963)
Salvatore Barberi	Ordinario di pediatria presso l'Università di Messina	17/12/1962	17/12/1962 Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (31/07/1973)

<i>Nome e cognome del decorato</i>	<i>Qualifica al momento del conferimento</i>	<i>Data del conferimento</i>	<i>Altre onorificenze della Repubblica italiana (data del conferimento)</i>
Luigi Auricchio	Ordinario di pediatria presso l'Università di Napoli	30/03/1963	Grande Ufficiale dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (27/12/1969) Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (02/06/1962)
Mario Cotellessa	Direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Chieti	30/03/1963	
Luigi Spolverini	Emerito di pediatria presso l'Università di Roma	13/09/1963	
Camillo Ungari	Direttore dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù	22/04/1964	Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (08/12/1971)
Mario Misasi	Direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Cosenza	12/12/1964	
Ignazio Gatto	Ordinario di puericultura presso l'Università di Palermo	27/01/1966	Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (02/06/1970)
Alessandro Laurinsich	Ordinario di pediatria presso l'Università di Parma	27/01/1966	
Cesare Cocchi alla memoria	Già ordinario di pediatria presso l'Università di Firenze	20/06/1967	Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (02/06/1957) Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (02/06/1966) Alla memoria
Arrigo Colarizi	Ordinario di pediatria presso l'Università di Roma	15/12/1970	
Giulio Murano	Ordinario di pediatria presso l'Università di Napoli	14/01/1972	14/01/1972 Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (14/06/1975)
Renato Pachioli	Ordinario di pediatria presso l'Università di Modena	24/06/1972	
Domenico Corda	Primario pediatra emerito "Santissima Trinità" di Cagliari	27/03/1980	Grande Ufficiale dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (02/06/1984)
Giorgio Giovannelli	Ordinario di pediatria presso l'Università di Parma	01/12/1982	
Giuseppe Roberto Burgio	Ordinario di pediatria presso l'Università di Pavia	30/03/1990	Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (02/06/1978) Commendatore dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana (20/12/2004) Di iniziativa del Presidente della Repubblica
Carlo Imperato	Ordinario di pediatria presso l'Università di Roma	30/03/1990	Medaglia d'oro ai benemeriti della scienza e cultura 16/01/1993
Enrico Cheli	Ordinario di pediatria presso l'Università di Modena	27/03/1992	Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola della cultura e dell'arte (20/11/1989)
Luisa Massimo	Primario pediatra emerito dell'IRCCS "Istituto Giannina Gaslini" di Genova	07/04/2004	
Franco Locatelli	Direttore della struttura complessa ospedaliera di oncematologia pediatrica dell'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia	07/04/2005	

## ALBUM

### Fotostoria della Repubblica attraverso le immagini dei pediatri Medaglia d'oro

Le immagini dell'impegno e delle iniziative dei venticinque pediatri decorati con Medaglia d'oro rappresentano una originale fotostoria della Repubblica e scandiscono, spesso in modo quasi dimenticato, momenti importanti della vita nazionale, for-

nendo un importante documento che abbraccia tutto il percorso della Repubblica.

È significativo che la prima fotografia, quella del 1946 che documenta la prima riunione del Gruppo medico parlamentare, sia l'unica testimonianza del lavoro dell'Assemblea Costituente fuori dell'Aula, documento così importante che, conservato nell'archivio personale di chi scrive, fu esposto nel-

la mostra la Rinascita del Parlamento, realizzata nel 2006 dalla Camera dei Deputati. Le fotografie illustrano i congressi svolti e le iniziative realizzate.

Fino ad arrivare al 2010, col primo evento organizzato in ambito pediatrico per i centocinquanta anni dell'Unità Nazionale, le foto scandiscono in modo istituzionale questi anni, dall'assemblea costituente all'anniversario dell'Unità Nazionale.

**Figura 1**

Roma, Palazzo Montecitorio, 18 luglio 1946. Prima riunione del Gruppo medico. Giuseppe Caronia, Medaglia d'oro, fu eletto presidente del "Gruppo medico parlamentare" dell'Assemblea Costituente. Da sinistra, in piedi: Piero Fornara, primario pediatra di Novara, e Mario Meriggi. Seduti: Ezio Coppa, Giovanni Caso, Giuseppe Alberti (gli sarà conferita la Medaglia d'oro il 1 febbraio 1957) Giuseppe Caronia, Mario Cotellessa (Medaglia d'oro), Diego D'Amico, Beniamino De Maria (gli sarà conferita la Medaglia d'oro il 17 dicembre 1962). Questa è una fotografia fondamentale per la storia della Repubblica, perché testimonia il lavoro dell'Assemblea Costituente fuori dall'Aula, documento così importante che, conservato nell'archivio personale di chi scrive, fu esposto in occasione della mostra "La Rinascita del Parlamento" realizzata nel 2006 dalla Camera dei Deputati.

**Figura 2**

San Giovanni Rotondo (Foggia) 1949. Mario Cotellessa visita il cantiere del nuovo ospedale con Padre Pio da Pietralcina, in seguito proclamato Santo. Mario Cotellessa fu direttore dell'Istituto provinciale per l'assistenza all'infanzia di Chieti. In seguito fu primario pediatra di Chieti. Dal 1948 al 1953 fu alto commissario all'Igiene e alla Sanità pubblica, equivalente dell'attuale Ministro della Salute.

**Figura 3**

Roma, gennaio 1964. Arrigo Colarizi (primo da sinistra che indossa il camice), direttore della Clinica pediatrica dell'Università e Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica il 15 dicembre 1970, accompagna il Presidente della Repubblica Antonio Segni (al centro) nella visita ai reparti della Clinica pediatrica. La visita colpì particolarmente il Presidente, che scrisse al Ministro dei Lavori pubblici Giovanni Pieraccini chiedendogli di seguire con attenzione



il potenziamento della struttura. Proprio il Presidente Segni il primo febbraio scrisse al ministro Pieraccini dicendo: "Carissimo Ministro, ho avuto occasione nello scorso mese di [visitare] varie volte la clinica Pediatrica dell'Università di Roma. L'attuale titolare, prof. Arrigo Colarizi, sta facendo grandi sforzi per rimetterla a posto. Ma, per quanto sia stato in precedenza sostenuto dal Ministero con l'esecuzione di diverse opere, resta ancora molto da fare per renderla idonea ai compiti, sanitari e scientifici, di una clinica - di primaria importanza - dell'Università di Roma. Ti pregherei vivamente di voler sentire il prof. Colarizi, e volerlo aiutare per la sua clinica [parole incomprensibili] l'Università e la città. Molti cordiali saluti, Tuo aff. Segni". Il Ministro Pieraccini aderì alla richiesta del Presidente della Repubblica, che, in seguito scrisse di nuovo al Ministro: "Ca-

rissimo ministro, ti sono molto grato per aver aderito al mio interessamento per la clinica pediatrica dell'Università. Affettuosi saluti, A. Segni». (Le lettere sono conservate nell'Archivio Pieraccini, presso la Fondazione Filippo Turati).

**Figura 4**

Roma, dicembre 1970, Clinica Pediatrica dell'Università. Il Sommo Pontefice, Paolo VI, in seguito proclamato Beato, visita i reparti accompagnato dal direttore della struttura, Arrigo Colarizi. Il Sommo Pontefice restò particolarmente colpito dalla visita alla clinica pediatrica e dall'incontro con i bambini, come espresse, tramite il Cardinale Segretario di Stato Jean-Marie Villot, in un telegramma inviato a Colarizi il 31 dicembre 1970: "Sommo Pontefice ricordando con paterna soddisfazione, sua visita in codesta clinica pediatrica et

fervida accoglienza ricevuta ringrazia vivamente signoria vostra per devote espressioni augurali inviate occasioni feste natalizie et impegno celesti doni serenità, letizia e pace Divin Salvatore in parte volentieri a lei assistenti infermieri et cari bambini particolare Benedizione Apostolica. Cardinale Villot» (Il telegramma è conservato nell'archivio di Patrizia Colarizi a Roma).

**Figura 5**

Roma, 7 aprile 2004, giornata mondiale della Sanità, il presidente della Repubblica, Carlo Azelio Ciampi (a destra) decora Luisa Massimo (a sinistra), la prima pediatra donna a ricevere la Medaglia d'oro al merito della Sanità pubblica.

**Figura 6**

Roma, 20 novembre 2010, Sala della Promoteca del Campidoglio. Primo evento organizzato in ambito pediatrico per i centocinquanta anni dell'Unità Nazionale: Convegno nazionale "Cura e tutela del bambino dall'Unità d'Italia a oggi. 1861-2011". Da sinistra: Vincenzo Paglia, Giuseppe Roberto Burgio, Luciano Baldini, Franco Frabboni, Italo Farnetani, Alberto Asor Rosa, Adriano Ossicini.



Figura 4



Figura 6



Figura 5

## Bibliografia

- Farnetani I. Quei medici che fecero la Costituente, in *Corriere della Sera*. 3 giugno 2006;pag. 56.
- Ricci AG, a cura di. Verbalì della Presidenza del Consiglio dei Ministri, luglio 1943-maggio 1948, vol. IV, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria, Roma 1995;pag. 501-3.
- Farnetani I, Farnetani F. Il Gruppo medico parlamentare della Costituente: ai pediatri la presidenza e la maggioranza relativa. In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Cento (FE): Editeam; 2006;pag. 13-17.
- Farnetani I, Farnetani F. I medici del Gruppo medico parlamentare della Costituente. In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Cento (FE): Editeam; 2006;pag. 18-23.
- Farnetani I. Rocco Jemma, Comune di Laureana di Borrello, Laureana di Borrello (RC), 2006.
- Vitetti G. Il valore dell'istituto giuridico dell'adozione nel settore degli illegittimi, Roma: Pontificia Opera di assistenza, [dopo il 1961].
- A. Pazzini. Storia della facoltà medica di Roma. Istituto di storia della medicina, Roma 1961.
- I medici della Costituente. *Pensiero medico*, gennaio 1946, n. 115, pag. 5.
- Pavan A. Caronia, Giuseppe. In: *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 1988;pag. 665-6.
- Caronia, Giuseppe. In: *Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, Il Appendice 1948*;pag. 511.
- Caronia, Giuseppe. I. Fischer, *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der Letzten fünfzig Jahre*, I, München-Berlin 1962;pag. 220-1.
- Maggioni G. Roma. *Riv it pediatr.* 1991;17 (suppl 3):12-4,26.
- Presidenti della Società Italiana di Pediatria (1898-2000). *Riv it pediatr.* 2000;26 (suppl 4):23-6.
- Burgio G. R. Caronia: lo scienziato rettore visto da un maestro. In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Bologna: Editeam; 2006;pag. 24-26.
- Burgio GR. Prefazione. In: Farnetani I. Rocco Jemma il più grande pediatra italiano. *Limbadi (VV): Cogral*;2006. p. [5].
- Andreotti G. Caronia: visto da vicino da Andreotti. In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Bologna: Editeam; 2006;pag. 27-8.
- Farnetani I. L'espulsione dei pediatri ebrei. *Articolo 33* 2011;3:67-70.
- Farnetani I. Jemma, Rocco. In: *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 2004. vol. 62;pag. 193-6.
- Farnetani I. I pediatri della Costituente. *The Italian Journal of Paediatrics* 2006;32 (suppl. 1):8.
- Farnetani I, Farnetani F, Bona G et al. Maria Sandrucci: al passo coi tempi della scienza, testimone delle pari opportunità. *Minerva Pediatrica* 2011; 62:149-62.
- Burgio GR. L'assistenza ai bambini. Modi di vivere. Contesti. Evoluzioni. In: *Sintesi delle relazioni Cura e tutela del bambino dall'unità d'Italia ad oggi*. 1861-2011. Roma 20 novembre 2010, Sala della Promoteca del Campidoglio Piazza del Campidoglio. Morlupo (Roma): VEAT Litografia snc, 2010;pag. 13-6.
- Burgio GR. Bambini e adolescenti nei 150 anni dalla Unificazione del Regno d'Italia. Un profilo sociale e pediatrico. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2011; 6:12-33.
- Farnetani I. Qualche notazione di storia della pediatria, in margine alla V edizione di *Pediatria Essenziale*. Postfazione. In: Burgio GR, editor. *Pediatria Essenziale*. 5a Ed. Milano: Edi-Ermes; 2012. ISBN: 9788870512250. vol. 2°;pag. 1757-64.
- Farnetani I, Farnetani F. La top twelve della ricerca italiana. *Minerva Pediatr.* 2015; 67(5):437-50.
- Misasi M. Problemi sociali dell'assistenza agli illegittimi. *Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria*, (a cura di) Fiore G. - Gentili A., Pisa 31 maggio - 1-2-3-4 giugno 1947, Pisa, Industrie Grafiche V. Lischi e Figli;pag. 235-63.
- Bulgarelli R. Genova. *Riv Ital Pediatr.* 1991;17 (suppl. 3):3-4.
- Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, ad indicem*.
- Burgio GR. De Toni, Giovanni. In: *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 1991 vol. 39; 468-70.
- De Toni, Giovanni, *Enciclopedia Motta*, Milano, Federico Motta Editore, 19905, vol. 5°;pag. 466.
- De Toni, Giovanni, *Panorama biografico degli italiani di oggi* Curcio, Roma, 1956, vol. 1;pag 536.
- Farnetani I, Farnetani F., I 135 Anni dell'insegnamento pediatrico a Genova, «*Pediatria Preventiva & Sociale*» 2012, vol. 7, pag. 15-24.
- Cavazzuti GB. Modena. *Riv it pediatr.* 1991; 17 (suppl 3):36-8.
- Cavazzuti GB La pediatria a Modena. *Grand'Angolo di Edit-Symposia. Pediatria e Neonatologia* [VIII] (2001), pag. 65-72.
- Burgio GR. Frontali, Gino. In: *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 1998, vol. 50, pag. 605-6.
- Farnetani I, Farnetani F, Masetti A. Contributo dei Medici Militari Pediatri alla Prima Guerra Mondiale. *Giornale di medicina militare* 2010; 160: 37-52.
- Scritti in onore di Michele Gerbasi. Napoli: Stabilimento Tipografico G. Genovese; 1970.
- Burgio GR. Gerbasi, Michele. In: *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 1999, vol. 53;pag. 383-5.
- Burgio GR. Michele Gerbasi: un caposcuola. *Grand'Angolo di Edit-Symposia. Pediatria e Neonatologia* 2007; 14:25-6.
- Farnetani I, Farnetani F. 1903-2003: primo centenario dell'insegnamento della pediatria a Palermo. *Quaderni di pediatria* 2003;2(2):216.
- Salvioli, Gaetano, *Enciclopedia Motta*, Milano, Federico Motta Editore, 19905, vol. 15°;pag. 39.
- Salvioli, Gaetano, *Panorama biografico degli italiani di oggi* Curcio, Roma, 1956, vol. 2;pag. 1370.
- Farnetani I. *Pediatria nazionale a Modena. Atti e memorie. Memorie scientifiche, giuridiche, letterarie*. Accademia Nazionale di Scienze Lettere e Arti di Modena. 2014;8-17 (2):357-411.
- Farnetani I. Era modenese e socio corrispondente il pediatra dell'Alma Mater Gaetano Salvioli nel CXX anniversario della nascita. *Atti e memorie. Memorie scientifiche, giuridiche, letterarie*. Accademia Nazionale di Scienze Lettere e Arti di Modena. 2014; 8-17 (2):453-74.
- Scritti in onore del prof. Gaetano Salvioli nel XXX anno d'insegnamento, Parma, Scuola Tipografica Benedettina, 1964.
- Barbieri F. Taddei F. *L'Accademia Nazionale di Scienze, Lettere ed Arti di Modena dalle origini (1683) al 2005*. Modena, Mucchi, 2006. Tomo I, p. pag. 300.
- Farnetani I, Farnetani F. Gaetano Salvioli, uomo, medico, scienziato: un testimone del tempo. *Pediatria preventiva & sociale*, 9 (2014); 9:33-6.
- Curriculum Vitae* Elenco e riassunto delle pubblicazioni, elenco dei titoli del dott. Gaetano Salvioli, Padova, Tip. Del Messaggero 1925.
- Salvioli G P. Bologna. *Riv it pediatr.* 1991; 17 (suppl 3):2-4.
- Salvioli GP. La pediatria a Bologna, *Grand'Angolo di Edit Symposia - pediatria e neonatologia* 8 (2001);8:55-8.
- Farnetani I, Farnetani F. Mario Cotellessa è stato il primo pediatra ministro della sanità. In: Farnetani I, editor. *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. Cento (FE): Editeam; 2006;pag. 39-49.
- Bulgarelli R. Gli antibiotici arrivarono in Italia grazie a Cotellessa, In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Bologna: Editeam; 2006;pag. 50-3.
- Andreotti G. Cotellessa visto da vicino da Andreotti, In *Pediatri e medici alla Costituente. Un pezzo sconosciuto di storia della Repubblica*. A cura di Italo Farnetani. Bologna: Editeam; 2006;pag. 54-5.
- Andreotti G. Mario Cotellessa in Nonni della Repubblica. Milano: Rizzoli, 2002;pag. 79-80.
- Barberi S. Messina. *Riv it pediatr.* 1993;19 (suppl 1):10-2.
- Scritti medici in onore di L. Auricchio nel XXX anno d'insegnamento. Napoli, Stab. Tip. Genovese, 1963.
- Bacchini M.R. La letteratura pediatrica a Napoli: "La Pediatria". *Pediatria oggi* medica e chirurgica 1969;16: 255-8.
- Napoli. *Riv it pediatr.* 1993;19 (suppl 1):13-4.
- Farnetani I, Farnetani F. Napoli: la capitale storica della pediatria italiana. *Minerva Pediatr.* 2008;60:365-81.
- Scritti in onore del prof. Camillo Ungari per il 25. di direttore e di primario, a cura di Cesare Rossoni *Aggiornamento pediatrico*. 1978; 29 (dic.):numero speciale.
- Sironi VA, Napoli C, editors. *I piccoli Malati del Gianicolo*. Bari: Editori Laterza;2000.
- Farnetani I, Farnetani F. Antonino Longo: la scuola di Concetti e la nascita della pediatria a Catania. *Minerva Pediatrica* 2007; 59:825-38.
- Annuario pediatrico italiano [Padova]: Mion; 1978.
- Farnetani I. Storia della pediatria italiana, Società Italiana di Pediatria, Genova, 2008. ISBN 978-88-905768-0-5.
- Cotellessa M. Intervento in discussione. *Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria*, (a cura di) Fiore G., Gentili A., Pisa 31 maggio - 1-2-3-4 giugno 1947, Pisa, Industrie Grafiche V. Lischi e Figli, pag. 686-8.
- Università degli Studi di Palermo. *Annuario Accademico anno 1968-69*. Palermo: Arti Grafiche Montaina; 1969. pag. 115-6, 222, 341.
- Università degli Studi di Palermo. *Annuario Accademico anno 1969-70*. Palermo: Tip. S. Montaina; 1970. pag. 70, 73, 198.
- Murano G. *Necrologio* [Ignazio Gatto]. *La Pediatria* 1971; 79:418-9.
- Schilirò C. Spigolature storiche sull'ematologia pediatrica in Italia. In: *Andrea di Cataldo. Argomenti di ematologia*. Catania: Università di Catania; 2001. pag. 17-30.

- Farnetani I. Laurinsich, Alessandro Dizionario Biografico degli Italiani Treccani, Roma 2005 vol. 64: 221-5.
- [senza autore] È morto il prof. Laurinsich pediatra di fama internazionale. Gazzetta di Parma, 3 febbraio 1969, pag. 11.
- Imperato C., Necrologio di Alessandro Laurinsich, Il Lattante, XXXX (1969), pag. 97-100.
- Laurinsich, Alessandro, Enciclopedia Motta, Milano (19905), vol. IX, pag. 518.
- Farnetani I. Laurinsich, Alessandro Dizionario Biografico degli Italiani Treccani, Roma 2005 vol. 64:221-5.
- Farnetani I, Farnetani F. Alessandro Laurinsich, protagonista dei progressi della pediatria del XX secolo. Minerva Pediatr 2007;59:71-82.
- Farnetani F, Farnetani I. Alessandro Laurinsich: università e territorio. Quaderni di pediatria 2003; 2 (2):215-6.
- Moretti M. Parma. Riv Ital Pediatria 1991; 17 (suppl.3):12-3.
- Giovannelli G. et al. 1900-2000. Un secolo di pediatria a Parma. Acta Bio-medica de "l'Ateneo Parmense" 2000;71: 15-24.
- Sp. [Isabella Spanioli], Un seminario dedicato a Laurinsich. Gazzetta di Parma, 18 settembre 2006, pag. 9.
- Conti N. Avis, il centro prelievi in ricordo di Laurinsich. Gazzetta di Parma, 25 novembre 2012, pag. 19.
- Necrologio [Cesare Cocchi]. Rivista di clinica Pediatrica. 1965;75: I-IV.
- Cantani A. Cocchi, Cesare. In: Dizionario Biografico degli Italiani. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani; 1982, vol. 26, pag. 463-4.
- Monterisi N., Parigi P., 1884-1984 cento anni di vita dell'ospedale infantile «Anna Meyer» di Firenze, Firenze 1984.
- Ragazzini F. Firenze. Riv Ital Pediatria 1991; 17 (suppl.3):42-4.
- Scritti dedicati a Arrigo Colarizi nel 30° anno di insegnamento, Reggio Emilia, Editrice AGE, 1974, pag. 5-9.
- Colarizi, Arrigo, Enciclopedia Motta, Milano, Federico Motta Editore, 19905, vol. 4°, pag. 460.
- Colarizi, Arrigo, Panorama biografico degli italiani di oggi Curcio, Roma, 1956, vol. 1, pag. 400.
- G. Murano, [necrologio] La Pediatria, LXXXIII (1975), pag. 406-8.
- Il racconto di Marcello Orzalesi, in Giancarlo Cerasoli, Francesco Ciotti, Pediatri e bambini, Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna (RN), 2013. pag. 136-7.
- Marseglia G.L. Pavia. Riv it pediatr. 1991; 17 (Suppl. 3):27-9.
- Pachioli, Renato, Enciclopedia Motta, Milano, Federico Motta Editore, 19905, vol. 13°, pag. 36.
- Pachioli Renato, Panorama biografico degli italiani di oggi Curcio, Roma, 1956, vol. 2, pag. 1117.
- Balli F. Renato Pachioli e la scuola pediatrica modenese. Atti e memorie. Memorie scientifiche, giuridiche, letterarie. Accademia Nazionale di Scienze Lettere e Arti di Modena. 2014;8-17 (2):413-27.
- Macciotta A. Cagliari. Riv it pediatr 1993; 19 (suppl 1):13-4.
- Farnetani I, Farnetani F. Carlo Imperato: 50 anni di pediatria. In: Bisson GP, editor. Giornate pediatriche d'inverno. Atti del XXVI Congresso europeo; 9-13 febbraio 2004; Madonna di Campiglio (TN). Cles (TN): Mondadori; 2004. pag. 9-16.
- Farnetani I. Carlo Imperato università e innovazione. Grand'Angolo di Edit-Symposia. Pediatria e Neonatologia 2005; 12:79-80.
- Farnetani I. Pediatria a Roma, Corriere Medico, anno IV, 29 settembre 1987 n. 114, pag. 2.
- M. Moretti, Carlo Imperato: un maestro ed un amico, in Giornate pediatriche d'inverno di Madonna di Campiglio 4-9 febbraio 2001, Atti a cura di G.P. Bisson, Cles (TN), 2001, [pag. 3-4].
- Notiziario della Società italiana di pediatria, Riv it pediatr. 1982; 8:140-5;683-4.
- Marta Pizzocaro, «Il mio lungo viaggio nella cura dei piccoli» Il professor Burgio presenta domani alla libreria Feltrineli la nuova edizione del manuale "La pediatria essenziale". Interviene Italo Farnetani, La Provincia Pavese, 7 marzo 2013, pag. 47.
- Viaggio nella pediatria moderna assieme ai luminari Burgio e Farnetani. Il Giorno – Pavia e provincia, 8 marzo 2013.
- Domani al 'Maggio pediatrico pavese' la presentazione di un volume di Giuseppe Burgio. Il Giorno – Pavia e Provincia, 10 maggio 2013, pag. XI.
- Il ricordo di Italo Farnetani In quel libro presentato a Pavia l'eredità intellettuale e professionale di Burgio. La Provincia Pavese, 9 maggio 2014, pag. 9.
- Cerasoli G, Ciotti F. Il racconto di Roberto Burgio. In: Cerasoli G, Ciotti F. Pediatri e bambini. Santarcangelo di Romagna (RN):Maggioli Editore; 2013. pag. 17-25.
- Farnetani I. Intervista sul bambino e l'adolescente a Roberto Burgio. Pediatria Preventiva & Sociale 2013; 8:31-35.
- Farnetani F, Farnetani I. Giuseppe Roberto Burgio (1919-2014). Minerva Pediatr. 2014; 66:151-60.
- Farnetani I, Farnetani F. Roberto Burgio: the scientist at the service of every new life born into the world Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). 2014;3 (1).
- Farnetani I. Commemorazione Giuseppe Roberto Burgio (1919-2014). Biografie mediche 2014; 3:59-60.
- Commemorazione del professor Roberto Burgio Il mazzese che è stato uno dei grandi pediatri del mondo, pubblicazione di un inedito, a cura di Italo Farnetani. Città di Mazara del Vallo, 8 marzo 2015.
- Massimo L. Per non dimenticare: storia dell'Oncologia Pediatrica a Genova tra il 1938 e il 1986. Pediatria Preventiva & Sociale 2012; 7 (1):27-9.
- Infante A., Borghi L., a cura di. Ai bambini e ai fiori, lo splendore del sole Il ruolo dell' Istituto Gaslini nella storia della pediatria, Rizzoli, Milano, 2015.
- Mottola G.M. Staminali moltiplicate in vitro Bimba guarita con il trapianto. Corriere della Sera. 24 aprile 2005, p.51.
- Cremonese A. Talassemia, un bambino guarito dalle staminali. Corriere della Sera. 7 settembre 2004 pag. 8.

Per contattare l'autore **Italo Farnetani**: [italo.farnetani@unimib.it](mailto:italo.farnetani@unimib.it)



# La dermatite atopica: cosa consigliare per una gestione integrata

Lorenzoni F, Botti M, Vellere I, Angelucci C, Di Mauro C\*, Peroni D

Clinica Pediatrica, Università di Pisa

\*Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli

## Parole chiave

epidermide, Dermatite Atopica, corticosteroidi

## Key words

skin, Atopic Dermatitis, corticosteroids

## Riassunto

La cute raggiunge la completa maturità dopo i primi anni di vita, pertanto nei bimbi la sua funzione di barriera è meno funzionale che negli adulti e la pelle risulta maggiormente sensibile ad agenti chimici, fisici e alle aggressioni microbiche, tendendo a disidratarsi facilmente. In alcune circostanze, la cute può essere sottoposta a uno stato di infiammazione cronica che la rende ulteriormente vulnerabile all'azione di agenti esterni, e la dermatite atopica è una delle più frequenti condizioni in cui ciò si verifica in età pediatrica. L'insorgenza di questa condizione è correlata a fattori genetici e ambientali, il decorso del disturbo è cronico-recidivante. Il trattamento della dermatite atopica prevede una terapia di base con emollienti supportata da misure comportamentali volte a migliorare l'idratazione ed evitare il contatto con fattori scatenanti; nelle fasi acute, invece, si avvale principalmente di corticosteroidi topici o, nei casi più gravi, anche di terapie sistemiche.

## Abstract

The skin reaches maturity near the end of first years of life and in children skin barrier function is less efficient than in adults. In these subjects skin is more sensitive to physical, chemical and microbial agents and tends to dehydrate easily. In some circumstances, skin can also be subjected to excessive inflammatory responses resulting in chronic inflammation, which can make it even more vulnerable to the action of external agents. Atopic Dermatitis is one of the most common conditions in which this occurs in pediatric subjects. The onset of this condition is related to genetic and environmental factors and this is a chronically relapsing skin disorder. The treatment of Atopic Dermatitis includes a basic therapy with soothing agents, supported by behavioural measures aimed at improving hydration and avoiding triggers. In acute disease, treatment involves topical corticosteroids or, in more severe cases, systemic therapies.

## Introduzione: perché la pelle è secca?

I meccanismi di difesa naturale di cui è dotata la cute raggiungono la completa maturità dopo i primi anni di vita. In questa fase, infatti, il film idrolipidico, lo strato di acqua e grasso che protegge naturalmente la pelle, non è ancora ben formato poiché le ghiandole sebacee, responsabili della secrezione propria del grasso, sono poco attive. Nemmeno il sudore svolge tutti i compiti che gli competono: se negli adulti esso contribuisce a formare la pellicola protettiva che rende l'epidermide elastica, idratata e protetta dai germi presenti nell'ambiente, nei bimbi piccoli il sudore è prodotto in maniera insufficiente a causa della scarsa funzionalità delle ghiandole sudoripare. Ecco perché i neonati hanno una pelle tendenzialmente più secca e facile alla disidratazione. Infine, per essere protetta, la pelle dovrebbe avere un pH acido: questa condizione, infatti, favorisce la sopravvivenza dei batteri "buoni" che hanno compiti di difesa, impedisce il proliferare di microrganismi potenzialmente dannosi, respinge l'attacco

di agenti esterni dannosi e diminuisce il rischio di irritazioni.

Per tutte queste ragioni, nei bimbi la funzione di barriera della cute è naturalmente meno funzionale che negli adulti e la pelle risulta maggiormente sensibile agli agenti chimici e fisici e alle aggressioni microbiche. Essa tende a disidratarsi e può andare facilmente incontro a problemi.

## Dalla pelle secca alla dermatite atopica

Oltre alla fisiologica immaturità della sua funzione di barriera legata all'età, in determinate situazioni la cute può essere sottoposta a uno stato di infiammazione cronica che la rende ulteriormente vulnerabile all'azione di agenti infettivi o allergenici che possono perciò attraversarla più facilmente. La dermatite atopica è una delle più frequenti condizioni in cui ciò si verifica in età pediatrica. Sia fattori genetici che ambientali concorrono a determinarne l'insorgenza. La dermatite atopica colpisce dall'8 al 15% dei bambini ed è chiamata anche eczema o dermatite costituzionale. Si tratta di una malattia infiammatoria non contagiosa, con un decorso cronico-ricidivante: in pratica, migliora e peggiora a fasi alterne. Nel 50% dei bimbi guarisce entro i tre anni d'età, e per un altro 40% con lo sviluppo puberale. Tuttavia, chi ha sofferto di dermatite atopica tende ad avere per tutta la vita una sensibilità cutanea molto elevata. La dermatite atopica è causata da un insieme di fattori diversi. Sembra che un ruolo importante possa essere ricoperto da fattori ambientali come un'esposizione precoce all'inquinamento ambientale da irritanti e ad allergeni, in presenza di una cute particolarmente immatura. Tali fattori ambientali trovano spesso terreno fertile in determinati assetti genetici che possono condizionare l'integrità di barriera e/o la risposta immunitaria, innata o adattativa.

Le ipotesi patogenetiche possono essere riassunte in due modelli principali: il primo, la "*outside-in hypothesis*", sottolinea l'importanza dei difetti genici alla base di alterazioni di barriera che permetterebbero la penetrazione di allergeni e microrganismi attraverso la cute; il secondo, la "*inside-out hypothesis*", sostiene invece che la causa dei difetti di barriera sarebbe da ricercare in una risposta immune anomala e polarizzata.

L'anormale funzione di barriera permetterebbe inoltre l'assorbimento epicutaneo di allergeni ambientali promuovendo la sensibilizzazione sistemica nei confronti di questi e predisponendo quindi il soggetto allo sviluppo di allergie alimentari e asma.

## Il ruolo della genetica nella dermatite atopica

Molte sono le alterazioni geniche implicate nell'insorgenza della dermatite atopica, alcune riguardanti il difetto di barriera, altre invece associate a un'alterata risposta immune, innata (per esempio TLR) o adattativa (aumentata risposta di tipo Th2).

Tra le prime, le mutazioni del gene che codifica per la filaggrina (FLG) sono senz'altro tra le più studiate. La filaggrina è una proteina che presenta un ruolo cruciale nell'omeostasi dell'epidermide, promuovendo l'aggregazione dei filamenti di cheratina che contribuiscono all'ancoramento dei cheratinociti. In caso di deficit di filaggrina, infatti, il rischio di infezioni microbiche e di insorgenza di altre patologie atopiche è aumentato. Il gene FLG fa parte di un complesso di geni che codificano per la differenziazione epidermica e si trova sul cromosoma 1q21. Le possibili alterazioni geniche tali da determinare deficit di filaggrina possono essere mutazioni con perdita di funzione o variazioni del numero di copie di FLG. Si è inoltre osservato un diverso andamento dell'infiammazio-

ne nei soggetti con perdita di funzione della filaggrina: questi presenterebbero infatti un aumento delle citochine IL-1 nello strato corneo e della risposta mediata dall'IFN- $\gamma$ . Infine, data la funzione permissiva della filaggrina sulla secrezione delle sfingomielinasi che proteggono nei confronti delle tossine  $\alpha$ -stafilococciche, in caso di deficit i cheratinociti sono maggiormente esposti a necrosi e a sfaldamento.

L'espressione del gene FLG può dipendere anche da modulazione epigenetica, cui partecipano il *milieu* citochinico cutaneo e/o l'ambiente (scarsa umidità, danni meccanici, grattamento).

Nelle popolazioni europee e asiatiche le alterazioni del gene FLG rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio genetico per dermatite atopica; sarebbero invece piuttosto rare nell'etnia africana, in cui comunque è stato riscontrato un deficit dei cataboliti della filaggrina. Sono stati chiamati in causa pertanto anche altri geni, tra cui FLG2, hornerina, SPRR3 e SPINK5.

Il gene FLG2 codifica per la filaggrina-2, una proteina con struttura e funzione analoghe alla filaggrina. Mutazioni con perdita di funzione di SPINK5, che codifica per inibitori serino-proteasi, si associano invece a un aumento della risposta di tipo Th2, a conferma del fatto che i difetti di barriera possono indurre malattie allergiche.

Anche il frequente ripetersi su base familiare della dermatite atopica depone a favore di una particolare predisposizione genetica. È stato infatti osservato che se un genitore ha un qualche disturbo atopico c'è il 60% di possibilità che i figli siano atopici, mentre se entrambi i genitori sono atopici la percentuale cresce fino all'80%. In particolare, sembra che il bambino possa ereditare la predisposizione a rispondere in maniera abnorme alle sollecitazioni esterne: nei soggetti con dermatite atopica, infatti, il sistema immunitario avvia una risposta esagerata nei confronti di agenti normalmente innocui, come

la lana, i tessuti sintetici, il sudore o i detergenti utilizzati per l'igiene quotidiana, proprio come succede nel caso delle allergie. In alcuni casi, l'esposizione agli allergeni ambientali, come acari e pollini, e a determinati alimenti peggiora la malattia.

## La dermatite atopica è danno di barriera con coinvolgimento immunologico

La cute normale è costituita da una serie di strati con funzione di barriera necessari per trattenere l'umidità e respingere la penetrazione di allergeni o microbi. Qualora lo strato corneo, il più superficiale, sia danneggiato (per esempio a causa di un deficit di proteine strutturali come filaggrina, involucrina, loricrina e/o lipidi come i ceramidi) vengono coinvolte altre strutture di barriera. Una delle cause di danno delle proteine strutturali dello strato corneo è l'esposizione a un particolare *milieu* citochinico (caratterizzato da IL4, IL13, IL25 e IL33) tipicamente espresso in maniera esagerata nella dermatite atopica. Una seconda barriera fisica nell'epidermide è costituita dalle *tight-junction*, o giunzioni di barriera, proteine che si trovano sulla membrana dei cheratinociti a livello dello strato granuloso. Studi genetici hanno rivelato che nell'epidermide dei soggetti con dermatite atopica c'è una *down-regulation* di tali proteine. Qualora entrambe le barriere siano lese, per prevenire l'invasione microbica in condizioni normali si attiva subito una rapida risposta immune innata, rappresentata da cheratinociti e da cellule dendritiche, APC, che esprimono pattern di recettori tra cui i *Toll-Like Receptors* (TLR). La stimolazione dei TLR da parte dei microrganismi o di lesioni cutanee comporta il rilascio di peptidi antimicrobici e l'incremento della forza delle *tight junction* stesse per limitare la penetrazione di allergeni e microbi. Tuttavia,

nei pazienti con dermatite atopica, anche i TLR presentano una funzione ridotta. Nella dermatite atopica infine i cheratinociti sono meno capaci di produrre peptidi antimicrobici e possono essere sostituiti da infiltrati di linfociti T, eosinofili, cellule dendritiche, cellule *Natural Killer* (NK) e mastociti/basofili. Un ruolo fondamentale viene svolto anche dalla vitamina D che, se presente nel soggetto in dosi adeguate, fornisce anche un supporto all'immunità innata, determinando una risposta modulata dai linfociti T di memoria che porta alla produzione di fattori antimicrobici come le catelicidine. Tali fattori sono deficitari nella dermatite atopica.

La dermatite atopica si articola in varie fasi. Nelle fasi "non lesionali" sono presenti infiltrati cutanei che producono citochine come IL4 e IL13, che contribuiscono al danno di barriera. Quest'ultimo consente la penetrazione per via epicutanea di allergeni che incontrano cellule di Langerhans e cellule dendritiche che attivano risposte di tipo Th2 e Th22, responsabili dell'attivazione della fase acuta (in alcune lesioni acute si può riscontrare attivazione in senso Th1 e Th17). L'attivazione progressiva di tali risposte immunologiche è invece tipica delle dermatiti croniche. IL22 induce iperplasia dell'epidermide e riduce la differenziazione di proteine di barriera tra cui filaggrina, loricrina e involucrina. L'IL31 sembrerebbe invece responsabile del prurito.

## La dermatite atopica è forte prurito

In mancanza di una barriera protettiva efficace, la cute va incontro a un aumento della perdita d'acqua e diventa più vulnerabile non solo agli agenti irritanti, ma anche a sostanze in genere ben tollerate. Nelle zone interessate diventa pertanto secca, arrossata e ispessita e dà prurito, in genere molto intenso e difficile da trattare. Il prurito è dovuto a un complesso intreccio di vari fattori, compreso il rilascio di numerosi

mediatori tra cui neuropeptidi, proteasi, IL31 e kalicreina 7. Prurito e necessità di grattarsi si slatentizzano normalmente quando il contenuto di acqua della cute è inferiore al 10%. In maniera prevedibile e riproducibile può essere scatenato dal contatto con la lana, a causa della natura ispida delle sue fibre, in particolare quelle più spesse. La necessità di grattarsi continuamente può arrivare a influire sulla durata e qualità del riposo notturno, generando stanchezza, irritabilità e mancanza di concentrazione diurne. In fase acuta, si formano anche piccole vescicole, che possono rompersi e dare origine a crosticine. Il grattamento può portare anche alla formazione di piccole ferite, che possono infettarsi. I primi segni della dermatite possono comparire anche molto precocemente, fra i due e i sei mesi di vita.

Le sedi colpite variano con l'età: nel lattante le lesioni compaiono prima sul viso, in particolare sulle guance, ma possono interessare tutto il corpo; nel bambino più grande si osservano nelle pieghe di gomito, ginocchio, caviglia e polso; in età più avanzata la dermatite atopica può regredire completamente, mantenersi generalizzata, o localizzarsi in sedi limitate, in genere gli arti inferiori. Le aree più colpite nell'adulto, invece, sono mani, viso, collo e parte alta del tronco.

## La cura della dermatite atopica prevede l'intervento su diversi fronti

Il trattamento della dermatite atopica è principalmente finalizzato a ridurre la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni, prolungando i periodi di benessere e tentando di evitare l'insorgenza di complicanze.

Si articola perciò in due momenti principali: nelle fasi intercritiche deve essere effettuata una terapia di base fondata sull'uso di emollienti e supportata

da misure comportamentali volte a migliorare l'idratazione ed evitare il contatto con fattori scatenanti; nelle fasi acute, invece, si avvale di antinfiammatori da applicare localmente o, nei casi più severi, anche per via sistemica.

Per *triggers* si intendono fattori responsabili di riacutizzazione delle lesioni eczematose. Questi variano da paziente a paziente e includono allergeni alimentari, aeroallergeni, agenti infettivi, sostanze chimiche e agenti fisici. Per ognuno di questi possono essere attuate strategie specifiche di evitamento, che vanno dalla profilassi anti-acaro alle diete di esclusione per specifici alimenti. Soprattutto per quanto riguarda queste ultime, è fondamentale essere certi dell'esistenza dell'allergia e del suo ruolo scatenante nel peggioramento clinico della dermatite, onde evitare di esporre inutilmente il soggetto a diete inopportune gravate dal rischio di deficit nutritivi.

## Terapia basale con emollienti

Il primo obiettivo è vincere la secchezza della cute promuovendone l'idratazione con l'applicazione di creme emollienti, che costituiscono la base terapeutica a tutti i livelli di severità della dermatite. Tali abitudini dovrebbero essere mantenute anche nei periodi di benessere e sulla cute apparentemente sana.

Nel procedimento di reidratazione cutanea riteniamo utile anche inserire un bagno quotidiano e, preferibilmente, di sera. Devono essere utilizzati detergenti a pH tendenzialmente acido (prossimo a quello fisiologico della cute, pari a 5,5), privi di profumi, coloranti o alcol, che possono aumentare ulteriormente l'irritazione. Si utilizzi acqua tiepida in cui può essere disciolta una miscela di sali, come il cloruro di magnesio o il cloruro di sodio, con azione antinfiammatoria, idratante e disinfettante. Vi si può inoltre aggiungere allantoina, che svolge



un'azione cicatrizzante sulla cute lesa, o ancora urea, che reidrata e riduce la perdita idrica.

Dopo il bagno, sulla pelle ancora umida, devono quindi essere applicati gli agenti emollienti, che poi vanno usati diverse altre volte durante la giornata. Sono disponibili numerose preparazioni tutte accomunate dall'aver una base idrofila con l'aggiunta di elementi di cui la cute dell'atopico è carente. In particolare differiscono per concentrazione e tipo di grassi, emulsionanti, umettanti e conservanti inclusi, così come per il contenuto di eccipienti, chelanti, antiossidanti o profumi, che invece dovrebbero essere assenti. Anche il pH può variare, e generalmente è compreso tra 3 e 8. Tra gli emulsionanti, che si dividono in ionici e non, si annoverano gli acidi grassi a catena lunga, come l'acido stearico e palmitico (ionici) e il colesterolo (non ionico). I grassi comunemente contenuti nelle preparazioni possono essere oli minerali (paraffina, petrolatum), cere (lanolina), trigliceridi e oli vegetali. Gli umettanti sono generalmente molecole a basso peso molecolare (anche se ve ne sono anche ad alto) che hanno la proprietà di attrarre acqua. Tra

questi gli  $\alpha$ -idrossi-acidi (acido lattico, glicolico e tartarico), l'urea, la glicerina e il propilen-glicole.

Tra gli emollienti di maggior efficacia consideriamo i ceramidi, che costituiscono normalmente una base importante nel film idrolipidico cutaneo: la loro presenza nelle creme costituisce un fattore decisivo per la capacità emolliente. È stato dimostrato che l'utilizzo di un emolliente che contiene ceramidi nella fase lipidica determina una variazione significativa dello strato di barriera con incremento della stessa. Inoltre vi sono segnalazioni che il loro uso precoce (nel neonato magari a rischio) possa determinare un effetto preventivo sull'insorgenza di dermatite. Oli e idratanti di origine vegetale, come il burro di Karité, sembrano essere particolarmente efficaci. L'acido ialuronico è uno dei componenti più abbondanti della matrice extracellulare cutanea ed è coinvolto nell'omeostasi tessutale, nell'idratazione e nei processi di riparazione post-infiammazione. Rapidamente ridotto dall'applicazione di steroidi topici, viene proposto come supplementazione in alcuni prodotti emollienti.

Parecchie formulazioni presentano

come adiuvanti anche agenti antiossidanti, che bloccano le reazioni a catena scaturite a livello della cute dai radicali liberi e che sono alla base dell'infiammazione cronica (per esempio tocoferolo, vitamina C, *vitis vinifera*, telmesteina, ecc.).

Negli emollienti vi possono essere anche sostanze conservanti che inibiscono la proliferazione microbica, come i parabeni, attualmente però sicuramente non raccomandati nelle preparazioni per discussi effetti a distanza. Possono essere invece presenti prodotti di origine vegetale ad azione lenitiva (per esempio acido glicirretico, che concorre a ridurre il prurito). Nei casi in cui la dermatite atopica non risponda alla terapia convenzionale, va considerata la somministrazione di una supplementazione di vitamina D. Quest'ultima è in grado di ripristinare i livelli di catelicidina presente a livello cutaneo, determinando un chiaro effetto antimicrobico legato all'attivazione della risposta immunitaria innata.

## Quanta crema?

La quantità di crema da applicare è indicata dalla così detta "finger unit", ovvero la quantità di crema che sta sulla falange distale di un dito, che dev'essere sufficiente a ricoprire una superficie pari a quella del palmo della mano



stessa. La formulazione in crema degli emollienti è quella più frequentemente utilizzata, dato che in questo modo è possibile associare numerosi ingredienti che possono essere facilmente e velocemente assorbiti attraverso la cute. Le creme sono preparazioni costituite da più fasi, generalmente una lipofila e una acquosa (emulsioni). Vi sono però altre formulazioni possibili, tra cui:

- gli unguenti: consistono di una base con fase singola nella quale sono disperse sostanze liquide o solide. Gli unguenti idrofilici hanno una base miscibile con l'acqua (di solito polietilene-glicole). Gli unguenti idrofobici invece contengono generalmente paraffina, oli animali o vegetali, cere ecc.;
- i gel: liquidi (idrofilici o idrofobici) gelificati da agenti appositi;
- paste: preparazioni semisolidi che contengono una buona proporzione di sostanze solide finemente disperse nella base;
- preparazioni liquide: come soluzioni, sospensioni o emulsioni.

Tra tutte queste formulazioni gli unguenti permettono maggiore lubrificazione e occlusione e sono pertanto più utili in caso di pelli secche o sottili. Sono più potenti delle creme con lo stesso principio attivo. Non devono però essere utilizzati nelle pieghe o in aree con peli perché possono causare macerazione e follicoliti. Inoltre, data la loro consistenza untuosa, possono essere alla base di scarsa compliance nei pazienti. Il loro utilizzo durante la stagione calda è sconsigliato per gli effetti occludenti che assicurano.

Gel e lozioni rappresentano le soluzioni meno untuose e occlusive. I gel sono utili per le zone con infiammazione essudativa, si asciugano rapidamente e possono essere applicati anche sullo scalpo o ad altre regioni con peluria, senza provocare macerazione. La stessa cosa vale per le lozioni che, contenendo alcol, hanno effetto essiccante sulle aree trasudatizie.

L'utilizzo di emollienti come terapia di base riduce la necessità di applicare corticosteroidi. Inoltre, riducendo la secchezza cutanea, si può ottenere un effetto preventivo sul prurito.

## Terapia antinfiammatoria topica

Sulle lesioni cutanee attive il trattamento con corticosteroidi topici (TCS) rappresenta la terapia di prima linea, permettendo un efficace controllo dell'infiammazione grazie agli effetti antiflogistici, antiproliferativi, immunosoppressivi e vasocostrittivi.

I corticosteroidi topici si classificano in base alla loro potenza d'azione, che ne influenza la scelta relativamente al grado di severità della malattia. Gli steroidi di potenza medio-bassa (mometasone furoato, metilprednisolone aceponato, betametasona benzoato 0,25%, desonide 0,05%, fluocinolone acetone 0,25%, idrocortisone butirato 0,1% e idrocortisone) sono gli agenti più sicuri per l'uso a lungo termine su ampie superfici corporee o aree in cui la cute è più sottile, e nei bambini. Gli agenti più potenti danno beneficio in caso di malattia severa e sulle superfici corporee in cui la cute è più spessa, come i palmi delle mani o le piante dei piedi. Steroidi a elevata (alclonide 0,1%, amcinonide 0,1%, betametasona dipropionato 0,05%, diflucortolone valerato, fluocinonide 0,05%) o ultra-elevata (clobetasolo) potenza, non dovrebbero essere utilizzati sul viso, nelle pieghe o sotto occlusione, se non in rare eccezioni e per periodi molto brevi.

Gli steroidi devono essere applicati una o due volte al giorno. Somministrazioni più frequenti non sembrano dare migliori risultati. La quantità da somministrare si misura in "finger unit", e il numero necessario dipende dall'estensione della superficie da cospargere.

La somministrazione cronica degli steroidi può dare tachifilassi. In particolare, gli steroidi a potenza elevata

non devono essere somministrati per più di tre settimane di seguito e, se è necessaria una somministrazione prolungata, dev'essere attuato un corretto diminuire della terapia per evitare l'effetto di ricaduta dei sintomi.

L'uso prolungato può inoltre causare effetti collaterali come atrofia cutanea (che può essere limitata dall'utilizzo concomitante di tretinoina topica all'1%), atrofia dermica, teleangectasie, strie, rosacea, ipopigmentazione e dermatite da contatto.

Inoltre, gli steroidi topici a elevata o ultra-elevata potenza hanno un assorbimento tale da poter causare effetti sistemici (inibizione asse ipotalamo-ipofisurrene, glaucoma, necrosi settica della testa del femore, iperglicemia, ipertensione), anche se l'incidenza di questi ultimi è difficilmente quantificabile.

Pertanto, ai bambini vanno riservati generalmente trattamenti di breve durata e con farmaci di potenza limitata. Lo scopo è di avere sicurezza ed efficacia allo stesso tempo, riducendo al minimo l'incidenza degli effetti collaterali con l'atrofia cutanea. La cosiddetta "steroido-fobia" contribuisce al rischio di una scarsa risposta clinica e al successivo insuccesso terapeutico. Tale fobia contrasta con il fatto che la maggior parte degli steroidi utilizzati appartiene alla fascia di media potenza per la quale il rischio di effetti collaterali è minimo. Quello che dev'essere proposto in età pediatrica è l'utilizzo di molecole di bassa/media potenza ma in quantità e in durata di trattamento che garantiscano un reale beneficio clinico al paziente. In questa ottica molecole come idrocortisone, metilprednisolone aceponato e mometasone furoato, garantiscono tale efficacia con minimi rischi. In particolare, per esempio, il mometasone furoato ha dimostrato un rapporto particolarmente favorevole di legame recettoriale a livello di derma e di epidermide. Ciò può determinare una ulteriore riduzione dell'atrofia del collagene dermico. È logico quindi che

anche la scelta oculata della molecola da consigliare costituisca un fattore essenziale per il buon esito della terapia. I farmaci di seconda linea per il trattamento topico della dermatite atopica sono gli inibitori topici della calcineurina (ITC): tacrolimus e pimecrolimus. Il primo, più potente, è indicato nelle forme moderate-severe di malattia, mentre il secondo, meno attivo, risulta adatto nelle forme lievi-moderate. Questi prodotti agiscono come immunomodulatori, bloccando a livello locale l'attivazione di cellule chiave coinvolte nella patogenesi della dermatite atopica, e in particolare la produzione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie dopo stimolazione di linfociti T e mastcellule.

Gli ITC costituiscono una valida alternativa ai TCS e sono indicati nella terapia a breve termine e nel trattamento cronico non continuo della dermatite atopica in pazienti immunocompetenti di età superiore ai 2 anni che non abbiano ottenuto beneficio da altri trattamenti topici; possono inoltre sostituire i corticosteroidi nei casi in cui il loro utilizzo non sia raccomandabile, come per esempio in zone cutanee delicate quali viso, collo e area genitale.

L'uso di questi farmaci può essere accompagnato da effetti collaterali transitori e modesti come bruciore e prurito nelle sedi di applicazione. Sono registrati per l'utilizzo dopo i primi 24 mesi di vita.

## Terapia sistemica

In caso di notevole severità della malattia con impossibilità o inefficacia della terapia topica è possibile considerare di adottare terapie sistemiche a base di farmaci immunomodulatori, tra cui corticosteroidi, immunosoppressori (ciclosporina A, azatioprina) e fototerapia.

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici è indicato nelle situazioni particolarmente gravi per brevi periodi di tempo (7-10 giorni) a causa degli importanti

effetti collaterali associati che ne possono derivare (ritardo di crescita, osteoporosi, cataratta e leucopenia). Alla sospensione del trattamento è inoltre frequente osservare una riaccensione della malattia.

Gli immunosoppressori possono essere impiegati nella dermatite atopica solo dopo aver definito il livello di gravità e aver verificato che il trattamento topico svolto sino a quel momento sia stato idoneo e ben eseguito. L'agente attualmente più indicato è la ciclosporina A (CyA), che provoca una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie e comporta una riduzione sia dei segni clinici di malattia sia dei sintomi (prurito), migliorando la qualità di vita del paziente. Devono però essere sempre tenuti in considerazione i possibili effetti collaterali (nefrotossicità, ipertensione arteriosa).

L'azatioprina (AZA), che interviene sulla sintesi e sul metabolismo dei nucleotidi purinici, ha invece un inizio d'azione più lento e la sua somministrazione dev'essere preceduta dal dosaggio dell'enzima responsabile del suo metabolismo, la tiopurina metiltransferasi (TPMT), i cui livelli non sono sempre adeguati in tutti gli individui. Effetti collaterali possono essere mielosoppressione, epatotossicità e disturbi gastrointestinali.

Un altro inibitore della sintesi delle purine, il mofetil micofenolato (MMF), sembra inoltre avere un rapporto rischio/beneficio favorevole, rivelandosi particolarmente utile in pazienti ipertesi, con malattie epatiche o ridotta funzionalità renale, che non possono ricorrere ad altre forme di immunoterapia.

Infine, un effetto immunomodulante è prodotto anche dalla fototerapia. L'irradiazione della cute con raggi ultravioletti (UV) induce apoptosi delle cellule infiammatorie, inibizione delle cellule di Langerhans e alterazione della sintesi di citochine; inoltre esercita anche azione antimicrobica, riducendo la colonizzazione della cute da parte di *S. aureus*.

## Terapie coadiuvanti

Per il trattamento del prurito intenso possono essere utilizzati antistaminici per via orale, soprattutto quelli di prima generazione (idrossizina e difenidramina), di cui si sfrutta anche l'effetto sedativo. Dobbiamo infatti sempre ricordare che il prurito della dermatite atopica è molto complesso e vede l'istamina solo marginalmente coinvolta nella sua genesi. Logico quindi attendersi poco beneficio dagli antistaminici, anche se un effetto coadiuvante può essere utile.

In caso di sovrapposizione microbica delle lesioni devono essere applicati agenti antinfettivi topici (triclosan, clorexidina o acido fusidico) per brevi periodi di tempo.

La terapia antinfettiva sistemica (macrolide, amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporina) assume invece un ruolo rilevante esclusivamente in caso di infezioni cutanee gravi o disseminate, potendo provocare l'effetto opposto di selezionare batteri antibiotico-resistenti.

**Il bendaggio umido** viene consigliato nelle forme moderate-severe con componente di ittirosi e di prurito mol-

to rilevanti. Il bendaggio umido viene effettuato applicando garze o appositi tubulari precedentemente immersi in soluzione salina e poi ben strizzati sulla zona (generalmente arti) interessata. Tali presidi vanno mantenuti il più a lungo possibile e determinano una riduzione netta del prurito, delle lesioni cutanee e della secchezza. Possono essere applicati prodotti farmacologici (steroidi topici) o creme emollienti. Considerando che si tratta di una situazione occlusiva ad alto assorbimento consigliamo l'utilizzo degli emollienti.

### CONSIGLI PRATICI IN CASO DI DERMATITE ATOPICA

Cercare di grattarsi il meno possibile per non irritare ulteriormente la pelle e peggiorare la dermatite

Non fare bagni o docce troppo prolungati e non usare acqua troppo calda (sopra i 34°)

Utilizzare bagni con sali (ClMg o ClNa) e idratare subito dopo la pelle

Evitare l'uso di detergenti, soprattutto se aggressivi (per esempio a base di alcol e troppo schiumogeni), preferendo quelli più delicati e privi di conservanti e profumi

Dopo aver asciugato con cura la pelle, tamponando delicatamente senza sfregare, è indispensabile applicare creme idratanti ed emollienti, specie se a base di ceramidi, che hanno la funzione di preservare l'integrità della barriera cutanea

Evitare le lozioni a base alcolica e i prodotti che contengono sostanze irritanti (come coloranti, conservanti, nichel)

A diretto contatto con la pelle indossare indumenti di cotone in tessuti dai colori chiari. Meglio evitare la lana e i tessuti sintetici che, oltre a irritare la pelle, aumentano la sudorazione, peggiorando il problema

Esporsi al sole, ovviamente senza esagerare e usando le apposite creme: i raggi solari, infatti, migliorano notevolmente i sintomi della dermatite atopica (effetto immunosoppressivo)

Combattere la steroidofobia utilizzando molecole come idrocortisone, mometasone e metilprednisolone, che hanno un ottimo rapporto efficacia/sicurezza

Usare lo steroide di media/bassa potenza in quantità e durata adeguati al raggiungimento di un effetto terapeutico significativo

In casi particolari considerare il bendaggio umido e l'utilizzo di antistaminici con effetti anche "sedativi"

## Bibliografia essenziale

- Galli E et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr.* 2016 Mar 2;42:26.
- Leung DY et al. Deciphering the Complexities of Atopic Dermatitis: Shifting Paradigms in Treatment Approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):769-79.
- Schneider L et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):295-9.e1-27.
- Cabanillas B et al. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016 May 17;42:1-8
- Kuo IH et al. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):266-78.
- Samuelov L et al. Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):808-15.
- Jung T et al. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;122(6):1074-81.
- Buddenkotte J et al. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy.* 2010 Jul;65(7):805-21.
- Proksch E et al. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005 Feb;44(2):151-7.
- Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771-88.
- Ference JD et al. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009 Jan 15;79(2):135-40.
- Long CC et al. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol.* 1991 Nov;16(6):444-7.
- Krakowski et al. Management of atopic dermatitis in pediatric populations. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):812-24.
- Darsow U et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Mar;24(3):317-28.
- Akdis CA et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006 Aug;61(8):969-87.
- Frieling U et al. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol.* 2002 Oct;27(7):562-70.

Per contattare l'autore **Diego Peroni:**  
*diego.peroni@unipi.it*

# Le opinioni dei pediatri sulle vaccinazioni e sulle malattie prevenibili con le vaccinazioni

## Parole chiave

vaccinazioni, vaccino, opinione, immunità di gregge, incertezze

## Key words

vaccine, vaccinations, opinion, herd immunity, uncertainties

## Riassunto

**Negli ultimi anni si è osservata una progressiva riduzione delle coperture vaccinali. Si sta molto discutendo su quali siano le cause di questo calo, ma di certo è emerso che le scelte delle famiglie sono fortemente influenzate dalla fiducia nelle fonti informative, pediatri compresi. Ma quali sono le opinioni dei pediatri sulle vaccinazioni? Scopo dello studio è stato quello di valutare le opinioni dei pediatri sulle vaccinazioni e sulle malattie prevenibili con le vaccinazioni attraverso un questionario online. Nel periodo considerato hanno risposto al questionario 563 pediatri. L'indagine ha messo in evidenza che la maggior parte degli specialisti ha una corretta visione dei problemi inerenti i vaccini, le vaccinazioni e le malattie infettive che possono prevenire, tuttavia vi sono aree di incertezza. È emerso che il 21,8% dei pediatri intervistati è d'accordo o pienamente d'accordo che i bambini debbano essere vaccinati solo per le malattie più gravi, mentre il 30,9% non si fida o non è sicuro delle nuove vaccinazioni. Inoltre è emerso un maggior scetticismo dei pediatri del Nord rispetto a quelli del Centro-Sud della Penisola.**

**Dato che le famiglie considerano i pediatri come la fonte più affidabile di informazioni, è necessario superare queste aree di incertezza per promuovere un'adesione completa al calendario vaccinale, senza omissioni o ingiustificati ritardi, che lascerebbero il bambino esposto e la collettività senza protezione.**

## Abstract

There has been a progressive reduction in vaccination coverage in the last years. The causes of this reduction are still debated at the moment, but it is known that the choices of families are strongly influenced by confidence in information sources and pediatricians. What are the opinions of pediatricians about vaccinations? Aim of this study was to evaluate the opinions of pediatricians on vaccinations and on preventable diseases with vaccinations through an online questionnaire. In the period under consideration, 563 pediatricians replied to questionnaire. The survey showed that the most of pediatricians had a correct view of problems inherent to vaccines, immunization and infectious diseases that can be prevented, but there were areas of uncertainty. It was found that 21.8% of pediatricians agreed or strongly agreed that children should be vaccinated for the most serious diseases, while 30.9% didn't trust or were not sure of the new vaccinations. Moreover, the results have shown a more skeptical view of Northern pediatricians than that of those in the center-south of the Peninsula. As families consider pediatricians the most reliable source of information, it is necessary to overcome these areas of uncertainty to promote a full adherence to the vaccination schedule, with no omissions or delays, that otherwise would leave the child and the community exposed to serious diseases.

Castagno M<sup>1</sup>, Zanetta S<sup>1</sup>, Pinto L<sup>2</sup>,  
Di Mauro G<sup>2</sup>, Liguori R<sup>2</sup>, Bona G<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi del Piemonte Orientale, Clinica Pediatrica, Novara, Italia.

<sup>2</sup>Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

## Introduzione

**N**egli ultimi anni si è osservata una progressiva riduzione delle coperture vaccinali nei bambini residenti in Italia.

Il Ministero della Salute ha pubblicato ad Agosto 2014 i dati relativi al 2013 (coorte di nascita 2011) sulle coperture vaccinali a 24 mesi d'età,<sup>1</sup> che hanno evidenziato una flessione per quasi tutte le vaccinazioni, con valori che hanno raggiunto il livello più basso degli ultimi 10 anni, di poco superiori al 95% per Poliomielite, Tetano, Difterite, Epatite B e Pertosse (valore minimo previsto dall'obiettivo del PNPV 2012-2014)<sup>2</sup> e all'88,1% per Morbillo, Parotite e Rosolia.

Recentemente sono stati pubblicati i dati delle coperture per il vaccino MPR a 5-6 anni di età (2<sup>a</sup> dose) rilevati nel 2013 (coorte 2006) e nel 2014 (coorte 2007), che mostrano un'ulteriore deflessione delle coperture stesse, scese nel 2014 all'82,42%, con minimi compresi tra il 70 e l'80% in 4 Regioni e valori appena superiori al 65% in 2.<sup>3</sup> Questa riduzione, comune ad altri

Paesi europei e d'oltreoceano (per esempio gli USA) rende concreta la possibilità che alcune malattie, prima scomparse nel nostro Paese, possano ricomparire.<sup>4</sup> I bambini non vaccinati non solo corrono il rischio di contrarre malattie prevenibili con le vaccinazioni,<sup>5</sup> ma mettono anche a rischio la propria comunità, in cui vivono tanti individui che non possono essere vaccinati.<sup>6,7</sup>

Si è discusso ampiamente, e lo si sta ancora facendo, delle possibili cause di questo calo e delle perplessità delle famiglie riguardo al tema delle vaccinazioni, proprio per non affidarsi quasi esclusivamente all'“abitudine” dei genitori a vaccinare i propri figli, ma per intraprendere azioni mirate a sensibilizzare i genitori sull'importanza della vaccinazione nel singolo soggetto ma anche nei riguardi dell'intera collettività.<sup>4</sup> Le scelte delle famiglie sono sicuramente influenzate dalla valutazione dei rischi e dei benefici dei vaccini (risentono della preoccupazione per gli eventuali danni provocati da questi ultimi) dalle potenziali reazioni avverse, dalla percezione della pericolosità delle patologie prevenibili con le vaccinazioni e dalla fiducia nelle fonti informative.

Un'indagine condotta in Italia su un gruppo di genitori<sup>8</sup> ha rivelato come l'esperienza della vaccinazione è fortemente connessa con l'informazione ricevuta. La quota di soggetti che ha riconosciuto di aver avuto accesso a tutte le informazioni necessarie si è attestata intorno al 60%, tendendo a diminuire nel passare dal Nord al Sud della Penisola (Nord-Ovest 71,6%, Nord-Est 68,2%, Centro 59,9% e Sud e Isole 50,4%). Le fonti attraverso le quali i genitori si sono informati per scegliere se sottoporre i figli alle vaccinazioni o meno sono stati i pediatri di libera scelta (54,8%, in particolare i genitori del Sud e delle Isole) e il servizio vaccinale della ASL (37,5%, in particolare i genitori del Nord e quelli con basso

titolo di studio). Ben 8 genitori su 10 hanno fatto ricorso al web, ma solo un terzo si è affidato alla Rete per informarsi su questioni riguardanti la salute (il 71% ha preferito rivolgersi per questo al medico di base). Tale tendenza è risultata maggiore nei genitori di giovane età, fino ai 35 anni, e con titolo di studio più avanzato.

Da questi dati emerge un consenso quasi unanime dei genitori sul valore sociale della vaccinazione, sul suo ruolo strategico nella sconfitta di malattie gravi e sulla funzione a difesa della collettività. Tuttavia, il 72,5% del campione ha sottolineato la presenza di un rischio attuale derivante dal dover intervenire su un soggetto sano per garantirgli il beneficio futuro di non ammalarsi.<sup>8</sup>

Ma quali sono le opinioni dei pediatri in merito alle vaccinazioni?

Se il pediatra mostra delle perplessità in merito all'utilità delle vaccinazioni o all'efficacia e sicurezza dei vaccini, la sua stessa funzione di “consigliere di fiducia” ne risulta influenzata e questo rappresenterebbe una possibile causa della riduzione delle coperture vaccinali.

Per questo motivo si è deciso di condurre uno studio per valutare le opinioni dei pediatri italiani in merito alle vaccinazioni.

## Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le opinioni dei pediatri in merito alle vaccinazioni e alle malattie prevenibili grazie a queste ultime, attraverso un questionario da compilare online distribuito dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS).

## Materiali e metodi

Lo studio conoscitivo, condotto dall'1 Marzo al 30 Giugno 2015, ha previsto la distribuzione tramite posta elettronica di un questionario online, e ha coinvolto pediatri di tutte le Regioni italiane.

Il questionario era anonimo e prevedeva una parte iniziale di raccolta dati riguardanti età, tipo di professione, Regione di provenienza e anzianità di servizio dello specialista, seguita da due sezioni, entrambe con domande a risposta multipla (variabile ordinale, con 5 possibilità ciascuna). Nella prima sezione si chiedeva al pediatra di fare una stima della possibilità che un bambino di 8 anni non vaccinato potesse contrarre nei 10 anni successivi alcune malattie prevenibili con le vaccinazioni (Difterite, Epatite B, Influenza, Morbillo, Parotite, Pertosse, Poliomielite, Rosolia, sepsi da *Haemophilus* tipo B, da Meningococco e da Pneumococco, Tetano e Varicella), quindi di valutare l'eventuale gravità in caso di malattia e, infine, di stimare l'efficacia protettiva e la sicurezza dei vaccini disponibili per combattere queste infezioni.<sup>9</sup>

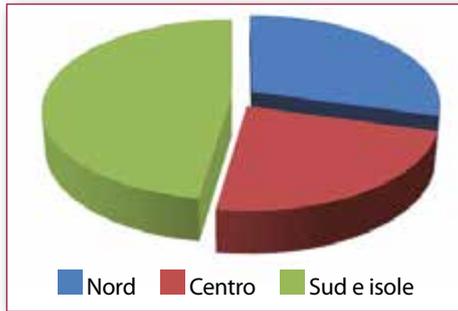
La seconda parte del questionario sondava i giudizi dei pediatri in merito ad alcune opinioni diffuse in tema di immunizzazione, quali la possibilità di vaccinare soltanto contro le patologie più gravi, la fiducia nelle “nuove” vaccinazioni, la falsa convinzione che i vaccini siano cofattori nello sviluppo dell'autismo e che il sistema immunitario di un bambino possa essere indebolito dalla somministrazione contemporanea di più vaccini.<sup>10</sup>

I questionari raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica, condotta con SPSS 15.0 per Windows (SPSS INC; Chicago, IL, USA). I risultati sono stati espressi come numero e relativa percentuale; i test statistici utilizzati comprendevano: test del  $\chi^2$ , test di Fisher, Mann-Whitney U test e Kruskal-Wallis ANOVA test.

## Risultati

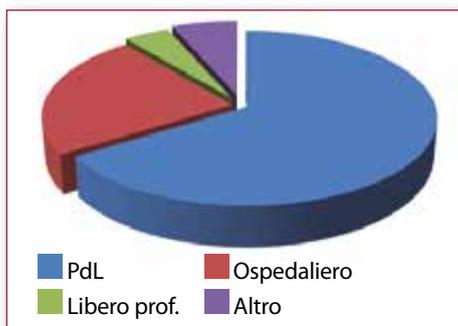
Cinquecentosessantatré pediatri hanno risposto al questionario nel periodo considerato, tra i quali 165 (29,3%) esercitano la professione al Nord, 130 (23,1%) al Centro e 268 (47,6%) al Sud (Figura 1).

Figura 1. Distribuzione per area di lavoro



L'attività professionale dei pediatri che hanno risposto al questionario era così distribuita: pediatria di libera scelta 371 (65,9%), pediatria ospedaliero o universitario 131 (23,3%), libero professionista 25 (4,4%), altre attività professionali 36 (6,4%) (Figura 2).

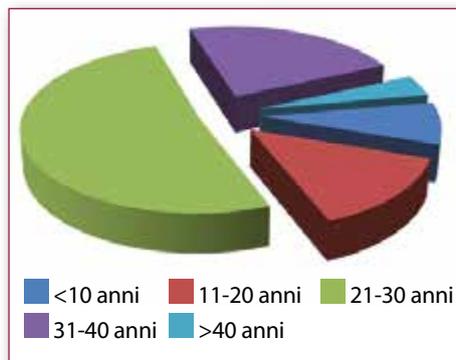
Figura 2. Attività professionale svolta



Sono state raccolte informazioni in merito alla fascia di età, agli anni trascorsi dal conseguimento della laurea in medicina e della specializzazione in pediatria. In particolare, 45 (7,9%) pediatri avevano conseguito la specializzazione da meno di 10 anni, 78 (13,9%) si erano specializzati da 11 a 20 anni prima, 289 (51,4%) erano pediatri da 21 a 30 anni, 128 (22,7%) avevano completato la specializzazione da 31 a 40 anni prima e 23 (4,1%) da oltre 40 anni (Figura 3). Poiché non si sono osservate differenze significative tra questi tre gruppi, si è deciso di utilizzare come variabile per le analisi successive il numero di anni trascorsi dal conseguimento della specializzazione in pediatria.

Riguardo alla possibilità che un bambino di 8 anni non vaccinato possa contrarre nei successivi 10 anni una delle malattie infettive oggetto della

Figura 3. Anni di conseguimento dalla specializzazione



domanda (Tabella 1), nella maggior parte dei casi si è registrata una risposta dubbia o di probabilità (85% del campione). Tuttavia, per due delle diverse patologie considerate è stata data una risposta nettamente meno possibilista, è il caso della Difterite (41,4% dei pediatri ha risposto "impossibile" e "non probabile") e Poliomielite (47,8% ha definito questa evenienza "impossibile" e "non probabile"). Analizzando le risposte in merito alla possibilità che la malattia contratta si manifesti in forma grave (Tabella 2), si è osservata una maggior dispersione nelle risposte date. Un rischio di gravi-

tà "trascurabile" è stato attribuito alle seguenti malattie, associate alle rispettive percentuali di risposta: Influenza (46,5%), Parotite (36,1%), Pertosse (30,9%) e Varicella (43,3%). Per quanto riguarda la Rosolia, la somma delle risposte "del tutto trascurabile" e "trascurabile" ha portato come risultante una risposta negativa in oltre la metà degli intervistati (53,8%).

I pediatri intervistati sono stati concordi in merito all'efficacia protettiva dei vaccini disponibili per queste infezioni (Tabella 3), dando una risposta affermativa (efficacia elevata o molto elevata) nell'87,6% dei casi. Tuttavia si segnala un certo scetticismo del campione nei confronti del vaccino antinfluenzale, definito efficace dal 53,3% dei pediatri. Valutando la sicurezza delle vaccinazioni oggetto della domanda (Tabella 4), si osserva un maggiore divario tra le risposte ricevute. L'87,7% del campione ha definito elevata o molto elevata la sicurezza delle vaccinazioni, sebbene una maggior incertezza sia risultata in merito a due patologie: Influenza (12,4%) e Varicella (12,3%). Non si sono osservate differenze signifi-

Tabella 1. Possibilità che un bambino di 8 anni non vaccinato nei prossimi 10 anni si ammali di una delle malattie infettive elencate

	Impossibile	Non probabile	Non sono sicuro	Probabile	Molto probabile
Difterite	6,9	34,5	37,1	17,8	3,7
Epatite B	2,1	11,9	38,0	35,9	12,1
Influenza		1,6	4,3	17,4	76,7
Morbillo	0,7	5,2	21,5	41,2	31,4
Parotite	0,5	4,4	21,5	43,3	30,2
Pertosse	0,7	4,8	17,2	43,5	33,7
Polio	7,3	40,5	32,7	13,1	6,4
Rosolia	1,2	6,4	20,8	41,0	30,6
Sepsi da Hib	1,2	17,6	43,9	27,7	9,6
Sepsi Mening.	1,1	10,1	48,8	27,5	12,4
Sepsi Pneum.	1,2	10,7	46,5	29,7	11,9
Tetano	3,2	15,5	37,3	30,4	13,7
Varicella	0,9	2,1	4,1	25,2	67,7
Media ± DS	2,3 ± 2,4	12,7 ± 12,1	28,7 ± 15,0	30,3 ± 10,3	26,2 ± 22,9

I dati sono espressi come percentuale oppure media ± DS. Mening: meningococco, Pneum: pneumococco, Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B

**Tabella 2. Qual è il rischio che la malattia sia grave**

	<i>Del tutto trascurabile</i>	<i>Trascurabile</i>	<i>Non sono sicuro</i>	<i>Elevato</i>	<i>Molto elevato</i>
Difterite	0,9	2,0	10,5	43,2	43,5
Epatite B	0,7	7,6	21,7	56,7	13,3
Influenza	3,4	46,5	26,5	21,0	2,7
Morbillo	0,4	11,0	21,8	54,4	12,4
Parotite	1,2	36,1	31,8	25,9	5,0
Pertosse	1,1	30,9	29,7	31,8	6,6
Polio	1,4	2,7	9,9	38,0	48,0
Rosolia	8,3	45,5	22,9	19,0	4,3
Sepsi da Hib	1,8	12,4	16,9	38,9	30,0
Sepsi da Mening.	0,2	2,1	5,3	37,3	55,1
Sepsi da Pneum.	0,5	10,1	15,8	42,3	31,3
Tetano	0,7	3,2	7,3	41,7	47,1
Varicella	3,2	43,0	26,5	23,3	4,1
<i>Media ± DS</i>	<i>1,8 ± 2,2</i>	<i>19,5 ± 18,0</i>	<i>19,0 ± 8,7</i>	<i>36,4 ± 11,9</i>	<i>23,3 ± 19,8</i>

I dati sono espressi come percentuale oppure media ± DS. Mening: meningococco, Pneum: pneumococco, Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B

**Tabella 3. Stima dell'efficacia protettiva dei vaccini disponibili per queste infezioni**

	<i>Molto bassa</i>	<i>Bassa</i>	<i>Non sono sicuro</i>	<i>Elevata</i>	<i>Molto elevata</i>
Difterite	-	-	0,7	28,2	71,0
Epatite B	-	0,5	1,8	35,2	62,5
<i>H. influenzae</i>	-	1,4	6,2	40,7	51,7
Influenza	0,9	16,9	27,9	42,5	11,9
Meningococco	-	2,1	9,4	48,5	40,0
Morbillo	-	0,5	2,3	44,6	52,6
Parotite	0,5	8,5	13,5	46,4	31,1
Pertosse	0,4	5,7	13,3	51,7	29,0
Pneumococco	-	2,0	9,6	53,5	35,0
Polio	0,4	0,5	1,2	30,4	67,5
Rosolia	0,2	2,0	6,2	47,1	44,6
Tetano	0,2	-	1,4	28,6	69,8
Varicella	0,4	4,3	19,7	50,3	25,4
<i>Media ± DS</i>	<i>0,4 ± 0,2</i>	<i>4,0 ± 4,9</i>	<i>8,7 ± 8,2</i>	<i>42,1 ± 8,9</i>	<i>45,5 ± 18,8</i>

I dati sono espressi come percentuale oppure media ± DS

ficative nelle risposte date dagli intervistati quando analizzate per fascia d'età, tipo di professione svolta e anzianità di servizio. Si sono invece osservate differenze significative secondo un'analisi per macro-Regioni di provenienza.

In particolare, i pediatri del Nord Italia hanno dato, nel complesso, un maggior numero di risposte negative rispetto ai colleghi del Centro, che a loro volta hanno risposto più negativamente dei colleghi del Sud della Penisola ( $p=0,001$ ).

Nella seconda parte dell'indagine si sono prese in esame le risposte riguardanti i giudizi in merito ad alcune opinioni diffuse in tema di immunizzazione (Tabella 5). È emerso che il 21,8% dei pediatri intervistati è risultato d'accordo o pienamente d'accordo sul fatto che i bambini debbano essere vaccinati solo per le malattie più gravi e che il 30,9% non si fida o non è sicuro delle nuove vaccinazioni.

Inoltre, la maggior parte dei soggetti intervistati non ritiene che i vaccini rappresentino una possibile causa di autismo (97,8%).

Non si sono osservate differenze significative nelle risposte date quando analizzate per fascia d'età, ma sono emerse differenze significative in base all'anzianità di laurea. In particolare, considerando le risposte dei pediatri all'affermazione: "più vaccinazioni riceve un bambino, meglio è per lui" si è osservato che con il crescere dell'anzianità di laurea le risposte affermative aumentavano ( $\chi^2$  12,18;  $p=0,016$ ) mentre all'affermazione "il sistema immunitario di un bambino può essere indebolito dalla somministrazione di molti vaccini nella stessa seduta" il trend era contrario, cioè con l'aumentare dell'anzianità di laurea diminuivano le risposte affermative ( $\chi^2$  10,15;  $p=0,038$ ).

Non si sono osservate differenze nelle risposte date in base al tipo di professione svolta, a eccezione del fatto che i pediatri ospedalieri sono risultati più diffidenti nei confronti delle nuove vaccinazioni rispetto a quelle note ( $\chi^2$  9,54;  $p=0,023$ ).

Ancora, non si sono osservate differenze significative tra le risposte date se analizzate per macro-Regione di provenienza.

## Discussione

Negli ultimi anni si è osservata una progressiva riduzione delle coperture vaccinali nei bambini residenti in Italia, questo rende concreta la possibilità che alcune patologie, ormai eradicte dalle nostre zone, possano ricomparire.<sup>4</sup> La

Tabella 4. Stima della sicurezza dei vaccini

	<i>Molto bassa</i>	<i>Bassa</i>	<i>Non sono sicuro</i>	<i>Elevata</i>	<i>Molto elevata</i>
Difterite	-	-	2,3	30,4	67,3
Epatite B	-	0,4	2,3	33,6	63,8
<i>H. influenzae</i>	-	0,7	3,4	33,6	62,3
Influenza	0,4	2,0	10,1	43,0	44,6
Meningococco	-	0,5	5,0	37,8	56,7
Morbillo	0,2	0,7	4,3	44,0	50,8
Parotite	-	1,1	5,3	39,6	54,0
Pertosse	-	0,4	4,1	40,9	54,7
Pneumococco	-	0,7	3,7	39,6	56,0
Polio	-	0,2	2,1	33,0	64,7
Rosolia	-	0,9	3,7	39,8	55,6
Tetano	-	0,2	2,8	31,1	65,9
Varicella	0,4	0,9	11,0	42,1	45,6
<i>Media ± DS</i>	<i>0,3 ± 0,1</i>	<i>0,7 ± 0,5</i>	<i>4,6 ± 2,7</i>	<i>37,5 ± 4,7</i>	<i>57,0 ± 7,4</i>

I dati sono espressi come percentuale oppure media ± DS

Tabella 5. Giudizi su alcune comuni credenze ed opinioni in tema di immunizzazione

	<i>Non sono assolutamente d'accordo</i>	<i>Non sono d'accordo</i>	<i>Non sono sicuro</i>	<i>Sono d'accordo</i>	<i>Sono pienamente d'accordo</i>
I bambini devono essere vaccinati solo contro le malattie più gravi	35,9	37,5	4,8	14,0	7,8
Più vaccinazioni riceve un bambino, meglio è per lui	2,3	10,1	9,8	35,2	42,6
Il sistema immunitario di un bambino può essere indebolito dalla somministrazione di molti vaccini nella stessa seduta	61,6	32	3,7	1,8	0,9
Bisogna fidarsi più delle vaccinazioni note che di quelle nuove	24,0	45,1	14,0	13,9	3,0
Credo più nell'immunità naturale acquisita attraverso le malattie che nei vaccini	47,8	38	6,9	5,9	1,4
I vaccini possono causare l'insorgenza dell'autismo in un bambino	89,5	8,3	1,4	0,4	0,4

I dati sono espressi come percentuale

diffidenza nei riguardi dei vaccini è un fenomeno globale, complesso, legato al contesto, che richiede una pianificazione d'intervento mirata, caso per caso.<sup>11</sup>

Si è discusso ampiamente delle cause di questo calo e di quali siano le perplessità delle famiglie nei riguardi delle vaccinazioni. Un'indagine condotta su un gruppo di genitori<sup>8</sup> ha rivelato che la scelta di vaccinare o meno è fortemente influenzata dal tipo di informazione ricevuta. Una perplessità del pediatra in merito all'utilità delle vaccinazioni, alla loro efficacia e sicurezza, può aggiungere un elemento di diffidenza nei riguardi dei vaccini.

I dati preliminari dello studio sono stati presentati in occasione del Convegno "Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale"<sup>12</sup> nel maggio 2015, ora vengono riportati i dati conclusivi.

L'indagine ha messo in evidenza che la maggior parte degli specialisti in pediatria ha una corretta visione dei problemi inerenti ai vaccini, alle vaccinazioni e alle malattie infettive che queste possono prevenire, tuttavia vi sono aree di incertezza.

Parlando di rapporto rischio/beneficio, a fronte della possibilità che il proprio figlio contragga una malattia che si potrebbe prevenire, 3 genitori su 4 considerano la vaccinazione sempre in qualche modo rischiosa perché somministrata a un bambino sano.<sup>8</sup> Sussiste l'erronea convinzione collettiva che alcune delle malattie infettive per le quali vengono vaccinati i nostri bambini non possano più tornare, in alcuni casi anche i pediatri stessi lo reputano poco probabile o impossibile (in particolare per Difterite e Poliomielite). Purtroppo, però, questo non risponde al vero. Se per la Poliomielite in Europa (e in Italia) si incontrano ormai solo casi importati da Paesi d'oltremare, è bene sapere che nel Giugno 2015 a Barcellona la Difterite ha mietuto una vittima, il piccolo Pau, un bimbo spagnolo di 6 anni che aveva trascorso quasi un mese in terapia intensiva a causa di questa patolo-

gia, ritenuta scomparsa. In Spagna, infatti, l'ultimo caso di Difterite era stato segnalato nel 1986 e la copertura vaccinale è superiore al 95%. Pau tuttavia non era stato sottoposto ad alcuna vaccinazione per scelta dei genitori.<sup>5,13</sup> La ricomparsa di malattie infettive ritenute eradiccate è una possibilità concreta nell'Europa dei grandi flussi migratori e delle comunità multietniche, anche quando le coperture globali e l'immunità di gregge sembrano scongiurare questa possibilità.<sup>4</sup>

Parlando di efficacia, la metà dei genitori nega che i vaccini proteggano davvero dalle malattie, ma quasi il 50% ritiene che in certi casi sia preferibile ammalarsi piuttosto che vaccinarsi.<sup>8</sup> I pediatri intervistati affermano che molte delle patologie considerate possono manifestarsi con un quadro clinico di gravità potenzialmente alta, ma per alcune di queste non è così. Parotite, Pertosse, Influenza, Varicella e Rosolia vengono considerate poco pericolose. Sebbene sia esperienza comune che da queste malattie si guarisca nella maggior parte dei casi, è altrettanto noto che le complicanze possono insorgere anche in soggetti sani senza fattori di rischio. Per esempio, negli anni scorsi si è assistito negli USA alla peggiore epidemia di Pertosse degli ultimi 50 anni; i più colpiti sembrano essere ragazzi tra i 13 e i 14 anni e a oggi questa patologia ha provocato più di ventimila casi e dieci morti in soggetti senza patologie di base.

Riguardo alla sicurezza dei vaccini, il 71% dei genitori è convinto che i nuovi vaccini siano più sicuri perché tecnologicamente avanzati. Tuttavia, il 62% del campione intervistato è ancora convinto che i vaccini possano causare malattie gravi come l'autismo.<sup>8</sup> La maggior parte dei pediatri intervistati ha affermato che i vaccini non possano essere ritenuti responsabili dell'autismo, tuttavia il 2,2% degli specialisti non confuta questa convinzione. L'ipotesi che la vaccinazione MPR possa essere as-

sociata ad autismo è stata sollevata dal gastroenterologo inglese Wakefield, che con il suo gruppo di ricerca ha pubblicato su *Lancet* un articolo nel quale sosteneva che il vaccino MPR potesse causare infiammazione intestinale con aumento di permeabilità, passaggio in circolo di sostanze tossiche dirette all'encefalo e conseguente sviluppo di autismo. È importante, anche in questa sede, ricordare come nel 2004 il giornalista Brian Deer ha pubblicato sul *Sunday Times* un'inchiesta che evidenziava come lo studio di Wakefield et al. fosse distorto da interessi economici e che il famoso gastroenterologo avesse falsificato i dati per supportare i risultati della ricerca. La rivista *Lancet* ha ritirato formalmente l'articolo e Wakefield è stato radiato dall'ordine dei medici.

Nello studio che abbiamo condotto si sono osservate differenze significative nelle risposte date quando analizzate per macro-Regioni di provenienza, evidenziando un aumento dello scetticismo da parte dei pediatri dal Sud al Nord della Penisola. Questo dato è importante, in quanto è proprio nelle Regioni del Sud che i genitori si affidano più ai pediatri di libera scelta per ottenere informazioni a proposito delle

vaccinazioni, ma è anche indicativo di una non uniformità dal punto di vista della formazione scientifica dei pediatri italiani.

In conclusione, si ribadisce come siano necessarie azioni informative efficaci, non solo da parte dei servizi vaccinali, ma soprattutto dei pediatri e dei medici di base.

Per contrastare il calo delle coperture vaccinali non è sufficiente una buona informazione: occorre dialogare con i genitori, ascoltandoli con attenzione, manifestando comprensione per i loro dubbi e le loro paure, illustrando con chiarezza i potenziali danni causati dalle malattie e i rischi derivanti dai vaccini, che molti pensano siano occultati.<sup>4,14,15</sup> È importante che i pediatri, considerati dalle famiglie come la fonte più affidabile di informazioni,<sup>16,17</sup> utilizzino ogni occasione utile per promuovere un'adesione completa al calendario vaccinale, senza omissioni o ingiustificati ritardi, che lascerebbero il bambino esposto senza protezione.<sup>4</sup> Il codice deontologico dei medici è chiaro: un medico può avere le sue convinzioni individuali, ma nell'esercizio della professione è tenuto ad "attenersi alle conoscenze scientifiche" (art. 5).<sup>18</sup>



## Bibliografia

1. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2013. Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale -DG Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_811\\_listaFile\\_itemName\\_17\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_811_listaFile_itemName_17_file.pdf)
2. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1721\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf)
3. Ministero della Salute "Morbilli-parotite-rosolia (MPR), trend in diminuzione della copertura vaccinale" 27 gennaio 2016. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2420](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2420).
4. Il calo delle coperture vaccinali e l'interesse superiore del fanciullo Pinto L, Bona G, Di Mauro G Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. ANNO XI - Numero 1 - 2016 - ISSN 1970-8165
5. Pinto L, Di Mauro G, Bona G. Riflessioni sulla ricomparsa della difterite in Spagna. Epicentro, 25 giugno 2015, <http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/RiflessioniSpagna.asp>
6. Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int.* 2014;707691. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/707691>
7. Corriere della Sera, 27 gennaio 2016 [http://www.corriere.it/salute/malattie\\_infettive/16gennaio\\_27/sei-anni-non-puo-andare-scuolaperche-compagni-non-sono-vaccinati-0b749144-c4ef-11e5-9850-7f16b4fde305.shtml](http://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/16gennaio_27/sei-anni-non-puo-andare-scuolaperche-compagni-non-sono-vaccinati-0b749144-c4ef-11e5-9850-7f16b4fde305.shtml)
8. La cultura della vaccinazione in Italia: un'indagine sui genitori. Roma, ottobre 2014. [http://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/files/360/Censis\\_cultura\\_vaccinazione\\_Italia\\_2014.pdf](http://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/files/360/Censis_cultura_vaccinazione_Italia_2014.pdf)
9. Mergler M, Omer SB, Pan WKY et al. Are Recent Medical Graduates More Skeptical of Vaccines? *Vaccines* 2013; 1(2); 154-166.
10. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do Parents Understand Immunizations? A National Telephone Survey. *Pediatrics.* November 2000; 106:1097-102.
11. A IFA. Cresce a livello globale l'opposizione ai vaccini: l'OMS analizza il fenomeno ed esplora le strategie per affrontarlo. 31 agosto 2015.
12. Pinto L, Liguori R, Basilicata AM, Bon A, Carbone MT, Di Mauro C, Falco P, Aniello F, Muccio C, Picozzi F, Pullano F, Schiavone Giacco G, Spagnuolo MI, Sticco M, Vecchio D, Mariniello A, Di Mauro. Indagine SIPPSS sulle opinioni dei pediatri sulle vaccinazioni. *Atti XXVI Congresso Nazionale SIPPSS. RIPPS 2015, anno X, supplemento al n: 1, 86-9.*
13. Spagna: primo caso di difterite in 30 anni. <http://oggiscienza.it/2015/06/04/difterite-spagna-vaccini/>
14. Valsecchi M, Speri L, Simeoni L et al. Superare gli stereotipi: dal Veneto i risultati della ricerca sui determinanti della scelta vaccinale. *Epicentro* <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/> Ulss
15. VenetoDeterminantiVaccinazioni.asp 20. Commissione Vaccini della SIAIP, Gruppo di Lavoro Vaccini e Vaccinazioni della SIPPSS. Dobbiamo cambiare per mantenere elevate le coperture vaccinali in Italia! *RIAP 2015;19(3):26-34.* [http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2015/09/RivRiap3\\_15.pdf](http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2015/09/RivRiap3_15.pdf)
16. Giuliani AR, Perrotti A, Matricardi G et al. Valutazione dei fabbisogni cognitivi dei genitori utenti degli Uffici di vaccinazione. *Ann Ig* 2008;20:113-21.
17. Giambi C, Del Manso M, De Mei B e il gruppo di lavoro VALORE. Progetto VALORE (VALutazione LOcale e REGIONALE delle campagne di vaccinazione contro l'HPV): favorire l'adesione consapevole alla vaccinazione". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. *Rapporti ISTISAN 13/47.* <http://www.iss.it/publ/index.php?lang=1&id=2796&tipo=5>
18. Codice di Deontologia Medica – 18 Maggio 2014 [http://www.privacy.it/2014\\_NuovoCodiceDeontologiaMedica.pdf](http://www.privacy.it/2014_NuovoCodiceDeontologiaMedica.pdf)

Per contattare l'autore **Matteo Castagno**:  
[teo.dottore@hotmail.it](mailto:teo.dottore@hotmail.it)



# Trattamento con ormone della crescita in età pediatrica. Importanza dell'aderenza alla terapia nelle varie indicazioni, con particolare riferimento alla sindrome di Turner

Simi F<sup>1</sup>, Di Mauro D<sup>2</sup>, Saggese G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, Università di Pisa

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



## Parole chiave

terapia con ormone della crescita, età pediatrica, aderenza, deficit di GH, sindrome di Turner

## Key words

growth hormone therapy, children, adherence, GH deficiency, Turner syndrome

## Riassunto

L'ormone della crescita ricombinante (*recombinant human Growth Hormone - rhGH*) viene utilizzato da 30 anni per il trattamento di varie forme di bassa statura. Tuttavia, ancora oggi vi è un'ampia variabilità di risposta alla terapia con GH, tanto che un cospicuo numero di pazienti mostra una insoddisfacente risposta alla terapia, non raggiungendo una statura adulta normale. Da qui la necessità di un'ottimizzazione della terapia con GH e, soprattutto, di un'analisi dei vari fattori che intervengono nella risposta alla terapia stessa. Uno di questi fattori può essere la scarsa aderenza al trattamento. È stata infatti dimostrata una correlazione diretta tra il grado di aderenza e la velocità di crescita. Diversi studi hanno cercato di valutare la prevalenza della non-aderenza alla terapia con GH in età pediatrica, che risulta essere molto variabile (dal 5 all'82%), a seconda dei metodi e delle definizioni utilizzate. L'elevata frequenza, talvolta riscontrata, di scarsa aderenza alla terapia può essere dovuta al fatto che il trattamento con GH è cronico e deve essere somministrato durante differenti stadi di sviluppo del bambino, fino all'adolescenza. Numerosi fattori possono ostacolare l'aderenza alla terapia con GH nei pazienti pediatrici, come difficoltà legate al farmaco o problemi cognitivi/emozionali. Da qui la necessità di ottimizzare la compliance, individuando degli interventi efficaci per migliorare l'aderenza alla terapia. Discutendo dell'aderenza al trattamento con ormone della crescita, una menzione particolare deve essere fatta alla sindrome di Turner, in cui la dimensione psico-sociale, considerata in tutta la sua complessità, ha un ruolo fondamentale e l'aspetto della compliance deve essere particolarmente monitorato da parte del pediatra endocrinologo. Concludendo, affrontare il problema della scarsa aderenza alla terapia con ormone della crescita in età pediatrica è fondamentale al fine di migliorare il risultato del trattamento. La valutazione dell'aderenza dovrebbe essere effettuata impiegando misure oggettive e dovrebbero essere individuati interventi efficaci per migliorare i risultati in termini di efficacia e contenimento dei costi.

## Abstract

The recombinant growth hormone (*recombinant human Growth Hormone - rhGH*) is used for 30 years for the treatment of various forms of short stature. However, even today there is a wide variability in response to GH treatment, so that a substantial number of patients shows an unsatisfactory response to therapy, not reaching a normal adult height. Hence the need for an optimization of the GH therapy, and, above all, of an analysis of the various factors involved in the response to therapy. One of these factors may be poor adherence to the treatment, it has been in fact demonstrated a direct correlation between the degree of adhesion and the speed of growth. Several studies have tried to evaluate the prevalence of non-adherence to treatment with GH in children, which is very variable (from 5 to 82%), depending on the methods and definitions used. The particular frequency, sometimes found, of poor adherence to therapy, can be due to the fact that GH therapy is a chronic therapy and which should be administered during different stages of child development. Several factors may affect the adhesion to GH therapy in pediatric patients, such as problems related to medication or cognitive/emotional problems. Hence the need to optimize the compliance, identifying effective interventions to improve adherence to therapy with GH in pediatric patients. Discussing adherence to therapy with growth hormone, a special mention must be made of Turner syndrome, in which the psycho-social dimension, considered in all its complexity, has a key role and aspect of compliance should be particularly monitored by the pediatric endocrinologist. In conclusion, address the problem of poor adherence to therapy with growth hormone in children is crucial in order to improve the treatment outcome. The adhesion assessment should be carried out by using objective and effective intervention measures should be identified to improve results in terms of effectiveness, and reduction of costs.

## Il trattamento con ormone della crescita in età evolutiva

L'ormone della crescita ricombinante (*recombinant human Growth Hormone, rhGH*) è utilizzato da 30 anni per il trattamento di varie forme di bassa statura. Tuttavia, ancora oggi vi è un'ampia variabilità di risposta alla terapia con GH, tanto che un cospicuo numero di pazienti mostra una insoddisfacente risposta alla terapia, non raggiungendo una statura adulta normale. Da qui la necessità di un'ottimizzazione della terapia con GH e, soprattutto, di un'analisi dei vari fattori che possono intervenire nella risposta alla terapia.<sup>1</sup>

Gli **obiettivi della terapia con GH** durante l'infanzia e l'adolescenza sono: indurre il recupero staturale o *catch-up growth*, mantenere la crescita nell'ambito del canale target, ottenere una statura finale nel *range* di normalità e del target genetico, ottenere gli altri effetti del GH a livello metabolico (metabolismo osseo e composizione corporea, metabolismo glico-lipidico, apparato cardio-vascolare), minimizzare i rischi della terapia e ottimizzare i costi.<sup>2</sup>

In Europa le **indicazioni per la somministrazione del GH in età pediatrica** sono il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi, l'insufficienza renale cronica, i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age - SGA*) e l'aploinsufficienza del gene SHOX. È ormai ampiamente dimostrata l'efficacia del trattamento con GH in questi gruppi di pazienti, nonostante sia ancora ben evidente la variabilità nella risposta terapeutica, soprattutto nei soggetti non GHD. Nel deficit di GH, una volta completata la crescita lineare e raggiunta la statura finale, la terapia con GH può essere proseguita nel caso in cui il deficit venga confermato anche nella fase di transizione e, se necessario, anche in età adulta, in quanto l'ormone della crescita non ha solo un effetto sulla statura, ma migliora anche la composizione corporea, la densità minerale ossea, la funzione cardiaca, il profilo lipidico e la qualità della vita.

## Ottimizzazione della terapia con GH

I fattori da prendere in considerazione nell'ottimizzazione della terapia con GH sono: la precocità di inizio e la durata della terapia, le dosi e le modalità di somministrazione, l'eventuale associazione di altri trattamenti, il monitoraggio, in termini di efficacia, aderenza e sicurezza, l'outcome e i fattori predittivi.<sup>1</sup>

Per quanto riguarda il monitoraggio della terapia, proprio in termini di efficacia, vari studi hanno dimostrato che la risposta al trattamento, intesa come statura finale, è correlata positivamente con la risposta nel primo anno di cura. Da qui l'importanza della valutazione della risposta già alla fine del

primo anno attraverso l'utilizzo di due parametri: la velocità di crescita (cm/anno) o l'incremento staturale in deviazioni standard (SDS). In particolare, la risposta alla terapia può essere ritenuta insufficiente se la velocità di crescita alla fine del primo anno è inferiore a +1 DS in riferimento alle curve di velocità di crescita utilizzate per la popolazione pediatrica normale, o inferiore a -1 DS in riferimento alle curve di velocità di crescita elaborate su una popolazione pediatrica con specifica patologia e sottoposta a trattamento con GH. La risposta alla terapia nel primo anno viene definita insufficiente se l'incremento staturale risulta essere inferiore a 0,5 SDS.<sup>3</sup>

Nel caso in cui venga evidenziata una scarsa risposta alla terapia con GH, il primo intervento da attuare, come si vede nell'algoritmo sottostante elaborato da Bang per la gestione dei "poor responders" (Figura 1), consiste nella verifica dell'aderenza alla terapia stessa.<sup>4</sup>

È ben noto, infatti, che il successo della terapia con ormone della crescita, come in altre condizioni croniche, è vincolato alla capacità del paziente di aderire al massimo al proprio regime di trattamento, per cui è evidente come una buona aderenza sia una prerogativa fondamentale per una buona risposta alla terapia in termini di efficacia.

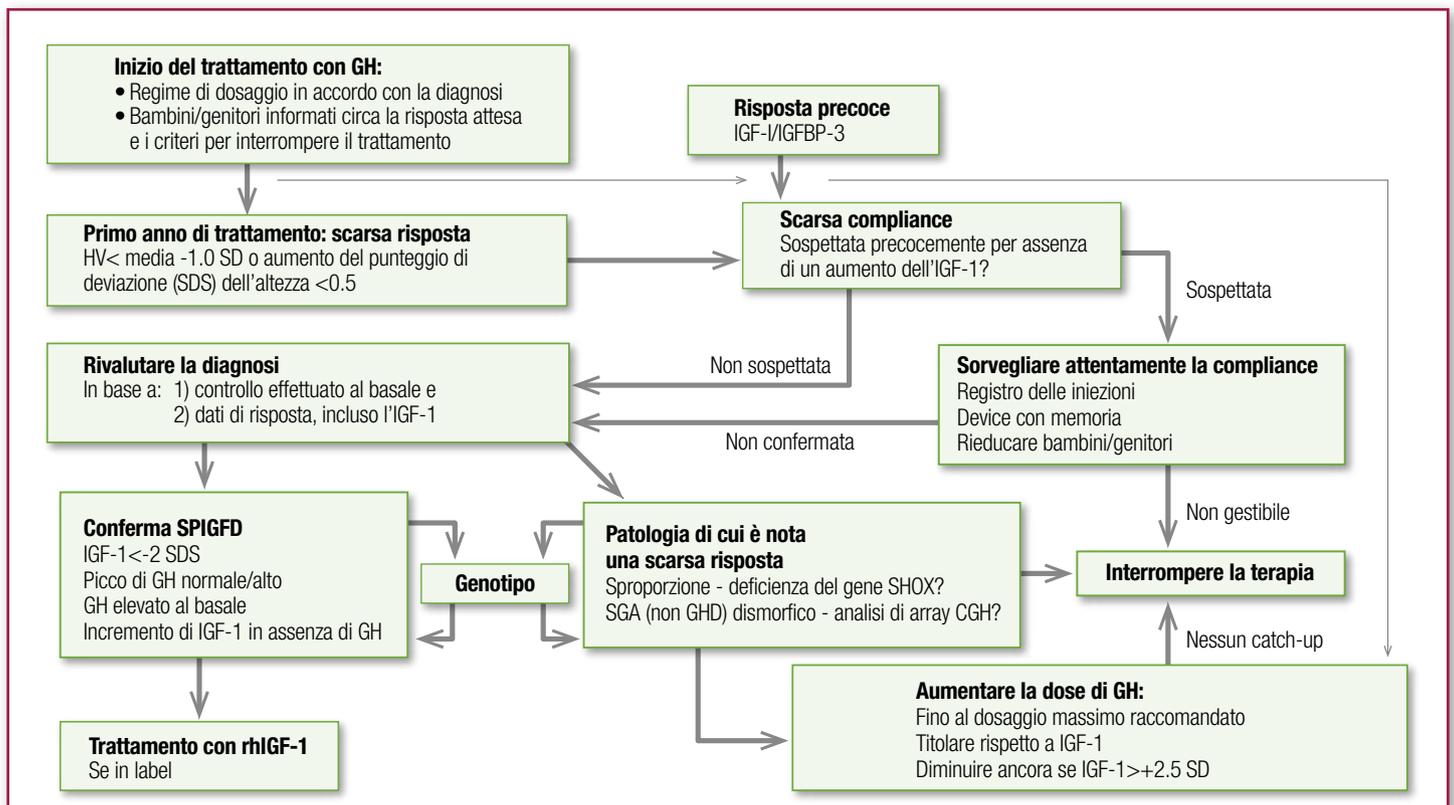
## L'aderenza alla terapia con GH in età pediatrica: definizione, modalità di valutazione e prevalenza

Il concetto di *aderenza* può variare ampiamente ma, comunemente, la definizione più utilizzata è "la misura in cui il paziente segue le raccomandazioni formulate dall'équipe di assistenza sanitaria". Alcuni Autori differenziano l'aderenza dalla *compliance*, cioè "la misura in cui il comportamento del paziente coincide con la prescrizione clinica" e dalla *concordanza*, cioè "la partecipazione del paziente nel processo decisionale", tuttavia in realtà i tre termini sono generalmente utilizzati in modo intercambiabile sia nella ricerca sia nella pratica clinica.<sup>5</sup>

Analogamente, anche le definizioni di *non aderenza* possono variare: alcuni Autori specificano *cut-off* fissi, come per esempio "un tasso di adesione alla terapia inferiore al 80% o al 95%", mentre altri la definiscono "quando l'inoservanza è sufficiente a interferire sensibilmente con la realizzazione degli obiettivi terapeutici".<sup>5</sup>

Nella terapia con GH la scarsa aderenza è frequente, e in parte dovuta al fatto che è una terapia cronica e deve essere somministrata durante differenti stadi di sviluppo del bambino.

L'aderenza alla terapia in pediatria ha una peculiarità rappresentata dal coinvolgimento di un terzo elemento, cioè il genitore/tutore. Inoltre, in base all'età, la compliance è

Figura 1. Algoritmo per la gestione dei "poor responders" alla terapia con GH in età pediatrica<sup>4</sup>

generalmente migliore in età adulta, peggiore durante l'adolescenza e con tassi intermedi durante l'infanzia.<sup>5</sup> L'aderenza a un determinato regime di trattamento può essere valutata utilizzando una varietà di metodi, ciascuno con vantaggi e svantaggi. Non esiste un metodo *gold standard*, ma è raccomandata una combinazione di varie misure per massimizzare l'accuratezza della valutazione. La maggior parte degli studi che esaminano l'aderenza alla terapia con GH in età pediatrica ha utilizzato uno dei due seguenti metodi indiretti: il rinnovo della prescrizione del GH o la somministrazione di questionari. Il primo metodo ha il vantaggio di essere relativamente obiettivo e poco costoso, con una facile reperibilità dei dati, mostrando una buona concordanza con altre misure di aderenza. Gli svantaggi sono che questo metodo fornisce solo una misura lorda di aderenza e non tiene in considerazione il mancato utilizzo della prescrizione o addirittura la mancata somministrazione del GH. L'altro metodo per valutare l'aderenza alla terapia con GH consiste nella somministrazione di un questionario al paziente e/o ai genitori. Questo metodo ha il vantaggio di essere semplice, poco costoso e pratico; lo svantaggio principale è la scarsa sensibilità nella rilevazione della non aderenza (spesso meno del 50%), che può essere causata dalla difficoltà a ricordare i dettagli della somministrazione del farmaco, dal desiderio di evitare il confronto, dalla paura della delusione dei medici o da

una combinazione di tutti questi fattori. Un altro svantaggio di questo metodo è che è stato notato che i pazienti migliorano la loro aderenza nei 5 giorni precedenti all'appuntamento, rischiando così di falsare il quadro reale della compliance alla terapia.<sup>5</sup>

Per valutare direttamente l'aderenza alla terapia con GH potrebbero essere inoltre utilizzate delle misurazioni biochimiche, come i livelli urinari di GH o i livelli ematici di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1). Per quanto riguarda la prima misurazione, nonostante sia stata dimostrata una significativa diminuzione dei livelli urinari dopo solo 2 dosi mancanti, tale metodo risulta essere difficoltoso da utilizzare e per tale motivo non vi sono studi che lo abbiano validato per valutare l'aderenza alla terapia con GH. Per quanto riguarda invece l'IGF-1, i suoi livelli sierici sono stati a lungo utilizzati per guidare l'aggiustamento della dose di rhGH in adulti con deficit di GH. Anche le Consensus effettuate sulla terapia con GH in età pediatrica sostengono ormai da tempo l'importanza del monitoraggio dei livelli ematici di IGF-1 per evitare l'*overtreatment*, e quindi ridurre il rischio di effetti collaterali, per valutare l'aderenza e, più di recente, per guidare il dosaggio del GH.<sup>5</sup> Per quanto riguarda questo ultimo aspetto, vi sono comunque ancora opinioni discordanti: da una parte tale metodo potrebbe avere il vantaggio di ottenere una miglior individualizzazione delle dosi,

considerando indirettamente il grado di *responsiveness* del paziente, ma dall'altro tale approccio sembra essere poco efficace, in quanto non vi è una corrispondenza lineare tra dose di GH e IGF-1 e, soprattutto, si discosta dal target principale della terapia che è la crescita staturale, come riportato nell'ultima Consensus sul GHD.<sup>6</sup> Quindi l'IGF-1 riveste sicuramente un ruolo importante nel controllo della *safety* e, affiancato ad altri metodi di misurazione, nella valutazione dell'aderenza, ma non ha valore, considerato isolatamente, nella decisione di modulare la dose di GH quando non correlato alla risposta di crescita.<sup>6</sup>

Diversi studi (Tabella 1), hanno cercato di valutare la prevalenza della non aderenza alla terapia con GH in età pediatrica, che risulta essere molto variabile (dal 5 all'82%), a seconda dei metodi e delle definizioni utilizzate.<sup>7-19</sup>

## Fattori associati alla scarsa aderenza alla terapia con GH

Numerosi fattori, riportati in Tabella 2, possono ostacolare l'aderenza alla terapia con GH nei pazienti pediatrici, come per esempio problemi legati al farmaco (per esempio l'apparente inefficacia, gli effetti collaterali) o problemi cogni-

**Tabella 1. Prevalenza di non aderenza alla terapia con GH nella popolazione pediatrica<sup>7-19</sup>**

Studio	n° paz	Metodo valutazione aderenza	Definizione non aderenza	Prevalenza (%)
Smith 1993 (7)	188	Questionario completato dalla persona responsabile della somministrazione di rhGH	Iniezioni dimenticate: >5 dall'ultima visita Iniezioni dimenticate: >10 dall'ultima visita	51 19
Stanhope 1993 (8)	107	Intervista in presenza di un infermiere	Iniezioni dimenticate: ≥3 al mese	10
Smith 1995 (9)	177	Questionario completato dalla persona responsabile della somministrazione di rhGH	Mancato adempimento di tutti gli aspetti della terapia	16-42
Rees 1997 (10)	29	Questionario completato dal paziente e/o dai genitori	Iniezioni dimenticate: ≥1 al mese Iniezioni dimenticate: ≥6 al mese	62 7
Oyarzabal 1998 (11)	473	Questionario completato dal paziente e/o dai genitori	Iniezioni dimenticate: ≥5% dall'ultima visita	6
Postlethwaite 1998 (12)	17	Intervista ai genitori	Iniezioni dimenticate: <1 alla settimana Iniezioni dimenticate: ≥1 alla settimana	35-82 6-9
Hunter 2000 (13)		Prescrizioni utilizzate	Iniezioni dimenticate: >20%	33
Desrosiers 2005 (14)	631	Non conosciuto	Iniezioni dimenticate: ≥3 al mese Iniezioni dimenticate: ≥15 al mese	15-24 6-13
Wickramasuriya 2006 (15)	50	Conteggio fiale	Non specificata la definizione	Tasso medio di aderenza era 88-95%
Haverkamp 2008 (16)	6.487	Rinnovo prescrizione GH	Mancato rinnovo della prescrizione durante il 1° anno di terapia	5-10
Kapoor 2008 (17)	75	Prescrizione GH rilasciata	Iniezioni dimenticate: >1 alla settimana Iniezioni dimenticate: >2 alla settimana	39 23
Rosenfeld-Bakker 2008 (18)	882	Questionario completato dal paziente e/o dai genitori	Occasionalmente non complianti o non complianti e scettici	64-77
Cutfield 2011 (19)	175	Numero di fiale di rhGH richiesto ogni mese Numero di fiale di rhGH restituite	Iniezioni dimenticate: >1 alla settimana al mese Iniezioni dimenticate: >1 alla settimana	34 66

**Tabella 2. Fattori associati alla scarsa aderenza alla terapia con GH in età pediatrica<sup>5</sup>**

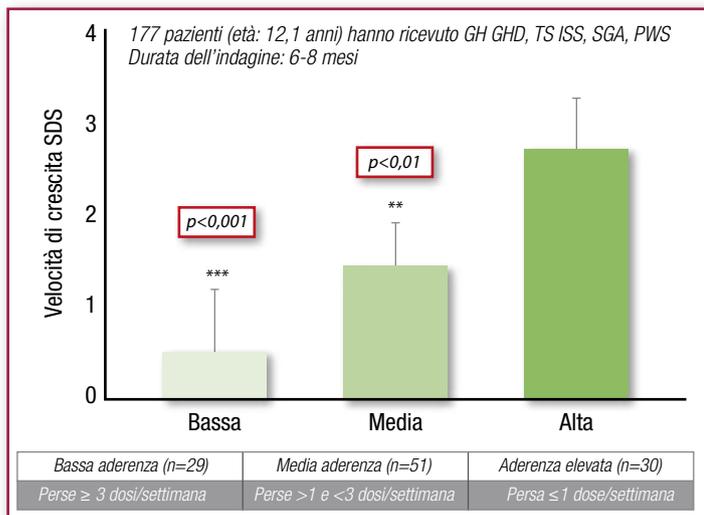
- Scarsa comprensione del trattamento
- Basso livello socio-economico
- Adolescenza
- Iniezioni considerate difficili
- Mancata scelta del dispositivo di erogazione del farmaco
- Prolungata durata del trattamento
- Uso di siringhe convenzionali piuttosto che di dispositivo di erogazione automatico
- Uso di aghi e siringhe piuttosto che di dispositivo di erogazione senza ago
- Insoddisfazione dei risultati del trattamento
- Training da parte di personale non ospedaliero o nessun training
- Contatto inadeguato con personale medico-infermieristico
- Dolore durante l'esecuzione delle iniezioni
- Mancata consapevolezza delle conseguenze di saltare le dosi di GH

tivi/emozionali (per esempio la dimenticanza, la preoccupazione, la mancanza di comprensione della condizione patologica o delle istruzioni sulla terapia, la paura degli aghi, la scarsa tollerabilità e l'inadeguato supporto familiare). Fattori aggiuntivi durante l'adolescenza possono includere: lo stimolo di negazione, la pressione dei pari e la riluttanza a consultare un medico.<sup>5</sup>

## L'aderenza alla terapia con GH e l'outcome staturale

Per quanto osservato, la scarsa aderenza alla terapia può essere uno dei motivi per cui la statura finale media in pazienti trattati con ormone della crescita continua a essere in diversi casi inferiore a quella della popolazione generale. È stata dimostrata infatti una correlazione diretta tra il grado di aderenza e la velocità di crescita. In uno studio di Cutfield è stato riportato che nel sottogruppo con scarsa aderenza (definita come 3 o più dosi dimenticate alla settimana) la velocità di crescita era significativamente inferiore rispetto a quella dei sottogruppi con aderenza media o alta (Figura 2).<sup>19</sup>

**Figura 2. Correlazione tra aderenza alla terapia con GH e velocità di crescita<sup>19</sup>**



Tale dato è stato recentemente confermato in un lavoro di Darendeliler et al., che mostra una correlazione inversa tra la velocità di crescita e il numero di iniezioni dimenticate in un gruppo di 217 bambini con deficit di GH valutati a 3, 6 e 12 mesi, confermando l'importanza di una buona aderenza alla terapia per ottenere buoni risultati.<sup>20</sup>

La scarsa aderenza può quindi contribuire alla variabilità nella risposta alla terapia con GH e determinarne una ridotta efficacia. Inoltre, indirettamente, può portare all'esecuzione di ulteriori test diagnostici, a cambiamenti non necessari delle dosi di farmaco, a un aumento dei costi di assistenza sanitaria<sup>21</sup> e, infine, a peggiori risultati terapeutici in termini di statura finale.

## Interventi per migliorare l'aderenza alla terapia con GH in età pediatrica

Nella Tabella 3 sono riportati gli interventi che possono risultare utili per migliorare l'aderenza alla terapia con GH nei pazienti pediatrici.<sup>5</sup>

L'ausilio di apposite penne, alcune delle quali senza ago ("needle free") o di device elettronici, alcuni dei quali con registrazione in memoria delle iniezioni, semplificano la terapia e allo stesso tempo permettono un miglior monitoraggio della terapia con l'effetto finale di aumentare il grado di compliance.<sup>22</sup> Sicuramente è della massima importanza, per garantire l'aderenza al trattamento, istruire il paziente e la famiglia all'inizio della terapia su tutti gli aspetti del trattamento, oltre a illustrare una prospettiva realistica degli effetti a breve e lungo termine della terapia e gli eventuali eventi avversi.

## L'aderenza alla terapia con GH e la sindrome di Turner

**Tabella 3. Interventi per migliorare l'aderenza alla terapia con GH<sup>5</sup>**

- Scelta del dispositivo di erogazione (*device*) da parte del paziente
- Uso di *device* automatici o *device* elettronici
- Educazione e training del paziente e dei genitori, a domicilio o con il coinvolgimento di infermiere specializzate e dedicate della clinica
- Discussione sui potenziali eventi avversi
- Analisi degli specifici ostacoli all'aderenza da parte del paziente e del medico
- Monitoraggio personale
- Calendari e promemoria
- Gruppi di supporto
- Preparazioni di rhGH *long-acting*

Discutendo dell'aderenza alla terapia con ormone della crescita, una menzione particolare deve essere fatta alla sindrome di Turner, in quanto la risposta alla terapia è particolarmente condizionata dall'inizio tempestivo della terapia, quindi dalla durata, e dalle dosi che, a causa di un certo grado di resistenza al GH, devono essere più elevate rispetto al GHD.

Per lungo tempo si è ritenuto che le ragazze con sindrome di Turner avessero un'intelligenza media inferiore a quella della popolazione generale. In realtà, studi neurocognitivi più recenti non hanno confermato i dati del passato; essi hanno rilevato una funzione intellettuale globale normale, ma con una sorta di irregolarità nelle abilità cognitive. Studi recenti rilevano inoltre maggiori difficoltà per questi soggetti, rispetto ai coetanei, nello stabilire e mantenere relazioni sociali, così come un più marcato aspetto di immaturità, che non può essere

disgiunto dalla criticità della fase adolescenziale, né dal contesto storico-sociale in cui viviamo.<sup>23</sup> In un tale contesto l'aspetto dell'aderenza alla terapia con GH dovrebbe essere attentamente monitorato da parte del pediatra endocrinologo,<sup>24</sup> in quanto le ragazze con sindrome di Turner potrebbero presentare, per le suddette motivazioni, un "rifiuto" alla terapia.

## Bibliografia

1. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:51-67.
2. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):257-70.
3. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *JCEM.* 2010;95(3):1229-37.
4. Bang P, Ahmed SF, Argente J et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):169-81.
5. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189-96.
6. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
7. Smith SL, Hindmarsh PC, Brook CG. Compliance with growth hormone treatment - are they getting it? *Arch Dis Child.* 1993;68:91-3.
8. Stanhope R, Moyle L, MacSwiney M. Patient knowledge and compliance with growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 1993;68:525.
9. Smith SL, Hindmarsh PC, Brook CG. Compliance with growth hormone treatment - are they getting it? *Arch Dis Child.* 1995;73:277.
10. Rees L. Compliance with growth hormone therapy in chronic renal failure and post transplant. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:752-4.
11. Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M et al. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatr.* 1998;87:387-91.
12. Postlethwaite RJ, Eminson DM, Reynolds JM et al. Growth in renal failure: a longitudinal study of emotional and behavioural changes during trials of growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 1998;78:222-9.
13. Hunter I, de Vries C, Morris A et al. Human growth hormone therapy: poor adherence equals poor growth. *Arch Dis Child.* 2000;82(suppl 1):28.
14. Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GH Monitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2(suppl 3):327-31.
15. Wickramasuriya BP, Casey A, Akhtar S et al. Factors determining patient choice of device for GH therapy. *Horm Res.* 2006;65:18-22.
16. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008;30:307-16.
17. Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2008;93:147-8.

## Conclusioni

Affrontare il problema della scarsa aderenza alla terapia con ormone della crescita in età pediatrica è fondamentale al fine di migliorare il risultato del trattamento. La valutazione dell'aderenza dovrebbe essere effettuata impiegando misure oggettive, dovrebbero essere analizzati i possibili fattori in gioco e individuati interventi efficaci per migliorare i risultati in termini di efficacia, quindi di statura finale, minimizzando i costi.

18. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008;14:143-54.
19. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One.* 2011;6:e16223.
20. Aydın BK, Aycan ZZ, Sıklar Z et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract.* 2014. Jan-Feb;20(1):46-51.
21. Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ.* 2011;14(5):594-608.
22. Kirk J. Improving adherence to GH therapy with an electronic device: first experience with easypod. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Jun; 6 Suppl 4:549-52.
23. Castelo-Branco C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. *Maturitas.* 2014 Dec;79(4):471-5.
24. Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Dec;21(6):305-13.

Per contattare l'autore **Giuseppe Saggese:**  
[giuseppe.saggese@med.unipi.it](mailto:giuseppe.saggese@med.unipi.it)



# Terapia topica nasale nel bambino



Varricchio A, Brunese FP

Associazione Italiana Vie Aeree Superiori

## Parole chiave

rinite, naso, infezioni respiratorie ricorrenti, biofilm, batterioterapia

## Key words

rhinitis, nose, recurrent respiratory tract infections, biofilm, bacteriotherapy

## Riassunto

L'ostruzione nasale rappresenta il momento iniziale delle infezioni acute delle vie aeree superiori. Queste ultime assumono carattere di ricorrenza per diverse cause, tra cui una delle principali è rappresentata dai biofilm batterici rinofaringei. La terapia delle affezioni respiratorie deve orientarsi non solo alla cura dell'organo colpito, ma anche alla risoluzione dell'origine nasale di queste infezioni. Il trattamento farmacologico di queste condizioni prevede diverse opzioni, ma oggi sono disponibili anche nuove alternative in grado di contrastare le affezioni respiratorie, in modo differente ma altrettanto efficace e sicuro. Una di queste è la batterioterapia nasale, basata su un principio impiegato da anni in ambito gastroenterologico, che si propone di impiegare batteri saprofiti per contrastare la proliferazione dei patogeni che popolano il tratto respiratorio.

## Abstract

Nasal obstruction represent the starting point of acute respiratory infections. These infections have been defined as "recurrent" for several reasons, one of which is bacterial biofilm within nasopharynx. The treatment of acute respiratory infections should aim to resolve the nasal origin of the infection too. There are different kind of pharmacological options for treating these conditions, but today new alternatives are available, which are certain to oppose pathogens in a very different manner, efficaciously and safely. Nasal bacteriotherapy represent a new therapeutic approach, according to the well-known principle of probiotic use in gastrointestinal infections, which is intended to use saprophytic bacteria with strong ability to inhibit proliferation of pathogens in respiratory tract.

## Introduzione

Le **vie aeree** rappresentano un sistema fisiopatologico unico, che parte da naso e cavità paranasali (seni paranasali e orecchio medio) e continua con il tratto tracheo-bronchiale.

Il **naso** è molto importante, svolge numerose funzioni e una sua congestione può comportare diminuzione del senso dell'olfatto e del gusto, con inevitabile inappetenza da parte del bambino. Una banale rinite, soprattutto nei pazienti con difetti immunologici, può inoltre complicarsi in patologie più serie che possono coinvolgere sia le vie aeree superiori (rino-otiti, rino-sinusiti e rino-faringo-laringiti) sia quelle inferiori (rino-tracheo-bronchiti): questi quadri clinici, spesso consequenziali, descrivono la cosiddetta **sindrome rino-bronchiale**.

Il naso è diviso in due cavità nasali che posteriormente si riuniscono nel **rinofaringe**, esso ospita la "banca microbiologica" dell'apparato respiratorio, sede delle colonie di batteri patogeni che possono infettare le vie aeree.

L'**ostruzione nasale** rappresenta la prima fase di evoluzione delle patologie respiratorie: il naso si chiude e si infiamma, gocciolando muco infetto posteriormente (*post-nasal drip*) attraverso le vie aeree superiori e medio-inferiori e attivando i patogeni della banca microbiologica. Questa condizione può determinare l'insorgere di **infezioni acute o ricorrenti e/o croniche**, alla cui origine ci sono cause sistemiche (allergia, immunodeficienze, discinesie ciliari) o locali, tra cui s'identificano cause di pertinenza chirurgica (deviazioni del setto, turbinati ipertrofici ecc.) o medica. Tra queste ultime devono essere menzionati i **biofilm batterici**, vera modalità strategica di sopravvivenza dei batteri, capaci di produrre uno scudo gelatinoso protettivo (definito appunto biofilm) resistente all'azione degli antibiotici e capace di rilasciare, a intermittenza, altre colonie di batteri patogeni, che sono i responsabili della ricorrenza dell'infezione (Figura 1). Vari studi hanno dimostrato che i bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti presentano fino al 95% della superficie del rinofaringe ricoperta da biofilm batterici, la cui eliminazione diventa l'obiettivo primario della terapia.

Il trattamento di queste condizioni deve curare l'organo colpito senza però trascurare la risoluzione della probabile patogenesi rinogena, spesso sottesa e subdola.

## La terapia inalatoria

La **terapia inalatoria** (o terapia aerosolica o aerosol-terapia) è una tecnica che, sfruttando l'azione dell'aria, trasforma i liquidi in bolle aeree. Queste ultime riempiono ogni spazio entrando in contatto con tutte le superfici. Oggi la terapia inalatoria è eseguita ancora con approssimativo empirismo, perché non vengono rispettati i suoi punti cardine,

Figura 1. Il "traffico" batterico tra i biofilm del rinofaringe e gli spazi paranasali spiega la ricorrenza e/o cronicità delle infezioni

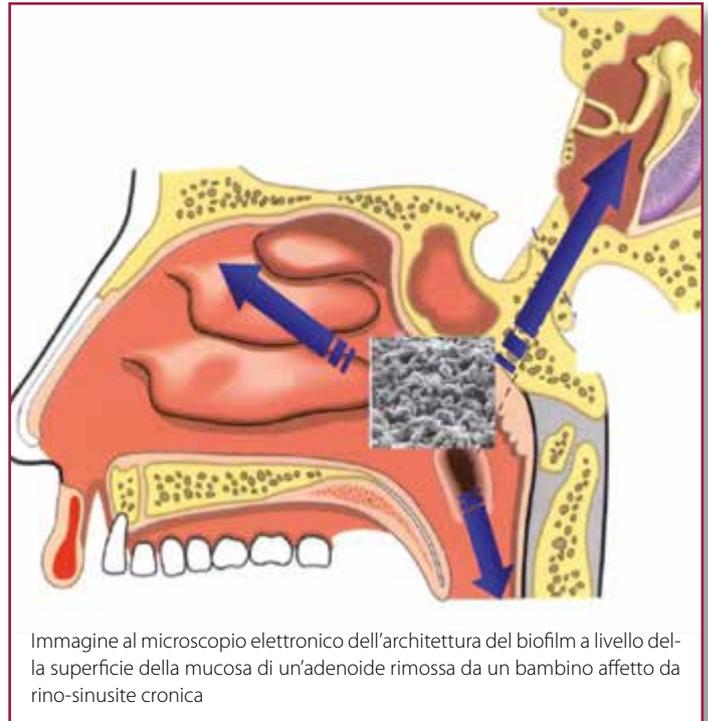


Immagine al microscopio elettronico dell'architettura del biofilm a livello della superficie della mucosa di un'adenoida rimossa da un bambino affetto da rino-sinusite cronica

ovvero l'indicazione terapeutica e la scelta dei *device* e dei farmaci più idonei. L'indicazione terapeutica alla terapia inalatoria è precisa: con questa tecnica possono essere trattate tutte le infiammazioni acute e ricorrenti/croniche riacutizzate del naso, dei seni paranasali, della tonsilla adenoidea, dell'orecchio medio e delle vie aeree medio-inferiori. Il device inalatorio (o ampolla) è un elemento essenziale nella terapia inalatoria poiché determina il diametro delle "bolle aerosoliche", da cui dipenderà poi la differente deposizione del trattamento sulle superfici dell'apparato respiratorio. La nostra Scuola della Clinica ORL della Seconda Università di Napoli, basandosi sulle scintigrafie di diversi pazienti, ha identificato specifici *device* da impiegare nella terapia inalatoria delle vie aeree superiori e inferiori (Varricchio A et al. 2004) (Tabella 1).

Tabella 1. **Device per la terapia inalatoria individuati dalla Clinica ORL della Seconda Università di Napoli (Varricchio A et al. 2004)**

Vie aeree superiori	Vie aeree inferiori
<u>Spray nasale, atomizzatore nasale</u> Specifici per il trattamento di riniti e rino-sinusiti	<u>Forcine endo-nasali</u> Specifiche per il trattamento di laringo-tracheiti
<u>Doccia nasale micronizzata</u> Specifici per riniti, rino-faringiti e faringo-laringiti	<u>Maschera facciale e boccaglio</u> Specifici per tracheo-bronchiti e bronchiti asmaticiformi

## L'irrigazione nasale

Un discorso a parte merita l'**irrigazione nasale**, che differisce per diversi aspetti dall'aerosol-terapia.

Nell'irrigazione nasale, infatti, l'aspetto fisico del farmaco impiegato non muta: esso penetra in forma liquida in una delle due narici e così fuoriesce dalla narice opposta.

Questa tecnica topica può quindi solo "lavare" il naso grazie all'effetto meccanico del liquido, mentre l'aerosol-terapia è in grado di medicare. Va precisato, tuttavia, che una tecnica non esclude l'altra, potendo essere impiegate in contemporanea per ottenere un maggiore effetto sinergico.

L'irrigazione nasale è una metodica sicura che può migliorare globalmente la respirazione e svolgere un'azione preventiva, ostacolando la permanenza di eventuali allergeni e sostanze inquinanti.

Le tecniche di irrigazione nasale sono diverse, le più corrette prevedono che nel neonato si impieghi una siringa provvista alla sua estremità di un diffusore specifico (MAD - *Mucosal Atomization Device*) capace di nebulizzare la soluzione, mentre nel bambino più grande possono essere impiegati dispositivi come il Neti Lota o le sacche "a caduta". Anche il quantitativo di soluzione da somministrare differisce a seconda dell'età, variando dai 2,5-5 ml per i bambini di età <12 mesi ai 10-20 ml per il bambino di età >3 anni.

Considerando che le tecniche di irrigazione nasale svolgono la sola azione di lavaggio, è preferibile utilizzare con esse la sola soluzione isotonica (0,9% di NaCl) sterile, mentre la soluzione ipertonica (3% di NaCl) sterile, per la sua capacità decongestionante, è da impiegarsi con i *device* aerosolici.

## Farmaci idonei alla nebulizzazione

Tra le molecole farmacologiche nebulizzate più frequentemente in rapporto all'obiettivo terapeutico da perseguire le **soluzioni saline ipertoniche** rappresentano un valido presidio per la semplice ostruzione nasale. Nei casi acuti la ricerca sta valutando gli effetti dei **decongestionanti osmotici**, utili nelle rino-sinusiti e nelle rino-otiti, mentre in caso di rinite allergica, rino-sinusite o poliposi nasale, gli **antinfiammatori nasali** rappresentano la classe farmacologica più indicata, utile anche nel trattamento dell'ipertrofia della tonsilla adenoidea. Recentemente è stato rivalutato l'utilizzo dei **mucolitici** che, in associazione con antibiotici topici, sono in grado di eradicare i patogeni responsabili di ricorrenza fin dagli strati più profondi.

Infine, in caso di infezioni superficiali batteriche nasali è ormai riconosciuta, grazie anche ai lavori della nostra Scuola, l'efficacia di **antibiotici topici** come tobramicina al 3% o tiamfenicolo 250 mg, che hanno dimostrato un'evidente bioequivalenza con il trattamento antibiotico sistemico.

## Le novità farmacologiche più recenti

Oltre ai trattamenti già elencati, meritano spazio anche due recenti novità farmacologiche: l'impiego di **acido ialuronico** e la **batterioterapia nasale**.

L'**acido ialuronico** è una molecola ad alto peso molecolare capace di regolare le complesse funzioni della mucosa nasale: la idrata, stimola l'azione muco-regolatrice e ne favorisce la riparazione in caso di stress provocati da infiammazioni o interventi chirurgici.

La **batterioterapia nasale** rappresenta un'altra via alternativa, e promettente, per contrastare le infezioni batteriche delle vie respiratorie.

La strategia alla base di questo trattamento è nota da decenni essendo impiegata con successo per curare le infezioni del tratto gastro-intestinale: essa consiste nel somministrare batteri saprofiti per ripristinare la normale flora batterica esplicando un'azione di bio-barriera e di competizione meccanica, occupando la mucosa e ostacolando l'adesione dei batteri patogeni.

A livello delle vie aeree, l'introduzione topica di batteri saprofiti mira a contrastare la colonizzazione da parte di patogeni della banca microbiologica del rinofaringe, tra cui i più pericolosi sono lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Streptococcus pyogenes*, il *Moraxella catarrhalis* e l'*Haemophilus influenzae*, che costituiscono il famoso poker infernale di cui preoccupa la crescente resistenza agli antibiotici.

Sulla base di tali considerazioni sono stati condotti diversi studi che hanno puntato proprio sull'aumento del numero di batteri "buoni" nel naso di bambini affetti da otite media e da rino-sinusite ricorrente.

Già nel 2001 Roos e colleghi, del Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'ospedale di Gothenburg in Svezia, avevano osservato che, in bambini affetti da otite media acuta, sussiste un rischio del 35% che si verifichi un secondo episodio di infezione entro un mese dal primo e che, nel rinofaringe dei soggetti predisposti alle otiti medie recidivanti, gli Streptococchi  $\alpha$  (batteri saprofiti che colonizzano le vie aeree) sono presenti in numero significativamente ridotto rispetto alla norma (anche per l'uso indiscriminato di antibiotici sistemici, oltre che per il fumo passivo e gli inquinanti inalatori). Partendo da questi presupposti il gruppo svedese ha condotto un trial per verificare se, nel corso di un episodio acuto, la ricolonizzazione delle mucose rinofaringee con uno spray a base di Streptococchi  $\alpha$  isolati dalle tube di Eustachio di bambini sani (nello specifico: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*) fosse in grado di prevenire la recidiva di infezione.

È emerso che il 42% dei bambini che avevano ricevuto lo spray a base di streptococchi è rimasto indenne da recidive dell'otite, rispetto al 22% dei soggetti non trattati con lo spray ma con il solo antibiotico, a dimostrazione che la stra-

tegia di ricolonizzazione è effettivamente efficace nell'inibire la crescita dei patogeni.

Oggi per la batterioterapia nasale è disponibile uno spray nasale contenente due forme batteriche: lo ***Streptococcus salivarius 24 SMBc*** e lo ***Streptococcus oralis 89a***, microrganismi normalmente presenti nel naso. Il primo di questi batteri è stato isolato come potenziale batterioterapico nasale grazie alla sua capacità di aderire alle cellule dell'epitelio respiratorio, alla sua attività anti-*Streptococcus pneumoniae* (tra i principali agenti responsabili di otiti medie, sinusiti e polmoniti), all'assenza di virulenza e di antibiotico-resistenza. La sperimentazione clinica di questo prodotto ne ha confermato la sicurezza *in vivo* e la capacità di colonizzare efficacemente il rinofaringe.

Lo *Streptococcus oralis 89a* rappresenta uno dei batteri commensali dominanti del cavo orale e del faringe, è stato isolato nel 1980 e dimostra di interferire fortemente con la crescita e la diffusione dei patogeni *in vitro*. Oggetto di diversi studi clinici nel corso degli anni, questo particolare batterio ha dimostrato di essere efficace nel contrastare le tonsilliti causate da streptococchi e le otiti medie.

Studi scientifici molto seri hanno dimostrato la capacità di questi batteri "buoni" somministrati dall'esterno di coloniz-

zare il 95% del naso dei bambini, riducendo del 40% la ricorrenza delle otiti medie.

Tali evidenze indicano che la batterioterapia nasale rappresenta una nuova frontiera terapeutica nella gestione e prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti, offrendo spunti molto interessanti per ulteriori ricerche.

## Conclusioni

Il naso risulta fondamentale per la "salute respiratoria" dell'individuo. In caso di ostruzione, l'infiammazione e l'infezione a questo livello possono portare a un coinvolgimento di tutte le vie aeree, dovuto al gocciolamento posteriore del muco infetto. Pertanto dietro a patologie come otiti medie, sinusiti, faringo-laringiti e tracheo-bronchiti spesso si nasconde una "semplice" rinite, ed è quindi importante non dimenticare mai di trattare l'origine nasale di queste condizioni. Le opzioni farmacologiche disponibili sono diverse, ma oggi grazie ai progressi della ricerca sono disponibili interessanti alternative in grado di contrastare le infezioni batteriche delle vie respiratorie in modo efficace e sicuro, che rappresentano pertanto una nuova frontiera terapeutica su cui investire in futuro.

Per contattare l'autore **Attilio Varricchio**:  
[attilio.varricchio@aivas.it](mailto:attilio.varricchio@aivas.it)

## Bibliografia

- Wigand ME et al. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy*. 1978 Nov;10(4):255-60.
- Varricchio A et al. The nose and paranasal sinuses. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jan-Mar;23(1 Suppl):1-3.
- Brandtzaeg P. Immunobarrriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol*. 1988 Jan-Feb;105(1-2):172-80.
- Ciprandi G et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Dec;96(6 Pt 1):971-9.
- Ivarsson M et al. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol*. 1997 Nov;117(6):878-82.
- Djuupesland PG, Chatkin JM, Qian W et al. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol*. 2001 Jan-Feb;22(1):19-32.
- Brook I et al. Microbiology of healthy and diseased adenoids. *Laryngoscope*. 2000 Jun;110(6):994-9.
- Diot P et al. Proposed guidelines for aerosol therapy by means of nebulizers in France. *Eur Resp Rev*. 10;72:206-9.
- Varricchio A et al. The correct inhalation therapy of upper respiratory tract. *Int J Allergol Clin Immunol*. 2004;14:111-6.
- Ciprandi G et al. Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Oct-Dec;20(4):833-6.
- Ciprandi G et al. Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: Preliminary evidence. *Eur J Inflamm*. 2007;5(3):1721-7.
- Varricchio A, Ciprandi G et al. Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:625-9.
- Marchisio P et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Jul-Sep;25(3):721-30.
- Esposito S et al. Rinosinusite acuta e subacuta in età pediatrica. *Linee guida SIP* 2008. 2008;3:23-8.
- Di Berardino A et al. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Resp Drug Deliv*. 2004;IX:315-8.
- Varricchio A et al. Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Jan-Mar;19(1):131-40.
- Randall D et al. Biofilms and Chronic Infections. *JAMA* 2008;299(22):2682-4.
- Coticchia J. et al. Rhinosinusitis and biofilm in pediatric age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:110-4.
- Varricchio A. et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014 Jul-Sep;28(3):537-43.
- King D et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 20;(4):CD006821.
- Adappa ND et al. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:53-7.
- Papsin B et al. Saline nasal irrigation: its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician*. 2003 Feb;49:168-73.
- Coticchia J et al. Biofilm Surface Area in the Pediatric Nasopharynx: Chronic Rhinosinusitis vs Obstructive Sleep Apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(2):110-114.
- Huovinen P. Bacteriotherapy: the time has come. *BMJ*. 2001 Aug 18;323(7309):353-4.
- Roos K et al. Effect of recolonisation with "interfering" alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2001 Jan 27;322(7280):210-2.
- Santagati M et al. Colonization, safety, and tolerability study of the *Streptococcus salivarius* 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Oct;34(10):2075-80. doi: 10.1007/s10096-015-2454-2. Epub 2015 Jul 24.
- Marchisio P et al. *Streptococcus salivarius* 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Dec;34(12):2377-83. doi: 10.1007/s10096-015-2491-x. Epub 2015 Sep 18.
- Sidjabat HE et al. Draft Genome Sequence of the Oral Commensal *Streptococcus oralis* 89a with Interference Activity against Respiratory Pathogens. *Genome Announc*. 2016 Jan 14;4(1). pii: e01546-15. doi: 10.1128/genomeA.01546-15.



# Fisiopatologia e clinica dei disturbi respiratori del sonno in età evolutiva

Masini L<sup>1</sup>, Di Mauro F<sup>2</sup>, Iasevoli S<sup>3</sup>, Naclerio A<sup>1</sup>, Esposito F<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Pneumologia Pediatrica e UTSIR, Dipartimento di Pediatria Specialistica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli;

<sup>2</sup> Assistente in Formazione, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Seconda Università di Napoli;

<sup>3</sup> Pediatra di Libera Scelta, ASL Napoli 2 Nord

## Parole chiave

disturbi respiratori del sonno, età pediatrica, apnea ostruttiva, vie aeree superiori

## Key words

sleep disordered breathing, childhood, obstructive apnea, upper airways

## Introduzione

I DRS (Disturbi Respiratori del Sonno) o SDB (*Sleep Disordered Breathing*) rappresentano una serie di condizioni caratterizzate da una respirazione patologica nelle varie fasi del sonno, in particolare in quella REM. In molti casi questi disturbi si associano a ostruzione completa o parziale delle vie aeree superiori.

I DRS spaziano da una parziale e intermittente ostruzione delle alte vie senza altri eventi associati, come nel russamento primario (PS, *Primary Snoring*), all'ostruzione completa del faringe con frequenti apnee, associate a ripetute desaturazioni e risvegli o microrisvegli (alleggerimenti delle fasi di sonno) che alterano l'architettura del sonno, causando sintomi proteiformi che configurano la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

I DRS includono:

- le **apnee ostruttive nel sonno** (OSA, *Obstructive Sleep Apnea*), che rappresentano una condizione patologica caratterizzata da ostruzione intermittente delle alte vie respiratorie, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia diurna. Se i sintomi diurni sono presenti, la condizione patologica viene indicata come sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS, *Obstructive Sleep Apnea Syndrome*), compiutamente descritta con la sigla OSAHS (*Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome*);
- le **apnee centrali nel sonno** (CSA, *Central Sleep Apnea*), che negli adulti si associano soprattutto a scompenso cardiaco congestizio. In età evolutiva, questa condizione è meglio descritta come sindrome da ipoventilazione centrale e indicata con la sigla CCHS (*Central Congenital Hypoventilation Syndrome*). La sindrome da ipoventilazione centrale congenita, già nota come sindrome di Ondine, è un complesso patologico con espressività clinica caratterizza-

ta da gradi crescenti di gravità, dove la periodica sospensione del respiro interviene in assenza di ostruzione a carico delle vie respiratorie, per difetto di controllo bulbare;

- il **pattern ipoventilante nel sonno**, come in adulti e adolescenti affetti dalla *sindrome obesità ipoventilazione* (OHS, *Obesity Hypoventilation Syndrome*), nella quale la ventilazione polmonare si riduce durante il sonno, portando a eventi desaturanti anche in assenza di eventi ostruttivi a carico delle vie aeree superiori e di patologie respiratorie concomitanti. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1955 da Auchincloss et al. in soggetti con obesità grave, policitemia, insufficienza ventricolare destra, ipossia e ipercapnia cronica e nel 1956 veniva introdotto da Burwell et al. il termine di *sindrome di Pickwick*. Oggi indicata come OHS, la sindrome è stata a lungo considerata l'espressione più severa della sindrome delle apnee ostruttive, ma successivamente si è visto che, sebbene a volte possano coesistere, le due sindromi (OSAHS e OHS) sono entità nosologiche distinte. Nell'OHS, a differenza di quanto accade nell'OSAHS, le alterazioni dei gas ematici sono presenti anche durante il giorno e, pertanto, pazienti che ne sono af-

fetti hanno una peggiore qualità di vita, richiedono maggiore assistenza domiciliare e dispendio di risorse economiche, presentando, rispetto a soggetti con medesimo grado di obesità, una mortalità più alta.

I DRS sono molto comuni, nell'adulto come nel bambino, incidono tanto su morbilità e mortalità quanto sulla sfera sociale, provocando problematiche di varia natura, dalla difficoltà nel mantenere un adeguato stato di attenzione e di veglia a risvolti sulla sfera socioeconomica, incidendo sulla qualità di vita dei soggetti affetti.<sup>1,2</sup> In particolare, nel bambino questi disturbi incidono sul rendimento scolastico e sulle relazioni psicoaffettive, comportando difficoltà nel mantenere uno stato di attenzione, iperattività, facile irritabilità fino ad arrivare alla tendenza all'aggressività.

### Fisiopatologia della sleep apnea ostruttiva

Le vie aeree superiori (VAS) rappresentano un complesso sistema anatomico e funzionale che comprende naso, faringe, laringe e trachea extratoracica. Il complesso si caratterizza per essere costituito, dall'alto verso il basso, da tre porzioni:

- una porzione prossimale definita *na-sofaringe*, costituita da strutture osteo-cartilaginee, rigida e non collassabile;

- una porzione intermedia definita *orofaringe*, costituita da strutture muscolari, semirigida e collassabile;
- una porzione distale definita *ipofaringe*, costituita da strutture cartilaginee, rigida e difficilmente collassabile.

Le alte vie respiratorie intervengono nelle funzioni di vocalizzazione, respirazione e deglutizione attraverso componenti integrate e coordinate fra loro, di tipo fisico, neurologico, muscolare e strutturale. In questo complesso sistema i segmenti maggiormente interessati nella genesi delle apnee ostruttive nel sonno sono rappresentati da quelle porzioni di faringe e laringe collassabili, perché prive di sostegno osseo o cartilagineo, nelle quali la pervietà è garantita dal tono muscolare.<sup>3</sup> Numerosi gruppi muscolari sono responsabili del complicato funzionamento delle VAS e, per quanto a ogni muscolo corrisponda un'azione specifica, il tono generale dell'organo orofaringeo è garantito dalla somma delle forze esercitate da ciascuno di essi. Va da sé come risulti complicato studiare il ruolo della componente muscolare nell'eziopatogenesi della sleep apnea ostruttiva, come anche valutarne il peso nell'influenzare la scelta del momento terapeutico. Il costrittore del faringe è uno dei più potenti muscoli costrittori della porzione orofaringea, mentre il genio-

#### Riassunto

**I disturbi respiratori del sonno (DRS) in età pediatrica comprendono un ampio spettro di patologie con diversi gradi di espressività, che vanno dal russamento primario, manifestazione più lieve, alla sindrome delle apnee ostruttive, espressione più grave, associate o meno a vari complessi sindromici. I DRS sono caratterizzati da una respirazione patologica nelle varie fasi del sonno, interessano bambini di tutte le età e spaziano dal bambino con patologia acuta a quello con patologia che tende a cronicizzare, fino ad arrivare al bambino difficile perché affetto da patologia grave e cronica, bisognoso di cure particolari presso Centri specializzati, come nel caso del paziente sindromico. Il complesso patologico fondamentale si esprime come disturbo respiratorio a componente prevalentemente ostruttiva, mista o centrale.**

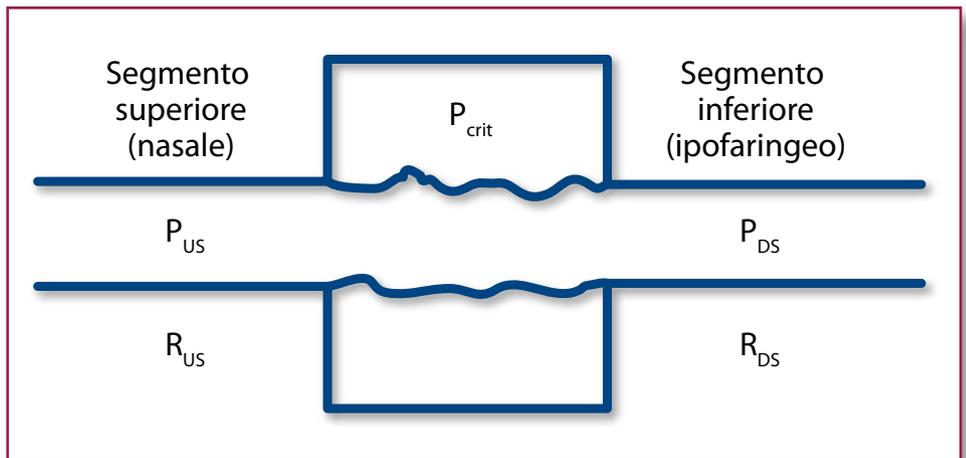
#### Abstract

Sleep disordered breathing (SDB) in children include a wide spectrum of diseases with different degrees of expression, ranging from the mildest expression, as primary snoring, to most severe one, like obstructive sleep apnea syndrome, with or without association to several syndromic diseases. SDB are characterized by a pathological breathing in the various stages of sleep, affecting children of all ages, ranging from child with acute diseases to those evolving to a chronic condition, until child suffering of chronic and severe illness who requires special care in qualified Centres, as syndromic patient. Pathological feature essentially expresses itself as breathing disorder mainly as obstructive, central or mixed component.

glossa agisce come uno dei più potenti muscoli dilatatori a questo livello e la riduzione della sua attività è associata a un incremento delle resistenze complessive delle alte vie. Il miloioideo e il genioidio, governando il movimento dell'osso ioide, aumentano invece la tensione delle vie aeree. A livello nasofaringeo il ruolo e l'attività di ogni muscolo è dipendente dalla fase della respirazione. Inizialmente si pensava che questi muscoli agissero con un modello di semplice agonismo-antagonismo finalizzato a mantenere pervie le vie aeree durante l'atto inspiratorio (modello caratterizzato, per esempio, da una contemporanea inibizione dei costrittori e attivazione dei dilatatori). In realtà, Kuna et al. hanno evidenziato, dopo un risveglio conseguente ad apnea in pazienti con apnee ostruttive nel sonno, un'attivazione inspiratoria fasica del costrittore superiore del faringe associata alla riapertura (e conseguente dilatazione) delle vie aeree.<sup>4</sup> Una possibile interpretazione di questi dati è che il costrittore superiore del faringe non agisca unicamente da costrittore, ma che, in alcune condizioni, aiuti a dilatare le vie aeree aumentando il tono (ovvero la rigidità). In questo complesso modello cooperativo, il costrittore verrebbe attivato contemporaneamente al genioglossa (dilatatore) in risposta all'evento apnoico. I muscoli faringei agirebbero, pertanto, non solo come semplici dilatatori o costrittori, ma anche come tensori nel regolare il grado di distensibilità delle vie aeree: laddove vie aeree con elevata elasticità tenderanno a collassare facilmente, quelle con bassa elasticità rimarranno più stabili.

Nel sonno, quando viene meno il controllo corticale sulle alte vie aeree, il tono di queste ultime è garantito da un sofisticato equilibrio tra sistema nervoso autonomo, controllo metabolico, struttura e attività muscolare. Il sonno rappresenta, dunque, un delicato banco di prova per questo sistema.

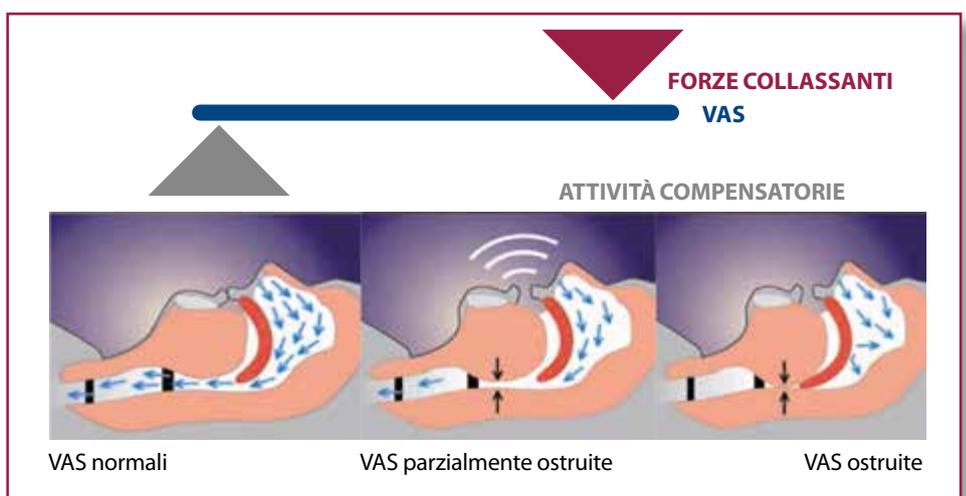
**Figura 1. Il modello anatomico-funzionale delle VAS. Al centro, il segmento intermedio (orofaringeo), che è collassabile, in quanto sprovvisto di struttura ossea o cartilaginea, dipende dal tono muscolare ed è sede del collassamento a livello delle alte vie**



Infatti, i muscoli del faringe, con gli altri gruppi muscolari coinvolti nella funzione respiratoria, subiscono profonde modificazioni durante il sonno, in particolare nella fase REM, andando incontro a una marcata ipotonia, a fronte di una persistente attività dei muscoli inspiratori, in particolare del diaframma. Pertanto, la parte molle del faringe, non più sufficientemente sostenuta dal tono muscolare durante il sonno ma comunque sottoposta alla pressione inspiratoria negativa, tenderà a collassare con facilità in ragione della conservata attività diaframmatica.<sup>3</sup> Il modello delle vie aeree superiori segue quello delle resistenze di Starling,

essendo rappresentate come un tubo con un segmento intermedio collassabile (orofaringeo); il collasso si verifica quando la pressione che circonda le vie aeree ( $P_{crit}$ ) supera quella all'interno delle vie aeree (Figura 1). In definitiva, la pervietà delle vie aeree superiori dipende dall'equilibrio tra forze collassanti (in particolare, la pressione intraluminale negativa durante l'inspirazione) e attività compensatorie (tono dei muscoli dilatatori delle VAS) (Figura 2). Da qui si comprende come, in ragione della fisiologica instabilità di questo sistema, ogni noxa in grado di ridurre lo spazio disponibile nelle vie aeree superiori possa determinare eventi ostruttivi nel sonno.

**Figura 2. La fisiopatologia dell'evento ostruttivo delle VAS**



In età pediatrica il fattore anatomico che maggiormente determina un aumento delle resistenze delle alte vie aeree è rappresentato dall'ipertrofia dei tessuti, linfoide e molle, delle tre porzioni del faringe, in conseguenza della flogosi cronica delle VAS. L'ipertrofia adenoidea e tonsillare contribuisce infatti all'aumento delle resistenze. Il naso, peraltro, è responsabile, da solo, del 50% delle resistenze respiratorie totali. La presenza di tessuti linfatici infiammati può causare, quindi, disturbi respiratori nel sonno. In questo contesto tutte le flogosi sostenute da agenti infettivi, allergeni e da alterazioni del sistema immunitario sono concausa di aumento delle resistenze delle vie aeree superiori poiché ipertrofizzano il tessuto linfoide.<sup>3</sup>

Altro fattore importante nel determinare del collasso respiratorio notturno è rappresentato dalla posizione assunta durante il sonno. Nel bambino la posizione supina si accompagna a una maggiore pervietà delle alte vie aeree nel sonno,<sup>5,6</sup> a differenza di quanto accade nell'adulto, dove sovente si riscontra un significativo aumento di eventi respiratori in posizione supina.<sup>7</sup> Di contro, gli adolescenti con obesità grave si comportano come gli adulti, laddove la redistribuzione dei volumi polmonari che si verifica in seguito all'incremento ponderale crea le condizioni per la limitazione del flusso espiratorio, documentata particolarmente in posizione supina.

Un ulteriore fattore responsabile di ostruzione è rappresentato dalla struttura cranio-facciale che contiene i tessuti molli. Infatti, pazienti con struttura cranio-facciale e orofaringea piccola tenderanno ad andare incontro a eventi ostruttivi in numero e rilevanza maggiori rispetto a un soggetto con struttura adeguata o relativamente grande. Pertanto, condizioni come micrognazia, retrognazia, palato ogivo e malocclusione rivestono un ruolo significativo nella genesi dei disturbi

respiratori del sonno.

Altro fattore predisponente l'ostruzione delle prime vie aeree è rappresentato dall'obesità, laddove l'eccesso di tessuto adiposo andrà a comprimere dall'esterno, e a ispessire dall'interno, la struttura orofaringea, compromettendo, ancora una volta, un'architettura facciale piccola. In particolare, la grave obesità determina importanti variazioni della dinamica respiratoria con una riduzione del volume di riserva espiratorio, che predispone alla limitazione di flusso, all'incremento delle resistenze delle basse vie aeree e agli squilibri del rapporto ventilazione/perfusione. Vanno valutati, dunque, il diametro tonsillare, la lunghezza del palato molle, lo spessore della lingua, le caratteristiche morfologiche del volto, la conformazione del palato duro e della mandibola, il tipo di occlusione dentale, la conformazione del mento e la circonferenza del collo.<sup>8</sup> Per questi motivi, alcune sindromi che riducono il tono muscolare (trisomia 21, distrofie miotoniche, s. dell'X fragile, s. di Arnold Chiari e laringomalacia) o che aumentano le resistenze delle vie aeree in conseguenza di malformazioni cranio-facciali (trisomia 21, s. di Apert), di macroglossia (trisomia 21, s. di Beckwith-Wiedemann, s. di Hunter), di micrognazia (complesso sindromico di Pierre Robin, s. di Treacher Collins) od obesità grave (s. di Prader Willi, s. di Kleine Levin), si accompagnano a disturbi ostruttivi nel sonno.

Di contro l'incremento di carico e l'aumento delle resistenze delle alte vie aeree, per quanto riscontrabili in molti bambini, non sempre si accompagnano a OSAHS, verosimilmente per il ruolo della componente neurologica di controllo sulla muscolatura delle alte vie aeree. Infatti, russatori e piccoli con apnee ostruttive nel sonno hanno un punto critico di chiusura delle alte vie aeree in fase inspiratoria più basso rispetto ai soggetti normali, e questo comporta una maggiore tendenza al collasso

delle vie aeree superiori. Molti Autori hanno evidenziato, come possibile causa di disturbo respiratorio nel sonno, una risposta neuro-muscolare anomala all'aumento del carico delle vie aeree o una capacità alterata di attivare funzioni corticali superiori in risposta agli eventi ostruttivi.<sup>9</sup> Nei soggetti normali, il recupero dell'attività respiratoria al termine di un evento ostruttivo è rapido ed è mediato da un'attivazione del tono muscolare.<sup>4</sup> In pazienti con apnee ostruttive nel sonno, invece, il ripristino del tono muscolare è ritardato fino all'*arousal* (microrisveglio), implicando una disfunzione nel normale sistema di controllo autonomo che si attiva in risposta all'evento. Di conseguenza, i muscoli della VAS restano marcatamente ipotonicici durante l'evento ostruttivo, a fronte di una regolare attività dei muscoli toracici e diaframmatici, creandosi le condizioni favorevoli al collasso orofaringeo con chiusura delle prime vie aeree in seguito a una pressione negativa esercitata su una regione meno stabile. Il sonno si associa a importanti modifiche di molte funzioni fisiologiche, la respirazione *in primis*. Le differenze di rilievo tra la veglia e il sonno riguardano la posizione corporea, il controllo del respiro, le variazioni delle resistenze di flusso, la risposta ventilatoria alle variazioni di carico e la coordinata attivazione dei muscoli respiratori. Durante il sonno si assiste a una riduzione fino al 15% della Ventilazione Minuto, fondamentalmente dovuta a una riduzione del volume corrente senza apprezzabili variazioni della frequenza respiratoria. Questo è da attribuire essenzialmente a una minore richiesta metabolica, a un marcato incremento delle resistenze delle vie aeree superiori e a una minore risposta ventilatoria all'incremento di carico. I gas ematici si assestano su valori diversi rispetto alla veglia, con una riduzione di ossigeno e un incremento di anidride carbonica; anche la risposta ventilatoria alle variazioni dei gas ematici è diversa durante il sonno, risultan-

do attenuata rispetto alla veglia. L'attività dei muscoli respiratori durante il sonno subisce importanti variazioni. La riduzione dell'attività tonica dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree è responsabile del marcato incremento delle resistenze delle vie aeree superiori. L'attività di pompa muscolare non viene modificata in modo significativo durante le fasi di sonno Non-REM. La situazione cambia in modo radicale durante la fase REM, quando, a causa dell'atonia dei muscoli anti-gravitari, tutta l'attività respiratoria è sostenuta dal diaframma. Infatti, vi sono dati che suggeriscono un incremento dell'attività elettrica del diaframma nella fase REM, persa a seguito del calo dell'efficienza nell'accoppiamento neuro-meccanico osservato durante questa fase. In effetti, durante i movimenti oculari, il cosiddetto stadio REM fasico, si apprezza una notevole irregolarità dell'attività elettrica diaframmatica con comparsa o accentuazione di paradosso respiratorio, brevi apnee centrali e ulteriore irregolarità del *pattern* respiratorio.<sup>10</sup> In definitiva, durante il sonno avvengono importanti variazioni fisiologiche dell'attività respiratoria, il cui controllo è principalmente di tipo chimico. I sistemi di controllo continuano a operare, sebbene le soglie di intervento siano innalzate. In altri termini, l'organismo reagisce regolarmente solo in presenza di modificazioni importanti, come rilevanti variazioni dei gas ematici o del carico meccanico sostenuto, e lo fa nell'unico modo possibile, cioè con un risveglio che ripristina le condizioni tipiche dello stato di veglia. Questo delicato equilibrio, tra il bisogno di mantenere un sonno il più possibile costante e il mantenimento di una corretta omeostasi, è ovviamente soggetto a importante variabilità individuale, che riguarda non solo le variabili respiratorie considerate ma anche quelle relative alla stessa struttura del sonno, come ipnotipo, variabilità in rapporto all'età e *arousability*.

## Il sonno come fase critica della dinamica respiratoria

I meccanismi principali alla base dei DRS si possono ricondurre a fattori che influenzano:

- la pervietà delle vie aeree superiori, sia in stato di veglia che durante il sonno (coinvolti nella patogenesi dell'apnea ostruttiva);
- il controllo della stabilità ventilatoria durante il sonno (coinvolti nella patogenesi sia dell'apnea centrale che di quella ostruttiva).

Le alterazioni respiratorie nel sonno comprendono un gruppo di patologie di grande interesse, che si accompagnano a eventi che determinano condizioni di ipossia e ipercapnia durante il sonno, che possiamo distinguere da un punto di vista nosografico in:

- condizioni patologiche che compaiono esclusivamente durante il sonno (OSAHS, CCHS);
- condizioni patologiche respiratorie preesistenti, che assumono caratteristiche peculiari durante il sonno (asma bronchiale, patologie diaframmatiche, deformità scheletriche della gabbia toracica, ipoventilazione alveolare idiopatica);
- condizioni patologiche extra-respiratorie preesistenti, con alterazioni respiratorie durante il sonno (malattie cardiache, vascolari, neurologiche, neuromuscolari, endocrine e del metabolismo).

## La sindrome delle apnee ostruttive

L'OSAHS rappresenta una condizione patologica molto frequente, attualmente considerata una vera e propria emergenza respiratoria. Le più recenti indagini epidemiologiche indicano una prevalenza di OSAHS (eventi respiratori patologici durante il sonno associati a sintomi notturni, al risveglio e diurni) pari ad almeno il 5% dei maschi adulti e circa al 3% delle donne adulte, con una differenza tra i due sessi che

tende a ridursi in modo significativo se si considerano le donne dopo la menopausa. Al contrario, se si considerano i disturbi respiratori durante il sonno indipendentemente dalla presenza di sintomi, la prevalenza della condizione aumenta fino al 24%. Nel bambino la sleep apnea interessa tutte le fasce di età, con un picco in età prescolare, che sovente si può accompagnare a comorbidità, come nel bambino affetto da obesità. In Letteratura la prevalenza dei DRS in età prescolare e scolare varia ampiamente in base alla popolazione studiata, ai metodi utilizzati per rilevare il respiro durante il sonno e alle definizioni usate per la diagnosi, raggiungendo percentuali massime del 27,6% per il russamento abituale (HS, *Habitual Snoring*) e del 5,7% per l'OSAHS.<sup>11</sup> In Italia, Brunetti et al. hanno evidenziato, in uno studio condotto su 1.207 bambini, una prevalenza del 4,9% per il russamento abituale e dell'1,8% per l'OSAHS.<sup>12</sup>

La condizione patologica è caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione del flusso aereo a livello delle alte vie, che può essere completa (apnee) o parziale (ipopnee, limitazioni di flusso), che comportano frammentazione del sonno con alterazione della sua architettura a causa di frequenti risvegli o microrisvegli (*arousals*), che si associano ad alterazioni respiratorie (desaturazioni, variazioni della frequenza respiratoria) e cardiovascolari (oscillazioni della frequenza cardiaca, incremento della pressione arteriosa sistemica e della pressione polmonare). Molti studi hanno chiaramente dimostrato, nella popolazione adulta, l'impatto di questa patologia su mortalità, morbilità (respiratoria, cardiaca, vascolare e cerebrale), ridotta capacità di guida, alterazioni neuropsicologiche e della qualità della vita; nel bambino è stato dimostrato l'impatto della patologia su crescita, rendimento scolastico, relazioni psicoaffettive, sviluppo neuro-cognitivo e rischio cardiovascolare.

La sindrome delle apnee ostruttive notturne riconosce tra i fattori di rischio nel bambino<sup>13</sup> l'ipertrofia adenotonsillare (IAT), l'obesità, le malformazioni del massiccio cranio-facciale, i restringimenti delle alte vie respiratorie e le malattie neuromuscolari (Tabella 1).

## Clinica della sleep apnea ostruttiva

Le conseguenze del disturbo respiratorio notturno (Tabella 2) sono rappresentate da alterazioni della crescita ponderale e staturale, modificazioni anatomiche, disturbi neuro-comportamentali, danni cardiovascolari e alterazioni ematologiche.<sup>13</sup>

La sintomatologia nel bambino può essere presente tipicamente nelle fasi di sonno, risveglio o in stato di veglia (Tabella 3).

- I sintomi notturni vanno dal russamento primario al russamento con pause respiratorie (che possono presentarsi da occasionali e intermittenti fino ad abituali e persistenti), sudorazione profusa, sonno agitato con eccessivo sforzo respiratorio fino al respiro paradossale (con torace e addome che si muovono in opposizione di fase). Possono coesistere parasonnie (bruxismo, sonniloquio, sonnambulismo, *pavor nocturnus*, enuresi secondaria).
- I sintomi al risveglio sono rappresentati essenzialmente da secchezza delle mucose orali con sensazione di sete, difficoltà a realizzare la fase del risveglio, cefalea (da ipercapnia, di breve durata, a risoluzione spontanea dopo il risveglio).
- I sintomi diurni sono fondamentalmente rappresentati da respirazione orale, astenia, deficit dell'attenzione, iperattività (frequente nel bambino), sonnolenza (frequente nell'adulto e nell'adolescente; nel bambino, quando presente, è predittiva di OSAHS di grado severo), scarso rendimento scolastico, irri-

**Tabella 1. Fattori di rischio per OSAHS**

a	Ipertrofia AT
b	Obesità
c	Malformazioni del massiccio cranio-facciale
d	Restringimenti delle alte vie respiratorie
e	Malattie neuro-muscolari

**Tabella 2. Conseguenze dell'OSAHS**

Alterazioni della crescita	Sovrappeso (fino all'obesità), scarso incremento ponderale, deficit staturale
Neuro-comportamentali	Deficit dell'attenzione, iperattività, sonnolenza diurna, irritabilità, aggressività, autolesionismo, scarso rendimento scolastico, deficit dello sviluppo neuro-cognitivo
Cardiovascolari	Ipertrofia cardiaca, ipertensione arteriosa sistemica, ipertensione polmonare, aritmie
Ematologiche	Policitemia, diatesi pro-trombotica
Anatomiche	Palato ogivo, retrognazia, malocclusione dentale, anomalie del massiccio cranio-facciale

**Tabella 3. Sintomatologia dell'OSAHS**

Sintomi notturni	a. russamento abituale e persistente b. pause respiratorie nel sonno c. sudorazione profusa d. sonno agitato con eccessivo sforzo respiratorio fino al respiro paradossale e. parasonnie
Sintomi al risveglio	a. secchezza delle mucose orali b. edema dell'ugola e dei tessuti molli orofaringei c. sensazione di sete d. lenta realizzazione dello stato di veglia e. cefalea mattutina
Sintomi diurni	a. respirazione orale b. astenia c. deficit dell'attenzione d. iperattività (nel bambino) e. sonnolenza (nell'adolescente) f. scarso rendimento scolastico g. irritabilità fino all'aggressività

tabilità fino al comportamento aggressivo, talora autolesionistico. Prima di avviare un paziente con sospetto di OSAHS al percorso diagnostico-strumentale debbono essere ricercati i seguenti sintomi e segni:<sup>14</sup>

### Sintomi maggiori:

- russamento abituale (la maggior parte

delle notti e per gran parte della notte) e persistente (da almeno 2 mesi);

- pause respiratorie (interruzione del flusso aereo) nel sonno, riferite dai genitori come abituali e persistenti;
- difficoltà respiratoria notturna (respiro rumoroso, eccessivo sforzo respiratorio) abituale e persistente.

**Sintomi minori:**

- russamento occasionale (alcune notti a settimana) e intermittente (alcuni mesi dell'anno, in occasione di episodi intercorrenti);
- pause respiratorie (interruzione del flusso aereo) nel sonno, riferite dai genitori come occasionali e intermittenti;
- difficoltà respiratoria notturna (respiro rumoroso, eccessivo sforzo respiratorio) occasionale e intermittente;
- deficit dell'attenzione, scarso rendimento scolastico;
- iperattività diurna;
- eccessiva sonnolenza diurna.

**Segni maggiori:**

- ipertrofia adeno-tonsillare;
- dismorfismi cranio-facciali;
- anomalie del complesso oro-rino-faringeo.

**Segni minori:**

- obesità;
- scarso accrescimento ponderale;
- scarso accrescimento staturale.

Il percorso diagnostico-strumentale è indicato per i pazienti che presentano:

- almeno 1 sintomo maggiore;
- almeno 2 sintomi minori, di cui almeno 1 di tipo respiratorio, in assenza di segni;
- almeno 1 sintomo respiratorio minore e 1 segno minore;
- un segno maggiore e almeno 1 sintomo minore respiratorio.

Nel caso sia presente un solo sintomo minore, il paziente dovrà essere seguito clinicamente nel tempo (Tabella 4).

**Anamnesi.** Rilevare dal racconto dei genitori eventuale presenza di sintomatologia:

- notturna;
- al risveglio;
- diurna.

**Esame clinico generale.** Rilevare:

- presenza di obesità o scarsa crescita;
- eventuale presenza di disturbi neurocomportamentali;
- la pressione arteriosa sistemica.

**Esame clinico distrettuale.** Rilevare:

- eventuali anomalie cranio-facciali;

- malocclusione dentale;
- rapporti tra lingua, palato duro e palato molle;
- ipertrofia adeno-tonsillare.

Completare l'esame clinico generale definendo il fenotipo (Tabella 5) e quello distrettuale definendo il grado di ipertrofia tonsillare (sec. Mallampati, Figura 3) e la geometria palatale (sec. Friedman, Figura 4).

I fenotipi di OSAHS in età evolutiva sono fondamentalmente:

- fenotipo I, *classic type*, come nel bambino con ipertrofia adeno-tonsillare;
- fenotipo II, *adult type*, obeso, come nella s. di Prader Willi;
- fenotipo III, *congenital type*, come nel complesso sindromico di Pierre-Robin (Tabella 5).

**Conclusioni**

Il *gold standard* diagnostico nello studio dei disturbi respiratori del sonno è rappresentato dalla polisonnografia notturna (PSG).<sup>15,16</sup> Con questo termine si intende comunemente la registrazione contemporanea e in continuo, durante la notte, di parametri funzionali, atti a definire gli eventi cardiorespiratori, in relazione alle varie fasi del sonno (REM, NREM) con l'ausilio di un dispositivo detto polisonnografo. La PSG standard soddisfa tutti i criteri di diagnosi di OSAHS, consentendo la classificazione della sindrome in OSAHS di grado lieve, moderato o severo.

Le indicazioni a eseguire l'indagine po-

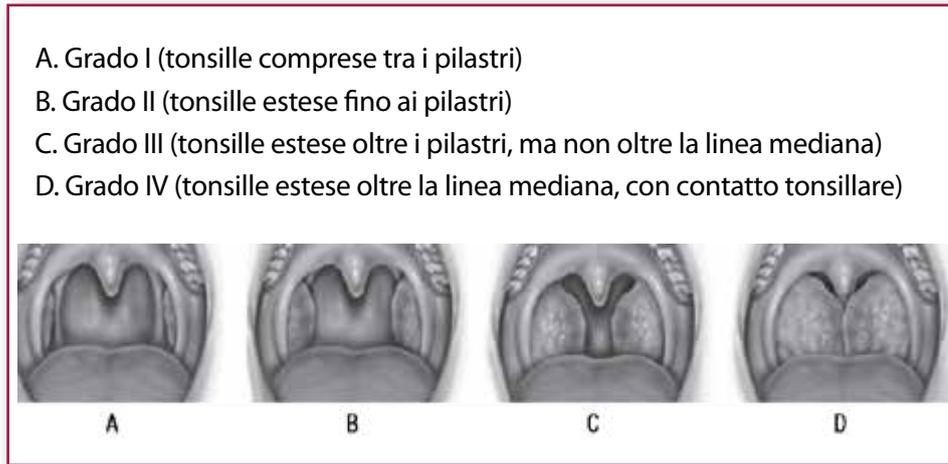
**Tabella 4. Criteri di selezione dei pazienti destinati a ricevere un approfondimento per diagnosi strumentale di OSAHS (modificato, Villa MP, et al. Linee guida per la diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica. Minerva Pediatrica 2004; 17:378-92)**

Sintomi maggiori	Sintomi minori	Segni maggiori	Segni minori
Russamento abituale e persistente	Russamento occasionale e intermittente	Ipertrofia adeno-tonsillare	Obesità
Pause respiratorie abituali e persistenti	Pause respiratorie occasionali e intermittenti	Dismorfismi cranio-facciali e anomalie dell'oro-rino-faringe	Scarso accrescimento staturale-ponderale
Difficoltà nel respiro notturno abituale e persistente	Difficoltà nel respiro notturno occasionale e intermittente	Percorso diagnostico strumentale →	Quando è indicato?
Legenda (abituale = la maggior parte delle notti; occasionale = alcune notti a settimana; persistente = da almeno 2 mesi; intermittente = alcuni mesi dell'anno o in corso di episodi intercorrenti; difficoltà nel respiro = respiro rumoroso, eccessivo sforzo respiratorio)	Deficit dell'attenzione, scarso rendimento scolastico	Almeno 1 sintomo maggiore	Almeno 1 sintomo respiratorio minore + 1 segno minore
	Iperattività diurna	Almeno 2 sintomi minori di cui almeno 1 di tipo respiratorio in assenza di segni	1 segno maggiore e almeno un sintomo minore respiratorio
	Eccessiva sonnolenza diurna	Nel caso sia presente un solo sintomo minore →	Seguire il paziente clinicamente nel tempo

**Tabella 5. Fenotipi di OSAHS**

I, <i>classic type</i> , facies adenoidea	Volto allungato, occhi alonati, labbra ipotoniche con perdita del sigillo labiale, palato ogivo, malocclusione con morso crociato
II, <i>adult type</i> , obeso	Dismorfismi cranio-facciali con riduzione della dimensione verticale del volto e collo tozzo
III, <i>congenital type</i> , sindromico	Anomalie congenite cranio-facciali e della gabbia toracica

**Figura 3 - Mallampati SR, Can J Anaesth, 1985 (modificato, vedi Villa MP et al. Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica. Dossier Pneumologia. Area Pediatrica 2005)**



**Figura 4 - Friedman M, Laryngoscope, 2004 (modificato, vedi Villa MP et al. Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica. Dossier Pneumologia. Area Pediatrica 2005)**



lisonnografica sono molteplici, dalle patologie di interesse ORL a quelle di pertinenza odontostomatologica e maxillo-facciale, da quelle di interesse neurologico e neuropsichiatrico a quelle di precipua gestione pneumologica. In particolare sono di interesse pneumologico tutte le patologie che trovano indicazione al trattamento con dispositivi che erogano pressione positiva continua (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) o alla ventilazione non invasiva con dispositivi che erogano pressione positiva su due livelli (BIPAP, *Biphasic Positive Airway Pressure*), come trattamento di elezione o, in talune patologie, nelle more di un eventua-

le intervento chirurgico o di un trattamento di altra natura con riscontri non immediati, come un regime dietetico controllato nell'obesità di grado severo.

Le patologie pediatriche che possono compromettere la pervietà delle prime vie respiratorie, associandosi a OSAHS, sono di seguito elencate:

- anomalie cranio-facciali (s. di Treacher-Collins, sequenza di Pierre-Robin, s. di Stickler, s. di Nager, s. di Halleman-Streiff, s. di Goldenhar, s. di Rubinstein-Taybi, s. di Down, s. di Beckwith-Wiedemann, acondroplasia, s. di Klippel-Feil, s. di Marfan, craniosinostosi, stenosi coanale, mucopolisaccaridosi);

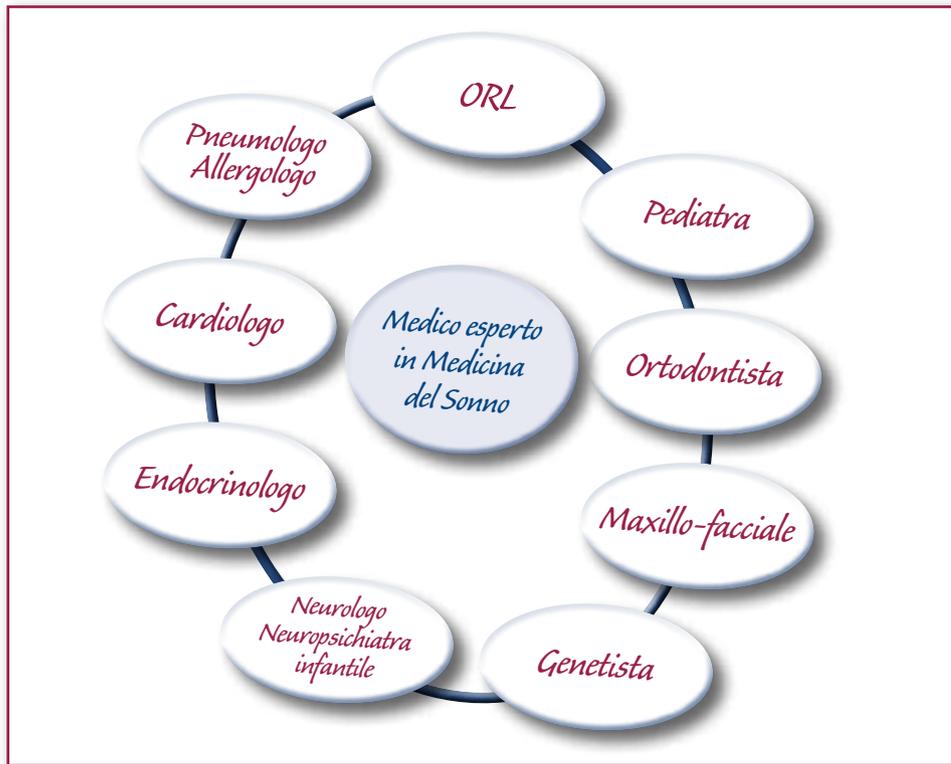
- malattie neurologiche (paralisi cerebrale infantile, siringobulbia, siringomielia, miastenia gravis, s. di Moebius, malformazione di Arnold-Chiari, s. di Canavan, CCHS);
- malattie neuromuscolari (atrofia muscolare spinale, distrofia muscolare);
- altre patologie (obesità, s. di Prader-Willi, s. di Kleine Levin, laringotracheomalacia, stenosi sub-glottica, papillomatosi delle vie aeree, reflusso gastroesofageo, ipertrofia adeno-tonsillare).

Il trattamento dei DRS in età evolutiva è medico (farmacologico, dietetico), fisiatrico (posizionale, miofunzionale), odontoiatrico (dispositivi di ortognatodonzia), chirurgico (ORL, maxillo-facciale), ventilatorio non invasivo (CPAP, BIPAP).

La prognosi dei DRS sta facendo notevoli progressi sia per la maggiore conoscenza dei DRS fra gli operatori del settore con l'ausilio di tecniche diagnostiche e modalità terapeutiche perfezionate, sia per la percezione sempre più capillare del fenomeno fra i genitori dei pazienti in età evolutiva.

Lo studio, la diagnosi e la cura dei DRS in età pediatrica rappresentano un esempio concreto e innovativo di gestione multidisciplinare dei bisogni di salute del bambino (Figura 5) per complessità delle prestazioni, rischio connesso al trattamento, tempo necessario alle prestazioni, necessità di follow-up complesso, esigenza di perseguire una visione unitaria e integrata dei problemi clinici del paziente mediante tempestive e coordinate procedure diagnostico-terapeutiche, dove il medico esperto in Medicina del Sonno, con la collaborazione di figure professionali altamente specializzate (neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra, pneumologo, cardiologo, endocrinologo, genetista, otorinolaringoiatra, ortodontista, odontoiatra, chirurgo maxillo-facciale), deve sviluppare una rete in grado

**Figura 5. I Disturbi Respiratori del Sonno nel bambino con patologia grave rappresenta un esempio di complesso patologico di interesse multidisciplinare**



di favorire la realizzazione di percorsi assistenziali sempre più adeguati a rispondere alle esigenze che provengono dai bambini con disturbi del sonno, in particolare dai soggetti difficili, in quanto affetti da patologia grave e cronica, bisognevoli di cure particolari presso Centri specializzati, formati adeguatamente per affrontare le patologie complesse e venire incontro alle aspettative di salute dei piccoli in età evolutiva e delle loro famiglie.

## Bibliografia

1. Leger D et al. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev.* 2012 Oct;16(5):455-62.
2. Jennum P et al. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax.* 2011 Jul;66(7):560-6.
3. Villa MP et al. Patogenesi delle apnee ostruttive nel sonno. *Pneumologia Pediatrica.* 2003;10:4-8.
4. Kuna ST et al. Superior pharyngeal constrictor activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Sep;156(3 Pt 1):874-80.
5. Ishikawa T et al. Prone position increases collapsibility of the passive pharynx in infants and small children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Sep 1;166(5):760-4.
6. Fernandes do Prado LB et al. Body position and obstructive sleep apnea in children. *Sleep.* 2002 Feb 1;25(1):66-71.
7. Katz A et al. The effect of sleep position on the diagnosis of obstructive sleep apnea: a word of caution. *Cleve Clin J Med.* 1992 Nov-Dec;59(6):634-6; discussion 636.
8. Guilleminault C et al. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics.* 1996 Nov;98(5):871-82.
9. Marcus CL et al. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1999 Oct;87(4):1448-54.
10. Becker HF et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):112-8.
11. Marcus CL et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Technical Report. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):e714-55.
12. Brunetti L et al. Prevalence of obstructive sleep-apnea syndrome in a cohort of 1207 children of southern Italy. *Chest.* 2001 Dec;120(6):1930-5.
13. Villa MP et al. Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica. *Dossier Pneumologia. Area Pediatrica* 2005.
14. Villa MP et al. Linee guida per la diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica. *Minerva Pediatrica* 2004;17:378-92.
15. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):866-78.
16. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002 Apr;109(4):704-12.

Per contattare l'autore **Luigi Masini:**  
[masiniluigi@fastwebnet.it](mailto:masiniluigi@fastwebnet.it)