



# PEDIATRIA

## PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

### **Alimentazione complementare e bilancio marziale**

**Bronchiti ricorrenti... le ciglia, accidenti!**

**Il neonato pretermine, dalla dimissione  
al pediatra di famiglia - *Parte seconda***

# Editoriale



**C**ari soci e amici, per prima cosa vi ringrazio davvero moltissimo per la calorosa partecipazione al nostro **XXXIII Congresso Nazionale, dal titolo Mete vicine... tra sguardi ancora "distanti"**. Sono state giornate dense di avvenimenti e molto intense anche dal punto di vista delle relazioni personali che, finalmente, abbiamo potuto riprendere dal "vero". Ci siamo dedicati a molti temi, ma ci siamo resi conto che, in particolare, uno è una questione ancora totalmente aperta: come supportare al meglio i genitori nel loro ruolo di educatori e caregiver? Promuovendo, grazie alla nostra professionalità, una genitorialità responsiva, diventando parte attiva nella vita dei bambini e delle famiglie che abbiamo in carico, non solo dalla nascita, ma, addirittura, dagli albori. Abbiamo trovato l'argomento talmente importante che abbiamo deciso di farlo diventare il titolo del Congresso Nazionale 2022: **Dagli albori della vita... un cammino insieme**. Saremo a Torino, dal 22 al 25 settembre e saremo ospitati dal centro Congressi Unione Industriali. Segnatelo sul calendario, così come il nostro appuntamento **Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale**, in programma a Napoli dal 23 al 25 aprile 2022.

Come anticipato diverse volte in queste pagine, il 2022 segna un anno di grandi cambiamenti: primo fra tutti, il Direttore Responsabile di questa rivista, lo stimatissimo professor Giuseppe Saggese, che tanto ha fatto per promuoverne la crescita, ha deciso di lasciare il posto a un altro pilastro della Pediatria italiana, il professor **Nicola Principi, già direttore della Clinica Pediatrica e della Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università degli Studi di Milano e membro attivo di numerose Società Scientifiche nazionali ed internazionali**. A partire dal primo numero del 2022, sarà lui a prendere le redini della rivista e, grazie alla sua grandissima esperienza anche in ambito editoriale, sono certo, ci aiuterà a crescere ancora di più, come medici e come divulgatori scientifici.

Ma i progetti in cantiere sono davvero tanti, potrete leggerne una sintesi nelle pagine di Agorà di questo numero, insieme ai contributi dei nostri Autori. In questo ultimo numero dell'anno troverete la seconda parte della review pubblicata lo scorso numero, a cura del dottor Longobardi, che analizza le problematiche correlate alla nascita prematura; un'interessante esperienza del gruppo di lavoro del dottor Guala riguardante due bambini con casi sospetti di bronchite ricorrente, che hanno portato i medici curanti a porre una diagnosi finale per nulla scontata; un importantissimo contributo del nostro vice Presidente, il professor Vito Miniello, che mette a disposizione di tutti la sua grandissima expertise come nutrizionista pediatrico, offrendo un approfondimento sul bilancio marziale nel delicatissimo periodo della vita che corrisponde al passaggio del bambino da un'alimentazione completamente latte all'assunzione di cibi solidi.

Come sempre, infine, le nostre rubriche fisse, Pillole di EBM e triage telefonico, a cura dei nostri preziosi collaboratori e membri attivi del Direttivo SIPPS: Maria Carmen Verga e Leo Venturelli.

Colgo infine l'occasione per augurarvi un sereno Natale e un felice inizio di anno nuovo

A presto  
Con stima e affetto

**Giuseppe Di Mauro**  
Presidente SIPPS





# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

## SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

### PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

### VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

### CONSIGLIERI

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

### SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

### TESORIERE

Luigi Terracciano

### REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

### RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

### RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Michele Fiore, Leo Venturelli

## PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

### DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

### DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

### COMITATO EDITORIALE

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

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005  
Sede SIPPS

Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)

Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

## AGORÀ

4

## REVIEW

Il neonato pretermine, dalla dimissione al pediatra di famiglia

*Parte seconda*

*Casertano M, Caprio AM, Longobardi G*

10

## ESPERIENZE

Bronchiti ricorrenti... le ciglia, accidenti!

*Cusmano C, Ballardini G, Pifferi M, Leutner M, Guala A*

17

## PILLOLE DI EBM

Le Linee Guida... e la responsabilità professionale degli esercenti le  
professioni sanitarie

*Parte seconda*

*Buzzetti R, Simeone G, Verga MC*

19

## APPROFONDIMENTI

Alimentazione complementare e bilancio marziale

*Miniello VL*

28

## DOCUMENTI

Il triage telefonico: impetigine

*Venturelli L*

39

### Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

### Redazione

*redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it*

### Marketing e vendite

Marika Calò

*m.calò@sintesiinfomedica.it*

### Stampa

SINCRONIA IN PRINTING SRL

Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

## SIPPS: il pediatra coglie subito ansie dei genitori verso figli

“Il pediatra di famiglia ha un ruolo importante. Conosce la famiglia dei suoi assistiti fin dalla nascita, fin da quando, entro il primo mese, ma già dai primi giorni della vita del neonato, i genitori gli portano il bambino per la prima visita. Ed è in questa struttura di rapporto di fiducia tra genitori e pediatra che si instaura una modalità per cui l’attenzione dello specialista è rivolta a capire quanto i genitori siano responsabili nel curare i propri figli”. Sono le parole del pediatra **Leo Venturelli, responsabile educazione alla salute e comunicazione della SIPPS**. Venturelli aggiunge che “questa situazione è messa in evidenza dal fatto che durante la prima visita il pediatra utilizza il counseling, cioè l’esperto deve lasciar parlare il genitore, capire le sue problematiche e le sue ansie e da lì cominciare un percorso di aiuto. L’aiuto del pediatra può consistere in tante azioni, anche in base al tipo di rapporto e della tranquillità e responsabilità del genitore stesso. Il pediatra può inoltre consigliare la lettura di siti internet dove trovare elementi importanti per far crescere il bambino sano e felice”.

Venturelli si sofferma anche sui bilanci di salute, definendoli “momenti critici, topici, in cui il pediatra può davvero ascoltare i problemi del genitore. C’è una sorta di checklist durante i bilanci di salute e il medico non fa altro che recepire le domande, le ansie, le agitazioni di un genitore e, proprio nei bilanci di salute, può anche essere in grado di somministrare validi consigli”.

I consigli possono essere “sartoriali” – precisa l’esperto SIPPS – nel senso che, poiché ogni bambino e ogni famiglia hanno caratteristiche proprie, il pediatra non può dare consigli che vadano bene per tutti. Alcuni sono universali, ma spesso è necessario entrare nel merito di quella famiglia e di quel bambino per aiutare i suoi genitori a comportarsi in maniera accurata in modo da renderli responsabili.

Il genitore – spiega – deve essere in grado di recepire i segnali che il bambino gli mette di fronte e gli suggerisce, per poi soddisfare questi segnali ed essere in grado di recepire e dare una corretta risposta alle esigenze del bimbo”.

Venturelli dichiara, inoltre, che “il pediatra può usare altri schemi, per esempio quello di consegnare materiale informativo proprio per essere di aiuto a una genitorialità più responsiva. Poi ci sono tanti momenti: quello della telefonata da parte dei genitori, il momento di una patologia acuta, un momento critico in cui il pediatra è sempre di supporto e di sostegno ai genitori”. In questo anno e mezzo di COVID-19, Leo Venturelli racconta che “i genitori ci hanno chiesto meno aiuto diretto. Non c’è stata una maggiore prossimità di visita ma un maggior aiuto di tipo telefonico per sapere cosa fare, come arginare situazioni di stress emotivo che gli stessi genitori hanno vissuto durante la pandemia”. Il pediatra rende noto che “i genitori volevano capire se il bambino potesse avere avuto il COVID ma ci hanno fatto tutta una serie di richieste sui danni indiretti derivanti da questa malattia. Numerosi quelli che ci hanno riferito di problematiche relative ai disturbi del sonno dei propri figli”. Secondo l’esperto, infine, “in questo periodo il pediatra ha un ruolo di attenzione e di antenna sociale verso una situazione di disagio che la famiglia ci porta come elemento di evidenza”.



## Pediatra al telefono contro soluzioni ‘fai da te’? Arriva progetto

Comprendere le problematiche che affrontano i genitori quando un bimbo si ammala e avere gli strumenti per gestirle attraverso una comunicazione a distanza puntuale ed efficace. Sono gli obiettivi che hanno guidato il progetto “il pediatra al telefono coi genitori e le soluzioni ‘fai da te’”, un pacchetto di tre video animati, un sito web e una newsletter dedicati ai pediatri e realizzati con il sostegno della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) e il contributo non condizionante di Bayer-Aspi Gola Natura.

“Tra le tante evidenze emerse in questo duro periodo di pandemia – spiega **Giuseppe Di Mauro**, presidente SIPPS – una ci è apparsa chiara ed evidente: la comunicazione da remoto con i genitori è oggi più che mai cruciale nello svolgimento della professione del pediatra”. Questo perché “web, social e chat di genitori e caregiver sono ormai una realtà che non può essere ignorata, ma deve essere governata anche sul piano digitale per evitare soluzioni ‘fai da te’ che possono generare dubbi: il pediatra è l’unico play maker in fatto di diagnosi, terapia e prevenzione; ma è anche il professionista che può guidare (e nutrire) correttamente la relazione medico-paziente – spiega **Leo Venturelli**, pediatra, responsabile dell’Educazione alla salute e della Comunicazione della SIPPS, nonché garante dei diritti dell’Infanzia e dell’adolescenza del Comune di Bergamo. Per questa ragione abbiamo pensato di ‘riattualizzare’ lo strumento del triage telefonico, un’opzione diagnostica efficace che ci aiuta ad esaminare e risolvere le patologie meno gravi e ci consente, inoltre, di non saturare il nostro studio medico”. I video animati raccontano un caso di *real life*: una mamma si accorge che il suo bambino ha mal di gola. Dopo una prima fase di incertezza e dubbi, la mamma pensa di trovare informazioni e suggerimenti sul web, anche sui link suggeriti in precedenza dal pediatra, e

nel gruppo social delle mamme. In poco tempo, tuttavia, la mamma si rende conto che l'unico riferimento valido è il pediatra. Con la telefonata al medico inizia il percorso diagnostico. L'enfasi è posta sull'importanza del ruolo del pediatra quale punto di riferimento nel processo, rispetto alle soluzioni 'fai da te' o al ricorso alle chat. Il pediatra risponde seguendo un protocollo funzionale, che lo porta a 'condurre' una corretta consultazione telefonica, ossia ad ottenere un buon mix tra la sensibilità nel fare le domande al genitore e la coerente situazione che viene fuori dal consulto. Il terzo video mira, infine, a dare risposta ad alcuni dubbi dei pediatri: come interpretare i vincoli normativi nell'atto di un consulto telefonico? Come gestire tali criticità? Cosa si può dire ai genitori? Cosa si può indicare e cosa no? Il progetto aiuta a conoscere meglio i contorni e i confini del perimetro definito dal legislatore, guidando nella corretta interpretazione del quadro normativo, evitando così di incappare in problemi legali. L'attività ha riscosso interesse e coinvolgimento tra i pediatri per l'attualità delle informazioni fornite e la consapevolezza che c'è molto da costruire. Sebbene riconosciuto come uno strumento essenziale nella gestione della comunicazione con i genitori, il triage telefonico resta ancora poco diffuso.

### Vaccino. SIPPS: per scuola sicura renderlo obbligatorio anche a studenti

Il presidente SIPPS, Giuseppe Di Mauro, in una nota stampa ribadisce l'importanza di estendere la campagna vaccinale agli studenti il più possibile. **"Io renderei obbligatorio il vaccino anti COVID-19 per tutti gli adolescenti e, quanto prima, anche per i bambini under 12, quando sarà disponibile il vaccino anche per loro, perché è l'unico vero strumento di prevenzione primaria contro questo virus"**. Una posizione netta quella di **Di Mauro**, che aggiunge: "Non sarebbe nemmeno la prima volta: nel 2017 con co-

raggio scientifico l'allora ministro della Salute, Beatrice Lorenzin, rese obbligatoria la vaccinazione tetravalente anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia e anti-varicella poiché il calo delle coperture fece scattare l'allarme di un possibile ritorno di nuove epidemie." Per il presidente della SIPPS la via maestra di ogni campagna pro-vaccini è quella della comunicazione. "Dobbiamo vincere le esitazioni attivando uno scambio importante con i genitori e gli adolescenti, per sfatare le false credenze. Il vaccino a m-RNA non è sperimentale, parliamo di una tecnologia usata da oltre 20 anni con ottimi risultati ed effetti collaterali minimi". Purtroppo da cattive informazioni deriva l'aumento di contagi e ricoveri che stiamo vedendo ultimamente. "E quando il virus ci contagia non sappiamo ancora cosa causerà a diversi anni di distanza. Ad esempio, il virus sinciziale spiana la strada all'asma in età adulta. Tutti i virus possono avere a medio e lungo termine effetti e complicazioni, in particolare nei bambini". Di Mauro dunque lancia un forte appello: **"Giovani vaccinatevi, genitori informatevi da fonti sicure e ricordate che i pediatri sono riferimenti seri ed esperti. Abbiate fiducia in noi, che vogliamo bene ai vostri figli come voi"**.

### Nestlé e SIPPS presentano una nuova guida rivolta a tutti i protagonisti coinvolti in una nuova nascita

Come affrontare la genitorialità oggi? E perché sembra che sia più complesso di un tempo? Cosa chiedono i genitori per sentirsi sostenuti? Il tema non è scontato se già nel 2014 l'Unione Europea, con il progetto *Early Childhood Education and Care* (ECEC), ha enfatizzato la necessità di sostenere i genitori nell'interpretazione del loro ruolo educativo. La guida **Essere genitori oggi**, che esce in occasione della Giornata Mondiale dei diritti dei bambini, è un lavoro sinergico, realizzato con il contributo incondizionato SIPPS e Nestlé,

frutto di competenze, esperienze e studi. Tra regole e buon senso, tra emozioni e paure, la guida è un valido supporto per affrontare con consapevolezza e serenità la genitorialità. "Conoscere le condizioni nelle quali si attua l'esperienza genitoriale è oggi una questione di grande impatto sociale che chiama genitori e familiari, operatori sanitari, imprese e policy maker a fare squadra sul tema della genitorialità" – commenta **Giuseppe di Mauro**, Presidente SIPPS. "La SIPPS ha da sempre supportato il percorso e sviluppato, pionieristicamente, competenze ed esperienze in merito a queste problematiche, anche con numerose iniziative. Oggi la genitorialità non viene più considerata come un evento normale e ineluttabile del ciclo di vita ma come una scelta consapevole dettata anche dal contesto sociale, un processo dinamico, che si adatta ai propri cambiamenti, a quelli dei propri figli e agli accadimenti naturali e che si rimodella continuamente nel tempo". La guida si inserisce nel programma internazionale *Nestlé Parenting Initiative*, che vuole aiutare i genitori di tutto il mondo a crescere bambini più sani e felici. Questa nuova guida è una risposta concreta ai dati emersi della ricerca *The Parenting Index* ([www.theparentingindex.com](http://www.theparentingindex.com)) commissionata da Nestlé a Kantar su un campione di 8.000 neogenitori di bambini sotto l'anno di età di 16 Paesi del mondo per riflettere sull'esperienza genitoriale nel panorama internazionale e per individuare le necessità, i sentimenti e le esperienze che caratterizzano l'inizio del percorso di genitorialità. "Quando nasce un bambino, nasce anche un genitore. Crediamo che tutte le mamme e i papà debbano sentirsi informati, rispettati e supportati nelle scelte che fanno, per se stessi e per i loro bambini e queste linee guida vanno proprio in questa direzione. Sono il primo passo di un percorso che intende portare Nestlé a diventare un supporto costante per i genitori, oltre la nutrizione." afferma **Manuela Kron**, *Head of Corporate Affairs & Marketing Consumer Communication* Gruppo Nestlé. In Italia i dati della ricerca hanno

rilevato che, indipendentemente dalla zona del mondo nella quale si educano i figli, ci sono 8 fattori comuni che hanno un forte impatto sui genitori, influenzando la loro capacità di gestire con serenità il loro ruolo: pressione psicologica; resilienza finanziaria; sostegni per la vita e per il lavoro; percezione di avere un bambino di facile gestione; accesso a servizi e risorse per la salute e il benessere; sviluppo sociale che supporti la genitorialità e l'infanzia; condivisione della genitorialità e fiducia; soddisfazione e resilienza dei genitori. È proprio per rispondere a questi fattori che SIPPS ha aderito al progetto e realizzato con Nestlé la guida **Essere genitori oggi**: di facile consultazione, la guida è scaricabile gratuitamente dal sito di Nestlé Italia ([www.nestle.it/nestle-parenting-initiative](http://www.nestle.it/nestle-parenting-initiative)) e dal sito di SIPPS (<https://www.sipps.it/attivitaeditoriale/area-genitori/essere-genitori-oggi/>). Offre ai genitori una serie di strumenti per orientarsi nel “bellissimo sconvolgimento” che una nuova vita porta con sé e per incanalare l'impegno e le emozioni in uno stile genitoriale proprio, che nasce dall'incontro, unico ed esclusivo, tra il bambino e i genitori. Tra i temi affrontati nella guida: è nata una mamma, è nato un papà, salvaguardare la coppia, come gestire i fratelli/le sorelle, stili educativi, la gestione del tempo, la conciliazione tra lavoro e vita familiare. Su questo ultimo punto sono numerose le iniziative promosse da Nestlé per rispondere alle rinnovate esigenze delle neomamme e dei neopapà, per supportarli al meglio in un momento così importante. Nestlé è stata la prima azienda in Italia, nel 2012, ad avere introdotto due settimane di congedo di paternità con il 100% della retribuzione, in aggiunta a quanto già riconosciuto dalla legge. Inoltre, a dicembre 2019, il Gruppo, a livello globale, ha annunciato una nuova politica di sostegno alla genitorialità, estendendo a 18 settimane il congedo parentale per tutti i caregiver primari, rispetto alle 14 settimane previste in precedenza. A riprova dell'impegno in questi ambiti, nel 2021 Nestlé è stata inclusa nel *Bloomberg Gen-*

*der Equality Index* per la trasparenza nelle politiche di genere e per l'attenzione alla parità sul luogo di lavoro. Suggestioni e indicazioni per una gestione ottimale della vita familiare e lavorativa, giungono anche dall'interno all'azienda, in particolare attraverso le *Emotional Communities*, gruppi di colleghi con funzioni e ruoli lavorativi molto diversi fra loro che si riuniscono spontaneamente con l'obiettivo di sviluppare e diffondere in azienda una cultura che permetta di esprimere liberamente le proprie passioni, esigenze e identità. Tra queste, una delle *communities* più attive è proprio la Community Genitorialità, che lavora costantemente per ascoltare le problematiche e i punti di vista dei genitori presenti in azienda e che è stata direttamente coinvolta per sviluppare in Italia i progetti legati alla *Nestlé Parenting Initiative*.

## SIPPS: iniziative e progetti per il 2022

Dopo il grande successo delle pubblicazioni di quest'anno, tra cui spiccano il Documento societario sull'**Alimentazione complementare e la Guida per la gestione e la prevenzione delle disabilità**, senza però dimenticare la **Guida pratica per la diagnostica nello studio del pediatra di famiglia** e il **Manuale di prevenzione e gestione dei danni indiretti nei bambini ai tempi del COVID-19**, la SIPPS riparte di slancio, con nuove idee che verranno realizzate e portate avanti nel corso del prossimo anno. Sarà innanzitutto portata a termine la Consensus **“Il bambino e l'adolescente**

**che praticano sport”**. La Consensus nasce da un'idea del Dottor **Domenico Meleleo**, per incoraggiare con ogni strumento possibile l'attività fisica e lo sport nei bambini e negli adolescenti, in quanto fattori protettivi per la salute, senza tuttavia dimenticare l'importanza di valutare le condizioni di salute del giovane che viene avviato all'attività sportiva di tipo agonistico. Insieme alla SIPPS, alla stesura del testo prendono parte SISMES, FIMP, SITOP, SIPEC, SIMA, SIAIP, SINut, oltre agli Psicologi dello sport. La Consensus ha destato l'interesse del **Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, il professor Silvio Brusaferrò**. Per il Presidente Brusaferrò queste indicazioni si inseriscono armoniosamente nel tessuto comunicativo dell'Istituto, che intende promuovere e sostenere stili di vita sani, fin dall'infanzia, per tutelare la salute presente e futura dell'intera cittadinanza. Numerosi sono poi i progetti scientifici in cantiere, vi presentiamo di seguito i principali:

- una **nuova Guida di Otorinolaringoiatria, i cui lavori saranno coordinati dal dottor Attilio Varricchio**, un manuale teorico-pratico sul management clinico, diagnostico e terapeutico delle patologie delle vie aeree superiori, basato sulla trans-disciplinarietà;
- un **Documento intersocietario sugli effetti extra-scheletrici della vitamina D**, coordinato dal professor **Giuseppe Saggese**;
- una Guida pratica intersocietaria per la **prevenzione degli incidenti in età pediatrica**, volta a illustrare in modo chiaro ed esaustivo tutto ciò che è possibile fare per prevenire gli incidenti in età evolutiva, a cura di **Michele Fiore** e **Francesco Pastore**;
- l'aggiornamento e la revisione della



**Consensus sull'uso giudizioso degli antibiotici**, sulla base delle evidenze più recentemente pubblicate; promotori dell'iniziativa saranno **Elena Chiappini, Nicola Principi, Francesco Rossi e Annalisa Capuano**;

- un Documento scientifico **per una riduzione dell'esposizione dei bambini a sostanze dannose per lo sviluppo neurologico**, che chiarirà i rischi e i livelli di rischio dell'esposizione ai più comuni inquinanti sulla base di una revisione sistematica della letteratura, a cura di **Luigi Terracciano**;
- una Guida pratica per la **diagnosi, la prevenzione e la terapia di primo livello dei disturbi del comportamento alimentare**, per permettere il riconoscimento precoce di questi disturbi e avviare un'efficace terapia. Promotori dell'iniziativa saranno **Margherita Caroli, Immacolata Scotese, Andrea Vania**;
- Raccomandazioni in **ematologia e oncologia pediatrica**, fondamentali perché il pediatra possa riconoscere questi casi, inviandoli quando è necessario ai

Centri specialistici di riferimento per poi seguirli con attenzione per un opportuno sostegno alla famiglia, fino a riprenderli in carico per il monitoraggio fuori terapia. A cura di **Giuseppe Saggese**.

In parallelo la SIPPS porta avanti la sua vocazione sociale: "Abbiamo deciso di supportare il lavoro eccezionale di suor Lucia Sacchetti – racconta Di Mauro – che ha avviato nel Rione Sanità di Napoli un progetto di prevenzione attraverso le attività sportive indirizzato agli adolescenti e ai preadolescenti. L'obiettivo è **insegnare una corretta igiene personale**, per la prevenzione dalle malattie infettive ma anche per favorire l'inserimento sociale e ridurre le disuguaglianze". Sempre sul territorio campano sono partite, inoltre, due collaborazioni con il mondo dell'imprenditoria. Una con Maurizio Marinella, il celebre imprenditore napoletano stilista delle cravatte, l'altra con Giovanni Lombardi, presidente e founder del Gruppo Tecno: "Tra i vari progetti che ci vedono coinvolti al fianco di SIPPS – sottolinea Lombardi – c'è la **corretta divulgazione di informa-**

**zioni in ambito sanitario**. Punteremo sui video per comunicare sul web poiché rappresentano la forma di comunicazione più utilizzata tra i giovani. Basti pensare ai tanti canali YouTube, o ai social come Instagram e Facebook. I nostri giovani tecnici svilupperanno delle App *ad hoc* – spiega ancora il founder del Gruppo Tecno – che verranno utilizzate per la prevenzione e il monitoraggio di alcuni disturbi quali l'anoressia e l'autismo, e che serviranno ad intercettare la comparsa dei primi comportamenti". Di Mauro punta soprattutto su un'azione preventiva verso l'anoressia: "È la seconda causa di morte dopo gli incidenti stradali in Italia. Parlare dei disturbi della condotta alimentare attraverso una App che possa aiutare concretamente i pediatri a rintracciare i sintomi precoci di questa patologia – chiosa il presidente della SIPPS – rappresenta un esempio di come l'innovazione sia utile per agire prima e meglio a salvaguardia dell'età evolutiva". Infine, continuerà l'impegno da parte della SIPPS al sostegno alla genitorialità con corsi residenziali e da remoto.

## Corso FAD 9 crediti ECM disponibile fino al 31 dicembre 2021

*Emangiomi infantili: sinergia pediatra dermatologo*

### Programma

- **Apertura dei lavori ed obiettivi del corso**  
*M. El Hachem*
- **Brain storm pediatrico** *E. Rigotti*
- **Se vedo questo cosa faccio?** *C. Filippeschi*
- **Scala IHReS: uno strumento agile e pratico**  
*C. Mazzatenta*
- **Applicazione della scala IHReS nella pratica clinica** *M. El Hachem*
- **Non solo emangioma: forme sindromiche e diagnosi differenziali** *C. Filippeschi*
- **Counseling ed effetti collaterali del farmaco**  
*E. Rigotti*
- **Casi Clinici interattivi ad esclusivo uso didattico**  
*C. Mazzatenta*



Per informazioni contattare il provider ECM:  
[fad@ocmformazione.com](mailto:fad@ocmformazione.com)

Per iscriversi al corso: <https://www.ocm-dermatologia.com>

L'iniziativa è realizzata grazie al contributo non condizionante di

**Pierre Fabre** | SKIN EXPERTISE  
**DERMATOLOGIE** | IN OUR DNA

## 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.
- 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.
- 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.
- 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 Brembo, 27 - 20139 Milano

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

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

# Il neonato pretermine, dalla dimissione al pediatra di famiglia

## Parte seconda

Casertano M<sup>1</sup>, Caprio AM<sup>1</sup>, Longobardi G<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico specializzando in Pediatria presso il Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica AOU-Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

<sup>2</sup> Pediatra di famiglia ASL Caserta

### Riassunto

**L'accoglienza e la gestione del neonato pretermine costituiscono una parte molto impegnativa del lavoro del pediatra di libera scelta, non solo per i vari problemi clinici da affrontare e che richiedono la collaborazione con altre figure professionali, ma anche per il supporto psicologico e affettivo da dedicare al neonato e alla sua famiglia. Questo articolo nasce dalla collaborazione tra un pediatra di famiglia e due specializzande in pediatria che spontaneamente frequentano l'ambulatorio e che hanno mostrato particolare curiosità e sensibilità nell'affrontare questo delicato capitolo della loro futura attività professionale. In questa seconda parte dell'articolo vengono discusse le principali problematiche cliniche che il pediatra di famiglia si trova ad affrontare e gestire dal momento della dimissione e della successiva presa in carico del neonato pretermine.**

### Abstract

*The management of the preterm infant constitutes a very demanding part of the pediatrician's job, not only for the various clinical problems to be faced and which require collaboration with other professional figures, but also for the psychological and emotional support to be dedicated to the newborn and his family. This article arises from the collaboration between a family pediatrician and two pediatric specialists who spontaneously attend the clinic and have shown particular curiosity and sensitivity in dealing with this delicate chapter of their future professional activity. This second part of the article discusses the main clinical problems the family pediatrician has to face from the moment of discharge and the subsequent care of the preterm infant.*

### Parole chiave

prematùrità, nati pretermine, fattori di rischio, complicanze, crescita, nutrizione, vaccinazioni

### Key words

prematurity, pre-term birth, risk factors, complications, growth, nutrition, vaccinations

## Introduzione

I bambini nati pretermine, in particolar modo i nati gravemente pretermine e quelli di peso molto basso, richiedono una gestione a lungo termine specializzata per individuare eventuali problematiche mediche e/o comportamentali e consentire un intervento precoce. Nell'ambito della dimissione, infatti, un momento fondamentale è rappresentato proprio dalla pianificazione di un follow up adeguato, basato su una serie di controlli da effettuarsi in momenti ben definiti. È stato dimostrato inoltre che lo "sviluppo" ottimale del bambino dipende molto dalla capacità e dal supporto della famiglia che dovrà seguire il piccolo passo dopo passo nei suoi controlli.

## Principali complicanze a lungo termine del neonato pretermine

Tra le complicanze a lungo termine più comuni possono presentarsi problemi respiratori, sensoriali e neurologici.

### Problemi respiratori

Circa il 40% dei bambini con peso alla nascita <1500 g sviluppa **broncodisplasia polmonare**, ossia una patologia polmonare cronica conseguente a un'alterata maturazione del polmone. Clinicamente è definita dalla persistenza di **ossigeno-dipendenza oltre il compimento del 28° giorno di vita e/o dopo il raggiungimento della 36ª settimana di età post-concezionale o alla dimissione**. La condizione di broncodisplasia espone i piccoli a una serie di complicanze anche a lungo termine e, nella sua forma più grave, può richiedere un supporto con ossigeno da continuare anche a domicilio per i primi mesi/anni di vita. Tra le infezioni, la più frequente è quella da **Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)**, il virus responsabile della bronchiolite, motivo per cui i nati pretermine che rientrano in determinate categorie sono candidati a ricevere una profilassi specifica contro questo virus durante la stagione invernale (pavilizumab). Secondo le **indicazioni AIFA del 19/12/2020**, sono candidati a ricevere pavilizumab: i bambini nati con età gestazionale  $\leq 35$  settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS; i bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi; i bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamica-

mente significativa. La dose raccomandata di pavilizumab è 15 mg/kg, da somministrare per via intramuscolo una volta al mese durante i periodi in cui si prevede il rischio di VRS nella comunità. In generale, a prescindere dalla presenza o meno di una vera e propria broncodisplasia, tutti i nati pretermine (soprattutto i gravemente pretermine e quelli con peso molto basso alla nascita) sono più suscettibili alle infezioni delle vie respiratorie, soprattutto nel primo anno di vita. Per tale motivo è fondamentale sottolineare ai familiari l'importanza di mettere in atto tutte le misure volte a ridurre al minimo il rischio infettivo (lavaggio accurato delle mani, evitare contatti stretti con altre persone, evitare l'esposizione al fumo di sigaretta...).<sup>1,2</sup>

### Problemi sensoriali

I bambini nati prematuri possono sviluppare problematiche che riguardano sia la vista sia l'udito. Per quanto riguarda la **vista**, si può instaurare un deficit visivo sia come conseguenza della **retinopatia della prematurità (ROP)**, sia per eventuali **lesioni cerebrali** che coinvolgono le vie ottiche, ma anche, semplicemente, per un'**immaturità** delle aree del cervello che regolano la funzione visiva. Particolare attenzione va posta ai piccoli che hanno sviluppato una ROP, poiché in questi casi sarà importante assicurarsi che il paziente si sottoponga a controlli oculistici seriati a intervalli di tempo ben definiti fin quando i vasi retinici non abbiano raggiunto la maturità. I neonati con ROP hanno infatti maggior rischio di sviluppare difetti di refrazione (in particolare miopia, ambliopia e strabismo) in maniera direttamente correlata alla gravità della malattia. Inoltre, i bambini trattati per ROP grave possono sviluppare esiti cicatriziali della malattia, con aumentato rischio di cataratta, glaucoma e distacchi di retina (anche tardivi!).

Per quanto riguarda l'**udito**, la prematurità si accompagna a un rischio aumentato di perdita dello stesso (che riguarda soprattutto i neonati con peso molto basso alla nascita), secondario a un danno che colpisce il sistema uditivo in via di sviluppo. Tale danno può essere conseguente ad alcuni fattori ai quali i neonati pretermine sono spesso esposti: infezioni, ipossia, disordini metabolici, iperbilirubinemia, esposizione a farmaci ototossici. Per questo motivo, la maggior parte dei neonati pretermine viene sottoposta a uno screening uditivo appropriato (**otoemissioni acustiche** e potenziali acustici evocati **ABR**) ad almeno 35 settimane di età post-concezionale e dovrebbero ricevere una valutazio-

ne audiologica entro i 24-30 mesi di età anche in caso di screening neonatale nella norma. Secondo le linee guida 2007 del JCIH (*Joint Committee on Infant Hearing*) sono fattori di rischio per ipoacusia che richiedono uno screening combinato entro il primo mese di vita con ABR e otoemissioni più una valutazione audiologica entro i 24-30 mesi di età:

- il ricovero in terapia intensiva neonatale per un periodo superiore a 5 giorni;
- una delle seguenti condizioni (indipendentemente dalla durata del ricovero in terapia intensiva neonatale): ECMO, ventilazione assistita, assunzione di farmaci ototossici (gentamicina e tobramicina) o diuretici dell'ansa (furosemide), iperbilirubinemia con necessità di ex-sanguinotrasfusione.<sup>3</sup>

### **Problemi neurologici**

La nascita pretermine si accompagna, da un lato, a un maggior rischio di lesioni cerebrali, dall'altro a un'interruzione della normale maturazione cerebrale. La combinazione di questi due elementi è alla base dei possibili problemi motori, cognitivi e comportamentali che possono svilupparsi successivamente. Una percentuale che va dal 35% al 50% dei bambini in età scolare e degli adolescenti con storia di nascita molto pretermine presenta deficit neurologici tali da richiedere servizi educativi speciali.<sup>4</sup>

Gli esiti neurologici possono essere classificati in **esiti neurologici maggiori**, che sono rari, riguardano soprattutto i nati ad età gestazionali molto basse e richiedono uno specifico percorso di supporto, ed **esiti neurologici minori**. Questi ultimi possono manifestarsi anche a distanza di anni, in età scolare ad esempio, ma possono comunque interferire in modo significativo sulla qualità di vita degli ex prematuri e delle loro famiglie.<sup>5,6</sup>

Gli **esiti neurologici maggiori** sono:

- paralisi cerebrale moderata o severa;
- deficit cognitivi gravi;
- visione con deficit <1/10 bilateralmente;
- deficit uditivo permanente.

Gli **esiti neurologici minori** sono:

- disturbi motori "minori" (impaccio motorio, problemi di coordinazione, ma anche anomalie posturali e morfologiche a livello di vari segmenti scheletrici come plagiocefalia o anomalie della colonna vertebrale);
- difficoltà di apprendimento;
- disturbi del comportamento;

- disturbi delle funzioni adattive (ritmo sonno-veglia, alimentazione e controllo sfinterico).

Per questo motivo i nati pretermine richiedono una valutazione neuropsicomotoria più attenta e costante, basata sull'utilizzo da parte degli specialisti di **scale di valutazione** (differenziate in base all'età e all'ambito psicomotorio da analizzare) che consentano di identificare precocemente minimi segni di allarme e di mettere in atto interventi abilitativi/riabilitativi precoci.<sup>7</sup>

### **La crescita del neonato pretermine**

La crescita del nato pretermine, soprattutto se di peso alla nascita molto basso (VLBW), segue un andamento specifico, leggermente differente rispetto al nato a termine. Infatti il periodo subito dopo la nascita, coincidente con il periodo di ricovero in TIN, può essere caratterizzato da un deficit di crescita tale che peso/lunghezza/circonferenza cranica alla dimissione siano spesso ≤ 10° percentile. Dopo l'iniziale deficit di crescita, però, i nati pretermine mostrano una tendenza al recupero (cosiddetto "*catch up growth*") in peso, lunghezza e circonferenza cranica, che inizia di solito nei primi mesi di vita e che spesso si completa entro i due-tre anni. Per questo motivo, la crescita dei bambini nati pretermine deve essere attentamente monitorata attraverso controlli periodici dal pediatra, in particolare in presenza di condizioni che sono associate a un maggior rischio auxologico (nascita SGA, nascita estremamente pretermine o peso alla nascita molto basso, comorbidità quali broncodisplasia). Tra l'altro, numerosi studi hanno dimostrato come la crescita del neonato pretermine influenzi notevolmente anche lo sviluppo psicomotorio a lungo termine. Fino a pochi anni fa in Italia la valutazione antropometrica dei nati pretermine si è basata sull'utilizzo delle **carte INeS** dalla nascita all'equivalente del termine di gestazione (40 settimane); a seguire si faceva ricorso alle stesse curve di crescita utilizzate nei nati a termine. Negli ultimi anni è stato sviluppato un progetto internazionale multicentrico per la costruzione di uno standard prescrittivo per la valutazione della crescita post-natale che sia specifica per il nato pretermine (**Intergrowth-21<sup>st</sup>**).<sup>8</sup> La nascita di questo progetto è conseguente al fatto che, secondo i recenti studi, il gruppo di riferimento per la valutazione della crescita dei neonati pretermine, in particolare quelli che sono moderatamente o lievemente pretermine, dovrebbe essere una coorte di neonati pretermine (non feti né neonati a termine) con una vita intrauterina senza par-

ticolari problemi e bassa morbilità neonatale e infantile. Standard di crescita post-natale che soddisfano questi criteri sono ora disponibili e possono essere utilizzati per valutare i neonati pretermine fino a 64 settimane di età post-concezionale (età corretta di 6 mesi), momento in cui si sovrappongono, senza necessità di aggiustamenti, con gli standard per la crescita dei bambini dell'OMS per i neonati a termine.

Va inoltre sottolineato che, nella valutazione auxologica di un bambino nato pretermine, si considera l'età corretta. **L'età corretta** si calcola sottraendo all'età cronologica del bambino (settimane trascorse dalla nascita) la differenza tra 40 (il numero di settimane di una normale gravidanza) e la settimana gestazionale in cui è nato il bambino. Ad esempio, se il bambino è nato a 32 settimane di gestazione, era pretermine di 8 settimane ( $40-32=8$ ). Se ora ha 12 settimane di età cronologica la sua età corretta sarà di 4 settimane ( $12-8=4$ ). In questo caso, anche se il bambino ha 3 mesi di vita, non ci si può aspettare lo sviluppo psico-fisico di un bambino nato a termine di 3 mesi. Questa differenza di crescita tra età post-natale corretta e non corretta si mantiene, all'incirca, per i primi 24 mesi di vita. Quindi, almeno fino al compimento dei 2 anni, è opportuno considerare l'età corretta nella valutazione fisica e neuroevolutiva di un bambino nato pretermine. Solo successivamente si potrà considerare l'età reale, ovvero quella calcolata dall'effettiva data di nascita.<sup>6,9,10</sup>

Per quanto riguarda il rischio obesità i dati in letteratura sono ancora contrastanti. Un'ampia review del 2019 conferma la presenza di valori più alti di pressione arteriosa, glicemia, insulinemia e colesterolo totale negli adulti con storia di nascita pretermine rispetto ai nati a termine, ma non viene rilevata una differenza significativa nel BMI.<sup>11</sup>

## L'alimentazione del neonato pretermine

Il fabbisogno nutrizionale del bambino nato pretermine è diverso da quello del nato a termine. Dal momento che nutrizione, crescita e salute sono strettamente correlati tra loro è importante che l'alimentazione dei bambini prematuri venga impostata in modo personalizzato e seguita con attenzione per garantire un normale sviluppo anche dal punto di vista neuroevolutivo. Come nel neonato a termine, il **latte materno** rappresenta sempre l'alimento di prima scelta sia durante il ricove-

ro in TIN sia dopo la dimissione dall'ospedale. Durante il ricovero in TIN, soprattutto nei neonati con peso alla nascita molto basso, può essere necessario per le prime settimane supplementare il latte materno con specifici fortificanti (sostanze che aumentano il contenuto calorico del latte). Dopo la dimissione, invece, l'utilizzo di fortificanti non è indicato sia per la difficoltà nella gestione "domiciliare" di questi prodotti sia perché non sembrano associarsi a una migliore crescita. In caso di impossibilità all'allattamento materno, la scelta dovrebbe ricadere su **latte umano donato pastorizzato**, disponibile presso le banche del latte umano; in alternativa, è necessario ricorrere a **latti in formula**. Solitamente le formule utilizzate nei neonati pretermine sono differenti da quelle utilizzate nei neonati a termine, soprattutto se si tratta di neonati il cui peso alla dimissione è < 10° percentile. Si consiglia in questi casi l'utilizzo di latti arricchiti, ossia latti le cui caratteristiche generali sono simili ai latti standard ma sono rinforzati in proteine e calcio-fosforo per ottemperare alle maggiori richieste del pretermine.\* Si distinguono **formule lattee specifiche per prematuri**, utilizzate durante il ricovero, a più elevato contenuto proteico e calorico, e **formule lattee post-dimissione**, utilizzate dopo la dimissione, con caratteristiche intermedie tra i latti standard e le formule per prematuri. Sembra opportuno continuare la somministrazione di questi latti specifici per prematuri fino al raggiungimento almeno della 40<sup>a</sup>, ma anche fino alla 52<sup>a</sup>, settimana di età post-concezionale e/o sino a un recupero adeguato di percentile di peso. Per quanto riguarda lo svezzamento, invece, potrà avvenire negli stessi tempi e modalità previsti per un neonato a termine poiché non esistono raccomandazioni specifiche per lo svezzamento del nato pretermine.<sup>12-14</sup>

Inoltre, una percentuale variabile dal 25 all'85% dei neonati pretermine sviluppa anemia sideropenica. Per evitare ciò, è generalmente necessaria **un'integrazione con ferro per i primi 12 mesi di vita**. Allo stesso modo va garantito anche un **adeguato apporto di vitamina D**, a dosaggi maggiori rispetto a quelli utilizzati nel neonato a termine, per ridurre il rischio di osteopenia della prematurità.

- **Ferro:** i meccanismi che determinano l'instaurarsi del deficit di ferro nel neonato pretermine sono vari. Innanzitutto, le scorte di ferro sono ridotte rispetto al nato a termine poiché l'80% del ferro viene acquisito dal feto durante il terzo trimestre di gravidanza; la na-

\*[latte standard (<72 calorie/100 ml e <1,7 g proteine/100 ml); formula specifica per prematuri (>75 calorie/100 ml e >2,0 g proteine/100 ml); formula intermedia post dimissione (72 - 75 calorie/100 ml e 1,7 - 2,0 g proteine/100 ml)]

scita prima del termine impedirà quindi di accumulare una quantità di ferro adeguata. A ciò si aggiunge la maggiore richiesta di ferro dovuta alla rapida crescita che si verifica nei primi mesi dopo la nascita; inoltre i prelievi ematici ripetuti a cui sono sottoposti i piccoli durante il ricovero in terapia intensiva riducono ulteriormente le scorte di ferro. Per questi motivi, tutti i neonati pretermine devono assumere dopo la nascita un'adeguata quantità di ferro. Più precisamente, è consigliabile in tutti i nati pretermine e/o di peso alla nascita molto basso la supplementazione con **2 mg/kg/die** di ferro a partire dalla **seconda-sesta settimana di vita** (minore è il peso alla nascita, minore è l'età gestazionale e più precoce deve essere l'inizio della profilassi). Tale supplementazione dovrebbe proseguire per tutto il primo anno di vita del bambino, o anche solo per i primi sei mesi, se l'apporto di ferro con la dieta dopo lo svezzamento risulta adeguato. La supplementazione con ferro va effettuata a prescindere dal tipo di allattamento, al seno o in formula. Infatti, anche l'uso di formule fortificate con ferro non esime dall'avviare una supplementazione marziale universale nei pretermine in quanto a rischio elevato di carenza. Inoltre, i bambini che ricevono un trattamento con eritropoietina o quelli che hanno avuto perdite di sangue importanti durante il ricovero possono richiedere una terapia più prolungata e con dosi più alte (comunque senza mai superare i 5 mg/kg/die).<sup>15-17</sup>

Bisogna però ricordare che, come il deficit, anche l'eccesso di ferro può essere pericoloso per l'organismo. Per questo motivo, i bambini che hanno ricevuto molte trasfusioni durante il ricovero dovrebbero iniziare più tardivamente la supplementazione con ferro per evitare l'accumulo.

- **Vitamina D:** i nati pretermine hanno maggior rischio di sviluppare una malattia dell'osso detta **osteopenia della prematurità**, con riduzione del contenuto minerale dell'osso che espone il piccolo a un aumentato rischio di frattura e interessa circa la metà dei neonati con peso alla nascita estremamente basso. La causa principale dell'osteopenia della prematurità è la carenza di calcio e fosforo. Il maggiore apporto di queste sostanze e il processo di mineralizzazione dell'osso che da esse dipende avviene normalmente durante il terzo trimestre di gestazione, risultando quindi compromesso in caso di nascita pretermine. In più, la nutrizione parenterale prolungata (che difficilmente for-

nisce apporti di calcio e fosforo sovrapponibili a quelli intrauterini) e l'utilizzo di farmaci quali diuretici d'ansa o steroidi interferiscono ulteriormente con il processo di mineralizzazione ossea. Dal momento che la vitamina D ottimizza l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, il mantenimento di adeguati valori di questa vitamina è fondamentale per garantire un normale processo di mineralizzazione e consentire il normale sviluppo scheletrico. Per tale motivo i neonati pretermine richiedono, per il primo anno di vita, una supplementazione con vitamina D, indipendentemente dal tipo di allattamento. Infatti né il latte materno, né quello in formula (anche se addizionato) riescono a soddisfare il fabbisogno giornaliero di tale vitamina. Per tale motivo secondo la Consensus italiana del 2015 SIPPS:

- nel **nato pretermine con peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi** si raccomanda un apporto di **200-400 UI/die** di vitamina D. Quando il neonato raggiunge un peso di 1.500 grammi e si alimenta con alimentazione enterale totale si raccomanda un apporto di **400-800 UI/die** di vitamina D fino a un'età post-concezionale pari a 40 settimane;
- nel **nato pretermine con peso alla nascita superiore a 1.500 grammi** si raccomanda un apporto di **400-800 UI/die** di vitamina D fino a un'età post-concezionale pari a 40 settimane;
- in entrambe le categorie, dopo il compimento di un'età post-concezionale pari a **40 settimane**, si consiglia di proseguire la profilassi con vitamina D secondo le raccomandazioni valide per i nati a termine, cioè **400 UI/die** fino al compimento del **primo anno di età**.

La profilassi con vitamina D deve essere effettuata mediante somministrazione giornaliera di vitamina D2 o D3, generalmente disponibile in commercio sotto forma di gocce che possono essere somministrate in qualsiasi momento della giornata.<sup>18,19</sup>

## Il neonato pretermine e il massaggio infantile

Molto spesso il neonato pretermine ha vissuto lunghi giorni in un ambiente indispensabile alla sua sopravvivenza ma a lui ostile, in cui il contatto umano, e in particolare quello con la propria madre, è stato necessariamente molto limitato. Proprio per questo motivo in molti reparti di terapia intensiva neonatale si sta cer-

cando di favorire il contatto sia con i genitori, ma anche tramite volontari.

In una recente review di studi randomizzati e controllati venivano messi in evidenza gli effetti benefici del massaggio, praticato appena le condizioni cliniche lo consentivano, che si manifestavano attraverso un più rapido incremento del peso corporeo, una riduzione dei tempi di ospedalizzazione e una migliore tolleranza al dolore.<sup>20</sup> A casa poi massaggiare il proprio bambino favorisce il processo di *bonding*, cioè di quel legame affettivo profondo e particolare che unisce i genitori con i propri figli, e spesso contribuisce ad attenuare il senso di inadeguatezza o i fenomeni depressivi che frequentemente interessano le madri dei neonati pretermine.

## Il neonato pretermine e le vaccinazioni

I neonati pretermine e di basso peso alla nascita sono certamente più suscettibili alle infezioni, tra cui quelle prevenibili attraverso i vaccini. È stato evidenziato che, nonostante la risposta immunitaria sia correlata all'età gestazionale del piccolo, la risposta anticorpale post-vaccinale nei nati pretermine sia comunque tale da garantire la protezione. Inoltre, la somministrazione dei vaccini in questa categoria di neonati è ben tollerata e sicura.

**Per tali ragioni attualmente è previsto che le vaccinazioni di routine vengano eseguite non appena possibile seguendo lo stesso programma vaccinale utilizzato nel nato a termine, senza tener conto dell'età corretta e indipendentemente dal peso alla nascita.**

È inoltre consigliato che tutti i membri della famiglia completino i cicli vaccinali, per ridurre al minimo il rischio di contagio. La fragilità del neonato pretermine molto spesso spaventa il genitore, che risulta più restio a sottoporre il piccolo alle vaccinazioni. Il pediatra è una figura cardine nel supporto al genitore, e deve informare che i vaccini sono sicuri e ben tollerati anche nei neonati prematuri e di basso peso alla nascita.<sup>21</sup>

## Bibliografia

- Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:145-57.
- Islam JY, Keller RL, Aschner JL, et al. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:134-56.
- Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 position statement. Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007;120:898-921.
- Luu TM, Mian MOR, Nuyt. Long-Term Impact of Preterm Birth Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes *Am Clin Perinatol* 2017;44:305-14.
- Mosca F, Fumagalli M, Sirgiovanni I. Il destino dei nati pretermine. *Medico e Bambino* 2012;31:221-6.
- Gallini F, Battajon N, Coscia A, et al. SIN-TASK FORCE sul follow-up del neonato pretermine: indicazioni. il follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita. Ed. Biomedica, 2015.
- Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, et al. Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatrics* 2014;14:279.
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st. *Lancet Glob Health* 2015;3:e681-9.
- Chartsillar J, Giuliani F, Barros F, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics* 2018;141(2):e20172467.
- Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr* 2015;104:974-86.
- Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, et al. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;210:69-80.e5.
- Kim MJ. Enteral nutrition for optimal growth in preterm infants. Review article. *Korean J Pediatr* 2016;59:466-70.
- Roggero P, Liotto N, Menis C, et al. Editorial: New Insights in Preterm Nutrition. *Nutrients* 2020;12:1857.
- Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.
- Domellöf M, Georgieff MK. Post-discharge iron requirements of the preterm infant. *J Pediatr* 2015; 167:S31-S35.
- Domello M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron Requirements of Infants and Toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: A Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Abrams SA. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab* 2020;76(suppl 2):6-14.
- AAVV. Consensus Vitamina D in età pediatrica SIP e SIPP. RIPPSS Anno X; supplemento al n. 3/2015.
- Field T. Pediatric Massage Therapy Research: A Narrative Review. *Children (Basel)* 2019;6(6):78.
- Esposito S, Serra D, Gualtieri L. Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum Dev* 2009;85(10 Suppl):S43-5.

Per contattare l'Autore **Marianna Casertano**:  
marianna.casertano@gmail.com

# Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ  
AFFILIATA ALLA SIP



**LUCI OMBRE ABBAGLI**

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

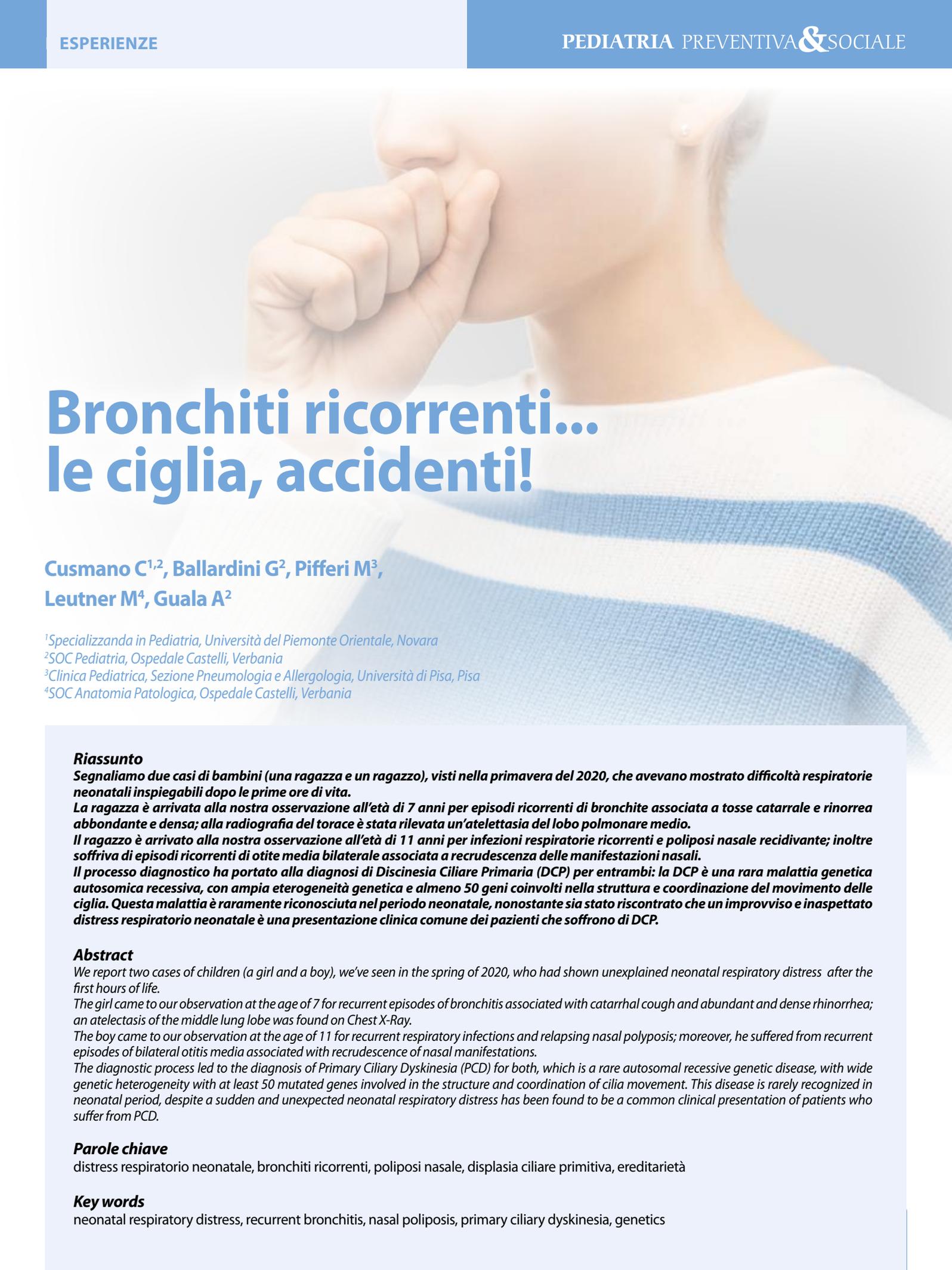
Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

*Evento Residenziale*

Hotel Royal Continental, Napoli

A close-up photograph of a young girl with her hand covering her mouth, coughing. She is wearing a white sweater with blue horizontal stripes. The background is a soft, out-of-focus light blue.

# Bronchiti ricorrenti... le ciglia, accidenti!

Cusmano C<sup>1,2</sup>, Ballardini G<sup>2</sup>, Pifferi M<sup>3</sup>,  
Leutner M<sup>4</sup>, Guala A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specializzanda in Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup>SOC Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania

<sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Sezione Pneumologia e Allergologia, Università di Pisa, Pisa

<sup>4</sup>SOC Anatomia Patologica, Ospedale Castelli, Verbania

## Riassunto

**Segnaliamo due casi di bambini (una ragazza e un ragazzo), visti nella primavera del 2020, che avevano mostrato difficoltà respiratorie neonatali inspiegabili dopo le prime ore di vita.**

**La ragazza è arrivata alla nostra osservazione all'età di 7 anni per episodi ricorrenti di bronchite associata a tosse catarrale e rinorrea abbondante e densa; alla radiografia del torace è stata rilevata un'atelettasia del lobo polmonare medio.**

**Il ragazzo è arrivato alla nostra osservazione all'età di 11 anni per infezioni respiratorie ricorrenti e poliposi nasale recidivante; inoltre soffriva di episodi ricorrenti di otite media bilaterale associata a recrudescenza delle manifestazioni nasali.**

**Il processo diagnostico ha portato alla diagnosi di Discinesia Ciliare Primaria (DCP) per entrambi: la DCP è una rara malattia genetica autosomica recessiva, con ampia eterogeneità genetica e almeno 50 geni coinvolti nella struttura e coordinazione del movimento delle ciglia. Questa malattia è raramente riconosciuta nel periodo neonatale, nonostante sia stato riscontrato che un improvviso e inaspettato distress respiratorio neonatale è una presentazione clinica comune dei pazienti che soffrono di DCP.**

## Abstract

We report two cases of children (a girl and a boy), we've seen in the spring of 2020, who had shown unexplained neonatal respiratory distress after the first hours of life.

The girl came to our observation at the age of 7 for recurrent episodes of bronchitis associated with catarrhal cough and abundant and dense rhinorrhea; an atelectasis of the middle lung lobe was found on Chest X-Ray.

The boy came to our observation at the age of 11 for recurrent respiratory infections and relapsing nasal polyposis; moreover, he suffered from recurrent episodes of bilateral otitis media associated with recrudescence of nasal manifestations.

The diagnostic process led to the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) for both, which is a rare autosomal recessive genetic disease, with wide genetic heterogeneity with at least 50 mutated genes involved in the structure and coordination of cilia movement. This disease is rarely recognized in neonatal period, despite a sudden and unexpected neonatal respiratory distress has been found to be a common clinical presentation of patients who suffer from PCD.

## Parole chiave

distress respiratorio neonatale, bronchiti ricorrenti, poliposi nasale, displasia ciliare primitiva, ereditarietà

## Key words

neonatal respiratory distress, recurrent bronchitis, nasal polyposis, primary ciliary dyskinesia, genetics

## Introduzione

Nella primavera 2020, nel pieno della pandemia da COVID-19, sono occorsi alla nostra attenzione 2 bambini con sintomatologia respiratoria di lunga data. Il percorso diagnostico ha portato, nell'autunno 2020, alla diagnosi eziologica e questa è la loro storia.

**Francesca** (nome di fantasia) giunge alla nostra osservazione all'età di 7 anni per ricorrenti episodi di bronchite associati a tosse catarrale e a febbre presenti dall'età di 18 mesi in concomitanza con la frequenza all'asilo nido. Tali manifestazioni erano abitualmente precedute da rinite e, talvolta, si associavano a broncoostruzione.

Francesca è nata a termine, parto eutocico, peso alla nascita di 3,350 kg, Apgar 9/10 a 1'/5'. Dopo circa 6 ore dalla nascita ha presentato distress respiratorio apparentemente attribuibile alla presenza di broncopolmonite da verosimile aspirazione di liquido amniotico (la madre aveva un tampone positivo per SGB, adeguatamente trattata con antibiotico e.v.). Per tale motivo è stata ricoverata in TIN per 10 giorni, dove veniva sottoposta a ossigenoterapia. Nel corso dei primi mesi di vita la bambina non ha presentato problemi respiratori importanti, ma ha manifestato rinorrea abbondante e densa con tosse associata a respirazione rumorosa, soprattutto notturna. Con l'inizio della frequenza all'asilo nido ecco l'esordio dei ripetuti episodi di bronchite, per i quali giunge alla nostra attenzione.

A 4 anni è stata sottoposta ad adenoidectomia. Poiché la rinorrea e le bronchiti si sono manifestate anche nei periodi estivi, sono stati eseguiti accertamenti volti a escludere la presenza di condizioni favorevoli all'elevata morbilità respiratoria:

- Rx torace, che ha rilevato la presenza di un'atelettasia del lobo medio;
- TC torace, che confermava la presenza di strie fibrotico-disventilatorie a carico del lobo medio polmonare, del lobo inferiore dx e della lingula;
- ECG;
- test immuno-allergologici (sottopopolazioni linfocitarie, dosaggio Ig, sottoclassi IgG, RAST);
- intradermoreazione secondo Mantoux;
- test del sudore (nella norma);
- broncoscopia, che escludeva anomalie strutturali dell'albero respiratorio, ma che evidenziava la presenza di secrezioni bronchiali dense in maniera diffusa.

L'analisi mutazionale del gene CFTR ha evidenziato una mutazione  $\delta F508$  in eterozigosi; l'analisi completa del gene non ha evidenziato altre mutazioni.

Nel marzo 2020 è stata inviata presso il Centro Fibrosi Cistica dell'Ospedale Pediatrico Regina Margherita di Torino dove ha eseguito *brushing* nasale per la valutazione dell'ultrastruttura ciliare dell'epitelio respiratorio e dove emergeva un quadro diagnostico sospetto di Discinesia Ciliare Primitiva (DCP), per cui veniva inviata a Pisa per proseguire l'iter diagnostico con la valutazione del movimento ciliare. Veniva ripetuto il *brushing* nasale, per eseguire l'analisi *in vitro* dell'attività delle ciglia respiratorie (in cui venivano esaminate frequenza del battito ciliare, morfologia ciliare e pattern motorio) che dimostrava il riscontro di una frequenza media del battito ciliare ridotta, ciglia immobili in percentuale non significativa, presenza di movimenti patologici in oltre la metà dei campi microscopici osservati. Tale quadro ha permesso di confermare la diagnosi di DCP.

L'ulteriore studio della ciliogenesi in coltura dell'epitelio respiratorio ciliato ha confermato la diagnosi, evidenziando anomali movimenti ciliari, incapaci di assolvere alla funzione di *clearance*. Veniva infine condotta un'analisi molecolare utilizzando come tecnica di indagine la NGS (*Next Generation Sequencing*): da quest'analisi, è emerso il riscontro di una mutazione in omozigosi nel gene DRC1: c.503delT, pLeu168Ter.

Si concludeva dunque per DCP e, sulla base del riscontro delle mutazioni a carico del gene DRC1 sui 2 alleli, la malattia aveva una modalità genetica mendeliana autosomica recessiva.

**Angelo** (nome di fantasia) giunge alla nostra osservazione all'età di 11 anni per approfondimenti relativi a infezioni respiratorie ricorrenti e poliposi nasale recidivante.

Angelo è nato a termine, parto eutocico, peso alla nascita di 3,530 kg, Apgar 9/10 a 1'/5'. Dopo circa 1 ora dalla nascita ha iniziato a presentare distress respiratorio ingravescente con desaturazione, vomito e respirazione rumorosa. Per tale motivo è stato ricoverato in TIN per 15 giorni, dove veniva sottoposto a ossigenoterapia. Durante la degenza, si evidenziava un'atelettasia del lobo polmonare superiore destro. Dopo la dimissione, ha continuato a presentare respirazione rumorosa con ostruzione nasale e rinorrea di muco denso, spesso di colore giallo-verdastro, nonostante i frequenti lavaggi nasali. All'età di 3 mesi è stato sottoposto per la prima volta a test del sudore, con risultato nella norma (ripetuto 11 anni dopo con lo stesso esito). Il mese successivo, il bambino ha presentato un episodio di broncopolmonite sx, documentata radiologicamente, associata a febbre alta e, successivamente, a bronchiolite, con necessità di ricovero ospedaliero. Nel periodo successivo, nonostante si sia evitata la frequenza

# Le Linee Guida... e la responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie

*Parte seconda*

**Buzzetti R<sup>1</sup>, Simeone G<sup>2</sup>, Verga MC<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Italian CF Research Foundation, Verona, Italy.

<sup>2</sup>Pediatra di famiglia ASL Brindisi, Mesagne (BR)

<sup>3</sup>Pediatra di famiglia. ASL Salerno. Vietri sul Mare (SA)

***Dobbiamo parlare per essere  
d'accordo o dobbiamo essere  
d'accordo per parlare?***

*(Jose Bergamin)*

Ogni comunità ha i suoi problemi. Per quella infantile potremmo citare:

- eccessiva prescrizione di antibiotici e di inibitori di pompa;
- alta frequenza di tagli cesarei;
- bassa frequenza allattamento al seno;
- eccesso di bambini in sovrappeso-obesità;
- coperture vaccinali non ottimali;
- scarsa attenzione ai problemi dello sviluppo neuroevolutivo e della salute mentale del bambino/ragazzo/adolescente;
- ricerca dei segni di displasia dell'anca attraverso ecografia postnatale;
- ricerca di uropatie malformative (sempre con ecografia postnatale);
- ricerca di cardiopatie aritmogene (ECG alla nascita per ricerca QT lungo).



EBM o non EBM, il pediatra vuole sapere:

1. che cosa DEVE fare,
2. che cosa NON DEVE fare,
3. nella consapevolezza che la "terra di mezzo" è un territorio molto vasto.

L'importante è che, qualsiasi cosa faccia, sappia in quale dei tre territori si trova.

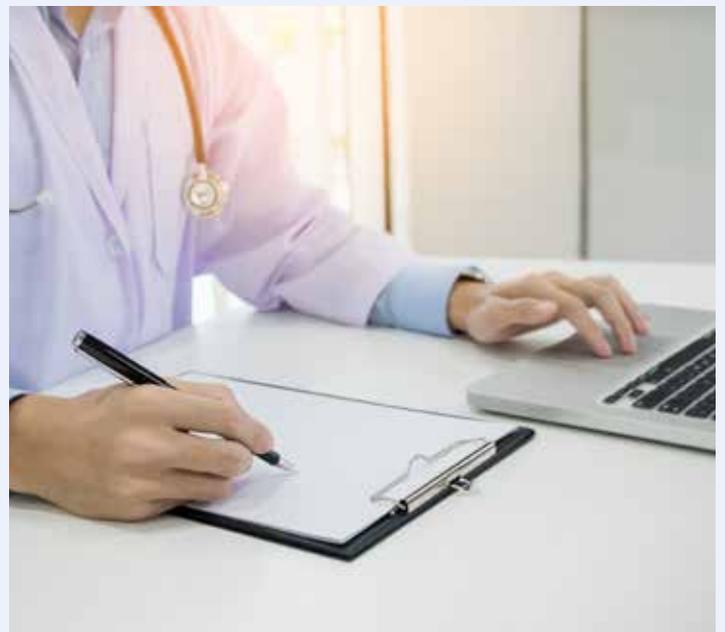
La legge n. 24 del 2017 sulla responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie ci impone di far riferimento alle raccomandazioni delle linee guida<sup>1</sup> (ATTENZIONE! Ci impone di *far riferimento*, non necessariamente di seguire le raccomandazioni delle LG, se non sono appropriate per il nostro caso concreto)

### **Ci sono però dei problemi con le linee guida. Quali? Chi e come le costruisce?**

Le linee guida per la pratica clinica, documenti che includono raccomandazioni finalizzate a ottimizzare l'assistenza al paziente, devono basarsi su:

1. una **revisione sistematica (RS) delle prove di efficacia** e su
2. una **valutazione di benefici e danni di opzioni assistenziali alternative**".<sup>2</sup>

Le **RS** non sono semplici ricerche di studi su PubMed, ma sono veri e propri progetti che riportano e valutano criticamente i risultati di tutti gli studi relativi a un determinato e ben definito quesito clinico.



La differenza tra una RS e una revisione cosiddetta "narrativa" è sostanziale.

Le revisioni narrative offrono una trattazione generale di un argomento, rispondono a quesiti di base (per esempio: quali sono i fattori di rischio dell'asma bronchiale? Qual è la terapia farmacologica dell'attacco acuto di asma?). La ricerca degli studi, inoltre, spesso non è esaustiva, si limita a uno-due motori di ricerca, manca una corretta valutazione degli studi inclusi e il suo sviluppo è a totale discrezione degli autori.<sup>3</sup> Queste revisioni sono quindi ad alto rischio di *bias* e non sono considerate valide basi per formulare le raccomandazioni di una LG.

Le RS, invece,

- rispondono a quesiti clinici specifici (per esempio: nei bambini in terapia di fondo per asma bronchiale con corticosteroidi inalatori a basso dosaggio – step 2 – in caso di mancato controllo dei sintomi, quale tra queste 2 opzioni per lo step 3 deve essere considerata di prima scelta: raddoppiare la dose di CSI o associare al CSI un altro farmaco?),
- usano criteri rigorosi, prestabiliti ed esplicitati in un protocollo, per la ricerca, la valutazione e la selezione degli studi.<sup>3</sup>

Più in dettaglio la metodologia standardizzata e validata prevede sinteticamente le seguenti tappe:

- formulazione di un chiaro quesito clinico;
- ricerca esaustiva e riproducibile di tutte le informazioni rilevanti (studi pubblicati e non) riguardanti la problematica in esame;
- selezione sistematica, in base a criteri di inclusione predefiniti, degli studi eleggibili;
- analisi della qualità metodologica degli studi inclusi;
- sintesi quantitativa o qualitativa delle informazioni, a seconda della natura, complessità del quesito e della disponibilità di dati;

- discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi.<sup>3</sup>

Nelle RS di buona qualità i rischi di *bias* sono molto limitati per cui si può essere confidenti nei risultati: sono le evidenze alla base delle raccomandazioni.

Per formulare le raccomandazioni delle LG, però, non si possono considerare solo le evidenze scientifiche: ci si è resi conto, infatti, che non sempre è appropriato formulare automaticamente raccomandazioni forti se le evidenze sono di buona qualità e, analogamente, formulare raccomandazioni deboli se le evidenze sono di bassa qualità. È necessaria, infatti, anche una **valutazione di benefici e danni di opzioni assistenziali alternative**, che tenga conto della rilevanza dell'esito considerato. A questo proposito è fondamentale la composizione multidisciplinare del gruppo che produce la linea guida, che terrà conto dei diversi punti di vista di tutti gli attori interessati dal e al problema.

Prendiamo per esempio la raccomandazione sulla somministrazione dell'adrenalina nell'anafilassi.



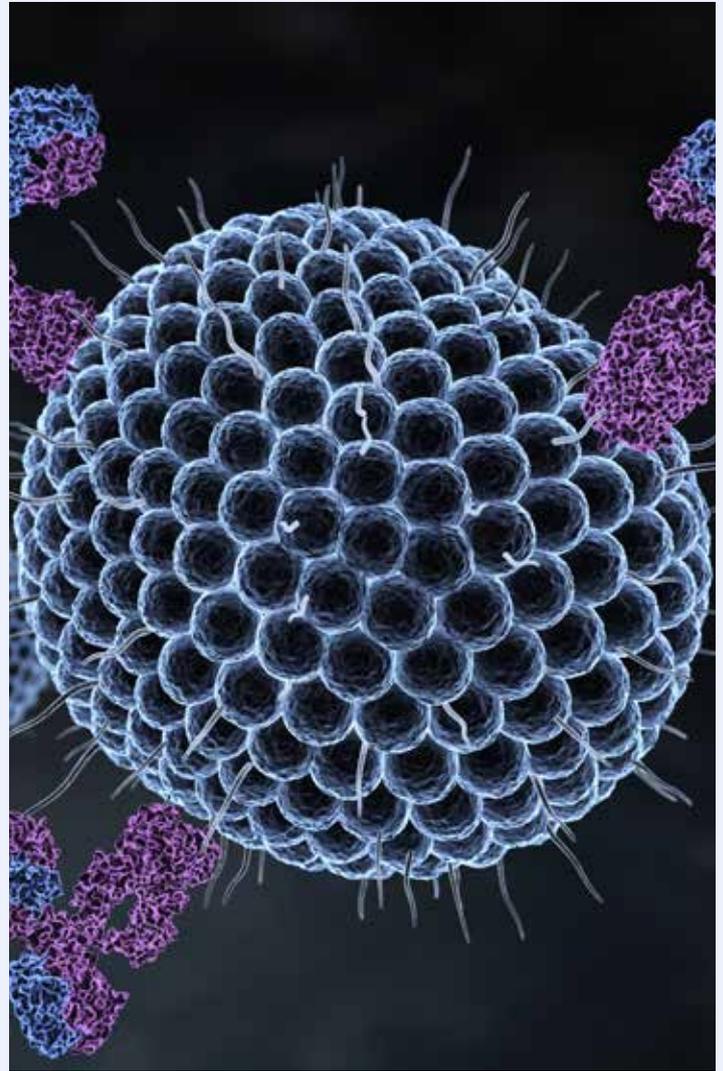
Dalla ricerca sistematica delle evidenze rileviamo che non sono mai stati condotti RCT (studi controllati randomizzati, quelli più validi per valutare l'efficacia di un intervento) su questa terapia di urgenza, ma i dati disponibili sono ricavati solo da studi osservazionali, per lo più retrospettivi

(da cartelle cliniche del Pronto Soccorso). Nonostante la bassa qualità delle evidenze disponibili, si deve tener conto del fatto che l'anafilassi è una condizione di grande rischio e che l'adrenalina deve essere considerata un farmaco salvavita, per cui, in tutte le linee guida, è fortemente raccomandata.

Consideriamo, invece, il dosaggio delle IgM anti-Herpes virus per la diagnosi di varicella.

Gli studi sull'accuratezza diagnostica del dosaggio delle IgG e delle IgM confermano un'ottima validità di questo test, ma anche il quadro clinico ha un'ottima accuratezza per la diagnosi di varicella e, a differenza delle IgM, consente la diagnosi già all'esordio dei sintomi, per cui, nonostante la buona qualità delle evidenze, il dosaggio delle IgM non è raccomandato, se non in casi particolari.

Questi due esempi ci fanno capire perché, negli ultimi anni, si sia affermato il principio per cui le raccomandazioni delle LG debbano essere *outcome centered*, oltre che *patient oriented*.



Continua...

## Bibliografia

1. LEGGE 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. (17G00041) (GU Serie Generale n.64 del 17-03-2017). Visto in: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/17/17G00041/sg>
2. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Visto in: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)
3. Sala V, Moja L, Moschetti I, et al. Revisioni sistematiche - Breve guida all'uso. Centro Cochrane Italiano 2006. Visto in: <https://www.cochrane.it/sites/cochrane.it/files/public/uploads/guidausorevisioni.pdf>

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: [vergasa@virgilio.it](mailto:vergasa@virgilio.it)



all'asilo nido, il bimbo ha continuato a presentare le stesse manifestazioni con rinorrea di muco denso e viscoso, associata a tosse, anche nel periodo estivo.

La madre riferisce, inoltre, ricorrenti episodi di otite media bilaterale associata a recrudescenza delle manifestazioni nasali. Persistendo nel tempo tale sintomatologia, il bambino è stato sottoposto ad accertamenti diagnostici volti a escludere la presenza di condizioni favorevoli all'elevata morbilità respiratoria; sono risultati normali:

- Rx torace;
- ECG;
- test immuno-allergologici (sottopopolazioni linfocitarie, dosaggio Ig, sottoclassi IgG, RAST);
- intradermoreazione secondo Mantoux;
- test del sudore.

All'età di 11 anni gli è stata diagnosticata una poliposi nasale sx, nel contesto clinico di un quadro di pansinusite cronica (confermata successivamente con TC e RM) e tosse persistente di tipo produttivo. Per tale motivo eseguiva FESS bilaterale (chirurgia endoscopica dei seni paranasali) per sinopatia polipoide e rimozione del turbinato medio. Ad aprile 2020 è stato inviato presso il Centro Fibrosi Cistica dell'Ospedale Pediatrico Regina Margherita di Torino per ulteriori approfondimenti diagnostici. L'analisi mutazionale del gene CFTR è risultata nella norma, così come anche lo studio genetico di II livello non ha permesso di riscontrare altre mutazioni, ma il *brushing* nasale per la valutazione ultrastrutturale delle ciglia dell'epitelio respiratorio ha dato risultato indicativo per DCP. L'analisi *in vitro* dell'attività delle ciglia respiratorie a Pisa dimostrava la presenza di ciglia immobili associate a ciglia in movimento in circa la metà dei campioni microscopici osservati, movimenti patologici ciliari in oltre il 60% dei campi microscopici, e una frequenza media del battito ciliare nella norma. Tale quadro deponeva per DCP compatibile con ultrastruttura normale (confermata successivamente dall'esame morfometrico ultrastrutturale delle ciglia respiratorie). Per tale motivo si consigliava di eseguire test genetici per i geni DNAH1, HYDIN e GAS8 (in considerazione della clinica fortemente sospetta, della ultrastruttura del ciglio conservata, ma con alterato movimento ciliare). Dall'analisi molecolare eseguita mediante tecnica di sequenziamento NGS, è emersa la presenza di 2 varianti nel gene DNAH11, c.8220T>G, p.His2740Gln (ereditata dal papà) e c.9512A>G, p.Gln3171Arg (ereditata dalla mamma). Si concludeva dunque per DCP e, sulla base del riscontro delle mutazioni a carico del gene DNAH11 sui 2 alleli, la malattia aveva una modalità genetica mendeliana autosomica recessiva.

## Discussione

La DCP è una rara malattia genetica ereditaria, la cui attuale prevalenza diagnostica in Europa si aggira intorno ai 3-7:100000 bambini e 0,2-6:100000 adulti.<sup>1</sup> Presenta una modalità di trasmissione autosomica recessiva con penetranza variabile, ed è caratterizzata da importante eterogeneità genetica, legata alla presenza di diverse mutazioni a carico dei numerosi geni coinvolti nel trasporto, assemblaggio e funzione di proteine del complesso ciglio-centrosoma cellulare di cui sono costituite le ciglia mobili. Ad oggi, grazie all'introduzione di nuove tecniche diagnostiche, tra le quali il sequenziamento genomico, sono state identificate mutazioni a carico di circa 50 geni coinvolti nella patogenesi della malattia. L'impatto clinico di queste mutazioni geniche a carico delle ciglia mobili risulta essere l'interruzione del meccanismo di *clearance* muco-ciliare, con differenti fenotipi clinici. Le ciglia sono estroflessioni cellulari, delimitate da una membrana lipidica a doppio strato, contigua con la membrana cellulare. Sono presenti sulla superficie della maggior parte delle cellule epiteliali, quali cellule tubulari renali, colangiociti, fotorecettori retinici, neuroni, cellule tiroidee, cellule respiratorie, cellule delle Tube di Falloppio (nella donna) e un singolo ciglio costituente la coda spermatica (nell'uomo), fibroblasti e condrociti. Sono dunque necessarie per lo svolgimento di funzioni cellulari vitali, quali proliferazione, crescita, differenziazione e regolazione dei processi di apoptosi. Inoltre, svolgono durante lo sviluppo embrionale importanti funzioni di organogenesi, migrazione cellulare e differenziazione dell'asse dx-sx.<sup>2,3</sup>

Esistono 2 differenti categorie di ciglia: ciglia primarie (non mobili) e ciglia mobili, rispettivamente determinanti nell'organogenesi e nel processo di normale sviluppo cellulare, pressoché ubiquitarie nelle cellule tissutali dell'uomo (le prime), mentre le seconde sono presenti sulla superficie cellulare di cellule epiteliali specializzate, come quelle localizzate lungo tutto l'albero respiratorio (dalle cavità nasali ai bronchioli) e nei seni nasali e paranasali.<sup>3-5</sup> Tuttavia, è chiaro da ricerche recenti, che difetti genici a carico di proteine ciliari, importanti per la funzione di entrambe le ciglia, mobili e non, possono portare a quadri di ciliopatie con fenotipi e caratteristiche cliniche che si sovrappongono. Questo ha permesso di ridefinire l'approccio diagnostico e terapeutico per queste patologie complesse.<sup>6</sup> Nell'ambito delle ciliopatie, di cui la DCP fa parte, distinguiamo quelle sindromiche, causate da mutazioni geniche a carico delle ciglia primarie, da quelle come la DCP, causate invece da anomalie geniche a carico delle ciglia mobili. Mutazioni geniche che alterano il corretto assemblaggio e funzionamento del complesso ci-

glio-centrosoma (elemento portante di tutte le ciglia), possono dar luogo a una varietà di manifestazioni cliniche, quali malattie cistiche renali, cisti epatiche e pancreatiche, cecità, alterazioni neurologiche e quadri sindromici come la sindrome di Bardet-Biedl o la Sindrome di Meckel-Gruber, questi ultimi quadri legati più ad anomalie morfostrutturali a carico delle ciglia primarie.<sup>2</sup>

La DCP è dunque una ciliopatia che interessa le ciglia mobili, ed è un eccellente modello per esaminare struttura, funzione ed eterogeneità di un vasto gruppo di ciliopatie in cui diversi fenotipi si sovrappongono.

La DCP è la più comune e meglio fenotipizzata tra le ciliopatie respiratorie,<sup>7,8</sup> caratterizzata da difetti ultrastrutturali e funzionali ciliari responsabili di immotilità o dismotilità dell'apparato ciliare respiratorio. Tra le anomalie strutturali ciliari, le più frequenti sono:

- assenza di 1 o entrambi i bracci di dineina,
- assenza di fibre radiali,
- trasposizione dei microtubuli periferici.

La disfunzione di tale apparato è responsabile di infezioni respiratorie recidivanti, rinosinusiti croniche, otiti medie croniche che, se non vengono trattate precocemente, possono portare a bronchiectasie, atelettasie e, progressivamente, evolvere verso un quadro di BPCO o di insufficienza respiratoria. In circa il 50% dei casi, la DCP risulta associata a *situs viscerum inversus*, configurando il quadro clinico noto come sindrome di Kartagener.<sup>9</sup>

Nella maggior parte dei casi la DCP viene diagnosticata durante l'infanzia o l'adolescenza, in bambini che possono presentare broncorrea cronica, rinite cronica associata a poliposi nasale (come nel caso di Angelo), otiti medie ricorrenti. La diagnosi neonatale invece è estremamente rara, ed è proprio su questa che bisogna lavorare per riuscire a intervenire precocemente, modificando così l'evoluzione naturale verso quadri di patologia polmonare cronica. Infatti, gli studi clinici effettuati fino ad oggi hanno dimostrato come in realtà, nella gran parte dei casi diagnosticati durante l'infanzia, tramite un'attenta anamnesi è possibile riscontrare già in epoca neonatale dei segni a carico dell'apparato respiratorio, spesso sottovalutati per la loro lieve entità clinica e per la rapida risoluzione spontanea. Tali segni potrebbero aiutarci già nei primi giorni di vita a porre il sospetto di DCP. Altro elemento fondamentale per porre tale sospetto diagnostico è rappresentato dal riscontro di *situs viscerum inversus* in epoca perinatale (anche all'ecografia fetale) che, nel 50% dei casi si associa a DCP e che, in presenza di segni respiratori sopra descritti, rappresenta indicazione assoluta per l'esecuzione del *brushing*

nasale. Grazie al contributo di diversi *case report* presenti in letteratura, sono stati tracciati suggerimenti per il sospetto di **diagnosi neonatale** di DCP:<sup>9,10</sup>

- neonato a termine, da parto eutocico, con E.O. e rilievi antropometrici alla nascita perfettamente normali, che presenta, dalle prime ore di vita (solitamente 48-72 h) un distress respiratorio, spesso di lieve entità, a eziologia sconosciuta, e che si risolve spontaneamente in 2-3 giorni. Mancano generalmente fattori di rischio per infezione materno-fetale, l'RX torace è negativo e gli esami ematochimici, con particolare attenzione agli indici infiammatori, e colturali risultano nella norma;
- riscontro sin dalle prime ore di vita di abbondante e persistente secrezione rino-faringea, spesso purulenta;
- comparsa, in neonati affetti da *situs viscerum inversus*, nei primi giorni di vita, di infezione a carico delle basse vie respiratorie, che spesso si manifesta radiograficamente con zone più o meno estese di atelettasia, in assenza di fattori di rischio per infezione materno-fetale.

**Attenzione!** La presenza di distress respiratorio a eziologia sconosciuta e di abbondante e persistente secrezione nasale rappresentano indicazioni assolute per l'esecuzione del *brushing* nasale, indipendentemente dal riscontro di *situs inversus*. Questo è molto importante perché la DCP non è associata a tale anomalia congenita nel 50% dei casi, che quindi non può essere considerata il punto di partenza per porre il sospetto diagnostico: in sua assenza infatti, la DCP non può comunque essere esclusa. Per confermare la diagnosi si rende necessaria una biopsia della mucosa ciliare, eseguita a livello nasale o bronchiale, che permetta anche un'analisi funzionale attraverso lo studio della frequenza dei battiti ciliari, del pattern motorio e delle anomalie di movimento, oltre che della struttura delle ciglia.<sup>9</sup> Dunque, in realtà per fare diagnosi di ciliopatie respiratorie, raramente ci si può basare su un solo test diagnostico.<sup>11</sup>

Poiché i sintomi della DCP non sono specifici e i test diagnostici sono altamente specializzati e richiedono apparecchiature costose e scienziati esperti, è stato validato uno strumento semplificato (PICADAR, acronimo di *Primary Ciliary Dyskinesia Rule*) per selezionare i pazienti meritevoli di approfondimento (Figura 1).<sup>12</sup>

PICADAR si applica ai pazienti con tosse umida persistente e valuta 7 parametri: gestazione a termine, sintomi toracici neonatali, ricovero in terapia intensiva neonatale, rinite cronica, sintomi dell'orecchio, *situs inversus* e difetto cardiaco congenito. PICADAR rappresenta una semplice metodica di previsione clinica diagnostica con sensibilità e specificità di 0,90 e 0,75.

**Figura 1. PICADAR è un punteggio predittivo con 7 domande per prevedere la probabilità di avere o no discinesia ciliare primaria. Modificato da 12.**

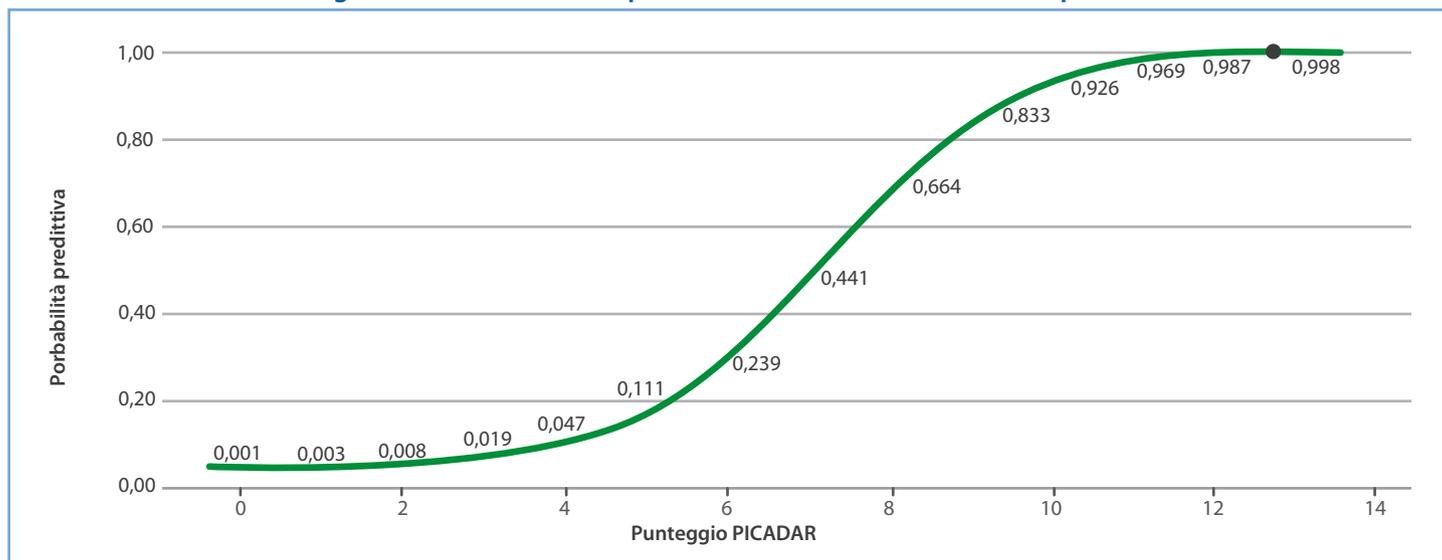
Il paziente ha una storia di tosse catarrale quotidiana insorta nella prima infanzia?	<b>Si:</b> completare il questionario <b>No:</b> stop, non procedere con il questionario	
Domanda	Risposta	Punteggio
Il paziente è nato a termine oppure no?	A termine	2
Ha presentato sintomi respiratori nel periodo neonatale (tachipnea, tosse, polmonite, ecc.?)	Si	2
È stato ricoverato in terapia intensiva neonatale?	Si	2
Ha un'alterazione della lateralità ( <i>situs inversus</i> o eterotassia)?	Si	4
Ha un difetto cardiaco congenito?	Si	2
Ha una rinite persistente?	Si	1
Ha presentato sintomi cronici a carico dell'orecchio o alterazioni dell'udito?	Si	1
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>		

Può essere utilizzato in tutti i pazienti con sintomi respiratori cronici a partire dalla prima infanzia. Il punteggio totale viene calcolato e la probabilità individuale di avere una diagnosi di DCP può essere stimata dalla curva di probabilità mostrata in Figura 2.

Utilizzando PICADAR, i pazienti con un punteggio  $\geq 10$  hanno una probabilità del 90% di risultare positivi per DCP, quelli con un punteggio  $\geq 5$  una probabilità dell'11%. Riteniamo che questa guida supporterà il rinvio appropriato dei pazienti per i test specialistici, in particolare laddove i pazienti siano geograficamente lontani da un centro diagnostico di II-III livello. Va notato che la tosse umida persistente non è inclusa nel punteggio perché praticamente tutti i pazienti esaminati, positivi e negativi, avevano tosse cronica; pertanto, il punteggio è da utilizzare in pazienti con tosse cronica come condizione preliminare.

Nel caso specifico della DCP, se storicamente la sua diagnosi si è basata sull'analisi dell'attività ciliare e delle anomalie ultrastrutturali ciliari a carico delle ciglia mobili, mediante il ricorso a metodiche quali la HSVM (*High Speed Video Microscopy*) e la TEM (*Transmission Electronic Microscopy*), oggi, grazie alla messa in campo di nuove tecniche diagnostiche, si possono associare la genotipizzazione e nuove tecniche di imaging, quali la IF (*ImmunoFluorescent antibody testing*) e la 3D *electron Tomography*. Quest'ultima tecnica riesce a fornire ottime ricostruzioni ciliari, offrendo maggiori e più dettagliate informazioni ultrastrutturali, non visibili con la TEM.<sup>12</sup>

**Figura 2. PICADAR: curva di probabilità. Una volta calcolato il Punteggio PICADAR totale dalla Figura 1, la probabilità individuale di avere una diagnosi di discinesia ciliare primaria viene stimata dalla curva di probabilità. Modificato da 12.**



## Conclusioni

I nostri due casi clinici, in accordo con altre esperienze presenti in letteratura, evidenziano che le manifestazioni neonatali della DCP sono in realtà “frequenti”, e potrebbero essere riconosciute tempestivamente. L'importanza di una diagnosi precoce è legata alla possibilità di intervento precoce, atto a modificare e rallentare l'evoluzione naturale verso quadri di patologia polmonare cronica potenzialmente fatali per il paziente. Ad oggi, infatti, non esiste un trattamento risolutivo per tale malattia, ma solo la possibilità di interventi “palliativi” che ne regolano il decorso naturale: il tempestivo inizio di un trattamento antibiotico prolungato (preferibilmente con azitromicina), finalizzato a trattare le infezioni respiratorie ricorrenti, associato a terapia con broncodilatatori, a una terapia mucolitica (prevalentemente con soluzione salina ipertonica) e a fisiochinesiterapia, con lo scopo di eseguire una *clearance* delle vie aeree e facilitare la normale respirazione di questi pazienti, danno in genere buoni risultati.<sup>13-15</sup>

**Take home message:** attenzione alla comparsa di distress respiratorio neonatale ad eziologia sconosciuta seguito da abbondante e persistente secrezione rino-faringea; i due segni di allarme, soprattutto se in un neonato con *situs viscerum inversus*, devono orientare verso la diagnosi di DCP, permettendo così una diagnosi precoce e una presa in carico specifica.

Per contattare l'Autore **Andrea Guala**: [andrea.guala@aslvco.it](mailto:andrea.guala@aslvco.it)

## Bibliografia

1. Ardura-Garcia C, Goutaki M, Carr SB, et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res* 2020;6:00005-2020.
2. Corazzi V, Emma F, Montini G. Le ciliopatie. *Medico e Bambino* 2013;32:107-13.
3. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006;313:629-33.
4. Spassky N, Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18:423-36.
5. Brooks ER, Wallingford JB. Multiciliated cells. *Curr Biol* 2014;24:R973-R982.
6. Mitchison HM, Shoemark A. Motile cilia defects in diseases other than primary ciliary dyskinesia: the contemporary diagnostic and research role for transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2017;41:415-27.
7. Kennedy M, Plant B. Primary ciliary dyskinesia and the heart: cilia breaking symmetry. *Chest* 2014;146:1136-8.
8. Thomas L, Bouhouche K, Whitfield M, et al. TTC12 loss-of-function mutations cause primary ciliary dyskinesia and unveil distinct dynein assembly mechanisms in motile cilia versus flagella. *Am J Hum Genet* 2020;106:1-17.
9. Palumbo E, Nasca G, Malorgio C, et al. Diagnosi neonatale di discinesia ciliare primitiva: descrizione di un caso. *Medico e Bambino* 2008;27:123-4.
10. Bessaci-Kabouya K, Egreteau L, Motte J, Morville P. Neonatal diagnosis of primary ciliary dyskinesia: report of a case. *Arch Pediatr* 2005;12:555-7.
11. Bhatt R, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: a major player in a bigger game. *Breathe (Sheff)* 2020;16:200047.
12. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016;47:1103-12.
13. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:493-505.
14. Kuehni CE, Goutaki M, Kobbernagel HE. Hypertonic saline in patients with primary ciliary dyskinesia: on the road to evidence-based treatment for a rare lung disease. *Eur Respir J* 2017;49:1602514.
15. Paff T, Daniels J, Weersink E, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017;49:160177.



XXXIV Congresso Nazionale SIPPS

# Dagli albori della vita ... un cammino insieme



SOCIETÀ AFFILIATA  
ALLA SIP



## Torino

22-25 Settembre 2022

**Presidente del Congresso:**  
Giuseppe di Mauro

# Alimentazione complementare e bilancio marziale

Vito Leonardo Miniello

Unità Operativa di Nutrizione - Università di Bari "Aldo Moro"

*"In Medicina contano solo due cose:  
scienza e opinione.*

*La prima genera conoscenza,  
la seconda ignoranza."*

Ippocrate

## Riassunto

**Una mole crescente di evidenze ha confermato il ruolo fondamentale della nutrizione durante le prime fasi della vita. L'alimentazione complementare (AC) rappresenta un importante periodo di transizione (~6-24 mesi) da una dieta esclusivamente latte a quella familiare, sia per ragioni nutrizionali che di sviluppo. Nel 2021 un expert panel multidisciplinare di quattro società scientifiche pediatriche italiane ha realizzato un Documento sulla AC che prende in considerazione diversi aspetti della AC in lattanti sani nati a termine. La finestra temporale dell'alimentazione complementare coincide con il progressivo esaurimento delle scorte marziali prenatali e pertanto risultano maggiormente prevalenti sideropenia (ID, iron deficiency) e anemia sideropenica (IDA, iron deficiency anemia). Risulta altrettanto importante valutare la tipologia di allattamento, composizione della AC e lo stato marziale basale onde evitare l'overload di ferro in lattanti ferro-repleti, razionalizzando interventi nutrizionali e supplementazione nell'ambito della AC.**

## Abstract

There is an increasing body of evidence addressing the pivotal role of nutrition during the early stages of life. Complementary feeding (CF) is a crucial period for both nutritional and developmental reasons during the transition from milk feeding to family foods (~6-24 months). In 2021 a multidisciplinary panel of experts from four Italian scientific Paediatric Societies developed a consensus Document on CF which considers different aspects of complementary feeding, focusing on healthy term infants. Complementary feeding is a time window when iron stores acquired prenatally run out and iron deficiency (ID) / iron deficiency anemia (IDA) are most prevalent. It is also pivotal to evaluate the infant iron status, taking into account the type of milk and the complementary feeding composition in order to avoid iron overload in iron replete infants.

## Parole chiave

Alimentazione complementare, bilancio marziale, sideropenia, anemia sideropenica, supplementazione e fortificazione marziale

## Key words

Complementary feeding, iron status, iron deficiency (ID), iron deficiency anemia (IDA), iron supplementation and fortification

## I 1.000 giorni che ipotecano il futuro

I 1.000 giorni che intercorrono dal concepimento al compimento del secondo anno di vita rappresentano una preziosa quanto vulnerabile finestra temporale di opportunità in cui i fabbisogni nutrizionali devono essere assicurati per evitare effetti negativi a breve, medio e lungo termine (crescita, sviluppo e salute). Il concetto dei primi 1.000 giorni di vita prende spunto dall'articolo pubblicato nel 2008 dalla prestigiosa rivista *The Lancet* sugli interventi da attuare in tema di malnutrizione materno-infantile e di outcome nutrizionali (promozione dell'allattamento al seno, ottimizzazione dell'alimentazione complementare, supplementazione con micronutrienti essenziali, strategie di supporto nutrizionale).<sup>1</sup>

Le prime epoche della vita (compresa quella prenatale) condizionano il futuro biologico dell'individuo. Una mole crescente di evidenze scientifiche suggerisce che durante i primi 1000 giorni di vita la nutrizione e altri fattori ambientali esercitano un ruolo importante su fisiologia, funzione d'organo e performance neuro-cognitive.

Studi epidemiologici e su modelli animali hanno dimostrato che la malnutrizione intrauterina e postnatale induce risposte adattative in grado di favorire lo sviluppo di patologie in epoche successive della vita. Tale teoria, proposta per la prima volta negli anni '90 come "Origini dello sviluppo della salute e della malattia (DOHaD, *Developmental Origin of Health and Disease*), rappresenta un modello patogenetico unificante per numerose patologie croniche e in particolare per la "pandemia" di malattie croniche non trasmissibili (NCDs, *noncommunicable diseases*), oltre che disturbi del neuro sviluppo, termine composito che si riferisce ad outcome cognitivi, neurologici e/o sensoriali.

Riconosciute nell'ambito della 66<sup>a</sup> Assemblea Generale delle Nazioni Unite (2011), le NCDs comprendono malattie cardiovascolari, neoplasie, malattie respiratorie croniche, obesità, insulino-resistenza, diabete di tipo 2, alcune patologie renali e mentali.

La Regione Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) presenta la più elevata incidenza di NCDs a livello mondiale. Le malattie croniche non trasmissibili non sono esclusivamente programmate dall'hard disk genetico, ma sarebbero sensibilmente condizionate da fattori ambientali epigenetici. Nutrizione, sistema immunitario e microbiota intestinale, strettamente interconnessi durante le prime epoche di vita, influenzano la flogosi sistemica, con rischio di ipotecare in epoche successive della vita disregolazione metabolica e immunitaria.

Nel corso dei primi 1.000 giorni di vita il ferro risulta un elemento indispensabile per crescita, sviluppo e maturazione del sistema nervoso centrale (SNC). La vulnerabilità del bilancio marziale durante tale finestra temporale è facilmente comprensibile se si considera la concomitanza tra il progressivo esaurimento del ferro di deposito (risorsa a cui il lattante attinge solo nel primo semestre<sup>2</sup>), l'incrementato fabbisogno marziale e lo *spurt* dei processi maturativi cerebrali che lo richiedono (neurogenesi, sfoltimento sinaptico, mielinizzazione, rimodellamento dendritico).<sup>3</sup>

Il periodo di transizione da una dieta esclusivamente latte a una diversificata familiare (6-23 mesi) viene definito universalmente

con il termine 'alimentazione complementare' (AC). Durante l'AC un soddisfacente apporto nutrizionale risulta fondamentale per lo sviluppo e la salute, mentre quantità e qualità di alimenti insufficienti e/o inadeguate comportano ricadute su sviluppo somatico, cognitivo e motorio, capacità di apprendimento e fertilità.<sup>4</sup>

## Ferro: un bilancio da sanare

La carenza di ferro rimane a tutt'oggi uno dei principali problemi sanitari a livello planetario.<sup>5</sup>

Tutti gli organismi viventi, da quelli primordiali (procarioti) ai più complessi (eucarioti), necessitano di ferro per numerose funzioni biologiche, tra le quali meritano menzione il metabolismo energetico cellulare e la sintesi di DNA.

L'ottimizzazione del bilancio marziale risulta indispensabile non solo per garantire le funzioni eritropoietiche, ma, soprattutto, per quelle non ematologiche quali immuno-metabolismo,<sup>6</sup> modulazione delle risposte immunitarie innate e adattative (*burst* ossidativo dei macrofagi, attivazione e differenziazione dei linfociti T, polarizzazione Th1/Th2), sviluppo neurologico (neurogenesi, mielinizzazione, arborizzazione dendritica, sinaptogenesi),<sup>7</sup> produzione di ATP, sintesi di proteine e DNA (rigenerazione dei tessuti).

Sebbene nelle stime epidemiologiche sull'anemia sideropenica (IDA, *Iron Deficiency Anemia*) spesso la fascia di età compresa tra 6 e 23 mesi non sia considerata come popolazione distinta, evidenze attuali indicano che questo gruppo è ad altissimo rischio per alterato bilancio marziale.<sup>8</sup>

Nel periodo perinatale il ferro è un elemento indispensabile per lo sviluppo delle strutture cerebrali.<sup>9</sup> Il sistema nervoso si sviluppa in un arco di tempo che si estende dalla vita intrauterina all'adolescenza e, probabilmente, all'età adulta.<sup>10,11</sup> Ciononostante, lo *spurt* si realizza nell'ambito di una finestra temporale relativamente breve: il cervello umano triplica il proprio peso dalla nascita fino al terzo anno di vita, periodo in cui raggiunge l'85% del volume di quello adulto.<sup>12</sup>

L'anemia sideropenica (IDA) è la più comune forma di anemia al mondo. La WHO stima che circa due miliardi di individui, il 25% della popolazione mondiale, siano anemici e circa la metà presenti carenza marziale.<sup>13</sup> Inoltre, per ogni paziente affetto da IDA ce n'è almeno uno in più con carenza senza anemia (ID).<sup>14</sup>

Considerando il coinvolgimento 'sistemico' conseguente a un deficit marziale significativo e persistente in epoche precoci della vita, risulta legittimo adottare la definizione di *malattia sideropenica*, coniata da Tomas Walter in sostituzione del termine anemia sideropenica.

Nel nostro contesto socio-economico l'IDA è di più comune riscontro nel secondo semestre di vita, nelle adolescenti con abbondanti mestruazioni e nelle donne in età fertile. Altre fasce di popolazione vulnerabili sono regolari donatori di sangue, atleti di resistenza e vegani.<sup>15</sup>

Nel primo semestre di vita il ferro acquisito in periodo prenatale e quello esiguo, ma altamente biodisponibile, garantito dal latte materno risultano adeguati a soddisfare il fabbisogno per la maggior parte dei lattanti sani a termine.

A partire dal sesto mese circa (periodo in cui si realizza il depau-

peramento dei depositi marziali) l'organismo è condizionato ad attingere ferro quasi esclusivamente dalla dieta. Dopo aver dato fondo alle scorte, dispone solo del ferro assunto con il latte e gli alimenti complementari. Il ferro corporeo totale deve progressivamente incrementare, di circa il 70%, per far fronte all'elevato ritmo di crescita e all'espansione della massa emio-mioglobinica, ai quali vengono destinati più dei 2/3 del ferro assorbito. La WHO e l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) raccomandano l'allattamento esclusivo al seno per i primi 6 mesi di vita associato a un'adeguata alimentazione complementare dopo il primo semestre.<sup>16</sup>

Il latte materno, alimento naturale specie-specifico, viene legittimamente considerato un complesso sistema biologico dinamico e inimitabile, in grado di soddisfare i fabbisogni nutrizionali e metabolici del neonato/lattante, assicurandone crescita e sviluppo. L'elevata biodisponibilità dei suoi nutrienti strutturali e funzionali, la presenza di cellule e di un microbiota, un sofisticato *network* di fattori bioattivi con funzioni trofiche, metaboliche, ormonali e immunomodulanti, conferiscono alla sua composizione dignità di *gold standard*.

Una vantaggiosa peculiarità del latte materno è l'estrema 'plasticità': la sua composizione, difatti, varia nel corso della singola poppata (il contenuto di grassi è maggiore a fine poppata), nell'arco della giornata (il contenuto lipidico è più elevato nelle ore notturne) e nel corso delle diverse fasi dell'allattamento (colostro, latte di transizione, latte maturo).

In considerazione degli inconfutabili benefici dell'allattamento al seno sullo sviluppo neuro-cognitivo, affettivo e relazionale del bambino, la WHO e le Società scientifiche pediatriche internazionali lo raccomandano, con modalità esclusiva, per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre e proponibile oltre il primo anno. Non viene pertanto indicata un *timing* di interruzione dell'allattamento. Nonostante oltre il primo anno di vita la valenza nutrizionale del latte materno non sia più determinante, resta rilevante la sua valenza metabolica e relazionale.

Il latte umano presenta un basso contenuto di ferro, a differenza delle formule per lattanti che ne contengono livelli più elevati. Va però ricordato che la sua inimitabile biodisponibilità ne garantisce un assorbimento di gran lunga superiore (20-50%) al ferro supplementato nelle formule (10-20%).<sup>17</sup>

L'esclusivo allattamento al seno è in grado di soddisfare il fabbisogno marziale fino ai 6 mesi di età per le *Committees on Nutrition* della SIPPS (*Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale*, 2021) e della canadese CPS (*Canadian Paediatric Society*),<sup>18</sup> mentre secondo la statunitense AAP17 e l'europea ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) fino ai 4-6 mesi<sup>19</sup> (Tabella 1).

Tale discrepanza non si limita a una posizione meramente scientifica ma comporta interventi farmacologici. Difatti, la *Committee on Nutrition* AAP raccomanda, per i lattanti esclusivamente alimentati al seno o che ricevano poppate prevalentemente materne, 1 mg/kg/die di ferro durante la finestra temporale che anticipa il secondo semestre di vita (4-6 mesi).

Sofisticati sistemi omeostatici sono preposti all'adeguato assorbimento del ferro, alla sua compartimentalizzazione e, soprattutto,

alla prevenzione dell'eventuale sovraccarico, che comporta danni di entità pari a quelli indotti dalla carenza.<sup>20</sup>

Il ferro è un oligoelemento dinamico capace di interconversione ossido-riduttiva tra la forma ferrosa (donatore di elettroni, Fe<sup>++</sup>) e quella ferrica (accettante elettroni, Fe<sup>+++</sup>). Non smaltita dai sistemi antiossidanti, l'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno determina il cosiddetto 'stress ossidativo', con danni cellulari (ossidazione delle proteine, perossidazione dei lipidi di membrana, modificazione degli acidi nucleici).<sup>21</sup>

A fronte di tale peculiarità, tutti gli organismi hanno sviluppato nel corso dell'evoluzione meccanismi di sicurezza (chelanti) per stemperare la reattività di questa 'arma a doppio taglio' durante il suo assorbimento, trasporto e deposito.<sup>22</sup>

Chi scrive è convinto che il basso livello di ferro nel latte materno non sia una 'svista' di Madre Natura ma, verosimilmente, una razionale prerogativa per contrastare i microrganismi patogeni che competono per il suo utilizzo. In altre parole, un vantaggio più grande delle nostre modeste conoscenze.

La somministrazione di ferro attraverso la fortificazione farmacologica o la supplementazione degli alimenti si è dimostrata efficace nella prevenzione e nel trattamento della carenza marziale e dell'anemia sideropenica in lattanti e *toddler*. Tuttavia, essendo un elemento pro-ossidante, il ferro può compromettere sistemi biologici anche in quantità appena superiori a quanto richiesto.

Un numero crescente di studi ha riportato effetti avversi del ferro somministrato a lattanti e *toddler* normorepleti: riduzione della crescita (sia lineare sia di peso), diarrea, interazioni con altri oligoelementi quali rame e zinco, disbiosi del microbiota intestinale, incremento dei marcatori infiammatori, compromissione dello sviluppo cognitivo e motorio.<sup>23</sup> Alcuni di questi effetti possono essere riconducibili all'immaturità dei meccanismi omeostatici nel neonato,<sup>24</sup> ma altri potrebbero essere causati da meccanismi indiretti. Tali risultati, se confermati da studi più ampi e ben controllati, comporterebbero sensibili implicazioni programmatiche. Ad oggi lacune sulla comprensione dei meccanismi alla base di questi esiti avversi limitano la possibilità di modificare le attuali strategie di integrazione e fortificazione.

Al di là delle considerazioni dietetiche per soddisfare il fabbisogno di ferro, studi su modelli animali e bambini hanno coinvolto il ferro nella modulazione del profilo microbico intestinale e l'espansione di comunità batteriche con attività pro-infiammatoria.<sup>25</sup>

L'inconfutabile ruolo del microbioma intestinale nei sofisticati *network* immunitari e metabolici della prima infanzia impone una particolare *care* sulla nutrizione dei primi 1.000 giorni di vita. Benché ad oggi non vi siano parametri per definire un microbiota 'normal healthy', universalmente si considera eubiotico quello di un lattante sano, nato a termine da parto naturale ed esclusivamente allattato al seno.

Numerose evidenze allertano sulla fortificazione marziale durante la prima infanzia in quanto associata a modificazioni sfavorevoli nella composizione del microbiota intestinale. È stato ampiamente dimostrato che precoci alterazioni quali-quantitative dell'ecosistema microbico intestinale (disbiosi) comportano disregolazione metabolica e immunitaria in epoche successive della vita.<sup>26,27</sup>

## Lattanti 0-6 mesi nati a termine

CPS/Health Canada	AAP	ESPGHAN	SIPPS
 Canadian Paediatric Society	 THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS		 Società Italiana di Pediatria e Neonatologia SIPPS
2019	2019	2017	2021
L'esclusivo allattamento al seno è sufficiente a soddisfare i fabbisogni di ferro fino ai 6 mesi di vita	L'esclusivo allattamento al seno è sufficiente a soddisfare i fabbisogni di ferro fino ai 4 mesi di vita	L'esclusivo allattamento al seno è sufficiente a soddisfare i fabbisogni di ferro fino ai 4-6 mesi di vita	Nella maggior parte del lattanti sani nati a termine le riserve di ferro acquisite in epoca prenatale, insieme alla quota derivante dal latte materno, sono sufficienti a soddisfare i fabbisogni marziali
Lattanti alimentati con formula: formula fortificata con ferro	Lattanti alimentati al seno o per una quota > 50%: supplementazione con ferro (1 mg/kg/die) dai 4 ai 6 mesi	Lattanti alimentati con formula: la formula deve contenere 4-7 mg/L di ferro	L'esclusivo allattamento al seno è sufficiente a soddisfare i fabbisogni di ferro fino ai 6 mesi di vita
	Lattanti alimentati con formula: la formula deve contenere 10-12 mg/L di ferro		Lattanti esclusivamente o prevalentemente alimentati al seno (> 50) non sono a rischio di inadeguata assunzione
			Lattanti alimentati con formula: la formula deve contenere 4-7 mg/L di ferro

Tabella 1

## Si fa presto a dire... divezzo

Il termine 'svezzamento' è indubbiamente il più usato nel gergo popolare ma anche il meno adeguato dal punto di vista scientifico: 'svezzare' (etimologicamente 'levare un vizio') sarebbe riferito impropriamente al 'vizio' di essere allattati al seno...

In realtà, anche il termine **alimentazione complementare** (AC) è imprecisa dal momento che può essere definita tale ('complemento' dell'allattamento) solo all'inizio del processo. Successivamente, quando il latte finisce per assumere un ruolo secondario rispetto ai nuovi alimenti che rivestono maggiore valenza nutrizionale ed energetica, l'AC dovrebbe esser definita più propriamente **"alimentazione complementata"**.

Dal concepimento all'età adulta organi e tessuti incrementano le dimensioni, ampliano e rodano le loro funzioni. L'alimentazione complementare si realizza agli albori di tali processi (indicati con l'espressione 'crescita e sviluppo'), nell'ambito di una finestra temporale vulnerabile perché incornicia anche lo *spurt* di crescita cerebrale e dello sviluppo cognitivo, il progressivo esaurimento delle scorte marziali perinatali, la necessità di assumere macro e

micronutrienti bilanciati, l'esposizione a nuovi alimenti, gusti ed esperienze.

Il *timing* di introduzione di alimenti complementari non vede posizioni scientifiche strettamente concordanti. Il report pubblicato nel 2020 dalla *Dietary Guidelines for Americans Advisory Committee* conferma le linee guida esistenti secondo cui gli alimenti complementari non dovrebbero essere introdotti prima dei 4 mesi di vita. Dalle revisioni esaminate, la Commissione dichiara che alla luce delle attuali conoscenze l'introduzione a 4-5 mesi rispetto ai 6 mesi non presenta vantaggi né svantaggi a lungo termine.<sup>28</sup>

A tutt'oggi restano lacunose le evidenze sul rapporto tra *timing* di introduzione, crescita, composizione corporea ed esiti biologici.<sup>29</sup> Sono pertanto necessari ulteriori studi randomizzati controllati (RCT, *Randomized Controlled Trial*) che considerino problemi di causalità inversa e potenziali fattori confondenti (pratiche di alimentazione, stato marziale di base, tipologia di allattamento, differente biodisponibilità di ferro negli alimenti).

È di recente pubblicazione il Documento intersocietario (**"Alimentazione Complementare: strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione**

delle ineguaglianze sociali”), realizzato da SIPPS (Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale), FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) SIDOHAD, (*Società Italiana Developmental Origins of Health and Disease*) e SINUPE (Società Italiana di Nutrizione Pediatrica). Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il nostro *expert panel* non ha riscontrato differenze significative su esiti nutrizionali e metabolici a breve termine (stato marziale, crescita) e lungo termine (rischio di sovrappeso/obesità, diabete mellito di tipo 2, ipertensione) tra bambini alimentati esclusivamente al seno o con formula che assumono alimenti complementari a 4-6 mesi o a 6 mesi. Ciononostante, dalla revisione emerge la sostanziale inutilità di introdurre alimenti complementari prima del 6° mese in lattanti sani, nati a termine, residenti in Paesi ad economia sviluppata. Pertanto, nei **lattanti sani alimentati al seno e in quelli allattati con formula, che mantengono un buon incremento staturale-ponderale, l'AC non deve essere introdotta prima del 6° mese compiuto** (*Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione negativa debole*). Nei lattanti sani allattati al seno, che mantengono un buon incremento staturale-ponderale, se la madre non può continuare l'allattamento al seno esclusivo tra il 4° ed il 6° mese (per specifiche esigenze e dopo averne valutato la reale necessità), dovrebbero essere discusse le possibili opzioni per l'integrazione, preferendo l'introduzione di latte formula agli alimenti complementari, in quanto nutrizionalmente più bilanciato (*Raccomandazione opzionale. Parere di esperti*).

La maggior parte dei lattanti necessita di alimenti complementari a partire dal 6° mese compiuto.<sup>30</sup> Possono trarre vantaggio da un'anticipata introduzione solo soggetti a rischio di deplezione marziale quali allattati esclusivamente al seno da madri sideropeniche, lattanti con clampaggio precoce del cordone ombelicale (<1 min dopo la nascita), nati prematuri, piccoli per l'età gestazionale o con elevata velocità di crescita. Tuttavia, esistono anche lattanti nati con sufficienti riserve di ferro che le depauperano rapidamente a causa della crescita molto rapida durante i primi mesi di vita.

L'elevata prevalenza della carenza marziale (ID e IDA) durante le prime epoche di vita ha portato alla supplementazione routinaria delle formule e dei *baby food*, disciplinati dalla direttiva Comunitaria 2006/125/C (“alimenti a base di cereali e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini nella prima infanzia”). Tuttavia, il livello ottimale di supplementazione in tali prodotti, e, in particolare, nei ‘latti’ formula, rimane ancora oggetto di confronto scientifico.<sup>31-33</sup>

Le raccomandazioni differiscono nell'ambito delle stesse Società scientifiche: la *Committee on Nutrition* dell'AAP raccomanda che i bambini alimentati artificialmente ricevano una formula contenente 10-12 mg/L di ferro a partire dalla nascita,<sup>34</sup> un tasso decisamente superiore ai 4-7 mg/L proposti dall'ESPGHAN (*European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)<sup>17</sup> e dal nostro Documento intersocietario.

**Benché le formule supplementate e il ferro farmacologico siano in grado di prevenire stati carenziali nell'infanzia, particolare cautela va adottata nel lattante con stato marziale soddisfacente.** Nei primi anni di vita, difatti, la sotto-regolazione dei sofisticati meccanismi preposti all'assorbimento, deposito e utilizzo del ferro può comportare alterazioni di crescita e un relativo sovraccarico nel sistema nervoso centrale (SNC) in via di svi-

luppo.<sup>32,35-38</sup> Tra l'altro, sono ancora scarsi gli RCT che hanno valutato gli effetti a lungo termine sulle performance neuro-cognitive indotte da formule a differente supplementazione marziale.

Il ferro determina danno ossidativo a carico di varie strutture del SNC, compreso l'ippocampo, con potenziale danno neurodegenerativo.<sup>39,40</sup> L'ippocampo svolge un ruolo cruciale nella formazione delle memorie esplicite (dichiarativa e semantica), nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine e nella navigazione spaziale. Nelle prime fasi della vita la disregolazione del metabolismo marziale nell'ippocampo potrebbe interferire sullo sviluppo neuro-cognitivo.

Nonostante le strategie planetarie di prevenzione rappresentino una priorità per la WHO e l'*alert* sullo sviluppo del cervello richieda ulteriori RCT, ad oggi il livello ottimale (... e, aggiungerei, di sicurezza) della supplementazione marziale nell'infanzia non è stato ancora stabilito. Da quanto esposto, emerge la necessità da parte degli *expert panel* delle società scientifiche di rivalutare le raccomandazioni.

Il ferro risulta essenziale nei processi di virulenza e colonizzazione della maggior parte dei batteri intestinali Gram-negativi patogeni (*Escherichia coli* enteropatogeno, *Salmonella*, *Shigella*). I lattobacilli, invece, che svolgono azioni benefiche (integrità della barriera mucosale intestinale, riduzione della colonizzazione da parte di enteropatogeni e patobionti) non richiedono ferro, ma utilizzano il manganese.<sup>41</sup>

**In lattanti con soddisfacente stato marziale l'eccesso di ferro, derivante da fortificazione farmacologica sommata a supplementazione degli alimenti complementari, potrebbe alterare la composizione del microbiota intestinale (disbiosi).**

Una mole di evidenze scientifiche attribuisce al microbiota intestinale il ruolo di “organo batterico”, capace di garantire vantaggiose funzioni locali e sistemiche: protezione verso patogeni (esclusione competitiva per nutrienti e recettori), regolazione di *pathway* metabolici, parziale recupero di energia dalle fibre alimentari, modulazione delle risposte immunitarie, maturazione delle strutture intestinali. La pluralità di nicchie ecologiche microbiche ospitate nel tratto gastro-intestinale rappresenta l'esempio paradigmatico di un dinamico sistema complesso, interconnesso con l'organismo ospite a livello cellulare, metabolico, immunitario, nervoso, comportamentale ed emozionale. Un sofisticato network regolato da vulnerabili equilibri interni ed esterni. Il microbiota intestinale è un “organo batterico” immunologicamente attivo, in grado di influenzare precocemente l'immunità innata e adattativa (*imprinting*).<sup>42,43</sup>

Un microbiota ‘sano’ potrebbe essere definito dalla stabilità ecologica (capacità di resistere a cambiamenti della comunità microbica o di ripristinarne la composizione), dalla presenza di specifici pattern batterici (verosimilmente associati ad eubiosi) o dalla capacità di garantire profili funzionali vantaggiosi per l'ospite (trofici, metabolici, immunitari, protettivi).<sup>44</sup>

Un team internazionale di ricerca<sup>45</sup> ha eseguito due studi randomizzati in doppio cieco su lattanti kenioti con età media di 6 mesi. Nel primo trial i bambini sono stati assegnati casualmente per ricevere un integratore in polvere di micronutrienti contenente 2,5 mg/g di ferro o privo di ferro, mentre nel secondo studio i bambini assumevano per due mesi 12,5 mg/g di un altro sale di ferro

o l'integratore senza ferro. Dopo aver analizzato e confrontato la composizione del microbiota prima e dopo l'intervento alimentare gli Autori hanno riscontrato nei lattanti con maggiore fortificazione una significativa riduzione di bifidobatteri, con espansione di microrganismi patogeni o potenzialmente tali (*Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* ed *Escherichia coli* enteropatogeno) e una maggiore incidenza di episodi diarroici. Degno di nota, la fortificazione induceva uno stato di infiammazione intestinale, espresso dall'aumento dei livelli di calprotectina fecale. Tale marker specifico di flogosi riflette principalmente la migrazione di neutrofilo nella mucosa intestinale. Il gruppo di ricerca conclude che fino a quando non saranno disponibili formulazioni più sicure, la fortificazione con ferro non dovrebbe essere adottata incondizionatamente per tutti i lattanti, ma mirata solo a quelli con evidente sideropenia, fornendo al tempo stesso un'adeguata protezione da effetti collaterali intestinali.

Numerosi fattori genetici, ambientali e dietetici sono in grado di modulare l'asse microbiota intestinale-sistema immunitario, contrastando o favorendo l'insorgenza di allergia alimentare. Nei primi mesi di vita l'alterazione dell'ecosistema microbico intestinale comporta un patogenetico concatenamento sequenziale: aumentata permeabilità, passaggio indiscriminato di antigeni attraverso le giunzioni epiteliali, rottura della tolleranza orale, insorgenza di infiammazione, danno tissutale, allergia.<sup>45,46</sup> Considerando che un'adeguata assunzione di ferro potrebbe compromettere la composizione quali-quantitativa del microbiota intestinale risulta necessario individuare un *range* ottimale e realizzare formulazioni più sicure che, oltre a ottimizzare lo stato marziale, garantiscano eubiosi.<sup>47</sup>

Al fine di garantire o ripristinare condizioni di eubiosi meritano particolare menzione i cosiddetti 'biomodulatori del microbiota intestinale'<sup>26</sup> (Miniello, 2015): probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici<sup>47,48</sup> (Tabella 2).

In seguito alla colonizzazione intestinale post-natale vengono a costituirsi specifici e autoctoni ecosistemi microbici (microbiota) in grado di 'comunicare' attraverso metaboliti e citochine (*cross-talk*) non solo nell'ambito del proprio microhabitat, ma soprattutto con l'organismo ospite.<sup>49</sup> La ricchezza del patrimonio metabolico codificata dal microbioma intestinale (genoma collet-

tivo microbico) estende la flessibilità biochimica dell'organismo ospite grazie a una vasta gamma di substrati in grado di favorire l'omeostasi immunitaria e metabolica.<sup>50</sup>

Numerosi studi hanno correlato l'assunzione dei biomodulatori intestinali a un aumento della disponibilità di ferro realizzata grazie alla loro azione riduttiva che converte il ferro ferrico (Fe<sup>+++</sup>) in ferroso (Fe<sup>++</sup>), favorendone l'assorbimento da parte degli enterociti.<sup>51-58</sup>

Il latte materno rappresenta l'alimento *gold standard* per il neonato/lattante. Nello scrigno dei suoi fattori bioattivi la presenza di numerosi oligosaccaridi non digeribili, definiti con l'acronimo anglosassone HMOs (*Human Milk Oligosaccharides*), garantisce effetti prebiotici, protettivi, trofici, immunomodulanti, antinfiammatori e metabolici.

In caso di indisponibilità parziale o totale dell'allattamento al seno, i 'latti' formula sono l'unica alternativa nutrizionalmente adeguata a soddisfare i fabbisogni nelle prime epoche di vita.

Al fine di indurre un 'correlato funzionale' con il latte naturale alcune formule sono state supplementate con oligosaccaridi ad attività prebiotica di origine vegetale e animale (frutto-oligosaccaridi, FOS; galatto-oligosaccaridi, GOS o miscela di entrambi), strutturalmente differenti da quelli materni. Recentemente alcune formule sono state supplementate con alcuni oligosaccaridi del latte materno (2'fucosil-lattosio, 3'galattosil-lattosio, latto-N-neo-tetraosio).

I risultati di alcuni trial eseguiti con outcome clinici e non (*biomarker*) risultano decisamente interessanti, anche se richiedono ulteriori investigazioni per approdare a raccomandazioni conclusive.<sup>59,60</sup>

Le citochine sono molecole di segnale cellulare che orchestrano le risposte immunitarie sia innate sia adattative e orientano differenziazione e sviluppo del sistema immunitario, polarizzandole sin dai primi giorni di vita verso profili T helper (Th)-1 o Th-2. Il pattern citochinico dei lattanti alimentati al seno è sensibilmente differente da quello di bambini che assumono latte formula.<sup>61</sup>

In un sottogruppo di lattanti arruolati precedentemente nello studio della Marriage (tollerabilità della formula addizionata con 2'fucosil-lattosio, 2'-FL),<sup>62</sup> la Goehring ha investigato alcuni biomarker immunitari (citochine).<sup>59</sup> In questo RCT lattanti alimentati con formula contenente 0,2 g/l di 2'fucosil-lattosio (2'-FL) e galatto-oligosaccaridi (GOS) presentavano concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie (IL-1ra, IL-1α, IL-1β, IL-6, *tumor necrosis factor* TNF-α) sensibilmente più basse (29-83%) di quelle riscontrate nel gruppo controllo (solo GOS). È decisamente interessante notare che non vi erano differenze sostanziali tra pattern citochinici del gruppo attivo e quelli dei lattanti alimentati al seno. Tale riscontro legittima la supplementazione con 2'-fucosil lattosio (2'-FL) quale 'ingrediente' vantaggioso nella rincorsa al 'correlato funzionale' dei 'latti' formula.

Ottimizzando o ripristinando la composizione microbica intestinale nei primi mesi di vita,

Biomodulatori del microbiota intestinale	
<b>PROBIOTICI</b>	Microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute
<b>PREBIOTICI</b>	Substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute
<b>SIMBIOTICI</b>	Associazione di prebiotici e probiotici
<b>POSTBIOTICI</b>	Prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici dotati di attività biologica per l'ospite

Tabella 2

(preziosa finestra temporale per il *programming*) è indubbio che la supplementazione delle formule con specifici oligosaccaridi prebiotici rappresenti uno step determinante nel processo di ‘avvicinamento’ al latte materno.<sup>63</sup>

Al fine di evitare lo sbilanciamento dello stato marziale verso carenze o eccessi, ‘latti’ formula supplementati con probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici potrebbero modulare l’assorbimento del ferro, convertendolo nella sua forma disponibile o aumentandone indirettamente l’assorbimento tramite metaboliti microbici. I vantaggi si traducono in costi ritenuti, facile accessibilità e riduzione dei farmaci.

Risulta pertanto essenziale comprendere i *pathway* metabolici dei biomodulatori del microbiota intestinale come vettori del ferro. Sviluppando tale approccio proattivo è possibile realizzare una nutrizione su misura (*tailored foods*) con diete e supplementazioni mirate<sup>64</sup> (Tabella 3).

Nell’ambito dei potenziali fattori manipolativi, la dieta è uno tra i più influenti e potrebbe condizionare lo stato di salute durante l’adolescenza e l’età adulta.

Le proteine alimentari, importanti macronutrienti nella dieta complementare, sono state oggetto di particolare interesse per i ricercatori.

La sostanziale novità emersa dalla IV Revisione dei LARN 2014 (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana) si connota nella riduzione del fabbisogno proteico, rispetto a quanto raccomandato precedentemente (1996). Difatti, i valori relativi all’assunzione raccomandata per la popolazione passano da 15-19 g/die a 11 g/die nel secondo semestre di vita e da 13-23 g/die a 14 g/die nella fascia di età compresa tra 1-3 anni (*toddler*). I potenziali effetti negativi associati a elevati apporti proteici in età evolutiva sono un argomento ancora oggi ampiamente dibattuto.

Studi di coorte hanno dimostrato l’associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% delle kcal totali) nelle prime fasi della vita e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive.<sup>65</sup>

Emergenti evidenze epidemiologiche suggeriscono che durante i primi 2 anni di vita (corrispondenti ai due terzi della critica finestra temporale nota come “i primi 1.000 giorni”) un rapido aumento di peso e la successiva precoce *adiposity rebound* sono imputati nello sviluppo di sovrappeso e obesità.<sup>65</sup> Pertanto, gli interventi dietetici di prevenzione devono essere focalizzati sull’*intake* di macro- (proteine) e micro-nutrienti (ferro) e, soprattutto, devono essere personalizzati valutando tipologia del latte, composizione degli alimenti complementari ed eventuali preferenze alimentari. Rispetto al latte umano, quello formulato presenta un contenuto proteico più elevato.<sup>66</sup> Tuttavia, durante l’alimentazione complementare l’effetto sulle traiettorie di crescita delle proteine provenienti da varie fonti alimentari non è a tutt’oggi del tutto chiarito. Recenti studi suggeriscono che, rispetto alle proteine del latte vaccino, quelle della carne promuovono la crescita lineare senza incrementare il rischio di sovrappeso. Relativamente all’esito più studiato (anemia sideropenica) tutti gli studi sono concordi nel non raccomandare l’utilizzo di latte vaccino non modificato nel primo anno di vita. Anche se evidenziato in un solo studio osservazionale, esisterebbe un possibile gradiente dose-risposta (alterazione dell’assetto marziale nei bambini che ne assumono più di 500 ml/die prima dei 18 mesi).

Considerando i potenziali deficit di nutrienti cruciali nei primi 3 anni di vita (ferro, zinco, calcio, iodio, vitamine A, D, B12 e folati), il nostro panel di esperti ritiene che il latte vaccino non modificato potrebbe essere assunto nell’ambito di una dieta diversificata e appropriata per età in quantità giornaliera non superiore a 200-300 ml (Tabella 4).

### Ferro e disbiosi

<b>Cosa sappiamo</b>	<b>1</b>	Il ferro non assorbito può condizionare la composizione del microbioma intestinale favorendo virulenza e colonizzazione di enteropatogeni (disbiosi)
	<b>2</b>	La flogosi indotta dal ferro potrebbe inibire il suo assorbimento
	<b>3</b>	I ‘biomodulatori del microbiota intestinale’ (probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici) ottimizzano la composizione quali-quantitativa dell’ecosistema microbico intestinale e favoriscono l’assorbimento modulato del ferro
<b>Cosa è emerso recentemente</b>	<b>1</b>	L’azione prebiotica degli oligosaccaridi del latte materno (HMO) potrebbe fornire protezione dagli effetti negativi dell’eventuale eccesso di ferro sul microbiota intestinale infantile
	<b>2</b>	La supplementazione dei ‘latti’ formula con biomodulatori, in particolare con oligosaccaridi di sintesi del latte materno (2’-FL, 2’fucosil-lattosio), garantisce concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie più basse rispetto alla formula standard e pattern citochinici più vicini a quelli riscontrati in lattanti che assumono latte materno

Tabella 3

Lattanti 7-12 mesi nati a termine

CPS/Health Canada	AAP	ESPGHAN	SIPPS
			
2019	2019	2017	2021
<p>A circa 6 mesi proseguire con l'allattamento al seno introducendo alimenti complementari ricchi in ferro</p> <p>Ritardare l'inserimento del latte vaccino fino ai 9-12 mesi (e poi limitarne l'assunzione a 750 mL/die)</p>	<p>La dose giornaliera raccomandata (RDA) di ferro è 11 mg/die secondo l'Institute of Medicine (IOM)</p>	<p>Ritardare l'inserimento del latte vaccino fino ai 12 mesi e poi limitarne l'assunzione a 500 mL/die</p> <p>0,9 – 1,3 mg/kg/die</p>	<p>A circa 6 mesi proseguire con l'allattamento al seno, introducendo alimenti complementari ricchi in ferro</p> <p>Sebbene la biodisponibilità di ferro derivante dal latte materno sia elevata, l'assunzione globale è scarsa</p> <p>Ritardare l'inserimento del latte vaccino fino ai 12 mesi e poi limitarne l'assunzione a 200-300 mL/die (quantità maggiori potrebbero interferire con l'assunzione di alimenti ricchi di ferro). La supplementazione routinaria con ferro non è raccomandata come misura di prevenzione per il deficit di ferro nei lattanti sani nati a termine</p>

Tabella 4

Nonostante la notevole mole di letteratura tendente a dimostrare che un apporto eccessivo di proteine di origine animale (in particolare latte) durante il secondo semestre di vita può avere un impatto negativo sul metabolismo infantile, favorendo lo sviluppo di obesità nelle età successive, allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che la qualità globale degli alimenti introdotti durante il divezzo sia sicuramente correlata a un maggior o minore sviluppo di obesità futura. Un microbiota intestinale eubiotico potrebbe rappresentare un prezioso mediatore tra la qualità delle proteine e le traiettorie di crescita.<sup>67</sup>

Nel secondo semestre di vita il ferro viene fornito dal latte (materno o formula), cereali fortificati e carne che, con il suo contenuto di ferro eme, garantisce un buon assorbimento.

Il consumo di alimenti con elevata biodisponibilità di ferro potrebbe essere sufficiente per soddisfare i fabbisogni fisiologici anche con un apporto dietetico inferiore. Sebbene venga suggerito di incrementare, ove possibile, la proporzione di ferro eme derivante da prodotti animali<sup>68</sup> è opportuno ricordare che l'apporto proteico deve rimanere al di sotto del 15% dell'ap-

porto energetico totale giornaliero.<sup>65</sup>

Durante l'alimentazione complementare (~6-24 mesi), in cui si consolidano preferenze e abitudini alimentari, i lattanti sono esposti a varie fonti proteiche oltre al latte materno/formula.<sup>69</sup> Il fabbisogno relativamente elevato di ferro in questa fascia di età ha portato a individuare un "requisito medio stimato" (EAR, *Estimated Average Requirement*) di 6,9 mg/die<sup>70</sup> e una dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Daily Allowance*) di 11 mg/die.

Attualmente negli Stati Uniti circa il 75% dei lattanti assume latte formula entro il primo semestre di vita, il 43% solo formula, il 32% allattamento misto e il 25% non riceve latte artificiale.<sup>71</sup>

In un recente lavoro<sup>68</sup> Abrams e coll. hanno calcolato la quantità di ferro assunta da lattanti di età compresa tra 6 e 12 mesi con differente tipologia di allattamento, considerando la biodisponibilità del ferro nell'ambito delle varie fonti alimentari (latte e alimenti complementari), alla luce delle assunzioni attualmente raccomandate. Oltre agli alimenti complementari, i piccoli esaminati assumevano esclusivo latte materno (n = 296), allattamento misto (n = 102) o solo formula (arruolati

nell'indagine FITS, *Feeding Infants and Toddler Study*).<sup>72</sup> Il gruppo di lavoro ha valutato anche la quantità giornaliera di ferro assorbito utilizzando i relativi fattori della National Academy of Medicine (NAM).<sup>70</sup> Sono state inoltre determinate le percentuali di lattanti con assunzione marziale inferiore al fabbisogno medio stimato (EAR, *Estimated Average Requirement*) e di quelli con tasso di assorbimento al di sotto del requisito fisiologico. Secondo la statunitense NAM nel secondo semestre di vita il fisiologico fabbisogno giornaliero di ferro assorbito è pari a 0,69 mg (10% dell'EAR). I risultati dell'indagine inducono a una doverosa riflessione. Tra i bambini allattati al seno, il 42% del ferro assorbito calcolato proveniva da latte materno, il 47% da fonti alimentari di ferro non eme e l'11% da fonti di ferro eme. Nel gruppo dei lattanti con allattamento misto il 17% del ferro assorbito proveniva da latte materno, il 79% da fonti non eme e il 4% da fonti di eme. Nell'ambito dei lattanti che assumevano formula il 93% di ferro assorbito derivava da fonti non eme e 7% da quelle eme. Sebbene la biodisponibilità del ferro del latte umano sia elevata, l'assunzione complessiva è bassa. I risultati mostrano che l'assorbimento giornaliero di ferro risultava inferiore alla quantità raccomandata nel 54,3% dei bambini valutati. Per entrare nel dettaglio, è necessario ricordare le percentuali di bambini con assorbimento di ferro inferiore a quanto raccomandato: 19,5% di lattanti che assumevano esclusivamente formula, 95,8% di quelli esclusivamente alimentati al seno e 72,2% di bambini alimentati in modo misto. Nei bambini da 6 a 9 mesi allattati al seno l'assorbimento medio di ferro è stato di 0,27 mg/die, decisamente inferiore al fabbisogno fisiologico stimato (0,69 mg/die). Il ferro eme, quello più biodisponibile, era <12%.

Per i bambini alimentati al seno e per quelli con modalità mista la quantità mediana di ferro assorbito risultava essere rispettivamente il 96% e il 72% meno dei 0,69 mg/die necessari per raggiungere il fabbisogno fisiologico.

In accordo con l'*American Academy of Pediatrics*<sup>34</sup> e la *Dietary Guidelines Advisory Committee*,<sup>28</sup> i ricercatori hanno concluso che i bambini alimentati con latte formula supplementato (10-12 mg/L), ma non latte materno, sono sensibilmente meno esposti al rischio di sviluppare sideropenia e anemia sideropenica.

A fronte di quanto esposto, comunque, l'*expert panel* del Documento intersocietario SIPPS/FIMP/SIDOHAD/SINUPE ritiene elevato il tasso di supplementazione delle formule proposto dall'AAP (Tabella 1).

Secondo Greer in bambini allattati al seno di età compresa tra 4 e 12 mesi risulta necessaria una reale valutazione dello stato marziale con adeguati biomarcatori, in grado di differenziare la carenza di ferro dall'anemia sideropenica.<sup>73</sup> La determinazione della sola emoglobina (Hb) risulta inadeguata a fornire tali informazioni. Sarebbe opportuno integrarla con altri parametri discriminanti quali ferritina sierica, concentrazione di Hb nei reticolociti e recettori solubili della transferrina (sTfR). Il sTfR lega la transferrina carica di ferro alle superfici cellulari e la trasporta nelle cellule. In condizioni carenziali aumenta sia l'espressione del TfR sia quello plasmatico in quanto la cellula risponde al deficit di ferro circolante incrementando i recettori di superficie al fine di captare più molecole possibili (*up-regulation*). Il vantag-

gio della determinazione di sTfR è dato dal fatto che, a differenza della ferritina, una flogosi acuta non ne altera il valore.

Il metabolismo e l'assorbimento del ferro sono fra i più sofisticati del nostro organismo. Sono pertanto necessari ulteriori studi sulla loro regolazione nella prima infanzia che debbano includere non solo efficacia, ma anche effetti di integratori e supplementi. Senza tali informazioni, continueremo a porci la domanda per cui a tutt'oggi non c'è ancora una risposta definitiva: i bambini allattati al seno sono carenti di ferro?<sup>73</sup>

Considerando la necessità di 'personalizzare' l'alimentazione complementare in base a diverse varianti (tipologia di latte, stato marziale, rifiuto o predilezione verso specifici alimenti), l'*expert panel* del Documento SIPPS/FIMP/SIDOHAD/SINUPE non è in linea con le conclusioni della *position paper* ESPGHAN "Because the composition and health effects of breast milk differ from those of infant formula, on a theoretical basis it may seem sensible to give different recommendations on CF (complementary feeding) to breastfed versus formula-fed infants. Despite these theoretical considerations, devising and implementing separate recommendations for the introduction of solid foods for breast-fed infants and formula-fed infants may, however, present practical problems and cause confusion among caregivers". Le considerazioni 'theoretical' devono essere tradotte in interventi nutrizionali specifici e differenziati tra lattanti alimentati al seno e quelli che assumono latte formula, al fine di garantire un'alimentazione complementare 'su misura'. Non riteniamo pertanto che 'different recommendations' possano rappresentare 'practical problems and cause confusion among caregivers'. Se la valenza funzionale dell'allattamento al seno oltre il primo anno di vita è universalmente condivisa, non c'è accordo su quale sia il latte più idoneo a sostituire quello materno, in caso di sua indisponibilità. L'alternativa verte tra latte vaccino intero pastorizzato e il cosiddetto "latte di crescita" (*young-child formula*). Il rationale di tale formula si basa fondamentalmente su due parametri compositivi: tasso proteico sensibilmente inferiore a quello del latte vaccino intero e supplementazione con micronutrienti.

Le formule di crescita possono svolgere un ruolo nell'ottimizzare lo stato marziale e prevenirne la relativa carenza. Un recente trial randomizzato,<sup>74</sup> controllato in doppio cieco, condotto su bambini europei sani di età compresa tra 12 e 36 mesi ha valutato gli eventuali vantaggi di una formula di crescita (1,2 mg di ferro/100 mL; 1,7 µg di vitamina D/100 mL) rispetto all'assunzione latte vaccino non fortificato (0,02 mg di ferro/100 mL; assenza di vitamina D), somministrati per 20 settimane. Dopo l'intervento dietetico la probabilità di sviluppare sideropenia (OR 0,42; IC 95%: 0,18-0,95; p= 0,036) e deficit di vitamina D (OR 0,22; IC 95%: 0,01-0,51; p= 0,001) è stato inferiore nel gruppo che assumeva latte di crescita rispetto a quello del latte vaccino immodificato.

Chi scrive ritiene opportuno smarcarsi dal voler presidiare opposti fronti culturali: la promozione del latte di crescita o la demonizzazione del latte vaccino intero devono essere stemperate da un'attenta analisi delle abitudini alimentari del bambino. L'alternativa non può pertanto prescindere dalla valutazione complessiva da parte dei *caregivers* (genitori e pediatra)

della composizione quali-quantitativa dei vari pasti giornalieri del bambino, con particolare riguardo all'apporto proteico e marziale in questa stagione della vita tanto straordinaria quanto vulnerabile.

Il nostro Documento conclude: "Nei bambini di età compresa

fra 12 e 24 mesi che hanno la necessità di integrare in parte o *in toto* il latte materno e che non seguono una dieta equilibrata o che seguono ancora una dieta prevalentemente latte, si raccomanda la somministrazione di una formula di crescita, in alternativa al latte vaccino non modificato".

***Se si riuscisse a dare ad ognuno  
la giusta dose di nutrimento,  
avremmo trovato la strada per la salute.***  
Ippocrate

### Bibliografia

1. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child under-nutrition and survival. *Lancet*. 2008;371:417-40
2. Faldella G, Giorgi PL, Miniello VL, et al. La nutrizione del bambino sano. Il Pensiero Scientifico Editore; 2004
3. Bastian TW, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, et al. Iron Deficiency Impairs Developing Hippocampal Neuron Gene Expression, Energy Metabolism, and Dendrite Complexity. *Dev Neurosci* 2016;38:264-76
4. Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, et al. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr* 2013;9:27-45.
5. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615-24
6. O'Neill LAJ, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med*. 2016;213:15-23
7. Kor D, Birkl C, Ropele S, et al. The role of iron and myelin in orientation dependent R2\* of white matter. *NMR Biomed* 2019;32:e409
8. Burke RM, Leon JS, Parminder S, Suchdev PS. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients* 2014;6: 4093-114
9. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr* 2008;138:2534-6
10. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000;3:S511-33
11. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci* 2013;7:585
12. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979;3:79-83
13. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia, Edited by: de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 9789241596657. [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596657/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/)
14. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013;121:2607-2617
15. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12:e2020041
16. PAHO. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Washington, DC: Pan American Health Organization, World Health Organization, 2003. Section on breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:827-41
17. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29
18. Health Canada, Canadian Paediatric Society, Dietitians of Canada, Breastfeeding Committee for Canada. Nutrition for Healthy Term Infants: Recommendations from Six to 24 Months: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canada-food-guide/resources/infant-feeding/nutrition-healthy-term-infants-recommendations-birth-six-months/6-24-months.html>
19. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:119-32
20. Beaumont C, Delaby C. Recycling iron in normal and pathological states. *Semin Hematol* 2009;46:328-38
21. Galaris D, Aleandra Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Front Hum Neurosci* 2013;7:585
22. Haschke F. Editorial. *Ann Nestlé* 2010, 68:120-31
23. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1681-1687S
24. Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1575-80S
25. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency—A Literature-Based Review *Nutrients* 2020;12:1993
26. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta* 2015;451:88-96
27. Miniello VL, Diaferio L, Lassandro C, et al. The Importance of Being Eubiotic. *J Prob Health* 2017;5:12
28. United States Department of Agriculture. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. July, 2020. [https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-07/ScientificReport\\_of\\_the\\_2020DietaryGuidelinesAdvisoryCommittee\\_first-print.pdf](https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-07/ScientificReport_of_the_2020DietaryGuidelinesAdvisoryCommittee_first-print.pdf).
29. English LK, Obbagy JE, Wong YP, et al. Timing of introduction of complementary foods and beverages and growth, size, and body composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2019;109:935-955S
30. Dewey K, Harrison M. Feeding infants and children from birth to 24 months: summarizing existing guidance. The National Academies Collection. Washington (DC): National Institutes of Health; 2020
31. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:584-99.
32. Gahagan S, Delker E, Blanco E, et al. Randomized Controlled Trial of Iron-Fortified versus Low-Iron Infant Formula: Developmental Outcomes at 16 Years. *J Pediatr* 2019;212:124-30
33. Walter T, Pino P, Pizarro F, Lozoff B. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr* 1998;132:635-40

34. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010;126:1040-50
35. Agrawal S, Berggren KL, Marks E, et al. Impact of High Iron Intake on Cognition and Neurodegeneration in Humans and in Animal Models: A Systematic Review. *Nutr Rev* 2017; 5:456-70
36. Majumdar I, Paul P, Talib VH, et al. The Effect of Iron Therapy on the Growth of Iron-Replete and Iron-Deplete Children. *J Trop Pediatr* 2003;49:84-88
37. Hare DJ, Arora M, Jenkins NL, et al. Is early-life iron exposure critical in neurodegeneration? *Nature Reviews Neurology* 2015;11:536-44
38. Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002;132:3249-55
39. Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death Dis* 2020;11:88
40. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, et al. Oxidative Stress and Neurodegeneration: The Involvement of Iron. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med* 2018;31:715-735
41. Weinberg ED. The Lactobacillus anomaly: total iron abstinence. *Perspect Biol Med* 1997;40:578-83
42. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017;81:e00036
43. Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:577-89
44. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbiol* 2012;12:611-22
45. Jaeggi T, Kortman GAM, Moretti D, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015;64:731-42
46. Helmyati S, Rahayu ES, Kandarina BJ, et al. Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr Nutr Food Sci* 2020;16:220-27
47. Dostal A, Lacroix C, Bircher L, et al. Iron modulates butyrate production by a child gut. *mBio* 2015;6:e01453-15
48. Cristofori F, Dargenio V, Miniello VL, et al. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol* 2021;26(12):578386
49. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352:539-44
50. Rowland I, Gibson G, Heinken A. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018;57:1-24
51. Rizwan Ahmad AM, Ahmed W, Iqbal S, et al. Iron and prebiotic fortified flour improves the immune function of iron deficient women of childbearing age. *Pak J Pharm Sci* 2020;33:253-61
52. Christides T, Ganis JC, Sharp PA. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics. *Eur J Nutr* 2018;57: 669-78
53. Dabour N, Dyab N, Kheadr E. Iron fortification of reduced-fat bioyoghurt containing either short-or long-chain inulin. *Int J Dairy Technol* 2019;72:229-39
54. Ferus K, Drabinska N, Krupa-Kozak U, et al. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial to evaluate the effect of supplementation with prebiotic Synergy 1 on iron homeostasis in children and adolescents with celiac disease treated with a gluten-free diet. *Nutrients* 2018;10:1818
55. Ghibaudo F, Gerbino E, Copello GJ, et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019;180:193-201
56. Jeroense FM, Michel L, Zeder C, et al. Consumption of galacto-oligosaccharides increases iron absorption from ferrous fumarate: A stable iron isotope study in iron-depleted young women. *J Nutr* 2019;149:738-46
57. Paganini D, Uyoga MA, Kortman GA, et al. Maternal Human Milk Oligosaccharide Profile Modulates the Impact of an Intervention with Iron and Galacto-Oligosaccharides in Kenyan Infants. *Nutrients* 2019;11:2596
58. Weinborn V, Valenzuela C, Olivares M, et al. Prebiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. *Food Funct* 2017;8:1994-99
59. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016;146:2559-66
60. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:624-31
61. Kainonen E, Rautava S, Isolauri E. Immunological programming by breast milk creates an anti-inflammatory cytokine milieu in breast-fed infants compared to formula-fed infants. *Br J Nutr* 2013;109:1962-1970
62. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:649-58
63. Imdad A, Ehrlich JM, Catania J, et al. Effect of consumption of animal milk compared to infant formula for non-breastfed/mixed-fed infants 6-11 months of age: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11:e046370
64. Brazaca SGC, da Silva FC. Enhancers and inhibitors of iron availability in legumes. *Plant Foods Hum Nutr* 2003;58: 1-8
65. Grote V, Theurich M, Luque V, et al. Complementary Feeding, Infant Growth, and Obesity Risk: Timing, Composition, and Mode of Feeding. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2018;89:93-103
66. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016;8
67. Tang M. Protein Intake during the First Two Years of Life and Its Association with Growth and Risk of Overweight. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1742
68. Abrams SA, Hampton JC, Finn KL. A substantial proportion of 6- to 12-month-old infants have calculated daily absorbed iron below recommendations, especially those who are breastfed. *J Pediatr* 2021;231:36-42
69. Michaelsen KF, Grummer-Strawn L, Begin F. Emerging issues in complementary feeding: Global aspects. *Matern. Child Nutr* 2017;13
70. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC: National Academies Press; 2001
71. Centers for Disease Control and Prevention Breastfeeding among U.S. children born 2009-2016, CDC National Immunization Survey. (Updated December 31, 2019) [https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/nis\\_data/results.html](https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/nis_data/results.html).
72. Anater AS, Catellier DJ, Levine BA, et al. The Feeding Infants and Toddlers Study (FITS) 2016: study design and methods. *J Nutr* 2018;148:1516S-24
73. Greer FR. Are Breastfed Infants Iron Deficient? The Question That Won't Go Away. *J Pediatr* 2021;231:34-35
74. Akkermans MD, Eussen SR, van der Horst-Graat JM, et al. A micronutrient-fortified young-child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: A randomized, double-blind controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:391-399

Per contattare l'Autore **Vito Leonardo Miniello**: [vito.miniello@libero.it](mailto:vito.miniello@libero.it)

# Il triage telefonico: impetigine

**Venturelli L**  
Pediatra, Bergamo

## Riassunto

**L'impetigine è un'infezione di comune riscontro nei bambini che si manifesta con bolle rosse e pruriginose in diversi distretti corporei come volto, arti e area genitale.**

**L'elevata contagiosità dell'infezione fa sì che il pediatra debba intervenire tempestivamente, dando suggerimenti alla famiglia sulla gestione e sul monitoraggio della patologia, per evitare vere e proprie "epidemie" sia in ambito domestico, sia scolastico.**

## Abstract

*Impetigo is an infection commonly found in children which manifests itself with red itchy blisters in various parts of the body such as face, limbs and genital area.*

*The high contagiousness of the infection suggests a prompt pediatrician intervention, providing advices to the family regarding the disease management and follow up, to avoid the spread of this infection both at home and at school.*

## Parole chiave

trriage, impetigine, stafilococco, streptococco, infezione batterica

## Key words

trriage, impetigo, staphylococcus, streptococcus, bacterial infection

## Definizione

L'impetigine è un'infezione cutanea altamente contagiosa causata dallo stafilococco (circa il 70% dei casi) e dallo streptococco. È più comune nel periodo estivo, perché la cute è maggiormente esposta e vulnerabile e perché il clima caldo-umido favorisce la proliferazione batterica. La lesione elementare è costituita da una papula rossa di piccola taglia (inferiore a 1 cm di diametro), che può trasformarsi rapidamente in una vescicola a contenuto sieropurulento (forma bollosa), o andare incontro a essiccamento, con formazione di una caratteristica crosta giallastra (forma crostosa). Le croste si asportano facilmente e lasciano una superficie rossa, liscia, essudante; può essere presente linfadenite reattiva.

## Domande

### Informazioni di base

- Nome, età, sesso
- Malattie croniche
- Farmaci attuali, terapie recenti
- Da quanto tempo sono comparse le lesioni?
- Dove sono localizzate?
- Che aspetto hanno le lesioni? (Numero, dimensioni, forma, colore, presenza di crosta o di essudato)
- Vi sono strisce rosse o un'area di cute rossa e morbida al tatto attorno alle lesioni?
- La cute attorno alle lesioni è rossa, dolente, calda e tesa al tatto?

### Altri sintomi e segni associati

- Le urine sono di colore scuro?
- Il bambino ha febbre o mal di gola?

### Aspetto generale

- Il bambino appare in buone condizioni generali o sofferente e debilitato?

### Visita urgente se

- Sono presenti strisce rosse o un'area di cute rossa e morbida al tatto attorno alle lesioni (1)

- Il bambino presenta febbre alta e una marcata astenia (2)
- Le vesciche hanno un diametro superiore a 1 cm (3)
- Le urine del bambino sono di colore bruno (4)

## Visita in giornata su appuntamento se

- Si rende necessario fare diagnosi e valutare la necessità di una terapia antibiotica locale o generale (5)
- La cute nell'area delle lesioni, e in particolare attorno a un follicolo pilifero, è rossa, dolente, calda e tesa al tatto (6)
- I genitori sono preoccupati

## Trattamento domiciliare

Tali indicazioni sono utili nei casi di recidive a distanza, quando il genitore per telefono è certo della diagnosi per esperienza precedente e possiede a casa già farmaci o medicinali idonei.

- **Rimuovere le croste.** Se l'area è piccola,

si pone sulle croste una compressa bagnata con una soluzione a base di clorexidina (o con soluzione fisiologica, se la zona è vicina all'occhio, alle narici o alle labbra) e la si lascia per almeno 20 secondi; si ripete poi l'applicazione fino a che la crosta diventa morbida e tende a staccarsi. Se l'area è estesa, si immerge per alcuni minuti il bambino in acqua con sale oppure in cui sono state sciolte alcune compresse di permanganato di potassio, fino a che le croste non si sono ammorbidite, poi si cerca di staccare tutte le croste.

- **Applicare una pomata antibiotica** a base di acido fusidico o mupirocina (dai 2 mesi di età) o retapamulina (dai 9 mesi di età) sulla cute infetta e su quella sana circostante, in giusta quantità, 2 volte al giorno per 5-7 giorni o fino a completa guarigione, ricoprendo poi la cute con una garza sterile.
- **Per prevenire la diffusione per autoinoculazione (7)**, il bambino deve:
  1. evitare di toccare con le mani e grattare la cute infetta
  2. lavarsi spesso le mani con sapone
  3. tenere unghie corte e pulite
  4. cambiare frequentemente gli indumenti e, in modo particolare, la biancheria intima (che deve essere di cotone)
- **Per prevenire il contagio:**
  1. il bambino deve essere tenuto a casa da scuola e non deve frequentare gli amici fino a che una corretta terapia antibiotica non sia stata intrapresa da almeno 24 ore

2. gli altri membri della famiglia non devono usare l'asciugamano o il tovagliolo del bambino affetto
3. qualsiasi indumento venuto a contatto con l'impetigine deve essere lavato con candeggina
4. la persona che cura il bambino deve lavarsi accuratamente le mani dopo ogni medicazione o utilizzare guanti "usa e getta"

## Richiamare se

- La situazione è invariata o addirittura peggiorata dopo 48 ore di terapia antibiotica
- Le lesioni non sono guarite dopo una settimana
- Compaiono febbre e mal di gola **(8)**
- Compare un'eruzione caratterizzata da esantema micropapulare diffuso, più evidente al viso, al torace e all'inguine **(9)**
- Il bambino appare compromesso
- Altri membri della famiglia sviluppano impetigine

## Note e commenti

**(1)** Lo streptococco può diffondersi nel tessuto linfatico, dando origine a una **linfangite** (caratteristiche sono le strisce rosse attorno alla lesione), o nel tessuto connettivo sottocutaneo, provocando una **cellulite**, che si manifesta con un'area di cute rossa e soffice al tatto, dai bordi piuttosto indistinti.

**(2)** La cellulite streptococcica o altre infezioni profonde possono dare luogo a invasioni del torrente ematico con conseguente **sepsi**.

**(3)** Può trattarsi della sindrome della cute ustionata (**Staphylococcal Scalded Skin Syndrome**), sostenuta da uno stafilococco co-

agulasi-negativo infettato dal fago 55 o 71: produce una tossina "esfoliativa". La malattia si manifesta con eritrodermia, estese lesioni bollose localizzate dapprima al viso e poi al tronco e agli arti, febbre, agitazione, astenia, stato settico.

**(4)** Lo streptococco di gruppo A è responsabile di oltre l'80% delle nefriti post-infettive. La **glomerulonefrite acuta post-streptococcica** è caratterizzata da urine di colore bruno che compaiono da 4 giorni a 3 settimane dopo l'impetigine o la faringite streptococcica; sono indicativi per la diagnosi anche l'edema palpebrale o delle parti declivi.

**(5)** In caso di recidiva o di infezione in espansione con numerose lesioni, anche profonde, di contagio dei contatti, di età sotto l'anno, provvedere alla prescrizione di idonea terapia antibiotica sistemica, con antibiotici attivi sia contro lo streptococco sia contro lo stafilococco (flucloxacina, amoxicillina + acido clavulamico o cefalosporine di I - II - III generazione).

**(6)** Dalle lesioni dell'impetigine stafilococcica, i batteri possono diffondersi a un follicolo pilifero e dare origine a un **ascesso**.

**(7)** L'impetigine può diffondersi oltre la sua localizzazione iniziale a causa dell'**autoinoculazione**: il bambino tocca le lesioni e trasporta i batteri sotto le unghie in un'altra regione del corpo, dove, grattandosi o graffiandosi, dà origine a nuove lesioni.

**(8)** In molti bambini con l'impetigine, la localizzazione primitiva dello streptococco è il naso o il faringe, oppure queste aree vengono colonizzate in seguito all'impetigine stessa; in ogni caso si può sviluppare una **faringite streptococcica**.

**(9)** La **scarlattina** si manifesta, nella sua fase culminante, con un'eruzione cutanea uniforme, fittissima (soprattutto al tronco), in modo che la pelle risulta uniformemente arrossata; è sostenuta da ceppi di streptococco di gruppo A produttori di un'esotossina pirogenica; il punto di partenza è di solito l'orofaringe, ma può essere anche l'infezione cutanea.

## Bibliografia essenziale

- El Hachem M, Diociaiuti A. Impetigine. Visto in: <https://www.ospedalebambinogesu.it/impetigine-80142/>
- Recommendations for impetigo and Ecthyma: IDSA guidelines. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections (SSTI): 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America
- Schmitt BD. Pediatric Telephone Protocols. 16th Edition. Publisher: American Academy of Pediatrics (2018)
- SITIP: Consensus inter-societaria sulla terapia di impetigine, ascessi e cellulite, edizione 2019. Visto in [https://www.sitip.org/images/02.10\\_consensus\\_cute\\_e\\_tessuti\\_molli.pdf](https://www.sitip.org/images/02.10_consensus_cute_e_tessuti_molli.pdf)

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

# Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ  
AFFILIATA ALLA SIP



**LUCI OMBRE ABBAGLI**

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

*Evento Residenziale*

Hotel Royal Continental, Napoli